

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

На правах рукописи

РОКОТЯНСКАЯ Елена Аркадьевна

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ВЕДЕНИЯ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

ПАНОВА Ирина Александровна

доктор медицинских наук

ТАЛАЕВ Алексей Михайлович

Иваново – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Эпидемиология и классификация гипертензивных расстройств у беременных	22
1.2. Медико-биологические факторы риска развития преэклампсии	25
1.3. Патогенетические аспекты прогнозирования преэклампсии, дифференциальной диагностики различных гипертензивных расстройств у беременных на современном этапе	30
1.4. Особенности эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса при гипертензивных расстройствах различного генеза в период беременности	49
1.5. Роль иммунной системы в патогенезе гипертензивных расстройств при беременности	56
1.6. Патоморфологические аспекты патогенеза гипертензивных расстройств при беременности	74
1.7. Современные подходы к антигипертензивной терапии и выбору тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств	78
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	89
2.1. Организация и объем исследований	89
2.2. Методы исследования	92
2.3. Статистическая обработка данных	100
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	103
3.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин	103

3.2.	Характеристика течения беременности в группах наблюдений	120
3.3.	Особенности течения существовавшей ранее артериальной гипертензии и преэклампсии у обследованных женщин	128
3.4.	Характеристика исходов беременности и состояния детей при рождении у обследованных женщин	148
3.5.	Характеристика перинатальной патологии и исходы для живорожденных детей обследованных женщин	162
Глава 4.	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	172
4.1.	Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности	172
4.2.	Особенности эластических свойств артерий у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза	187
4.3.	Особенности вегетативной регуляции сосудистого тонуса у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза	190
4.4.	Характеристика экспрессии молекул адгезии лейкоцитами периферической венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности	199
4.5.	Характеристика параметров хемотаксиса лейкоцитов периферической крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза	208
4.6.	Патоморфологические и иммуногистохимические особенности плацент при гипертензивных расстройствах различного генеза	222
Глава 5.	ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДБОРА СХЕМЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ	246

5.1. Особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и иммунологических показателей в венозной крови при различных схемах антигипертензивной терапии у беременных женщин	246
5.2. Влияние антигипертензивной терапии на эластические свойства артериальных сосудов, вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, экспрессию молекул адгезии лейкоцитами и параметры хемотаксиса лейкоцитов периферической венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза	254
5.3. Особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артерий, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и иммунологических показателей в венозной крови при различной тактике ведения беременных женщин с преэклампсией	268
Глава 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА	274
6.1. Прогнозирование преэклампсии у беременных женщин, начиная с первого триместра беременности	274
6.2. Прогнозирование присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией, начиная с первого триместра беременности	282
6.3. Дифференциально-диагностические критерии различных гипертензивных расстройств при беременности	293
6.4. Прогностические критерии выбора персонифицированной терапии при различных видах гипертензивных расстройств у беременных.	309

6.5. Прогностические критерии выбора персонифицированной тактики ведения беременных женщин с ранней тяжелой преэклампсией	329
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	337
ВЫВОДЫ	418
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	423
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	426
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	427

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема артериальной гипертензии (АГ) среди значимых осложнений беременности не теряет своей актуальности, привлекая пристальное внимание акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, клинических фармакологов и других специалистов. Гипертензивные расстройства у беременных разнообразны, включают несколько нозологических форм: хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гипертензия, вызванная беременностью – гестационная АГ, преэклампсия (ПЭ) и присоединившаяся ПЭ у женщин с ХАГ [39]. В последние годы широко распространены хронические формы гипертензивных расстройств у беременных, что связано с повышением среднего возраста рожаящих женщин, имеющих отягощенный соматический анамнез. Так, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в структуре заболеваемости беременных, осложнившей роды и послеродовой период, 5,78% случаев (к числу закончивших беременность) связаны с ранее существовавшей АГ [111, 277, 337].

ПЭ по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, в Российской Федерации распространенность ПЭ средней тяжести за последний год составила 1,91% случаев, тяжелой ПЭ – 0,34%, эклампсии – 0,04% [111]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивный синдром встречается у 4–8% беременных, при этом тяжелая ПЭ диагностируется приблизительно у 5 из 1 000, а эклампсия – у 5 из 10 000 беременных [545, 548]. Несмотря на многочисленные научные и клинические исследования в области патогенеза, клинических и лабораторных проявлений, новых методов диагностики и лечения, тактики ведения беременных с гипертензивными расстройствами, ежегодно в мире от ПЭ и эклампсии погибает 50 000 женщин [545, 548]. Причинами стабильно высокого уровня смертности от ПЭ являются увеличение доли гипертензивных нарушений в общей популяции, снижение абсолютных противопоказаний к беременно-

сти, большая распространенность тяжелой экстрагенитальной патологии среди женщин репродуктивного возраста, повышение среднего возраста беременных, отсутствие патогенетической терапии ПЭ, наличие имитаторов тяжелой ПЭ [134, 158, 161].

Актуальность проблемы гипертензивных расстройств обусловлена также нарушением здоровья в последующей жизни у женщин, перенесших ПЭ: у них увеличивается риск развития заболеваний почек, сердечно-сосудистой патологии, гипертонической болезни (ГБ), избыточной массы тела, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, а их дети чаще страдают гормональными, метаболическими, гипоксическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [182, 240]. Существует обоснованное мнение, что правильно подобранная и своевременно назначенная антигипертензивная терапия при АГ во время беременности способствует снижению повышенного риска сердечно-сосудистой и церебральной патологии в последующие годы жизни женщины [169].

АГ является многофакторной патологией, в реализации которой участвуют молекулярно-генетические предикторы и факторы внешней среды. Известно, что генами, ассоциированными с гипертензивными расстройствами, являются полиморфизмы генов системы гемостаза, детоксикации, регулирующие функцию эндотелия, контролирующие тонус сосудистой стенки и др. [37, 53, 128]. Одним из механизмов патогенеза АГ во время беременности является увеличение жесткости сосудистой стенки, изменение вегетативной регуляции сосудистого тонуса, оценить которые можно при помощи определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и кардиоинтервалографии [106, 149]. Проблема влияния указанных параметров на развитие гипертензивных расстройств различного генеза далека от своего окончательного решения, нет данных об особенностях эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции при ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, не в полной мере оценено влияние на них антигипертензивной терапии, ее эффективность. Ранее проведенные исследования механизмов развития ПЭ показали, что в основе различных гипертензивных расстройств при беременности лежит нарушение процессов в иммунной

системе и эндотелиальная дисфункция [56, 81, 119, 164]. Эндотелиальная дисфункция является одним из компонентов синдрома системной воспалительной реакции, заключающейся в нарушении функциональной активности лейкоцитарных клеток периферической крови, усилении экспрессии молекул адгезии, увеличении миграционной активности иммунных клеток, изменении основных параметров хемотаксиса [345]. Предполагается, что при различных видах гипертензивных расстройств экспрессия молекул клеточной адгезии лейкоцитов, участвующих на этапе трансэндотелиальной миграции, имеет свои особенности, что требует пристального изучения. Интерес представляет и тот факт, что, по немногочисленным данным, возможно существование взаимосвязи субклинического воспаления и повышенной жесткости стенок сосудов при АГ, в том числе у беременных [352]. Однако на настоящий момент окончательного решения данной проблемы нет. Остаются нераскрытыми аспекты влияния антигипертензивной терапии на звенья патогенеза различных гипертензивных нарушений у беременных и вопросы прогнозирования эффективности лечения данных осложнений гестационного процесса, что требует всестороннего изучения.

На наш взгляд, особый интерес представляет разработка и научное обоснование персонафицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами, включающая систему прогнозирования развития ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, походы к дифференциальной диагностике и персонафицированной антигипертензивной терапии с обоснованным выбором тактики ведения данной категории пациенток, что позволит оптимизировать проведение профилактических и лечебных мероприятий и улучшит материнские и перинатальные исходы.

Степень разработанности темы

Существующая система прогнозирования развития преэклампсии во время беременности несовершенна, не всегда при наличии у женщины известных факторов риска формируется это осложнение гестации, однако возможно его разви-

тие даже при отсутствии значимых предикторов [18, 477]. Известен целый ряд потенциальных лабораторных и инструментальных показателей, которые самостоятельно или в сочетании могут быть использованы в качестве прогностических маркеров преэклампсии [85, 183], однако прогностическая ценность предлагаемых тестов варьирует достаточно широко, при их проведении не учитывается наличие у беременной ранее существовавшей артериальной гипертензии. Мультифакториальность преэклампсии обуславливает несовершенство существующей системы прогнозирования и профилактики данного осложнения беременности [63, 498]. В доступной литературе отсутствуют сведения о прогнозировании преэклампсии, основанной на определении клинических и лабораторных маркеров, у пациенток с ранее существовавшей артериальной гипертензией.

На сегодняшний день известны полиморфизмы генов системы гемостаза и генов, участвующих в регуляции артериального давления; выявлены ассоциации между сочетанным присутствием в генотипе женщины ряда полиморфных вариантов и гипертензивными расстройствами при беременности [37, 53, 128]. Результаты различных авторов неоднозначны, не во всех работах учтено наличие у беременной хронической артериальной гипертензии, генез гипертензивного нарушения, не в полной мере проанализирована зависимость эффективности антигипертензивной терапии от особенностей генотипа, что требует дальнейшего глубокого изучения.

В последнее время часто встречается атипичная клиническая симптоматика, наличие «имитаторов» преэклампсии, что затрудняет дифференциальную диагностику гипертензивных расстройств во время беременности, препятствует своевременной и правильной постановке диагноза [134]. Неверный диагноз, недооценка тяжести состояния или, наоборот, гипердиагностика влекут за собой ошибочную тактику ведения, неоправданное досрочное родоразрешение либо пролонгирование беременности, приводящее к ухудшению состояния матери, увеличению числа преждевременных родов, ухудшению материнских и перинатальных исходов [84, 194]. Имеются данные о применении дополнительных диагностических методов для определения нозологической формы гипертензивных

расстройств у беременных, но отсутствуют дифференциально-диагностические иммунологические критерии присоединения преэклампсии у пациенток с хронической артериальной гипертензией.

Персонализированный подход к выбору антигипертензивной терапии имеет большое значение, поскольку основными задачами лечения являются предотвращение тяжелой гипертензии и грозных осложнений данного состояния, пролонгирование беременности с максимальной безопасностью для плода, а также снижение отдаленного риска развития заболеваний, ассоциированных с перенесенной во время гестации преэклампсии [15, 44]. Практически отсутствуют сведения о том, от чего зависит эффективность антигипертензивной терапии, выбор тактики ведения при различных гипертензивных расстройствах у беременных. Влияние антигипертензивной терапии на жесткость сосудистой стенки, вегетативную регуляцию тонуса сосудов, иммунологические параметры при артериальной гипертензии различного генеза у беременных не оценивалось.

В настоящий момент существуют разрозненные подходы к ведению беременных с различными гипертензивными расстройствами; отсутствует единая научно обоснованная система, включающая прогнозирование преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; дифференциально-диагностический алгоритм определения генеза артериальной гипертензии и степени тяжести преэклампсии; персонализированный выбор схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения данной категории пациенток.

Цель научного исследования – разработка и обоснование персонализированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза для улучшения исходов у матери и плода.

Задачи научного исследования

1. Определить клинико-anamnestические факторы риска развития преэклампсии, оценить ее влияние на течение беременности и перинатальные исходы.

2. Изучить патогенетические механизмы развития гипертензивных расстройств различного генеза (хронической артериальной гипертензии, преэклампсии, преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии) у беременных на основании исследования полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, эластических свойств артериальных сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса, экспрессии молекул клеточной адгезии и параметров хемотаксиса лейкоцитами периферической крови.
3. Оценить динамику состояния эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса, экспрессии молекул адгезии и параметров хемотаксиса лейкоцитов периферической венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза под влиянием антигипертензивной терапии.
4. Выявить особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артерий, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и миграционного потенциала лейкоцитов в венозной крови в зависимости от эффекта от проводимой терапии и тактики ведения беременных с преэклампсией.
5. Определить прогностические, дифференциально-диагностические критерии различных форм артериальной гипертензии у беременных, разработать математические модели для прогнозирования, дифференциальной диагностики, оценки эффективности антигипертензивной терапии и выбора тактики ведения данной категории пациенток.
6. Выявить патоморфологические особенности плацент, иммуногистохимические маркеры нарушений гемостаза и компенсаторного резерва в плацентах женщин при различных видах гипертензивных расстройств.
7. Разработать программу персонализированного ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза и оценить ее эффективность.

Научная новизна исследования

Впервые с использованием технологии искусственного интеллекта – нейронной сети – определена прогностическая значимость клиничко-анамнестических факторов в развитии преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией («Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», свидетельство о государственной регистрации № 2019613074). Выявлен комплекс наиболее значимых преморбидных факторов в прогнозировании преэклампсии («Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», свидетельство о государственной регистрации № 2019613074).

Определен ряд молекулярно-генетических предикторов гипертензивных нарушений у женщин. Установлено, что сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A ассоциируется с высоким риском развития хронической артериальной гипертензии; аллелей *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C, а также совокупности аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894G/T – с преэклампсией; наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в сочетании является фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что гипертензивные расстройства у беременных ассоциируются с воспалительной реакцией, сочетающейся с повышением содержания в периферической крови MCP-1 и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию, с нарушением регуляции, ограничивающей развитие воспаления действием регуляторных Т-лимфоцитов, а при наличии преэклампсии дополнительно усугубляющейся повышенной продукцией RANTES.

Показано, что при всех видах гипертензивных расстройств у беременных повышена жесткость артерий мышечного и эластического типов, наиболее выраженная при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся пре-

эклампсией. При наличии у женщины ранее существовавшей артериальной гипертензии, независимо от наличия преэклампсии, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса доминирует активность симпатического отдела, а при преэклампсии – парасимпатического отдела ВНС.

Впервые выявлена взаимосвязь между параметрами трансмиграционной активности моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и эластическими свойствами сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов, зависящая от генеза гипертензивных расстройств. Изменения эластичности сосудистой стенки при ранее существовавшей артериальной гипертензии связаны с параметрами адгезии и рецепции хемокинов лимфоцитами и нейтрофилами, а при гипертензии, специфичной для беременности, – с адгезивными свойствами нейтрофилов и продукцией провоспалительных цитокинов IL-8 и RANTES.

Определена роль плацентарного антикоагуляционного белка аннексина V и иммуногистохимического маркера компенсаторного резерва плаценты эритропоэтина в морфогенезе нарушений микроциркуляции в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами. Показано, что снижение экспрессии аннексина V при преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, и эритропоэтина при тяжелой преэклампсии сопровождается нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и приводит к развитию суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Увеличение индекса экспрессии аннексина V при хронической артериальной гипертензии и эритропоэтина при умеренной преэклампсии в сочетании с повышением компенсаторного потенциала плацент ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности в стадии компенсации и обеспечивает более благоприятный исход беременности для матери и плода.

Впервые определены диагностические критерии преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией: относительное содержание в периферической крови CD49b+ нейтрофилов (патент № 2561060) и CD11b+ лимфоцитов (патент № 2652447); и преэклампсии тяжелой степени –

содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови (патент № 2587781) и индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте (патент № 2682251).

Впервые установлено влияние антигипертензивной терапии на эластичность сосудистой стенки артерий мышечного типа, активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, иммунологические параметры: при всех видах гипертензивных расстройств снижаются жесткость сосудистой стенки и адгезивные свойства моноцитов; при хронической артериальной гипертензии и умеренной преэклампсии достигается вегетативное равновесие и снижается миграционная активность нейтрофилов.

Впервые показано, что выбор схемы антигипертензивной терапии при различных гипертензивных расстройствах у беременных зависит от особенностей генотипа, эластических свойств артерий, активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, относительного содержания CD49b+ лимфоцитов, CCR2+ моноцитов в венозной крови, уровня IL-8 в сыворотке крови.

Впервые определено, что исходно повышенная жесткость сосудистой стенки артерий эластического типа, выраженная симпатикотония и максимальное усиленные исходные адгезивные свойства нейтрофилов и их рецепция MCP-1 являются прогностическими критериями отсутствия эффекта от лечения преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Впервые установлены прогностические критерии эффективности лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией: относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в венозной крови и уровень среднего артериального давления, определенные при поступлении в стационар.

Впервые разработана программа ведения беременных, включающая этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритм дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; персонафицированного выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройствах различного генеза:

- установлена роль молекулярно-генетических факторов в развитии артериальной гипертензии при беременности;

- выявлена ассоциация внутрисосудистой воспалительной реакции с повышением содержания в периферической крови MCP-1и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию;

- установлены особенности местных и системных механизмов регуляции сосудистого тонуса при различных гипертензивных расстройствах у беременных.

Акушерско-гинекологической практике предложены:

- новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе у беременных с хронической артериальной гипертензией (свидетельства о государственной регистрации на программы для ЭВМ № 2018612460 от 16.02.2018 «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» и № 2019613074 от 6.03.2019 «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин»);

- новые способы диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией, тяжелой преэклампсии (патенты на изобретения № 2561060 от 27.07.2015 «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией», № 2652447

от 26.04.2018 «Способ диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией», № 2587781 от 27.05.2016 «Способ диагностики тяжелой преэклампсии» и № 2682251 от 18.03.2019 «Способ морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии»);

– прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, основанные на определении у них при поступлении в стационар уровня среднего артериального давления и относительного содержания ССR2+ нейтрофилов в венозной крови («Способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести», заявка на изобретение № 2019117007 от 31.05.2019).

Предложены дополнительные клинические и лабораторные критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Разработана программа персонализированного ведения беременных пациенток, состоящая из этапов прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств.

Положения, выносимые на защиту

Наличие в генотипе беременных женщин негативных полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в сочетании с медико-биологическими детерминантами фенотипа определяет повышенный риск развития у них гипертензивных расстройств.

Гипертензивные расстройства при беременности определяются взаимодействием молекулярно-генетических факторов, местных и системных механизмов регуляции сосудистого тонуса, процессов трансмиграции клеток врожден-

ного и адативного иммунитета, которые сочетаются с острыми и хроническими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, зависят от вида артериальной гипертензии, изменяются под влиянием антигипертензивной терапии и определяют дифференциально-диагностический алгоритм.

Эффективность дифференцированных лечебных мероприятий при различных гипертензивных расстройствах зависит от особенностей генотипа женщины, исходной активности локальной и системной регуляции тонуса сосудов, иммунологического фона и миграционной активности клеток иммунной системы.

Разработанная патогенетически обоснованная персонифицированная программа ведения беременных, включающая прогнозирование развития преэклампсии, модели дифференциальной диагностики, прогноза эффективности лечения и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данному контингенту.

Внедрение результатов в практику

Разработанные «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», способы прогнозирования развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, способы дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных, способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии прошли предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Программы для ЭВМ «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» и «Автоматизированная программа для прогнозирова-

ния развития преэклампсии у беременных женщин» внедрены в практическую работу врачей акушеров-гинекологов в женских консультациях № 1, № 3 города Иваново.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; представлены в учебном пособии для ординаторов и врачей «Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики гипертензивных расстройств во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (Иваново, 2017).

Степень достоверности полученных результатов

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

Личное участие автора

Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования. Планирование работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, доцентом И. А. Пановой. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их клиническое обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного согласия для каждой пациентки. Лично авто-

ром проведен анализ медицинской документации (индивидуальная карта и диспансерная книжка беременной, история родов, история развития новорожденного). Осуществлены забор биологического материала (плазма крови и плацента). Автор лично осуществлял ведение пациенток, отобранных в группы, в условиях отделения патологии беременных в качестве лечащего врача и в условиях палаты интенсивной терапии в качестве ответственного дежурного врача в вечерне-ночное время; назначение антигипертензивной терапии, выбор тактики ведения, родоразрешение путем кесарева сечения по показаниям. Выполнен анализ современной научной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на XIV, XV, XVI, XVIII и XIX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013, 2014, 2015, 2017, 2018); Российском научном форуме на Урале с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины» (Екатеринбург, 2014); VII Всероссийской научно-практической конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Ростов-на-Дону, 2015); 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016); Калининградском научном форуме (Калининград, 2016); Второй и Третьей междисциплинарных научно-практических конференциях «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2016, 2017); Международном Российско-Узбекском симпозиуме «Актуальные проблемы иммунологии репродукции» (Иваново, 2017); XVI Всероссийском научном форуме с международным участием им. В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017); IV Национальном конгрессе

«Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017); XI Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика А. М. Чернухи, «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2017); III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017); межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста» (Иваново, 2017); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2017); XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018); Межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы контроля качества и безопасности медицинской деятельности» (Иваново, 2019); Первом национальном конгрессе с международным участием ЛАБРИН (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, из них 27 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 484 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 550 источников, в том числе 197 отечественных и 353 иностранных. Работа иллюстрирована 60 таблицами, 65 рисунками и 5 схемами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и классификация гипертензивных расстройств у беременных

Гипертензивные расстройства у беременных занимают особое место среди актуальных проблем современной медицины. Вследствие высокого риска развития осложнений, широкой распространенности в масштабе популяции она перестала быть только медицинской и стала общенациональной. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром встречается у 4–8% беременных, при этом тяжелая ПЭ диагностируется приблизительно у 5 из 1 000, а эклампсия – у 5 из 10 000 беременных [545, 548]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2017 г., в структуре заболеваемости беременных, осложнившей роды и послеродовой период: частота существовавшей ранее гипертензии составила 5,78% случаев (к числу закончивших беременность), ПЭ средней тяжести – 1,91%, тяжелая ПЭ – 0,34%, эклампсия – 0,04% [111].

Окончательных и однозначных цифр по частоте встречаемости гипертензивных расстройств у беременных нет. Вероятно, это обусловлено отсутствием полноценной и исчерпывающей классификации у них гипертензивных состояний, различием в интерпретации полученных клинических и лабораторных данных и зачастую гипердиагностикой данных осложнений. Понятие «артериальная гипертензия у беременных» является неоднородным и объединяет различные клинико-патогенетические формы [383].

Существует более 100 классификаций гипертензивных состояний при беременности. В соответствии с приказом Минздрава России от 27.05.1997 № 170 с изменениями от 12.01.1998, для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания используется классификация, предложенная в Международной статистической квалификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) 10-го пересмотра, которая выделяет следующие нозологические формы гипертензивных расстройств у беременных:

- O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период;
- O11 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией;
- O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии;
- O13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии;
- O14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией;
- O15 Эклампсия;
- O16 Гипертензия у матери неуточненная.

Также используется клиническая классификация гипертензивных расстройств у беременных, представленная в рекомендациях от 2016 года [39]:

- преэклампсия и эклампсия;
- преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии;
- гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия;
- хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности):
 - гипертоническая болезнь;
 - вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

Существует классификация ПЭ в зависимости от срока ее возникновения:

- ранняя ПЭ с манифестацией до 34-х недель;
- поздняя ПЭ, с началом после 34-х недель, во время родов или в послеродовом периоде [293, 334, 367].

Выделение двух фенотипических типов ПЭ по сроку возникновения является обоснованным с точки зрения различных звеньев патогенеза, клинической картины, тяжести течения, перинатальных исходов, возможности профилактиче-

ских и лечебных воздействий, вероятности пролонгирования беременности либо выбора активной тактики ведения [61].

В последнее время отмечено увеличение распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм. Как в отечественной [47, 84], так и в зарубежной литературе имеется крайне скудная и противоречивая информация о частоте встречаемости первичных (ГБ) и вторичных гипертензий у беременных – от 1 до 40% [277, 300, 337, 338]. 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 [84, 115]. ПЭ на фоне ХАГ почти в 22% случаев приводит к неблагоприятному исходу беременности, а гестационная АГ в 55% случаев переходит в ПЭ [181]. Цифры статистики гестационной гипертензии неоднозначны: в современной российской литературе – от 1,5 до 23,2%; в зарубежной – от 8 до 17,4%, причем распространенность АГ в период беременности за последние 10–15 лет выросла почти на треть, что может быть связано с повышением среднего возраста беременных [47, 300, 323, 337]. ПЭ сохраняет за собой ведущее место в России и мире среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Так, доля гипертензивного синдрома в структуре материнской смертности в 2014 г. составила 15,1%, в 2015 г. снизилась до 10,1% [92, 161, 192, 277]. В Европе частота данного осложнения беременности составляет 6–8%, в развивающихся странах – 12–18%, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, – 3–7% [10, 143, 405]. Частота встречаемости ПЭ зависит от экономического состояния страны – в развивающихся государствах она выше в несколько раз [107]. Ежегодно в мире фиксируется около 8 млн случаев ПЭ, уносящей тысячи материнских жизней [97, 158].

Ранняя ПЭ встречается в 5–20% от всех случаев ПЭ; протекает наиболее тяжело, сопровождается тяжелой гипертензией и протеинурией у матери, выраженным внутриутробным страданием плода, завершается, как правило, индуцированными преждевременными родами и рождением недоношенного ребенка

либо перинатальными потерями [93]. Частота развития поздней ПЭ достаточно высока – более 80% от всех случаев ПЭ, она протекает более благоприятно, чем ранняя, тем не менее является основной причиной поздних преждевременных родов и материнской заболеваемости и смертности [182]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных на большом количестве пациенток, соотношение ранней и поздней ПЭ составляет 15 : 1 – 11 : 1; имеется корреляция поздней ПЭ с повышенной массой тела у матери, с величиной прибавки массы тела за период беременности, в то же время для ранней ПЭ такой взаимосвязи выявлено не было [390].

Актуальность проблемы ПЭ обусловлена также и последствиями этого заболевания. Пациентки, перенесшие ПЭ при беременности, в последующей жизни часто страдают патологией почек, ГБ [240], ожирением, СД [457], ишемической болезнью сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у них увеличивается риск развития атеросклероза [392]. ПЭ является причиной преждевременных родов примерно в 15% случаев, что ухудшает показатели здоровья новорожденных при данном осложнении беременности. На первом году жизни у таких детей вероятно развитие нарушений физического развития, повышенная инфекционная заболеваемость, в дальнейшем они чаще страдают гормональными, метаболическими, гипоксическими и сердечно-сосудистыми расстройствами [143, 182].

1.2. Медико-биологические факторы риска развития преэклампсии

Риск развития ПЭ имеется практически у каждой беременной, но вероятность его реализации связана с сочетанием ряда факторов у конкретной пациентки. В то же время существует мнение, что при наличии определенных факторов риска не всегда развивается ПЭ, и наоборот, есть вероятность формирования этого осложнения беременности даже при отсутствии предикторов, что затрудняет прогнозирование и профилактику ПЭ [18, 477]. В научной литературе описаны такие факторы риска развития ПЭ у беременных, определяемые при взятии

на учет, как: возраст старше 31 года (OR = 3,2; 95% CI 2,2–4,8); отсутствие родов в анамнезе (OR = 2,9; 95% CI 1,3–6,6); перерыв между родами более 10 лет (в среднем OR возрастает на 1,23 каждый год временного интервала между родами); наличие ПЭ в анамнезе у матери (OR = 2,9; 95% CI 1,7–4,9); гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях (OR = 7,2; 95% CI 5,9–8,8); повышенный индекс массы тела (ИМТ) (более 25 кг/м²) (OR = 1,6; 95% CI 1,3–1,9) [76, 261]. Среди предикторов ПЭ многие исследователи также выделяют: многоплодие, инсулинзависимый СД, заболевания почек, неправильное питание, тромбофилии в анамнезе (OR = 9,7; 95% CI 4,3–22), аутоиммунные заболевания (OR = 6,9; 95% CI 4,3–42), антифосфолипидный синдром, отслойка плаценты и перинатальные потери в анамнезе, диастолическое АД при взятии на учет выше 80 мм рт. ст., патологическая прибавка массы тела во время беременности [75, 152, 158]. Согласно данным разных исследователей, возраст женщины старше 40 лет удваивает риск развития ПЭ при беременности, независимо от паритета родов [163, 458]. Мнения относительно влияния юного возраста на развитие данного осложнения гестации расходятся: одни ученые считают, что возраст беременной моложе 18 лет является фактором риска ПЭ, по другим сведениям, – не влияет на величину риска [19, 163].

Выделяют различные медико-биологические факторы риска развития ранней и поздней ПЭ [61, 182]. По данным ряда исследователей, на формирование ранней ПЭ влияет семейный анамнез (риск повышается в 2,9 раза); на манифестацию поздней оказывают влияние СД (в 3,56 раза), многоплодие (в 2,93 раза), повышенное АД при постановке на учет (в 1,38 раза), повышенный ИМТ (2,47 раза), возраст матери старше 40 лет (в 1,96 раза), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (в 3,84 раза) [182].

В мире проводятся различные многоцентровые исследования, которые позволили выделить предикторы развития тяжелой ПЭ и эклампсии, что особенно важно для предотвращения материнских потерь. Их можно ранжировать следующим образом: антифосфолипидный синдром – OR = 9,7 (95% CI 4,3–21,7); заболевания почек – OR = 7,8 (95% CI 2,2–28,2); ПЭ во время предыдущей беременно-

сти – OR = 7,2 (95% CI 5,8–8,8); первая беременность – OR = 5,4 (95% CI 2,8–10,3); ХАГ – OR = 3,8 (95% CI 3,4–4,3); СД – OR = 3,6 (95% CI 2,5–5,0); многоплодие – OR = 5,4 (95% CI 2,8–10,3); семейная наследственность (заболевания сердца и сосудов, инсульт у родственников первой степени родства) – OR = 3,2 (95% CI 1,4–7,7); метаболический синдром – OR = 2,5 (95% CI 1,7–3,7); ПЭ у родственников первой степени родства (мать, сестры) – OR = 2,3–2,6 (95% CI 1,8–3,6); возраст старше 40 и моложе 18 лет – OR = 1,96 (95% CI 1,3–2,8) [157, 459]. В результате применения дискриминантного анализа отечественными учеными были установлены наиболее значимые факторы риска развития тяжелых форм ПЭ и эклампсии: перенесенный до беременности острый метроэндометрит, ХАГ и СД у родственников первой линии родства по материнской и у ближайших родственников по отцовской линии, ранее существовавшая АГ, а также наличие заболеваний сосудов и почек у беременной [18]. Были определены стандартизированные коэффициенты факторов риска и предложена модель, позволяющая в 93% случаев прогнозировать развитие тяжелой ПЭ у беременных [18].

Патология почек – серьезный фактор риска ПЭ, в том числе и тяжелой, до 80% первобеременных с ПЭ страдают заболеваниями почек, подтвержденными результатами биопсии [133]. В отечественных исследованиях патологические изменения в почках были обнаружены в 41% нефробиоптатов беременных с ПЭ. У 4 из 60 женщин с трансплантированной почкой развилась умеренная ПЭ.

Ожирение рассматривается в качестве независимого и значимого фактора риска возникновения АГ и тяжелой ПЭ у беременных, увеличивая его в 3 раза. Отмечена прямая связь между повышенной массой тела и частотой ПЭ [1, 108, 133]. Метаболический синдром, существовавший до беременности, проявляющийся увеличением АД, ИМТ, инсулинорезистентностью, изменением спектра липидов крови, по данным ряда авторов, является предрасполагающим фактором для развития ПЭ во время гестации [186, 295]. Установлено, что частота развития ПЭ при СД зависит от исходного уровня глюкозы в крови: при концентрации 5–6 ммоль/л она составляет 12,7%; 11–12 ммоль/л – 55,6% [133].

Нарушения функции щитовидной железы (первичный гипотиреоз и тиреотоксикоз) также могут увеличивать риск возникновения ПЭ при беременности [22]. Кроме того, в последние годы отмечается рост числа женщин группы высокого риска развития ПЭ после экстракорпорального оплодотворения, особенно при донации половых клеток, после гиперстимуляции яичников [157]. После инсеминации донорской спермой повышается частота возникновения ПЭ при беременности [525].

Большой интерес исследователей вызывает роль «опасного» отца – мужского фактора в развитии ПЭ [133, 276]. ПЭ считают болезнью первой беременности или даже проблемой «первоотцовства». Одним из отцовских факторов является экспозиция спермы, поскольку контакт с отцовскими антигенами может быть защитой против данного осложнения гестации [119, 133]. Имеются данные, что продолжительная половая жизнь без барьерной контрацепции до зачатия снижает заболеваемость ПЭ [19]. По этой гипотезе, ПЭ является результатом иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода, имеющим отцовский генез. В пользу данной теории свидетельствуют следующие факторы риска развития ПЭ: смена партнера перед наступлением настоящей беременности; короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера); инсеминация, ЭКО донорской спермой или донация яйцеклетки, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов; применение барьерных методов контрацепции вплоть до наступления беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера); развитие тяжелой ПЭ, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера, в анамнезе. В случае беременности после переноса донорской яйцеклетки, когда плод полностью аллогенен, но есть экспозиция семени мужа, риск развития ПЭ высок – 16%; при инсеминации спермой донора плод полуаллогенен, но нет предварительной семинальной экспозиции, риск данного осложнения также высок – 18,2%; максимален он при переносе женщине эмбриона и отсутствии экспозиции с семенем мужа – 33% [133]. По данным исследований, проводимых ранее в нашем институте, по уровню содержания белков альфа-2-

микрोगлобулина фертильности и бета-глобулина семенной плазмы эякулята мужа можно спрогнозировать развитие ПЭ у беременной [56, 119]. Приведенные выше факторы позволяют выделить женщин группы высокого риска формирования ПЭ с ранних сроков беременности [133, 157].

В научной литературе встречается немного работ, посвященных изучению факторов риска присоединения ПЭ у беременных с ХАГ. Имеются отдельные сведения о таких предикторах, как ожирение (индекс Кетле ≥ 25 кг/м²), наследственность, отягощенная по АГ и ранним сердечно-сосудистым угрожающим жизни заболеваниям, курение до беременности [115]. Хотя в литературе имеются также данные о снижении риска развития ПЭ у курящих женщин [361, 368, 381]. Авторы пока не могут до конца объяснить механизм данного процесса. Возможно, углекислый газ, вырабатываемый при курении, ингибирует синтез плацентарных белков sFlt1, а также снижает плацентарный апоптоз и некроз [531]. Предшествующая беременности АГ даже легкой степени тяжести без поражения органов-мишеней увеличивает риск развития ПЭ при гестации в 2 раза, ухудшая перинатальные исходы [112]. Ранее существовавшая тяжелая гипертензия приводит к присоединению ПЭ при беременности у 78% женщин [112].

Факторы риска развития ПЭ многочисленны, однако ни один не является точным для предсказания развития данного осложнения беременности [459]. При наличии одного и того же фактора или их сочетании у одной женщины разовьется ПЭ, у другой этого не произойдет. В связи с этим большое значение в последнее время придается созданию математических моделей, которые оценивают совокупный вклад нескольких предиктивных факторов, зачастую в сочетании с данными лабораторных или функциональных обследований, с их последующей компьютерной обработкой и расчетом фактического риска развития ПЭ [158]. Математические модели для расчета риска присоединения ПЭ у беременных, страдающих ХАГ, мы не встретили в отечественной и зарубежной литературе, что обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении.

1.3. Патогенетические аспекты прогнозирования преэклампсии, дифференциальной диагностики различных гипертензивных расстройств у беременных на современном этапе

Важной задачей современного акушерства является поиск новых возможностей прогнозирования развития ПЭ на ранних сроках беременности с целью своевременного начала профилактических мероприятий, назначения дополнительного обследования пациенткам с повышенным риском данного грозного осложнения гестационного процесса [136, 223]. В настоящее время существует целый ряд потенциальных маркеров, которые самостоятельно или в сочетании могут быть использованы в качестве прогностических критериев ПЭ [85, 183]. Однако эффективность, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность предлагаемых тестов достаточно широко варьирует, имеется много ложноположительных результатов.

АГ является основным клиническим проявлением гипертензивных расстройств у беременных и включает несколько нозологических форм: ХАГ, гестационную гипертензию, ПЭ (умеренную и тяжелую), ПЭ, развившуюся на фоне ХАГ, и эклампсию. В настоящее время ни уровень протеинурии, ни отеки, ни данные лабораторных и инструментальных обследований не дают возможности дифференцировать вид гипертензивного расстройства у беременной. В последнее время обращает на себя внимание нетипичная клиническая симптоматика, наличие «имитаторов» ПЭ вплоть до развития клинических «масок» хирургической патологии, почечной недостаточности без выраженной гипертензии, геморрагического синдрома, преходящих нарушений мозгового кровообращения без гипертензивного синдрома и других грозных осложнений, что затрудняет постановку диагноза [134]. Неправильный диагноз влечет за собой ошибочную тактику ведения, порой неоправданное досрочное родоразрешение, увеличение числа преждевременных родов, количества недоношенных новорожденных, ухудшение перинатальных исходов [84, 194]. С другой стороны, в некоторых случаях имеет место недооценка тяжести состояния беременной, при наличии

у женщины ХАГ не всегда вовремя диагностируется присоединение ПЭ, что приводит к неадекватной терапии, несвоевременному родоразрешению с развитием тяжелых осложнений как у матери, так и у плода [47].

В связи с тем, что многие звенья патогенеза, этиология ПЭ до конца не выяснены, ввиду мультифакториальности данного осложнения беременности, остается несовершенной система ее прогнозирования и профилактики, затруднена дифференциальная диагностика различных гипертензивных расстройств у беременных. Остается до конца не ясным, что лежит в основе АГ, специфичной для беременности (ПЭ), какие механизмы затрагиваются при наличии ХАГ у пациенток. Для ПЭ и в современных условиях актуален термин «болезнь теорий». Многие авторы сходятся во мнении о том, что развитие гипертензивных нарушений у беременных – это совокупность множества звеньев патогенеза, замыкающихся в порочный круг, приводящих к появлению главного симптома – АГ [63, 498].

В последнее время большое внимание уделяется нарушению плацентации при развитии «больших акушерских синдромов», к которым, безусловно, относятся и ПЭ [183]. Одной из ведущих причин развития ПЭ считается неполноценная инвазия трофобласта, возникающая в результате плацентарной ишемии ввиду неспособности спиральных артерий расширяться в ответ на повышенные потребности в кровоснабжении плода и плаценты по мере увеличения срока беременности [401, 438]. Диффузно-перфузионная недостаточность маточно-плацентарного кровообращения влечет за собой спазм сосудов, нарушение микроциркуляции, развитие гипоксемии, гиповолемии, коагулопатии, иммунологического дисбаланса. В конечном итоге развивается синдром полиорганной недостаточности с различными клиническими проявлениями. Однако, по результатам исследований ряда авторов, нарушение инвазии цитотрофобласта выявляется у 13–20% беременных без гипертензивных расстройств, при умеренной ПЭ его неполноценность отмечалась лишь у половины обследованных, при тяжелой – у 71–75% [156].

В связи с наличием данной теории предложен ряд доплерометрических тестов, направленных на изучение процесса неадекватной инвазии трофобласта в материнские спиральные артерии, что в комбинации с биохимическими маркерами в более полной мере характеризует процесс плацентации. Повышенная резистентность маточных артерий при доплерометрии ассоциируется с развитием ПЭ, может быть определена в первом триместре гестации, хотя наилучшие показатели чувствительности и точности этого метода приводятся для срока 20–24 недели [316, 451]. Расчет пульсационного индекса и индекса резистентности маточных артерий в качестве маркеров ПЭ приводится в ряде зарубежных исследований [315, 317, 339]. По данным отечественных авторов, при изолированном использовании данного теста прогностическая ценность является недостаточной для применения в практической медицине [136, 160, 183].

Трехмерная энергетическая доплерография предлагается рядом авторов в качестве более совершенного метода изучения васкуляризации плаценты и кровотока в ней. Данный способ может быть использован для оценки процесса инвазии трофобласта и его завершенности, визуализируя терминальные отделы спиральных артерий [321, 529]. Особую значимость для раннего прогнозирования ПЭ при использовании данного метода имеет определение плацентарных сосудистых индексов: VI – васкуляризационный индекс; FI – потоковый индекс и VFI – васкуляризационно-потоковый индекс [315]. Снижение значений индексов VI и VFI в первом триместре беременности являются оптимальными для прогнозирования развития ПЭ, хотя данные зарубежной литературы противоречивы в этом вопросе [310, 315]. Проведенные отечественными учеными исследования в этом направлении подтвердили большую прогностическую ценность метода трехмерной энергетической доплерографии как неинвазивного инструмента в изучении нарушения плацентации с ранних сроков беременности и достаточно качественного предиктора развития ПЭ [136, 160, 184].

Одним из широко применяемых неинвазивных методов прогнозирования ПЭ по-прежнему остается суточное мониторирование артериального давления (СМАД). В научной литературе встречаются данные об использовании некото-

рых параметров суточного профиля АД в качестве прогностических критериев развития ПЭ, особенно ее тяжелых форм [71]. Особую роль в этом ученые отводят формированию ночного типа суточного ритма (non-dipper), что также ассоциировано с возникновением инфаркта миокарда, инсульта, поражением органов-мишеней при наличии ХАГ [43]. По мнению И. С. Сидоровой и др. (2014), особенности суточного изменения АД у беременных являются свидетельством эндотелиальной дисфункции с различной степенью повреждения эндотелиоцитов и помогают осуществить раннее прогнозирование ПЭ [160]. СМАД как широко используемый неинвазивный метод исследования рекомендован к включению в двухэтапную предиктивную систему определения риска развития преэклампсии, предлагаемую И. С. Сидоровой и др. [158, 160]. Особый интерес представляет тот факт, что у пациенток с ХАГ, у которых в дальнейшем присоединяется ПЭ, имеются более выраженные нарушения суточного профиля АД, высокая изменчивость данного показателя, повышение скорости утреннего подъема АД, ночной тип суточного ритма [160]. Показано, что с развитием ПЭ у беременных с ХАГ ассоциированы повышенные показатели среднесуточного систолического АД, индекса времени АД, значений пульсового АД, измеренных в сроке 16–22 недели гестации [191]. Некоторые эхокардиографические показатели предлагаются учеными в качестве независимых факторов риска развития ПЭ у беременных. Это повышенные индекс относительной толщины стенок в диастоле миокарда левого желудочка и масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) [190]. Повышенный уровень общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) коррелирует с высоким риском развития ранней ПЭ; при поздней ПЭ исследователи отмечают, наоборот, низкое ОПСС и высокий ИМТ [190]. У беременных с ХАГ признаки ремоделирования миокарда (гипертрофия миокарда ЛЖ), более выраженные у пациенток с ожирением, ассоциируются с повышенным риском развития различных осложнений гестационного процесса, в том числе ПЭ [190].

В качестве неинвазивного критерия доклинической диагностики ПЭ также предлагается определение СРПВ сфигмометрическим способом в дистальном

(каротидно-радиальном) и проксимальном (каротидно-фemorальном) участках артериального русла у пациенток в первом триместре беременности [120]. В литературе имеются сведения о том, что повышение СРПВ и систолического АД на 5 м/с и 10 мм рт. ст. соответственно могут использоваться как прогностические критерии в отношении развития гипертензии, обусловленной беременностью [64]. Однако прогностическая значимость СРПВ в выявлении групп риска развития гипертензии при беременности до сих пор остается предметом дискуссий; некоторые исследователи показали, что СРПВ не меняется в течение гестационного процесса [64, 369].

Среди существующих на сегодняшний день теорий патогенеза гипертензивных расстройств у беременных весьма актуальна теория нарушения почечного кровоснабжения, согласно которой повышение АД связывают с увеличенной выработкой ренина [88, 174, 189]. Близка к этой по смыслу и гемодинамическая теория, заключающаяся в том, что отток крови от матки во время беременности через сосуды яичников при высоком расположении плаценты приводит к ишемии почек, обеспечивая ренальный характер гипертензии [30, 88, 174]. Перекликается с вышеперечисленными и теория о влиянии повышенного интраабдоминального давления на развитие ПЭ. Интраабдоминальная гипертензия и обусловленная ею компрессия почечно-мезентериальных сосудов и сосудов малого таза, венозное полнокровие и ишемия почек, маточно-плодово-плацентарного комплекса, печени, давление беременной матки и патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы реализуются в симптомокомплекс ПЭ [88]. Существует теория о нарушениях баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы вазопрессин-аквапорин 2 при ПЭ, проявляющейся изменениями водно-солевого гомеостаза, в поддержании которого участвует вазопрессин, или антидиуретический гормон [303, 526].

Для оценки вазопрессинового звена гомеостаза используют копептин, инертную составную часть промолекулы вазопрессина, имеющего короткий период полураспада [303]. В научной литературе была показана зависимость между уровнем копептина в крови беременных и степенью тяжести развившейся ПЭ

[177, 255]. В последнее время в контексте нарушения функции почек активно ведется изучение пептидного профиля мочи как перспективного направления в прогнозировании ПЭ, дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств у беременных, для более точной диагностики ПЭ [211, 256, 338]. Исследования пептидома мочи, проведенные отечественными учеными, позволили сделать вывод, что эндогенные пептиды в моче у беременных являются специфическими для различных видов гипертензивных расстройств. Анализ панели более чем из 100 пептидов выявил, что имеются пептиды, определяемые в моче пациенток с гипертензией беременных, отличные от таковых у здоровых женщин; фрагменты $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 1$ -цепей коллагена являются маркерами ПЭ [48]. Показано также, что фрагменты белков $\alpha 1$ -антитрипсина и альбумина обнаруживаются в моче пациенток до клинических проявлений ПЭ [536]. В своих работах ученые продемонстрировали эффект конгофилии, присутствующий в моче пациенток с ПЭ (накопление амилоидных агрегатов в моче, что идентифицируется окрашиванием конго красным), причем интенсивность и стойкость окрашивания мочи напрямую коррелирует с утяжелением симптомов ПЭ. Данный тест позволяет, по результатам разных авторов, не только прогнозировать развитие ПЭ, диагностировать ПЭ при стертой клинической картине, в том числе у пациенток с ХАГ [102]. Предлагается использование конгофилии в качестве маркера ПЭ вместо протеинурии, которая на настоящий момент не является патогномичным симптомом ПЭ; в качестве простого метода тест «Конго красная точка» был предложен к использованию в рамках приложения на смартфоне [502]. При помощи спектрометрии был получен ряд белков, выделенных из биологических жидкостей беременных, достоверно изменяющихся при ПЭ: $\alpha 2$ -НС-гликопротеин, $\alpha 1$ -микроглобулин, кластерин, фибронектин, $\alpha 1$ -антитрипсин, гаптоглобин и др. [282, 358, 440].

Кортико-висцеральная теория отводит роль нарушению функции ЦНС и нейроэндокринных механизмов адаптации в патогенезе ПЭ [185, 251]. Цереброваскулярные осложнения при гипертензии беременных обусловлены расстройством ауторегуляции головного мозга, информация о них, полученная

с помощью транскраниальной доплерографии до начала терапии, может дать дополнительные критерии для дифференцирования тяжелой ПЭ от других форм АГ с высокой чувствительностью и специфичностью [185, 251]. В связи с существованием кортико-висцеральной теории актуальным неинвазивным методом предикции и диагностики ПЭ является периорбитальная доплерография для изучения кровотока в сосудистых сплетениях глаз. Зрительные нарушения нередко сопровождают клиническую картину ПЭ, особенно ее тяжелых форм, поэтому метод предлагается к применению для прогнозирования и дифференциальной диагностики тяжелой ПЭ в третьем триместре гестации [132]. Ученые показали, что снижение пульсационного индекса, полученного при исследовании глазного дна пациенток с ПЭ с помощью периорбитальной доплерографии, являются признаком орбитальной гиперперфузии и могут быть использованы в качестве маркеров тяжелой ПЭ при идентификации от других форм гипертензивных расстройств [132].

Гипотеза о нарушении перекисного окисления липидов говорит о том, что избыточный синтез активных форм кислорода (АФК) имеет место при ПЭ и сопровождается повышенной нагрузкой на систему антиоксидантной защиты [60, 109, 292, 469]. В результате нарушается функция плацентарного комплекса, развивается эндотелиальная дисфункция, предшествуя возникновению ПЭ [14, 109]. Оценка состояния свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов с помощью метода хемилюминесценции в крови беременных рядом авторов предлагается для определения степени тяжести ПЭ на основании выявленных взаимосвязей между данными параметрами и клиническими проявлениями заболевания [14, 109]. В патогенезе оксидативного стресса участвуют две ферментзависимые фазы метаболизма токсинов – фаза активации и детоксикации. Гены, которые кодируют ферменты этих фаз, характеризуются полиморфизмом, приводящим к появлению ферментов с разной активностью [53]. Глутатион-S-трансферазы (GST) – группа ферментов детоксикации, они присутствуют практически во всех органах и тканях организма, за исключением эритроцитов, а также в плаценте человека при беременности, причем имеются данные, что

уровень GST ниже в плацентах женщин, беременность которых осложнилась ПЭ. Этот факт подтверждает предположение о связи полиморфизмов генов, отвечающих за систему детоксикации, и развитием ПЭ [446]. Однако данные о роли этих генов в развитии ПЭ достаточно неоднозначны, ряд авторов не выявил статистически значимых результатов при их изучении [212, 445, 550].

Ряд научных работ посвящен изучению гена GPX-1, который кодирует аминокислотную последовательность фермента глутатион-пероксидазы-1, присутствующего в различных органах и тканях и участвующего в детоксикации перекиси водорода. Данные об экспрессии генов GPX в плаценте при ПЭ неоднозначны: одни авторы выявили увеличение их экспрессии [12], другие – снижение [208, 279]. Интересен тот факт, что активность GPX была ниже в плацентах женщин с ранней ПЭ, чем с поздней, и в обоих вариантах уровень активности гена был ниже, чем у здоровых беременных, что косвенно обосновывает более тяжелое и неблагоприятное течение ранней ПЭ в сравнении с поздней [549].

Изучалось влияние на развитие ПЭ гена ERHX1, кодирующего аминокислотную последовательность фермента системы детоксикации эпоксид-гидролазы-1, регулирующих активность эпоксидов – молекул, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, воспалительной реакции, ангиогенеза [298]. Ряд авторов не выявил значимых различий между частотами генотипов и аллелей при ПЭ и без таковой [298], однако было показано, что определенный гаплотип Т-А (Tyr113-His139) с высокой ферментативной активностью чаще встречается при ПЭ [298]. Так, составив множественную логистическую регрессионную модель с учетом возраста, национальности и паритета, авторы показали, что полиморфизм Tyr113 увеличивает риск развития тяжелой ПЭ в 3,5 раза, что может быть объяснено усилением инактивации биоактивных веществ-вазодилататоров, что приводит к повышению сосудистого тонуса и обеспечивает развитие АГ [53].

При исследовании фермента супероксиддисмутазы (SOD), играющего важную роль в антиоксидантной защите, и гена, контролирующего его функцию, было выявлено снижение активности фермента и экспрессии гена в клетках трофобласта плаценты при ПЭ [509]. Определенное сочетание генов данного поли-

морфизма (Vall/Vall SOD-2 и Gly/Gly SOD-3) значительно увеличивает риск развития ПЭ (OR = 8,51, 95% CI 2,73–26,25) [509]. По данным других авторов, в плазме крови и в плацентах пациенток с ПЭ имело место повышение активности фермента SOD [224].

Генетическая теория имеет место в связи с частой встречаемостью ПЭ и эклампсии у дочерей и внучек женщин, перенесших данное осложнение беременности в прошлом [35]. Исследователи говорят о рецессивном типе наследования признака, который зависит от генотипа матери [297, 448]. Большой интерес представляют исследования генов фолатного цикла. Так, ген MTHFR кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и опосредованно участвует в синтезе метионина из гомоцистеина [41]. В настоящее время гомоцистеин считается цитотоксическим и тромбогенным фактором, имеющим значение в развитии эндотелиальной дисфункции, тем самым провоцируя манифестацию различных акушерских осложнений, в том числе ПЭ [41]. На сегодняшний день идентифицировано около 70 вариантов генных полиморфизмов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, но наиболее значимый маркер – это гомозиготный вариант ТТ полиморфизма С677Т гена MTHFR, у женщин с ПЭ он определяется в 2 раза чаще, чем при физиологической беременности, также имеется прямая зависимость частоты встречаемости данного маркера от тяжести ПЭ. У женщин, имеющих в генотипе данный полиморфизм, достоверно повышается риск развития тяжелой ПЭ при последующих беременностях. При детальном изучении различных аллелей гена MTHFR было выявлено, что риск развития ранней ПЭ был значительно повышен (в 2,9 раза) при наличии у пациентки аллеля 1298С (АС/СС) [514].

В другом исследовании было определено совместное влияние сочетания полиморфизмов генов MTHFR и генов тромбофилии: FII, FV (Leiden) и PAI-1 – на развитие ПЭ [36]. Роль комбинации генетических факторов тромбофилии в развитии ПЭ была продемонстрирована и на примере сочетания гомозиготных вариантов 677ТТ гена MTHFR и 1691 АА гена FV, которое увеличивало данный риск в 5 раз; также обнаружено, что при ПЭ часто встречаются сочетания тром-

бофилических мутаций G1691A фактора V, G20210A протромбина и C677T MTHFR [52]. Мета-анализ многочисленных исследований показал, что генотип 677TT является умеренным, но крайне значимым фактором риска развития ПЭ при беременности [41]. Была установлена взаимосвязь генотипа 677TT с гипертензией, развившейся во время гестационного процесса [36].

Большое внимание в научной литературе уделяется изучению связи генов, ассоциированных с повышенным риском тромбообразования, и развитием гипертензивных осложнений у беременных. Так, в исследованиях популяции беременных Северо-Западного региона России у женщин с ПЭ была выявлена более высокая частота встречаемости мутации в гене фактора V (FV Leiden) и мутации C677→T в гене MTHFR, хотя представленные различия не были статистически значимыми [65]. Изучение распространенности мутации Лейдена в гене фактора V, полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, SERPINE1, 4G/5G), полиморфизма гена фибриногена (FGB G455A) в крови беременных с ХАГ и ХАГ с ПЭ показало, что их распространенность достоверно не отличалась от таковой у женщин с физиологическим течением беременности [115]. В другой работе было выявлено, что ген ингибитора активатора плазминогена (SERPINE1) с генотипом 4G/4G ассоциируется с повышенным риском развития ПЭ у беременных в трех этнических группах: русские, якуты и буряты (OR = 2,01; CI 1,3–3,07; OR = 1,48; CI 1,01–2,17; OR = 2,16; CI 1,46–3,42 соответственно) [32].

Интерес представляет и тот факт, что определенное сочетание генных ассоциаций в своей совокупности повышают риск манифестации того или иного осложнения беременности. Так, исследователи показали, что риск развития тяжелой ПЭ повышен при сочетании определенных аллельных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE D/-) и PAI-1 4G/- в греческой популяции, тогда как отдельного влияния каждого полиморфизма на увеличение риска данного осложнения гестации установлено не было [42]. Такое влияние «функционально неблагоприятного» сочетанного генотипа обусловлено функциональными особенностями данных аллельных вариантов и взаимодействием

продуктов генов ACE и PAI-1, воздействующих на звенья патогенеза и приводящих к развитию клинической картины тяжелой ПЭ [42].

Известно, что в реализации АГ, независимо от наличия беременности, играют важную роль гены РААС: ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ген ангиотензиногена (ATG), ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATR1) [124]. Ген AGT контролирует синтез ангиотензиногена – полипептида, предшественника ангиотензина II, имеется более десятка полиморфизмов данного гена. С развитием АГ сочетаются два: T704C (rs699) и C521T (rs4762), оба полиморфных аллеля усиливают экспрессию гена, что активирует выработку ангиотензиногена и приводит к развитию АГ. Имеются данные, что у беременных с ХАГ полиморфизмы указанных генов выявлялись чаще, чем у пациенток с нормальным уровнем АД [115].

Повышенный риск развития ПЭ был обнаружен при присутствии в генотипе женщин, образующих различные популяции, негативных полиморфизмов в гене ангиотензиногена: для аллеля AGT 704C [80, 217] и для аллеля AGT 521T [140, 191]. Аллель гена ангиотензиногена 521T является генетическим маркером ПЭ, а аллель AGT 704C – предиктором ПЭ у женщин с ХАГ [140]. Данные нескольких мета-анализов, проведенных зарубежными учеными, говорят том, что генотип AGT 704CC играет ключевую роль в развитии ПЭ, а полиморфный вариант AGT 521T не ассоциируется с высоким риском возникновения данного осложнения беременности у обследованных женщин [205, 217].

Большинство авторов относят полиморфизм гена AGTR1 – рецептора ангиотензина II 1-го типа – A1166C к маркерам повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии, так как активация данных рецепторов реализует сосудосуживающее действие ангиотензина II [82, 127]. Основными эффектами рецептора для ангиотензина 2-го типа, напротив, являются сосудорасширяющее действие, регуляция апоптоза, что сдерживает пролиферативный эффект активации ангиотензинового рецептора 1-го типа [320]. Наибольший интерес среди полиморфизмов гена рецептора ангиотензина II 2-го типа представляет полиморфизм A1675G, при присутствии которого экспрессия гена уменьшается, падает

количество и функциональная активность рецепторов 2-го типа, что вызывает развитие АГ [466, 487]. Ряд авторов сообщает об увеличении частоты данного аллеля гена AGTR2 у пациенток с ПЭ, а наличие G аллели в этом гене увеличивает риск развития эклампсии [264].

Ген CYP11B2 кодирует альдостеронсинтазу, описан полиморфизм CYP11B2 C(-344)T, который влияет на усиление выработки альдостерона, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и вызывает развитие АГ. Ген GNB3 кодирует бета-3-субъединицу гуанин-связывающего G-белка, которые экспрессируются во всех клетках организма и передают сигналы от различных рецепторов с поверхности клетки. По данным научной литературы, генетический полиморфизм GNB3 825T является маркером эндотелиальной дисфункции [519], участвует в формировании предрасположенности к метаболическому синдрому, а также является фактором риска развития ПЭ в различных этнических популяциях [414]. В ранних работах показана прямая зависимость между присутствием в геноме женщины данного полиморфизма и ПЭ только при развитии HELLP-синдрома [239]. Исследование, проведенное отечественными учеными, показало, что носительство варианта 825T гена GNB3 повышает риск развития ПЭ в 1,6 раза [52].

Образование оксида азота (NO), мощного эндогенного вазодилататора, катализирует группа ферментов – синтазы оксида азота (NO-синтазы) [410]. Ген eNOS, который контролирует данный фермент, был предложен как ген-кандидат для ПЭ, локализован в 7-й хромосоме и кодирует белок, состоящий из 1203 аминокислот. В экзонах и интронах гена eNOS обнаружено несколько полиморфных участков, среди которых наиболее изучены два, а именно, мини-сателлитный повтор в интроне 4 (eNOS 4a/4b полиморфизм) и мутация в положении 298 белковой последовательности, ведущая к замене остатка глутаминовой кислоты на аспарагиновую. Варианты полиморфизмов eNOS 894T и eNOS (-786)C ассоциированы с пониженной функциональной активностью NO-синтазы, что вызывает снижение уровня NO, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и формированию вазоспазма, что является ключевыми звеньями в патогенезе ПЭ

[36]. Имеются данные, что гетерозиготный генотип eNOS 894GT, изученный в восточно-европейской популяции, повышает риск развития ПЭ в 2,5 раза, присутствие в генотипе женщины аллеля eNOS 894T – в 1,9 раза; а наличие аллеля eNOS 894G или генотипа eNOS 894GG ассоциируется с уменьшением вероятности развития АГ при беременности [486]. Однако проведенные исследования неоднозначны в своих результатах: имеются данные об отсутствии причастности полиморфных вариантов гена к развитию гипертензивных осложнений беременности [443]. Для разных популяций населения полиморфизм в гене eNOS 894T может влиять или быть нейтральным в отношении механизма развития ПЭ [447, 546]. По данным отечественных авторов, аллель eNOS 894T имеет независимый эффект в формировании наследственной предрасположенности к развитию ПЭ, тогда как полиморфизм eNOS (-786)T участвует в фенотипической реализации АГ во время беременности в основном при сочетании с полиморфным локусом GNB3 C825T [140].

Сегодня большинство исследователей признает, что ключевым звеном патогенеза ПЭ, определяющим её клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция. Как было показано в ряде работ, дисфункция эндотелия развивается до клинической манифестации ПЭ и не исчезает длительное время после родоразрешения [288, 296, 538]. Нарушение различных функций эндотелия приводит к дисрегуляции сосудистого тонуса, повышенной сосудистой проницаемости, что лежит в основе клинических проявлений ПЭ – гипертензии, протеинурии, отеков, маточно-плацентарной недостаточности, изменений со стороны свертывающей системы крови [236]. Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов при ПЭ проявляется изменениями в микроциркуляции с развитием вазоконстрикции, гиперкоагуляции, провоспалительного и антиангиогенного состояния [159]. Известно множество факторов, продуцируемых эндотелиоцитами, которые можно определить в крови беременной, обычно они представлены агонистами и антагонистами [230]. Большое количество исследований посвящено изучению роли биохимических маркеров в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных и их применению для прогнозирования и диффе-

ренциальной диагностики данных состояний. Это фактор некроза опухоли α (TNF- α) [306, 376, 404]; васкулярные (VCAM) и интрацеллюлярные молекулы клеточной адгезии (ICAM) [236, 294]; ангиогенные факторы: растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1), растворимая форма эндоглина (sEng) [11, 291]; нейроспецифические белки (нейроспецифическая енолаза – NSE) [159]; эндостатин [348], эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), сосудисто-эндотелиальный (VEGF) и плацентарный факторы роста (PlGF) [291], плацентарный протеин 13 (PP-13) [316], плазменный пентраксин 3 [313, 394], ядерный фактор κ B [539], Toll-подобные рецепторы, провоспалительный цитокин IL-6 [398], ангиопоэтин 1 и 2 [214], металлопротеиназа ADAM12 [439], цистатин С [50], микро-РНК [70, 341].

С учетом современных представлений о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ПЭ одним из направлений изучения предикторов данного осложнения беременности является определение в крови матери различных биохимических параметров [456]. Так, наиболее изученный к настоящему времени белок – это плазменный протеин, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), продуцируемый плацентой с ранних сроков беременности, напрямую связанный с адекватным формированием плацентарного ложа [316, 339, 394]. Однако его изолированное использование, как скринингового теста прогнозирования развития ПЭ, не достаточно специфично, так как снижение данного показателя в первом триместре гестации ассоциируется также с задержкой роста плода (ЗРП) и развитием плацентарной недостаточности (ПН) [275, 316]. В сочетании с доплерометрией маточных артерий прогностическая ценность определения PAPP-A в крови беременной значительно повышается (до 60–70%) [158, 339].

Многочисленные исследования биохимических предикторов ПЭ посвящены изучению про- и антиангиогенных факторов с учетом того, что в основе патогенеза данного состояния лежит дисбаланс факторов, участвующих в ангиогенезе [46, 182]. Наиболее изучены в качестве маркеров ПЭ VEGF и PlGF, достоверное снижение которых регистрируется в крови беременных уже за 4–5 недель до клинических проявлений ПЭ с прогностической ценностью 53–65% [230, 296,

494, 550]. Действие VEGF, продуцируемого эндотелиальными клетками в условиях гипоксии, направлено на стабилизацию эндотелиоцитов сосудов почек, печени и головного мозга [376]. PlGF вырабатывается в ткани плаценты и здоровых эндотелиальных клетках, катализирует эффекты VEGF, стимулирует ангиогенез в условиях гипоксии и воспаления; блокировка этих белков в эксперименте у животных формирует симптомокомплекс, схожий с проявлениями ПЭ у человека [444, 454]. Антагонистами перечисленных проангиогенных факторов являются растворимый тирозинкиназный рецептор VEGF (sFlt) и растворимая форма эндоглина (sEng) [230, 494]. Синцитиотрофобласт секретирует в кровотоке матери sFlt и блокирует взаимодействие VEGF и PlGF с рецепторами эндотелиоцитов, вызывая вазоспазм и развитие эндотелиальной дисфункции, приводя в дальнейшем к гипертензии и протеинурии [296]. Исследования показали, что повышение данного фактора в крови матери происходит задолго до клинических проявлений ПЭ, сохраняется несколько лет после родов и коррелирует с тяжестью ПЭ [46, 537]. Данные о роли в патогенезе АГ у беременных sEng скудны и противоречивы: в эксперименте выяснено, что совместное с sFlt повышение его содержания вызывает спазм сосудов, повышает их проницаемость, приводя к отеку головного мозга [85]. Эндоглин является одним из рецепторов TGF- β , экспрессирующийся эндотелиоцитами; при повышенной экспрессии sEng снижает ангиогенный эффект TGF- β и препятствует физиологической NO-вазодилатации [85]. Изолированное определение уровня sEng в качестве маркера ПЭ не оправдано ввиду низкой прогностической ценности – около 30%; высокой чувствительностью и специфичностью обладает совместная оценка уровней sEng и sFlt, особенно в отношении прогноза развития ранней ПЭ [396]. При анализе уровней sFlt и sEng была выявлена информативность этих показателей при дифференциации ПЭ от других гипертензивных расстройств при беременности: их концентрация при гестационной АГ и при ХАГ была значительно ниже по сравнению с таковой у пациенток с ПЭ, хотя у относительно здоровых беременных уровень данных маркеров при всех видах гипертензии достоверно повышался [85].

В последнее время наиболее актуальным становится прогнозирование развития ПЭ по соотношению sFlt и PlGF; абсолютное значение отношения, более и/или равное 85, является очень точным маркером данного осложнения беременности (во II триместре чувствительность и специфичность достигают 94–95%) [417, 455]. Высокое соотношение sFlt/PlGF было предложено для исключения или подтверждения диагноза ПЭ у беременных [159, 456]. Более выраженное повышение концентрации sFlt (в 43 раза) было выявлено авторами при ранней тяжелой ПЭ, при поздней значение увеличивалось в 3 раза по сравнению с таковым при физиологическом течении беременности [527]. Дальнейшие исследования показали значимость определения повышенного соотношения sFlt/PlGF в качестве дополнительного критерия при постановке диагноза ПЭ, особенно при нетипичном, стертом течении заболевания, а также для оценки степени тяжести ПЭ при спонтанно наступившей и индуцированной при помощи вспомогательных репродуктивных технологий беременности [66, 147, 159, 455]. По данным литературы, соотношение sFlt/PlGF может быть использовано для прогнозирования присоединения ПЭ, утяжеления течения АГ у пациенток с ХАГ 1-й степени без поражения органов-мишеней [112]. Отечественные ученые в своих исследованиях подтвердили высокую значимость определения соотношения sFlt/PlGF в качестве прогностического скрининга с 10-ти недель беременности и включили данный тест в двухэтапную систему выявления риска развития ПЭ [160]. Кроме того, был предложен доказавший свою высокую эффективность скрининг ранней ПЭ на основе определения в крови уровня PlGF и пульсационного индекса маточных артерий при доплерометрии в I триместре гестации [162, 182].

Определение уровня циркулирующей внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты (впДНК) в крови беременных предлагалось рядом авторов для раннего распознавания ПЭ, рост ее концентрации до клинических проявлений ПЭ связан с гипоксией в зоне межворсинчатого пространства, приводящей к оксидативному стрессу, некрозу и апоптозу [188]. При сравнении содержания впДНК в крови пациенток с различными гипертензивными нарушениями

ями увеличение данного маркера обнаруживалось только при ПЭ, манифестация которой сопровождалась вторым пиком роста вДНК ввиду нарушения почечного клиренса плодового биомаркера [188, 471].

В последние годы широкое распространение получили взгляды на ПЭ как на проявление системного воспалительного ответа организма. Многие авторы рассматривают это состояние как один из результатов дисфункции эндотелия, проявляющегося в дисбалансе между про- и противовоспалительными факторами [159, 207]. Один из наиболее активных провоспалительных цитокинов – TNF- α – индуцирует синтез молекул клеточной адгезии VCAM и ICAM [236, 306, 404]. Имеются данные о достоверном повышении уровня TNF- α , VCAM и ICAM у пациенток с ПЭ в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью, под влиянием которых развивается гиперагрегация, образуются пристеночные внутрисосудистые тромбы и нарушается микроциркуляция, обуславливая клинические симптомы ПЭ; также выявлена взаимосвязь между повышением уровня данных молекул и тяжестью ПЭ [159, 231]. Существуют работы, в которых подвергается сомнению связь системного воспалительного ответа с развитием ПЭ. Авторы обосновывают свое мнение отсутствием корреляционной взаимосвязи между циркулирующими маркерами активации нейтрофилов (α -дефензины, кальпротектин), воспаления (IL-6) и антиангиогенными факторами при тяжелой ПЭ во время беременности [516].

В качестве маркеров и предикторов ПЭ в последнее время пристально изучаются новые иммунологические активаторы – митохондриальные молекулы, ассоциированные с повреждением, обнаруживаемые в фетоплацентарном кровотоке, предположительно влияющие на степень тяжести АГ и ПЭ у беременных [145, 402]. Изучение свойств митохондрий на данном этапе развития науки привлекает внимание многих ученых. Митохондрии являются энергетическими станциями клеток, имеют динамичную структуру [145]. В плазме крови беременных исследовали экспрессию митохондриальных белков во фракции микровезикул, потенциальных маркеров ПЭ: это белки OPA1, TFAM и VDAC, участвующие в метаболизме митохондриальной ДНК, в процессах ее реплика-

ции и транскрипции [424, 425]. Отечественными учеными была выявлена значимая корреляционная связь между протеинурией и содержанием белка TFAM, а также достоверное повышение уровней OPA1 и TFAM у пациенток с тяжелой ПЭ, что открывает возможности дальнейшего изучения данных протеинов в контексте предикции и патогенеза ПЭ, особенно тяжелой степени [145].

Активно изучается роль естественных аутоантител в механизме развития АГ при беременности. Подтверждена связь между ПЭ и уровнем антител к кардиолипину, ангиотензину, протромбину, β_2 -гликопротеину (β_2 -GP) и другим [13, 193]. Отечественными учеными доказано, что доклиническими иммунологическими маркерами ПЭ являются три вида аутоантител – к белкам S-100 (белок, участвующий в регуляции процессов апоптоза), ANCA (антигену эндотелия сосудов) и β_2 -GP на фоне иммуносупрессии организма; в отношении гипертензивных расстройств при беременности наиболее важным в прогностическом плане являются аутоантитела к S-100, затем по степени значимости – ANCA и антитела к β_2 -GP [193]. При ХАГ во время беременности повышаются уровни аутоантител к естественным антигенам β_2 -GP, ANCA, KiM-05 (специфическому антигену почек) и TG (специфическому антигену клеток щитовидной железы) [193].

Однако даже при одновременном использовании сочетания нескольких факторов с применением математической модели, регрессионного анализа прогностическая ценность предлагаемых биохимических тестов недостаточно высока для прикладного применения и представляет интерес лишь со стороны изучения патогенетических механизмов развития ПЭ [85, 158, 160, 183]. Неэффективный поиск одного маркера ПЭ связан с многофакторным характером данного осложнения беременности, что требует комплексного подхода к обработке комбинации полученных значимых факторов риска и предикторов ПЭ [102]. Даже при использовании многофакторного подхода в этом направлении эффективность скрининга по прогнозированию ПЭ, особенно в ранние сроки беременности, различается, составляя от 46,7 до 100% [257, 263]. Отечественными авторами проводилась валидация скрининговых алгоритмов, в том числе и зарубежных, в когорте женщин российской популяции. Часть предлагаемых скринингов

продемонстрировала высокую эффективность в плане прогнозирования ПЭ в I триместре беременности, другая часть требует серьезной доработки и адаптации для популяции российских пациенток [135].

В связи с этим в последнее время для прогнозирования ПЭ, проведения дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных возникает необходимость построения моделей расчета индивидуального риска развития данного осложнения, математических формул, включающих дополнительные диагностические критерии для обеспечения персонифицированного подхода к ведению беременной. Известна модель, учитывающая ряд клиничко-анамнестических данных и уровень копептина в крови – гликопептида, входящего в состав антидиуретического гормона, на сроке 11–13 недель беременности (чувствительность модели составила 77,22%, специфичность – 85,06%) [178]. Отечественными авторами также предлагается модель формирования группы риска развития ПЭ на основании клиничко-анамнестических данных, полученная при помощи метода логистической регрессии (чувствительность – 75% и специфичность – 64%) [137]. В современной научной литературе данные по применению математических моделей для определения дополнительных дифференциально-диагностических критериев различных гипертензивных расстройств у беременных практически отсутствуют.

В последнее время возрастает значение информационного обеспечения самых разных медицинских технологий. Расширение возможностей изучения этиологии, патогенеза заболевания, увеличение объема данных о маркерах различных патологических состояний обуславливает необходимость поиска новых подходов к обработке полученных результатов [129]. Учитывая многофакторность ПЭ, множество аспектов ее этиологии и патогенеза, оптимальным средством прогнозирования данного осложнения беременности может являться обученная искусственная нейронная сеть, основанная на искусственном интеллекте. Нейросетевые технологии показывают преимущество при решении задач в условиях неопределенности, при работе с нечеткими данными, подобные условия характерны для множества задач в области медицины [129, 148]. В последнее

время нейронные сети в медицине используют для диагностики рака молочной железы и его рецидивов [150], распознавании инфаркта миокарда [197], для диагностики и лечения АГ [148], для прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии, анализа электрокардиосигнала [57]. Имеется опыт применения нейротехнологий в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта, определении типов инсульта, дифференциальной диагностике рака печени и артритов, патологии сосудов сетчатки, в диабетологии, в сфере нейрофизиологии и психологии, при осуществлении ряда скрининговых исследований и в других отраслях медицины [165, 199]. Доступных данных в научной литературе о применении нейросетевой сети в акушерстве, в частности для прогнозирования ПЭ, не обнаружено, как и доступных к применению моделей прогнозирования присоединения ПЭ при наличии у женщины ХАГ, что обуславливает необходимость работы в этом направлении.

1.4. Особенности эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса при гипертензивных расстройствах различного генеза в период беременности

В последнее время большой интерес у исследователей вызывает изучение патофизиологических свойств сосудов различного калибра, механизмов регуляции сосудистого тонуса с применением неинвазивных методик, в том числе и у беременных. Сократительная деятельность гладкомышечных клеток сосудов обеспечивает поддержание сосудистого тонуса, диаметра сосудов, тем самым регулируя приспособление регионарного кровотока к функциональным потребностям ткани в большей степени, чем колебания давления. По одному из определений, сосудистый тонус,— это сумма сил, противодействующих растягивающему усилию АД, его результирующая величина обусловлена влиянием трех факторов: трансмурального внутрисосудистого давления, эластическими свой-

ствами сосудистой стенки и степенью сокращения их гладкомышечных клеток [72]. Регулирующим воздействиям подвержены два последних фактора.

Выделяют локальные, гуморальные и нейрогенные механизмы регуляции сосудистого тонуса, также необходимо принимать во внимание реактивность самих гладкомышечных клеток [72]. Локальная регуляция осуществляется за счет гистометаболических, кислородозависимых и гистомеханических механизмов в результате работы микроциркуляторного кровотока на местном, тканевом уровне, независимо от центральных воздействий. Таким образом, осуществляется ауторегуляция кровотока [72]. Кислородозависимый механизм является частью метаболической регуляции, но рядом авторов выделяется в отдельное звено. Прямое воздействие кислорода осуществляется непосредственно на стенку сосуда, не прямое – через вторичные метаболиты, синтезируемые в тканевых митохондриях, в эритроцитах крови. В условиях гипоксии происходит расслабление гладкомышечных клеток, при повышенном давлении кислорода – вазоконстрикция [72].

Мощный компонент регуляции сосудистого тонуса – эндотелиальная выстилка сосудов, в клетках которой синтезируются биологически активные вещества вазоконстрикторы (эндотелины, ангиотензин II, тромбоксан, простагландины) и вазодилататоры (оксид азота, простациклин, кинины, С-натриуретический пептид, адреномедуллин, монооксид углерода) [72]. Функции эндотелия, связанные с гемодинамикой, можно охарактеризовать следующим образом: участие в регуляции локального тонуса сосудов, поддержание крови в жидком состоянии, контроль проницаемости сосудистой стенки для жидкости и макромолекул, противоадгезионный эффект, препятствие взаимодействия сосудистой стенки с тромбоцитами и лейкоцитами [492]. Одним из методов оценки эндотелиальной дисфункции периферического сосудистого русла наряду с лазерной доплеровской флоуметрией, поток-зависимой вазодилатацией является анализ пульсовой волны сфигмографическим способом [72].

Гуморальная регуляция сосудистого тонуса на системном уровне осуществляется за счет циркулирующих в крови физиологически активных ве-

ществ, которые приобретают клиническое значение в условиях патологии кровообращения (например, при АГ) [125]. Вазоактивные вещества воздействуют на специфические рецепторы: катехоламины – на α - и β -адренорецепторы (в гладкой мускулатуре сосудов активация постсинаптических α -адренорецепторов вызывает констрикцию, β -адренорецепторов – вазодилатацию); допамин – как на допаминовые рецепторы, так и на адренорецепторы; также существуют серотониновые, мускариновые, ангиотензиновые рецепторы и многие другие, каждый имеет агониста и антагониста, реализуя противоположные функции [72].

Нейрогенная регуляция сосудистого тонуса осуществляется за счет вегетативной иннервации сосудов, в ней принимает участие симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС). Плотность симпатической иннервации артериального русла выше, чем венозного, воздействуя через адренергические и холинергические рецепторы, симпатическая нервная система оказывает вазоконстрикторное действие; парасимпатические нервные окончания, напротив, обладают вазодилатирующим эффектом [72]. Таким образом, результирующая величина сосудистого тонуса определяется соотношением вазоконстрикторных и дилататорных механизмов, при нарушении баланса в сторону преобладания одного из данных звеньев происходит изменение тонуса сосудов.

Беременность – это состояние, сопровождающееся мощной перестройкой всех систем организма женщины, в том числе нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой. При сочетании неблагоприятных факторов во время гестационного процесса возможно нарушение физиологической адаптации перечисленных систем, что влияет на регуляцию тонуса сосудов, приводит к дисбалансу вазоконстрикторных и дилататорных механизмов и способствует развитию синдрома АГ [149]. Степень поражения сосудов определяется снижением эластичности сосудистой стенки, что отражается в увеличении СРПВ, модуля упругости сосудистой стенки, что является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [250, 453]. Определение СРПВ сфигмометрическим способом в дистальном (каротидно-радиальном) и проксимальном (каротидно-фemorальном) участках артериального русла является простым, неинвазивным

и информативным методом оценки эластичности артерий [284]. Значения СРПВ незначительно меняются на протяжении физиологической беременности, оставаясь невысокими, что говорит о хорошей эластичности сосудов как мере снижения периферического сопротивления при нормальной адаптации организма к гестационному процессу [149]. Результаты одного из исследований подтвердили, что при неосложненном течении беременности показатели жесткости аорты варьируют, достигая низкого значения во II и повышаясь снова в III триместре [463]. Данные литературы свидетельствуют о том, что существенных различий между СРПВ по артериям эластического типа (СРПВэ) у здоровых беременных и небеременных женщин не имеется [90, 106]. Однако значения СРПВ по артериям мышечного типа (СРПВм) при нормально протекающей беременности меньше, чем при ее отсутствии [90, 106].

По данным ряда авторов, при наличии АГ, осложняющей гестационный процесс, происходит увеличение СРПВэ на различных участках артериального русла, свидетельствующее о повышении жесткости сосудистой стенки [333]. При ПЭ выявляются более высокие значения СРПВ, что, вероятно, связано с ригидностью сосудистой стенки [479]. По сведениям научной литературы, у беременных с ПЭ отмечается повышение жесткости артерий и центрального АД по сравнению с пациентками с гестационной АГ и нормально протекающей беременностью [314, 511]. После родов пациентки, перенесшие тяжелые гипертензивные нарушения во время гестации, попадают в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основой для стратификации данного риска является оценка выраженности поражения органов-мишеней, степени изменений структуры и свойств сосудистой стенки [336, 389].

Анализ пульсовой волны и в отечественной, и в зарубежной научной литературе предлагается как скрининговый метод определения риска развития ПЭ у беременных [120, 220]. Оценивая жесткость аорты методом определения СРПВ, ученые пришли к выводу, что данный параметр значительно повышается у беременных с гестационной АГ и ПЭ по сравнению со здоровыми женщинами

и пациентками, страдающими ХАГ, но регулярно проводившими антигипертензивную терапию [220].

Рядом авторов были изучены особенности центральной гемодинамики и особенности эластических свойств сосудов у беременных с ХАГ [51, 106]. У данной категории пациенток показатели СРПВ, модуля упругости артерий, общего и удельного периферического сопротивления сосудов были достоверно выше по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о повышенном сосудистом тоне как об одном из звеньев патогенеза АГ при ее хронизации. Данные изменения фиксируются у пациенток с ХАГ уже в первой половине гестации [106]. Сердечно-сосудистая система у таких женщин во время беременности находится в состоянии напряжения, возможен срыв ее компенсаторных возможностей, что может повлечь за собой развитие различных осложнений гестационного процесса, родов и послеродового периода [51].

Имеются единичные данные о состоянии сосудистого русла у беременных с существовавшей ранее АГ и присоединившейся ПЭ, которые говорят о наиболее высокой ригидности артерий по данным неинвазивных методов исследования при сочетании ХАГ и ПЭ во время гестационного процесса по сравнению с пациентками с ХАГ и гестационной АГ [116].

Наряду с изучением эластических свойств сосудов у беременных пристальное внимание исследователей привлекает ВНС, которую можно назвать основной регуляторной системой, обеспечивающей формирование гестационного гомеостаза. Она участвует в приспособлении сердечно-сосудистой системы к выраженным изменениям в организме женщины, происходящим во время беременности [106]. Одним из методов оценки состояния ВНС является кардиоинтервалография – неинвазивная процедура, не требующая материальных затрат, простая в исполнении и доступная в амбулаторном звене [384]. Расшифровка данных производится при помощи современных компьютерных технологий, что расширяет возможности применения этого давно известного метода.

Во время физиологически протекающей беременности нейровегетативная регуляция женщины претерпевает изменения, перестраивается, обеспечивая не-

обходимый баланс, вегетативное равновесие. При осложненном течении беременности баланс нарушается и регуляторные механизмы расстраиваются [8, 106]. Активность парасимпатических отделов ВНС усиливается при включении процессов саморегуляции сердца, а симпатических отделов – при централизации управления сердечным ритмом. В норме при оптимальном регулировании системы мать – плацента – плод центральные механизмы регуляции минимально вовлечены. При осложненном течении гестационного процесса активизируется симпатическая нервная система, реализуя вазоконстрикторный эффект; преобладание вагусного тонуса ослабляет адаптационные и компенсаторные механизмы [8, 87, 106.].

Исследования вегетативного статуса беременных немногочисленны. В научной литературе встречаются данные о высоком уровне вариабельности ритма сердца (ВРС) при угрозе преждевременных родов, что косвенно указывает на снижение эффективности активации бета 1- и бета 2-адренорецепторов сердца [55]. Подобные изменения ВРС перед родами были описаны у женщин с повышенным риском возникновения слабости родовой деятельности, что объясняется авторами повышением эффективности холинергических влияний на водитель ритма сердца и на миоциты шейки матки, а сам феномен предлагается использовать для прогноза данной аномалии родовой деятельности [130, 167]. Описан дисбаланс вегетативной регуляции у беременных с гестационным диабетом [342].

Существует мнение, что в разные периоды гестационного процесса имеются свои особенности вегетативного статуса, как и накануне родов, во время родов и в послеродовом периоде [21]. Так, по мнению исследователей, в I триместре беременности ВРС снижается, достигает минимальных показателей во II и в III триместре не претерпевает изменений [21, 54]. За несколько дней до родов ВРС частично приходит к нормальному уровню и это длится до окончания латентной фазы I периода родов; во II и III периодах родов ВРС вновь снижается, а затем в первые дни после родов ВРС постепенно повышается, но не достигает уровня, характерного для небеременных женщин [54, 130]. По мнению зарубежных авторов, во время родов происходит активация и симпатического, и парасим-

патического отделов ВНС, что связано с воздействием гуморальных факторов (адреналина, окситоцина), вопрос требует дальнейшего изучения [391].

Данные о вегетативной регуляции сосудистого тонуса у беременных с гипертензивными расстройствами достаточно противоречивы. Так, есть данные, что при АГ во время гестации преобладает тонус симпатического отдела ВНС и увеличивается напряжение адаптационных механизмов в организме женщины [87, 106, 233]. В то же время ряд ученых не обнаружил изменений ВРС при ХАГ по сравнению со здоровыми беременными, либо выявил у них снижение активности тонуса симпатического отдела ВНС, свидетельствующего о повышении ВРС, что может быть следствием регулярного приема антигипертензивных препаратов [20, 180].

Имеются сведения о том, что при ПЭ, в частности в сочетании с ожирением, увеличивается активность симпатического отдела ВНС по сравнению со здоровыми беременными, что исследователи связывают с напряжением процессов адаптации [20, 180]. Есть мнение, что при ПЭ средней тяжести изменений в ВРС не происходит, они нарастают с увеличением тяжести клинических проявлений ПЭ и срока гестации [20, 21, 180]. По данным ряда авторов, при ПЭ, в том числе тяжелой, происходит уменьшение вегетативного контроля симпатической нервной системы, что расценивается как угнетение адаптивных процессов [87]. Исследования зарубежных ученых в этом направлении демонстрируют значительный парасимпатический дефицит, симпатическую гиперактивность и вегетативный дисбаланс у беременных с ПЭ по сравнению с нормотензивными беременными, а также с небеременными пациентками [331]. В ряде других работ представлены данные о повышении симпатической активности при умеренной ПЭ, что может рассматриваться как компенсаторная реакция для усиления перфузии материнских органов; а также о снижении вагусного влияния ВНС при данном осложнении беременности [413]. Тяжелая ПЭ была связана с максимальным усилением симпатического тонуса [413]. Высокое периферическое сосудистое сопротивление и гиповолемия вызывали гипоперфузию органов у этих пациен-

ток, при этом нарушались адаптационные механизмы гестационного гомеостаза и развивалась клиника тяжелой ПЭ [375].

При тяжелой ПЭ имеются данные о особенностях изменений индекса напряжения (ИН) регуляторных систем, напрямую отражающего вегетативную регуляцию. Так, по данным исследователей, повышенный уровень ИН может иметь диагностическое значение при определении степени тяжести метаболических нарушений при тяжелой ПЭ – выявлена прямая взаимосвязь между этими показателями [69].

1.5. Роль иммунной системы в патогенезе гипертензивных расстройств при беременности

Иммунологические реакции играют важнейшую роль в патогенезе гипертензивных расстройств, дают начало развитию эндотелиальной дисфункции, причем предполагается, что характер иммунных реакций различен при ранее существовавшей гипертензии и при гипертензии, вызванной беременностью [56, 119, 122, 499].

В настоящее время считается, что основным иммунным механизмом развития как ХАГ, так и ПЭ, является воспалительная реакция, в той или иной степени определяющая структурные изменения сосудов и их функциональную неполноценность, а также поражающая органы-мишени – почки, печень и ЦНС. Её пусковые механизмы при различных формах гипертензивных нарушений у беременных имеют черты сходства и различия.

Существует мнение, что со стороны клеток врожденного иммунитета пусковыми механизмами воспалительной реакции при ХАГ являются взаимодействие паттерн-распознающих рецепторов (PRR или Toll-рецепторов) с молекулярными структурами DAMP (danger-associated molecular patterns) [325]. Молекулы DAMP (дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны) – эндогенные молекулы, которые при клеточном дистрессе либо находятся в клеточном ядре и в цитоплазме, либо синтезируются вновь, либо появляются в необычных формах, а

оказываясь вне клетки или на её поверхности в результате травмы, ишемии, повреждения и некроза ткани, они инициируют неинфекционный воспалительный ответ, так называемое «стерильное воспаление» [299]. Экспрессия TLR при гипертонии значительно повышается не только на клетках врожденного иммунитета, но и на клетках гладких мышц сосудов аорты [533]. Кроме этого активировать TLR4 и TLR2 способны различные молекулярные паттерны, связанные с сосудистым воспалением и дисфункцией, включая ангиотензин II [215], С-реактивный белок [532], мочевую кислоту и белки теплового шока (HSP) 60 и 70 [346].

По мнению других исследователей, центральными медиаторами активации клеток адаптивного иммунитета при гипертонии являются «неоантигены» [219, 346, 350, 488]. Неоантигены – это тканевые антигены, возникающие в результате патологических процессов, у которых появляются новые детерминанты, отсутствовавшие на нативных компонентах [40]. Такие белки распознаются иммунной системой как чужеродные, и вырабатывающие их клетки уничтожаются. Предполагается следующая цепь событий, в результате которой возникают неоантигены. Изначально гипертонические стимулы, такие как ангиотензин II, катехоламины и альдостерон, вызывают умеренное повышение АД, благодаря своим «классическим» действиям [350, 488], стимулируя механический и окислительный стресс в стенках кровеносных сосудов, а также в почках и вызывая структурные и химические модификации белков, липидов и нуклеиновых кислот так, что они начинают распознаваться, как неоантигены [200, 330, 406, 543]. Эти неоантигены затем инициируют адаптивный иммунный ответ, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов и аутоантител, и приводят к воспалению сосудов и других органов-мишеней [350, 488]. Таким образом, возникает порочный круг, определяющий хроническое течение заболевания.

Роль воспаления в патогенезе ПЭ также не вызывает сомнения, но сами патогенетические основы данного акушерского осложнения до сих пор остаются нерешенной проблемой. Несомненным остается тот факт, что центральной фигурой в этиологии ПЭ является плацента, так как ее удаление является решающим фактором регрессии клинических симптомов данного осложнения бере-

менности. Существует множество работ, рассматривающих механизмы развития воспалительной реакции при ПЭ на уровне плаценты. В основном это связывают с нарушением инвазии трофобласта с последующим нарушением ремоделирования спиральных артерий матки и ишемическими/реперфузионными повреждениями окружающих тканей [378, 490]. Считается, что при ПЭ плацентарная ишемия/гипоксия определяет развитие воспалительной реакции на уровне плаценты через индукцию окислительного стресса в результате перепроизводства АФК (активных форм кислорода) трофобластическими и эндотелиальными клетками [237]. Чрезмерное производство АФК и окислительный стресс являются значительными факторами в развитии эндотелиальной дисфункции, дефицитной вазодилатации, усилении проницаемости сосудов (вторичных по отношению к окислительному стрессу) [474]. Тем самым в плаценте создается патологическая ситуация, сопровождающаяся выбросом в материнскую кровь антиангиогенных факторов и провоспалительных цитокинов, а также активацией иммунных клеток [309].

Особый интерес представляют данные о стимулах развития системной воспалительной реакции при ПЭ, так как её клинические проявления определяются нарушением процессов вазоконстрикции/вазодилатации, усилением проницаемости сосудов, воспалением в органах-мишенях материнского организма. По мнению некоторых авторов, основными пусковыми факторами воспалительной реакции при ПЭ являются эндогенные антигены плацентарного происхождения [311, 386]. Как показывают исследования, конечным результатом окислительного стресса в плаценте при ПЭ является преувеличенный некроз или апоптоз, которые являются общими гистологическими признаками преэкламптической плаценты [435, 469]. При этом в материнское кровообращение поступает чрезмерный поток микрочастиц синцитиотрофобласта [308, 435], что создает воспалительную нагрузку [324, 480, 518]. Слой синцитиотрофобласта высвобождает макровезикулы (синцитиальные ядерные агрегаты), а также более мелкие структуры – микровезикулы экзосомы (~100 нм в диаметре), микрочастицы (0,1–1 мкм) и апоптотические тела (0,5–5 мкм), которые проходят через мате-

ринский легочный капиллярный слой и выходят в системную циркуляцию [308]. При нормальной беременности все эти частицы являются частью сложной коммуникации между матерью и плодом, предотвращая реакции материнского иммунитета против аллоантигенов плода [347, 407]. Они несут иммуномодулирующие белки Fas-лиганд, TRAIL, CD274, CD276 и HLA-G5, которые могут способствовать апоптозу и/или снижению активности материнских Т- и NK-клеток во время беременности [305, 347], а также синцитин-1, подавляющий секрецию провоспалительных TNF α и IFN γ из лейкоцитов [343].

Как показал протеомный анализ, воспаление и окислительный стресс в плаценте, характерные для ПЭ, стимулируют высвобождение избытка микровезикул с патологическим фенотипом [248, 332, 423, 490, 503]. В состав микровезикул при ПЭ входят иммунорегуляторные молекулы (B7-H1, CD200 и Galectin 1), комплемент и комплементарные регуляторные молекулы (C1q, C3, CD55, CD59 и витронектин), провоспалительные (HSP70, HMGB1, Galectin 3 и Syncytin 1), антиангиогенные молекулы (CD49e, CD51, CD26, Flt-1 и эндоглин) и молекулы прокоагулянта (тканевой фактор и фосфатидилсерин) [490]. Предполагается, что белковые токсичные агрегаты, такие как агрегированный транстиретин, транспортируются везикулами синцитиотрофобласта [202], проводя сигнал клеточного стресса от плаценты в другие материнские органы [202]. Микровезикулы из преэкламптических плацент могут индуцировать продукцию провоспалительных цито- и хемокинов мононуклеарными клетками периферической крови [305, 312, 332, 521], усугублять реакцию периферических мононуклеаров на липополисахарид [332], усиливать продукцию супероксидов и генерацию внеклеточных ловушек (NETS) нейтрофилами. Наряду с провоспалительным действием плацентарных микровезикул рассматриваются и иные факторы, способные стимулировать системную воспалительную реакцию при ПЭ. Например, поврежденный эндотелий может выделять провоспалительные цитокины, маркеры окислительного стресса, тромбомодулин, фибронектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда, которые играют роль в системном воспалительном ответе [400, 452].

Кроме того, при ПЭ отмечается усиленная выработка микровезикул клетками иммунной системы. В литературе имеются данные о влиянии экзосом клеткок иммунной системы на функциональное состояние эндотелия [485]. Экзосомы, происходящие из макрофагов, усиливая экспрессию молекулы ICAM-1 и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), по крайней мере частично, могут вызывать воспаление эндотелиальных клеток в условиях гипертензии [385]. Аналогичным образом экзосомы моноцитов, индуцированных разными антигенами, изменяли экспрессию ICAM-1 эндотелиальными клетками [412]. Было показано, что активированные Т-клетки высвобождают экзосомы, содержащие miR-142-3p, которые могут переноситься в эндотелиальные клетки сосудов человека и приводить к повышенной проницаемости эндотелия [304]. В совокупности экзосомы макрофагов и лимфоцитов могут способствовать дисфункции и повреждению эндотелия, создавая потенциальный риск повреждения органа-мишени при гипертензии.

Исследования роли микроРНК в патологических реакциях организма при осложнениях беременности привлекает все большее внимание [504]. МикроРНК (miR) представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые участвуют в регуляции разнообразных биологических процессов, включая дифференцировку клеток, апоптоз и развитие. Их основная регуляторная роль связана с посттранскрипционной регуляцией генов [329]. Недавно было показано, что синцитиотрофобласт является источником miR-содержащих экзосом, которые высвобождаются в циркуляцию и защищены от деградации РНКазы [407]. Они, так же как и другие микровезикулы, обеспечивают функцию иммунной толерантности матери к плоду. Причем скрининговые исследования показали, что экспрессия наиболее значимых в отношении иммунной толерантности miR-223 подавлена при ПЭ как в плаценте, так и в крови [504]. В то же время экспрессия miR-210, регулируемая гипоксией, наиболее ассоциируется с ПЭ [280]. Была показана взаимосвязь между miR-210 и Foxp3 (box-porkhead p3) у пациенток с ПЭ, для которых было характерным усиление

экспрессии мРНК miR-210, снижение экспрессии мРНК Foxp3 и сывороточного уровня IL-10, ограничивающих развитие воспалительной реакции [266].

Несмотря на то что большинство авторов сходятся во мнении, что в основе патогенетического механизма развития ПЭ лежит воспаление неинфекционного генеза [100], в некоторых работах имеются данные о значимости инфекционного фактора [34, 81, 119]. Установлено, что для женщин с ПЭ характерна повышенная частота выявления маркеров активной уреаплазменной инфекции (ОШ = 4,0) [34, 119], вируса простого герпеса [81]. В экспериментальных работах на животных было показано, что бактериальный липополисахарид эндотоксина (ЛПС) вызывает системное воспаление, стимулирует гипертонию и протеинурию, а на уровне плаценты – недостаточную инвазию трофобласта и нарушение ремоделирования спиральных артерий, идентичные преэклампсии [349]. Эти эффекты были опосредованы действием TNF [349]. Кроме того, даже однократное введение ЛПС беременным крысам вызывало воспаление путем связывания его с TLR-4 и последующую недостаточную инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, что может способствовать развитию преэклампсии-подобному синдрому [501].

Таким образом, при беременности, осложнившейся гипертензивными нарушениями, существует ряд факторов, которые могут инициировать интенсивную системную воспалительную реакцию, вовлекая в неё все популяции клеток иммунной системы, изменяя их фенотип, функциональные свойства и трансмиграционную активность.

Ключевым звеном измененного врожденного и адаптивного иммунного ответа при развитии и прогрессировании АГ является адгезия активированных гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов к поврежденному эндотелию [2, 56, 78, 86, 302, 467] и их последующая миграция в толщу стенок кровеносных сосудов, интерстиций и периваскулярную жировую ткань [540]. Этому способствуют градиент концентрации хемокинов в участках воспаления, повышенная сосудистая проницаемость и изменения экспрессии молекул адгезии клетками поврежденного эндотелия [27, 470]. Особенностью распределения лейкоцитов

в структурах сосуда при ХАГ был рост уровня макрофагов в эндотелиальном слое сосудов и накопление естественных киллеров и макрофагов в адвентиции и периваскулярной жировой ткани сосудов [351, 508, 543]. По мнению некоторых авторов, при ГБ воспалительная реакция в большей степени развивается в периваскулярной жировой ткани [330], а ключевую роль в развитии воспалительной реакции при гипертензии играют Т-лимфоциты [543]. Однако при ХАГ скопление Т-лимфоцитов отмечалось только в непосредственной близости от адвентиция аорты, а в самой сосудистой стенке Т-лимфоциты практически не обнаруживались [330]. Для ПЭ характерно иное распределение лейкоцитов в сосудистой стенке. Исследования А. Kristen et al. (2008) у женщин с ПЭ выявили высокую степень инфильтрации сосудов нейтрофилами, вплоть до гладкомышечных слоев, и соответствие характера инфильтрация сосудов моноцитами и лимфоцитами в артериях биоптатов сальникового жира таковым при неосложненной беременности [416].

Точная причина, почему воспалительные клетки накапливаются в тех или иных областях сосудов, остается неясной, как и пути миграции лейкоцитов в сосудистую стенку. Так, некоторые исследователи предполагают, что поступление клеток идет из микрососудов адвентиция, а другие – что миграция клеток при внутрисосудистой воспалительной реакции происходит непосредственно из просвета артерии [543]. Последнее предположение получило наибольшее распространение.

График лейкоцитов в зону воспаления регулируется взаимодействием клеток с пораженным эндотелием и их направленным движением по градиенту концентрации хемокинов. Во время воспалительной реакции активация эндотелиальных клеток сопровождается увеличением экспрессии молекул адгезии, таких как селектины, VCAM-1 и ICAM-1. Одновременно усиливается экспрессия молекул адгезии лейкоцитами [17, 542]. Активированные лейкоциты вступают в процесс роллинга или пристеночного прокатывания по поверхности эндотелия, затем прочно прикрепляются к эндотелиоцитам, конфигурация их меняется для того, чтобы совершить непосредственную трансэндотелиальную миграцию [542]

с последующим накоплением активированных клеток в периваскулярном пространстве [345]. По данным D. G. Harrison et al. (2012), при АГ степень воспалительной реакции в периваскулярной жировой ткани значительно выше, чем в висцеральной жировой ткани другой локализации [330, 488].

Молекулы адгезии, представленные селектинами, интегринами, кадгеринами, молекулами суперсемейства иммуноглобулинов и хоминговыми рецепторами, являются главными посредниками контакта между клетками и принимают участие в определенных этапах транссосудистой миграции клеток [17, 196]. В пространствах между эндотелиоцитами происходит непосредственная миграция клеток [229], в местах соединения эндотелиальных клеток находятся посредники трансклеточной миграции – специфические молекулы (PECAM-1, CD99, JAM, ESAM) [229].

Изменения в экспрессии молекул адгезии у женщин как с ранее существовавшей, так и с гестационной АГ были описаны в литературе, но некоторые из этих данных являются весьма противоречивыми [234, 357]. Экспрессия большинства молекул адгезии эндотелиальными клетками конститутивна, но может изменяться под воздействием провоспалительных цитокинов [17]. Экспрессия молекул адгезии лейкоцитами зависит от популяционной принадлежности, степени зрелости клеток, цитокинового микроокружения [17].

По данным литературы, для пациентов с АГ характерно усиление продукции хемокинов и молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, что позволило охарактеризовать их как маркеры развития данной патологии и прогноза эффективности антигипертензивной терапии [357]. Взаимосвязь АГ и изменений в экспрессии интегринов лейкоцитами была продемонстрирована в экспериментальных моделях на животных; повышенный уровень растворимого ICAM-1 был связан с развитием гипертонии [442]. Кроме того, была доказана взаимосвязь между увеличением уровня экспрессии CD11b молекул на нейтрофилах и моноцитах, повышением содержания TNF α и степенью АГ вне беременности [234]. Существует мнение, что на усиленную эндотелиальную экспрессию молекул ад-

гезии ICAM-1 и VCAM-1 в значительной степени влияет механическое растяжение сосудистой стенки, характерное для АГ [403].

Изучение характера изменений экспрессии молекул адгезии при ПЭ показало, что при данной патологии, по сравнению с неосложненной беременностью, в сыворотке крови имели место более высокие средние концентрации растворимых форм ICAM-1, E- и P-селектина, а также VCAM-1 и низкие уровни L-селектина, причем содержание этих молекул коррелировало со значениями провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8 и степенью тяжести патологии [159, 231, 254, 523]. В отличие от неосложненной беременности, при ПЭ экспрессия молекул ICAM-1 была обнаружена не только на эндотелии, но и в слое гладких мышц сосудов. Недавними исследованиями было показано, что увеличению продукции молекул ICAM и VCAM при ПЭ регулируется сверхэкспрессией miR-203 в эндотелии материнского сосуда, что сочеталось с усилением адгезии нейтрофилов к клеткам эндотелия [327]. По мнению ряда авторов, изменение адгезионных свойств нейтрофилов при ПЭ определялось усилением экспрессии интегринов (CD11b) с одновременным снижением выработки селектинов (CD62L), но с повышением уровня растворимого сывороточного L-селектина на фоне высокого уровня АФК [17, 534]. Это подтверждает данные о том, что адгезия лейкоцитов может усиливаться в условиях развивающегося при ПЭ оксидативного стресса как одного из звеньев патогенеза данного осложнения беременности [109, 292, 534].

Наряду с нейтрофилами в развитии патологических реакций врожденного иммунитета при ПЭ значительную роль играют моноциты. Доказано, что при нормальной беременности происходит увеличение выброса активированных моноцитов в кровотоки матери, что подтверждается повышенной экспрессией маркеров активации CD11b, CD14 и CD64 клеток на моноцитах беременных по сравнению с моноцитами небеременных женщин [433.]. В настоящее время установлено, что при ПЭ клетки врожденного иммунитета еще более активируются по сравнению с нормальной беременностью. Активация моноцитов была продемонстрирована повышенной экспрессией молекул адгезии, связанных с

воспалением: CD11b, ICAM-1 и CD14 [500]. Активированные моноциты производят повышенное количество свободных кислородных радикалов по сравнению с нормальной беременностью, участвуют в провоспалительных механизмах системного воспалительного ответа, а их количество коррелирует с тяжестью клинических проявлений ПЭ, что может быть использовано в качестве диагностического критерия оценки тяжести данного осложнения гестации [241, 460].

Изменения в экспрессии молекул адгезии лимфоцитами периферической крови при ПЭ в основном рассматривались в популяции Т-лимфоцитов [34]. Как известно, молекулы CD62E, CD62L и CD62P играют центральную роль в адгезии Т-лимфоцитов к активированным эндотелиальным клеткам, обеспечивая их перекатывание (роллинг) по стенке сосуда [17]. Исследование экспрессии селектинов лимфоцитами беременных с ПЭ показали значительное повышение уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD62L и CD62E, по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью [513]. Молекулы L-селектина (CD62L) экспрессируются в основном на наивных Т-лимфоцитах, что позволяет им выходить во вторичные лимфоидные органы для созревания, тогда как активированные Т-лимфоциты и эффекторные клетки памяти характеризуются низким уровнем экспрессии CD62L [513]. До недавнего времени считалось, что CD62E молекулы экспрессируются исключительно эндотелиальными клетками. Однако в последнее время было показано, что моноклеарные клетки, в том числе и Т-лимфоциты, могут экспрессировать CD62E. Вполне вероятно, что в определенных воспалительных состояниях для усиления процесса адгезии экспрессия E-селектина позволяет лимфоцитам мигрировать в места воспаления в нелимфоидных тканях. Данные об экспрессии иных молекул адгезии лимфоцитами периферической крови женщин с ПЭ практически отсутствуют.

Воспалительная реакция в эндотелии и в более глубоких слоях стенки сосуда, принимающая участие в патогенезе АГ, контролируется множеством внеклеточных медиаторов и регуляторных факторов, в том числе продуцируемых клетками иммунной системы, эндотелия, гладкой мускулатуры и адипоцитами [330]. Схема регуляции перемещения клеток очень сложна. Специфическая ми-

грация отдельных субпопуляций иммунных клеток точно определяется экспрессией молекул адгезии, которые связываются с рецепторами эндотелия сосудов, и тканеспецифическими градиентами хемотаксических сигналов. Повышенная экспрессия специфических хемокинов в поврежденных тканях направляет диapedез мононуклеарных клеток через эндотелий сосудов в паренхиму ткани. Экспрессию хемокинов, отвечающих за трафик лейкоцитов, стимулируют сигнализационные и транскрипционные события, предшествующие деформации сосудистых клеток [326]. Физиологическое значение хемокинов определяется специфичностью их действия на определенные популяции лейкоцитов [468].

В настоящее время описано более 40 хемокиновых лигандов. По данным литературы, в патогенезе гипертензии значительную роль играют такие хемокины, как MCP-1 (CCL2), интерферон-индуцибельный белок IP-10 (CXCL10), IL-8 (CXCL8), Gro α (CXCL1), RANTES (CCL5) и Fractalkine (CX3CL1). Это сопровождается и изменением экспрессии их рецепторов CCR2, CCR5, CXCR1, CXCR2, CXCR3 и CX3CR1 лейкоцитами [524]. Но среди всех хемокинов MCP-1 и RANTES получили наибольшее внимание в отношении их роли в гипертонии и в повреждении органов-мишеней. Наряду с этим при гипертензии, специфичной для беременности, активированная система комплемента приводит к образованию анафилоксинов (C3a, C4a, C5a), которые действуют как хемоаттрактанты для нейтрофилов в месте отложения иммунных комплексов, что способствует развитию острого иммунокомплексного эндотелиоза и повреждению эндотелия сосудов [78, 269, 436]. Предполагается, что распределение популяций лейкоцитов в элементах сосудов и тканях органов-мишеней могут иметь свои особенности при различных формах гипертензивных расстройств во время беременности.

У пациентов с АГ активированные мононуклеарные клетки накапливаются в почках, сосудистой сети и мозге, где они ускоряют повреждение тканей, препятствуют вазодилатации сосудов и способствуют реабсорбции натрия [489]. Как известно, при АГ в периваскулярной жировой ткани имеется воспалительная инфильтрация Т-клетками, макрофагами, дендритными и НК-клетками, ко-

торые активно продуцируют хемокины RANTES и MCP-1, что сочетается с развитием дисфункции эндотелия и воспалением в более глубоких структурах стенки сосудов [421].

Продукция MCP-1 может быть индуцирована оксидативным стрессом, цитокинами и факторами роста [431]. Этот протеин синтезируется клетками кровеносных сосудов, сердечной мускулатуры и почек в ответ на гемодинамические стимулы или стимуляцию ангиотензином II и эндотелином-1 [524]. Уровень CCL2 повышается у пациентов с АГ в циркулирующей крови, что коррелирует со степенью повреждения органов [210, 274]. Аналогичное повышение в сывороточного уровня MCP-1 отмечалось и у беременных с ПЭ [254, 355], причем оно было максимально выражено при тяжелой ПЭ [164]. Повышение сывороточного уровня MCP-1 при ПЭ коррелирует не только с уровнем АД, показателями функции почек и печени, а также с уровнями С-реактивного белка, малонового диальдегида, фактора фон Виллебранда и фибронектина [496]. Секреторный потенциал MCP-1 моноцитами женщин с ПЭ может повышаться в ответ на стимуляцию LPS в значительно большей степени, чем при неосложненной беременности.

В экспериментальных моделях на животных было показано, что взаимодействие CCL2/CCR2 усугубляет воспаление. Однако влияние CCL2 варьировалось в зависимости от плана эксперимента. Исследования показывают, что CCL2-зависимому повреждению сосудов и почек при гипертонии способствует активация рецептора AT₁, так как его блокада в модели реноваскулярной гипертонии ограничивает индукцию экспрессии CCL2 и инфильтрацию макрофагов в клубочках и почечной интерстиции. Кроме того, делеция AT₁-рецепторов избирательно усиливает поляризацию макрофагов в отношении провоспалительного фенотипа M1, увеличивает их собственную экспрессию CCL2 и усиливает тубулоинтерстициальное повреждение почки во время активации RAS [535]. Т-лимфоциты, выделенные из аорты и почки мышей, стимулированных инъекцией ангиотензина II, продуцировали больше CCL2 при стимуляции Т-клеточных рецепторов по сравнению с нормотензивным контролем [281]. Инфиль-

трирующие резидентные ткани Т-клетки и моноциты/макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-1, которые дополнительно индуцируют экспрессию CCL2. Таким образом, в петле положительной обратной связи, опосредованной через CCL2 и CCR2, приток иммунных клеток стимулирует рекрутирование еще большего количества воспалительных клеток, которые вызывают повреждение и дисфункцию гипертонических органов.

Основной рецептор MCP-1 – CCR2 – в основном экспрессируется моноцитами, но может экспрессироваться и нейтрофилами [431]. Для пациентов с гипертензией характерно повышение экспрессии CCR2 циркулирующими моноцитами, что определяет их повышенную чувствительность к хемотаксису CCL2. Имеются данные о том, что ангиотензин II активировал CCR2 и стимулировал пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте [411]. В гипертонической почке CCR2 управляет инфильтрацией макрофагов, локальным окислительным стрессом, повреждением клубочков и, в конечном счете, потерей скорости клубочковой фильтрации при активации РААС. Характер экспрессии CCR2 у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности изучен недостаточно. Показано, что существует генетическая предрасположенность к усилению взаимодействия CCL2-CCR2 у женщин с ПЭ, имеющих гаплотип MCP-1 G: CCR2 Val [227].

Ангиотензин II-зависимое повышение АД может регулироваться использованием фармакологических ингибиторов. Так, повышение экспрессии CCR2 ограничивалось при взаимодействии с блокаторами рецептора ангиотензина и при сверхэкспрессии супероксид дисмутазы [406]. Ингибирование CCL2 ослабляет инфильтрацию макрофагов и фиброз в гипертонической почке [232]. АД, вызванная активацией минералокортикоидных рецепторов в сочетании с левой нагрузкой, купируется введением ингибитора CCR2 [475]. Напротив, ингибирование CCL2 усугубляет реноваскулярную гипертензию, модель, в которой снижение перфузии в почке стимулирует секрецию ренина [232]. Фармакологическая блокада CCR2 замедляет прогрессирование, но окончательно не снижает гипертензию, вызванную сочетанием инфузии ангиотензина II и радио-

на с высоким содержанием соли. Следовательно, антагонисты CCR2 могут обеспечить временное облегчение от иммуноопосредованных повышений АД.

RANTES или CCL5 (Regulated on activation normal T expressed and secreted) вырабатывается несколькими тканями, контролирующими кровяное давление, включая сосудистый эндотелий и гладкую мышцу [379], клубочки, почечные канальцы и ЦНС [285]. Этот хемокин является мощным хемоаттрактантом для лимфоцитов (покоящихся Т-хелперов памяти, активированных Т-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов) и играет большую роль при различных видах иммунного ответа, участвует в процессах хронического воспаления [213].

RANTES относится к тем хемокинам, которые могут влиять на АД и повреждение органов независимо от воспаления. Например, CCL5 индуцирует миграцию эндотелиальных клеток-предшественников во время заживления ран [434]. В экспериментах на крысах со спонтанной АГ было показано, что CCL5 влияет на состояние клеток гладких мышц сосудов, ослабляя ангиотензин II-опосредованную гипертензию. Этот механизм определялся взаимной регуляцией экспрессии CCL5 и IL-10 [371, 372, 373]. CCL5 активируется в аорте и периваскулярной жировой ткани (pVAT) во время RAS-опосредованной гипертензии, что совпадает с притоком миелоидных клеток и Т-клеток в pVAT, повышенной продукцией супероксида аорты и сосудистой дисфункцией [484]. Хотя экспрессия CCL5 увеличивается в почках во время гипертонии [198, 246], его влияние на почечное воспаление и травму, по-видимому, является защитным. Без изменения повышения АД в ответ на хроническую инфузию ангиотензина II генетическая делеция CCL5 усугубляет экскрецию альбумина с мочой, повреждение клубочков и интерстициальный фиброз. Кроме того, CCL5-дефицитные мыши демонстрируют усиленное накопление макрофагов в почке, что сопровождается повышенной экспрессией TNF и IL-1 β , двух ключевых факторов RAS-зависимого повреждения почек. Защитные эффекты CCL5 на повреждение почек также были задокументированы на других моделях заболеваний почек. Следовательно, полезные действия CCL5 при гипертоническом поражении органов могут быть специфическими для почек. Во время активации RAS чрезмерное по-

вреждение почек в отсутствие CCL5 может происходить из-за локальной компенсаторной активации CCL2. Соответственно, блокада CCL2 отменяет усиленную инфильтрацию почечных макрофагов и интерстициальный фиброз у животных с дефицитом CCL5 [550]. Эти исследования подчеркивают сложные взаимодействия между хемокинами с перекрывающимися особенностями. Рассечение этих взаимодействий будет иметь первостепенное значение для тщательной разработки иммуномодулирующей терапии для пациентов с гипертонической болезнью.

Данные об уровне RANTES в периферической крови женщин с ПЭ, полученные разными авторами, неоднозначны. Так, ряд исследователей отмечал повышение содержания CCL5 у женщин с ПЭ в плазме крови и в плаценте по сравнению со здоровыми беременными [307]. Это подтверждает гипотезу, что патогенез ПЭ связан с более выраженной активизацией «нормального» гестационного воспалительного процесса [307]. В ряде ранних публикаций есть данные об отсутствии значимых различий в содержании RANTES в сыворотке крови у женщин с ПЭ и здоровых беременных. В то же время другие исследователи выявили значительное повышение в плаценте экспрессии гена RANTES при раннем развитии ПЭ по сравнению с плацентарными образцами при несложненной беременности в те же сроки. В более поздних публикациях имеются данные о повышении уровня CCL5 в зрелой плаценте женщин с ПЭ [307].

Основной рецептор RANTES – CCR5 – экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (макрофаги и дендритные клетки) и иммунных эффекторных клетках (Т-лимфоциты с фенотипом эффекторных клеток памяти и НК-клетки), а также на эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц сосудов [360]. В контексте гипертонии основные исследования были сосредоточены на взаимодействиях CCL5 и его первичного рецептора, CCR5.

По данным литературы, генетическая делеция CCL5 или CCR5 не ослабляет RAS-зависимую гипертензию, поскольку CCL5- и CCR5-дефицитные мыши имеют такое же повышение АД, что и контрольные животные при ангиотензин II-индуцированной гипертонии [246, 484, 550]. Генетическая или фармакологи-

ческая блокада передачи сигналов CCL5 притупляет воспаление в периваскулярной жировой ткани, снижает выработку супероксида в аорте и сохраняет сосудистую функцию без влияния на АД. Вероятно, это обусловлено тем, что из инфильтрата периваскулярной жировой ткани мышцей с дефицитом CCL5 исключаются Т-клетки, продуцирующие IFN γ . Было показано, что IFN γ стимулирует окислительный стресс и дисфункцию сосудов и, следовательно, может способствовать патологии сосудов при RAS-зависимой гипертензии [216, 244].

Исследование характера экспрессии CCR5 лимфоцитами беременных очень ограничены и не позволяют судить о значимости CCL5-CCR5 взаимодействия в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных [164]. Некоторые авторы показали ассоциацию между полиморфизмом генов рецептора CCR5 и развитием ПЭ. Аллель CCR5 Δ 32 в результате делеции 32 пар оснований этого гена приводит к получению нефункционального изоформы рецептора. Носители аллеля CCR5 Δ 32 имели более низкий шанс развития ПЭ [225]. Причем при неосложненной беременности значительно повышалось число женщин, гомозиготных по данному аллелю, а гетерозиготный фенотип повышал риск развития ПЭ [228].

Наиболее значимым хемокином, определяющим хемотаксис нейтрофилов, является IL-8 (CXCL8) [270, 431]. Как и многие другие хемоаттрактанты, IL-8 индуцирует активацию интегринов, экзоцитоз белковых гранул и респираторный взрыв [431]. Основными рецепторами IL-8 являются CXCR1 и CXCR2, они в большей степени экспрессируются на нейтрофилах, но также отмечается их экспрессия CD14⁺ моноцитами, NK-клетками, тучными клетками, базофилами, дендритными клетками и эффекторными CD8⁺ клетками [359].

IL-8 стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз эндотелиальных клеток, что способствует миграции лейкоцитов в субэндотелий сосудистой стенки на ранних этапах атеросклероза [359]. У крыс со спонтанной гипертензией отмечался значительно повышенный уровень IL-8 по сравнению со здоровыми животными; при этом ангиотензин индуцировал экспрессию IL-8 в гладкомышечных клетках. Внутривенное введение ингибитора рецептора IL-8 крысам

с гипертонией снижало АД, уменьшало экспрессию IL-8 и эндотелина-1, повышало концентрацию NO [473].

Информация о содержании IL-8 у беременных с ПЭ, доступная в научной литературе, неоднозначна. Имеются сведения, что в первом триместре беременности женщины, у которых в дальнейшем развивалась гестационная АГ, имели более высокие уровни IL-8 в сыворотке крови, чем те, у кого впоследствии формировалась ПЭ [283]. Исследователи отмечали повышение содержания IL-8 в крови беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми пациентками, наиболее выраженное при тяжелой ПЭ [164, 254, 450]. Высокие концентрации IL-8 были обнаружены исследователями и в амниотической жидкости у женщин с ПЭ [476]. Ряд авторов пришли к выводу, что содержание IL-8 в периферической крови и в амниотической жидкости не зависело от степени тяжести ПЭ [268, 383, 397]. В других работах было показано повышение сывороточного уровня IL-8 только при тяжелой ПЭ [355, 441, 497, 522]. В то же время исследование мочи женщин после родов показало, что уровень IL-8 не различался у пациенток с ПЭ и неосложненной беременностью, но значительно увеличивался у беременных с ХАГ [356].

Основными рецепторами IL-8 являются CXCR1 и CXCR2. При наличии у пациентки ХАГ имеются данные о снижении экспрессии нейтрофилами CXCR1 по сравнению со здоровыми женщинами [164]. Генетическая делеция и фармакологическая блокада CXCR2 показали, что ингибирование CXCR2 значительно ослабляет индуцированную ангиотензином II и солевой диетой гипертензию и связанное с ней воспаление и повреждение сосудов [322].

Еще один из хемокинов привлекает внимание исследователей гипертензии – Fractalkine (CX3CL1). Это уникальный хемотаксический фактор, существующий в мембранно-связанной и растворимой формах [431]. CX3CL1 существует в двух формах: адгезивная молекула лейкоцитов, прикрепленная к мембране, в основном экспрессируемая на эндотелиальных клетках и осуществляющая прямой захват циркулирующих лейкоцитов [222], или растворимый фактор, который привлекает Т-лимфоциты, NK-клетки и моноциты через рецептор

CX3CR1 [366]. Связанный с мембраной Fractalkine может индуцироваться на эндотелиальных клетках воспалительными цитокинами, такими как TNF α , IFN γ и IL-1. Эта форма хемокина поддерживает интегрин-независимую лейкоцитарную адгезию, усиливает экстравазацию лейкоцитов через эндотелий [524]. Исследования показали, что экспрессия Fractalkine на месте воспаления может привлечь и активировать NK-клетки, что приводит к последующему лизису соседних эндотелиальных клеток [366]. В сосудистых эндотелиальных клетках и почечных гломерулах нарастание Fractalkine наблюдается при воспалительных процессах [483]. В эксперименте на животных было продемонстрировано, что Fractalkine участвует в патогенезе гипертензии [544]. У мышей солевая гипертензия значительно увеличивает экспрессию мРНК CX3CL1 в почке, а сам хемокин локализуется в трубчатых эпителиальных и сосудистых эндотелиальных клетках [318]. Этот хемокин участвует в образовании фиброза в почках при тяжелом течении гипертензии; наряду с этим стимулирует рост слоя гладкомышечных клеток, способствуя разрастанию неоинтимы, сужению просвета сосуда и гипоперфузии [318]. CX3CR1-дефицитные животные имеют сохраненный гипертонический ответ, но частично защищены от почечного фиброза [318].

Крайне небольшое количество публикаций посвящено роли CX3CL1 в развитии гипертензивных расстройств у беременных. В настоящее время имеются лишь данные о повышении уровня растворимого Fractalkine у пациенток с очень ранним началом ПЭ [495], в том числе и в синцитиотрофобласте при ранней тяжелой ПЭ [437], и уровня Fractalkine в венозной крови женщин с гипертензивными расстройствами при беременности независимо от их генеза [164].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что иммунные механизмы являются одним из ключевых звеньев патогенеза различных проявлений гипертензии у беременных. Однако системная воспалительная реакция, имеющая место при ХАГ и ПЭ, определяется различными триггерами и длительностью их патологического воздействия. Это может обуславливать неоднозначные изменения реакций клеток иммунной системы, в том числе определяющие миграционную активность различных популяций лейкоцитов

в сосудистом русле. Значение различных иммунных факторов в развитии ХАГ и ПЭ исследовано недостаточно, особенно в контексте дифференциальной диагностики различных видов гипертензивных расстройств, что требует дальнейшего изучения проблемы. Отсутствуют данные о взаимосвязи маркеров трансмиграционной активности различных популяций лейкоцитов с клиническими проявлениями гипертензивных расстройств у беременных, о влиянии различных схем терапии на данные показатели, а также о возможности их использования в прогнозировании эффективности лечения.

Как показывают исследования, подавление местного воспаления может ослабить гипертоническую реакцию и улучшить состояние больных с гипертензией [354]. В настоящее время исследуется действие фармакологических препаратов, которые блокируют хемотаксис иммунных клеток, особенно моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, в сосудистую стенку и другие органы-мишени во время гипертензии, что приводит к снижению АД и смягчает патологическое воздействие на органы [351]. Тем не менее глобальное вмешательство в этот процесс может привести к инфекционным осложнениям и к нарушению надзора за опухолями. Поэтому задача состоит в том, чтобы на основании новых данных о характере регуляции миграционной активности лейкоцитов научиться точно манипулировать сложной системой регуляции миграции иммунных клеток для лечения АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений, сохраняя при этом ключевые механизмы иммунной защиты.

1.6. Патоморфологические аспекты патогенеза гипертензивных расстройств при беременности

Ведущую роль в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных играют нарушения инвазии цитотрофобласта, недостаточность маточно-плацентарного кровотока, ишемия плаценты [49]. Плацентация у человека – уникальный процесс, позволяющий обеспечить развитие растущего эмбриона/плода, являющегося для матери полуаллогенным, во взаимодействии с материнским ор-

ганизмом [113]. Успешность их взаимодействия зависит от множества факторов: иммунологических, молекулярных, гемодинамических и гуморальных. При различных осложнениях беременности, в частности ПЭ, происходит нарушение необходимого баланса факторов и гестационного ремоделирования спиральных артерий с развитием дефектов плацентации [113, 520]. Патологические изменения при гипертензивных состояниях у беременных развиваются во всех элементах функциональной системы «мать – плацента – плод». При различных видах гипертензии у беременных имеет место своя патоморфологическая основа развития гипертензивных состояний [122]. Так, по данным литературы, патоморфологические изменения, развивающиеся в материнской и в плодовой частях плаценты женщин при ХАГ, являются результатом гипертонического артериосклероза и приводят к нарушению роста и дифференцировки ворсин, а также к снижению объема межворсинчатого пространства и плодового кровотока [33]. Присоединение ПЭ на фоне ХАГ сопровождается нарушением развития плаценты в виде гипоплазии органа III степени, центральной локализацией хронических нарушений маточно-плацентарного кровотока, которые в сочетании с плацентарной гипертензией и недоразвитием компенсаторных процессов завершаются формированием ПН и ЗРП [83].

Патоморфологическая картина плацент при ПЭ характеризуется развитием дисциркуляторных, воспалительных, инволютивно-дистрофических изменений и нарушений созревания плаценты [12, 60]. Характерно то, что выраженность описанных изменений в плаценте зависит от тяжести ПЭ [61].

Патоморфологические изменения, развивающиеся в плаценте при ПЭ, сопровождаются структурной перестройкой на органном, тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях. Повреждения и гибель клеток, в частности ворсинчатого и периферического цитотрофобласта, определяются морфофункциональным состоянием ультраструктур, в первую очередь митохондрий, в которых образуется 60% клеточного объема АТФ [409, 428]. В последнее время внимание исследователей обращено на изучение митохондрий, которые поддерживают энергетическую и метаболическую активность плаценты на протяжении всей

беременности. При плацентарных повреждениях митохондрии несут ответственность за образование АФК [408, 505]. Поврежденные митохондрии представляют значительную опасность для клетки и как источники АФК, и как потребители АТФ, поэтому существуют механизмы, служащие для уничтожения таких органелл. В случае исчерпания всех возможностей защиты в клетке может запускаться программа гибели (апоптоз), позволяющая избежать распространения стресса в окружающих тканях [429].

Таким образом, митохондрии структурных элементов плаценты, в первую очередь периферического (вневорсинчатого) цитотрофобласта, играют центральную роль в развитии ПЭ, так как являются генераторами АФК на белково-ферментативных комплексах дыхательной цепи. При этом митохондрии сами по себе являются мишенью для оксидативного стресса, поскольку при ПЭ в плаценте увеличивается продукция супероксида. Митохондриальный биогенез – один из ключевых процессов, необходимых для клеточной адаптации и восстановления после стресса и повреждения. Он включает в себя процессы репликации митохондриального генома и координированной экспрессии ядерных и закодированных в митохондриях продуктов [493]. Изучение механизмов развития митохондриальной дисфункции может иметь значение для более глубокого понимания патогенеза гипертензивных расстройств у беременных.

Современные исследования патоморфологического субстрата при гипертензии беременных направлены на изучение синтеза эритропоэтина (ЭПО) в плаценте как одного из маркеров компенсаторного потенциала данного провизорного органа. В условиях ишемии плаценты опосредованно происходит усиление секреции эритропоэтина, стимуляция эритропоэза и плацентарного неоангиогенеза [95]. Эритропоэтин оказывает влияние на апоптоз и пролиферацию клеток ЭПО-чувствительных тканей, его повышенные уровни в плаценте тормозят сокращение сосудов, что улучшает плацентарную перфузию [95]. В настоящее время известно, что в условиях гипоксии, ишемии (в том числе при ПЭ) плацента активно синтезирует ЭПО, оказывающий нейропротективное действие на находящийся в состоянии кислородного голодания плод, т. к. обладает анти-

апоптотическим и ангиогенным действием [221, 377]. Отечественными авторами было выявлено значительное увеличение экспрессии ЭПО в таких элементах плаценты, как синцитиотрофобласт, эндотелий капилляров и строма ворсин при развитии и нарастании степени тяжести ПЭ [95]. Параллельно с этим при тяжелой ПЭ обнаружено снижение синтеза ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин, что может свидетельствовать о запуске программ эриптоза, угнетения эритропоэза [95, 96]. Ряд исследователей установил взаимосвязи между содержанием ЭПО в плазме новорожденных, а также в околоплодных водах с уровнем АГ матери. Было отмечено снижение экспрессии ЭПО на фетальных эритроцитах при тяжелой ПЭ, что ассоциировалось с неадекватной продукцией данного маркера в организме матери [38].

Внимание ученых также направлено на обсуждение значения антител к аннексину-V – плацентарному антикоагулянтному белку в патогенезе тромбофилии и, как следствие, осложненного течения беременности. Основной функцией аннексина-V является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности, что объясняется возможностью белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей [68]. Широко обсуждается роль аннексина-V в процессе слияния клеток, в частности клеток синцитиотрофобласта, что обеспечивает оплодотворение, плацентацию, внутриутробный рост плода; авторами обнаружена высокая экспрессия этого протеина в плаценте [218]. В большинстве работ показана связь между снижением экспрессии аннексина-V в ворсинчатом хорионе плаценты, носительством гаплотипа M2/ANXA5 матерью и привычной потерей беременности, развитием антифосфолипидного синдрома [271, 510]. Наряду с этим имеется небольшое количество исследований, в которых показано, что более низкие уровни аннексина-V наблюдались в хорионе с гаплотипом M2/ANXA5; у пациенток – носителей данного полиморфизма – обнаруживался высокий риск развития ЗРП и ПЭ во время беременности [265, 395].

Данные литературы по экспрессии ЭПО и аннексина-V при ПЭ неоднозначны; исследования, посвященные изучению синтеза данных протеинов при

других видах гипертензии во время беременности, практически отсутствуют, определяя актуальность проблемы.

1.7. Современные подходы к антигипертензивной терапии и выбору тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств

Антигипертензивная терапия при различных гипертензивных расстройствах у беременных в Российской Федерации назначается в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия (протокол лечения)» от 2016 года [39]. Критерии назначения медикаментозной терапии при АГ беременных и целевые уровни АД остаются предметом дискуссий. Различные взгляды на этот вопрос имеются за рубежом: так, в США антигипертензивную терапию рекомендуют начинать при уровне АД 160/105 мм рт. ст. и выше [380]; в Канаде – 140/90 мм рт. ст. и выше с целевым диастолическим АД от 80 до 90 мм рт. ст. [278, 380]; в Австралии – 160/100 мм рт. ст. и поддерживают его в диапазоне 140/90–160/100 мм рт. ст. [328].

Основной целью лечения АГ у беременных является профилактика грозных осложнений данного состояния, по возможности пролонгирования беременности с причинением плоду минимального вреда, связанного с лекарственным воздействием [77]. При адекватной, индивидуально подобранной антигипертензивной терапии значительно снижается риск последующих сердечно-сосудистых и церебрально-сосудистых заболеваний и улучшаются перинатальные исходы [44]. Ученые доказали, что применение антигипертензивных средств у беременных с АГ значительно снижает риск развития тяжелой гипертензии, острой гипертонической энцефалопатии, кровоизлияний в мозг и отслойки плаценты [171, 191]. Предупреждение быстрого и значимого повышения уровня АД является важной целью лечения, что позволяет избежать грозных сердечно-

сосудистых осложнений; данный факт в основном и определяет выбор антигипертензивного препарата для беременной [15].

Согласно рекомендациям ВОЗ, беременным с тяжелой АГ необходимо принимать антигипертензивные препараты, т. к. доказано, что большинство случаев материнской смерти, вызванной гипертензивными нарушениями, связаны с осложнениями, возникшими в результате неконтролируемого высокого АД [548]. Сравнение эффекта применения различных антигипертензивных препаратов в 29 рандомизированных контролируемых испытаниях более чем у 3 тысяч беременных с тяжелой ПЭ (метилдопы, блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, урапидила и ряда других) не позволило экспертам ВОЗ рекомендовать определенную группу средств для лечения тяжелой гипертензии, значимых различий при оценке их эффективности выявлено не было [548]. Предпочтения в выборе и дозировке препарата должны зависеть от опыта врача, наличия и доступности назначаемого препарата.

В мировой литературе существует ряд неоднозначных мнений по поводу назначения антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ. Систематический Кохрановский обзор, опубликованный ВОЗ, включавший в себя 46 рандомизированных контролируемых испытаний у 4 000 женщин, показал отсутствие статистически значимых различий в частоте развития тяжелой ПЭ, эклампсии, отека легких, HELLP-синдрома, достоверных отличий в перинатальных исходах у пациенток с умеренной ПЭ, получавших и не получавших антигипертензивную терапию [548]. При сравнении эффективности различных групп препаратов (метилдопа, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не было выявлено значимых различий в применении их у беременных с умеренной ПЭ [548]. Соответственно рекомендации по назначению антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ в руководстве ВОЗ опубликованы не были в связи с малой доказательной базой [548].

Подбор антигипертензивного лекарственного средства при беременности является крайне ответственным, необходимо принимать во внимание все положительные и отрицательные моменты предполагаемого лечения. Основными ле-

карственными средствами, используемыми в настоящее время для лечения АГ у беременных, согласно клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия (протокол лечения)» от 2016 года, являются: препарат первой линии – альфа₂-адреномиметик (метилдопа), второй линии – блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), на последнем месте стоят бета-адреноблокаторы (метопролол). Противопоказано применение во время беременности ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, спиронолактона, антагонистов кальция.

Лекарственное средство первой линии (метилдопа) имеет центральный механизм действия. Действующее вещество проникает через гемато-энцефалический барьер, метаболизируется с образованием альфа-метилнорадреналина, который в ЦНС стимулирует постсинаптические альфа-адренорецепторы нейронов ствола мозга, что приводит к угнетению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации, снижая тем самым вазоконстрикторный эффект симпатического отдела ВНС [175]. Гипотензивный эффект метилдопы в целом связан со снижением общего периферического сопротивления сосудов. Параллельно происходит умеренное уменьшение сердечного выброса и ЧСС, увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, снижение уровня ренина в плазме крови [175]. Максимальный гипотензивный эффект наступает через 4–6 часов после приема и продолжается 24–48 часов. В клиническом исследовании терапии АГ у беременных прием метилдопы доказал свою безопасность при наблюдением за детьми до 8 лет и с тех пор зарекомендовал себя препаратом первой линии у данной категории пациентов [171]. Вместе с тем у лекарственного средства имеются побочные эффекты: сонливость, депрессия, задержка жидкости и отеки, ортостатическая гипотензия. На 16–20-й неделе беременности применение препарата не рекомендуется вследствие его влияния на содержание дофамина в нервной системе плода.

Основной механизм действия блокаторов кальциевых каналов заключается в препятствии проникновения ионов кальция из экстрацеллюлярного простран-

ства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа (трансмембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц). Снижая концентрацию ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии и периферические артерии и артериолы, оказывая выраженное вазодилатирующее действие [16]. Кроме того, блокаторы кальциевых каналов влияют на сократимость миокарда, активность синусного узла и атрио-вентрикулярную проводимость, снижают тонус сосудов и сосудистое сопротивление, дилатируют бронхи, имеют нефропротективный эффект [24]. Эти препараты обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и модулировать выделение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний [62]. Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного исследования показали, что рутинное назначение нифедипина пролонгированного действия при легкой и умеренной АГ во II триместре беременности не оказывает положительного влияния на ее исходы, но и не сопряжено с повышенным риском отрицательных эффектов на плод [171]. Нифедипин не приводил к повышению числа врожденных аномалий у новорожденных от матерей, принимавших данный препарат в I триместре, хотя вероятность неблагоприятного воздействия препарата была дозозависима – при дозировке более 60 мг/сут частота побочных эффектов была наиболее высокой [171]. По данным ряда научных источников, монотерапия блокаторами кальциевых каналов значительно снижает риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ, а также ПОНРП, гипотрофии и асфиксии новорожденных [515].

В основе действия бета-адреноблокаторов лежит блокада бета1- и бета2-адренорецепторов, которые расположены в различных органах. Блокируя бета-адренорецепторы миокарда и ослабляя влияние катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ, бета-адреноблокаторы осуществляют антиангинальный, антигипертензивный и антиаритмический эффекты [139]. В основе антигипертензивного действия данного препарата лежит несколько механизмов. Во-первых, АД снижается в результате уменьшения ЧСС и снижения сердечного выброса. Во-вторых, бета-адрено-

блокаторы уменьшают секрецию ренина, что имеет значение при его гиперпродукции, изменяют чувствительность барорецепторов в дуге аорты и синокаротидном синусе, снижают центральный симпатический тонус [139]. При беременности бета-адреноблокаторы могут вызвать задержку роста плода вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока, а также преждевременные роды, особенно выражены эти эффекты у атенолола [171]. При сравнении влияния метилдопы и бета-адреноблокаторов при терапии умеренной и тяжелой АГ во время беременности бета-адреноблокаторы оказались более эффективными в плане снижения риска развития тяжелой АГ [171, 201]. Обобщение опыта применения бета-адреноблокаторов при терапии АГ у беременных было представлено в систематическом Кохрановском обзоре (анализ 29 клинических исследований на 2,5 тысячах пациенток), где сравнивали эффективность и безопасность применения данных препаратов с плацебо, отсутствием лечения и с другими антигипертензивными средствами. Прием бета-адреноблокаторов снижал риск возникновения тяжелой АГ и необходимость назначения других антигипертензивных средств [171].

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным комитетом экспертов Российского кардиологического общества в 2018 году, основными принципами медикаментозного лечения АГ у беременных являются: максимальная эффективность для матери и безопасность для плода; однокомпонентная терапия в начале лечения; замена одного препарата средством другой линии при недостаточном эффекте (после увеличения дозы первого препарата) или непереносимости; назначение комбинированной терапии при недостаточном эффекте одного антигипертензивного препарата в максимальной дозе [45, 171]. Учитывая это, необходим персонифицированный подход к назначению антигипертензивной терапии беременным с различными формами АГ.

В связи с этим представляет интерес применение дополнительных критериев (кроме уровня АД) для назначения и анализа эффективности антигипертензивной терапии у беременных с различными видами АГ. Известна и широко распространена практика оценки эффективности лечения АГ, определение целе-

вых индивидуальных уровней АД с помощью проведения суточного мониторинга [71, 195]. С учетом варианта суточного профиля АД осуществляется подбор антигипертензивных препаратов, их дозирование, комбинирование средств различных фармакологических групп [195]. На основании данных СМАД и показателей доплерографии предлагается корректировать дозу антигипертензивных препаратов беременным с ХАГ 1 степени; путем определения наличия скрытого эндотелиоза рекомендуется назначение антигипертензивной терапии данной категории пациенток для предупреждения прогрессирования АГ [30]. Доказано, что назначение антигипертензивной терапии, подбор комбинации и дозы препаратов с учетом варианта суточной кривой и типа центральной гемодинамики позволяет улучшить исход беременности для матери и ребенка у женщин, страдающих ГБ [195]. В научной литературе встречаются данные о влиянии различных схем антигипертензивной терапии на течение беременности, перинатальные исходы у женщин с ХАГ. Оптимальной признана так называемая «ротационная терапия» β -адреноблокаторами в I и III триместрах беременности и блокаторами кальциевых каналов во II триместре – при ней выявлено минимальное число случаев присоединения ПЭ, осложнений родов, лучшее состояние здоровья новорожденных даже при 2-й степени АГ в сравнении с пациентками, не получавшими антигипертензивную терапию или принимавшими на протяжении всей беременности блокаторы кальциевых каналов [25].

Оценка эластичности сосудов с помощью определения СРПВ применяется для анализа эффективности антигипертензивной терапии при ХАГ у небеременных пациенток [91]. Конечно, в первую очередь, изменение СРПВ в сторону снижения на фоне антигипертензивной терапии связано с нормализацией уровня АД. Однако имеются данные, полученные на небеременных пациентках, что некоторые антигипертензивные средства улучшают эластичность стенок сосудов, изменяя в них соотношение эластиновых и коллагеновых волокон, уменьшая жесткость сосудистой стенки, независимо от степени снижения АД [91]. Такой положительный эффект воздействия имеют, в частности, блокаторы кальциевых каналов, входящие в список препаратов, применяющихся при комбинированной

антигипертензивной терапии у беременных. Имеются данные о положительном влиянии на жесткость артерий у небеременных пациенток с ишемической болезнью сердца препаратов группы β -адреноблокаторов, на фоне приема которых отмечалось уменьшение ригидности сосудистой стенки на 10% [131]. В ряде литературных источников описано положительное влияние небиволола и блокаторов кальциевых каналов на функциональные свойства эндотелия сосудов, повреждающегося при АГ у беременных [168].

Большой интерес вызывают исследования, посвященные влиянию стандартной антигипертензивной терапии у беременных с гестационной гипертензией и ПЭ с различным сроком манифестации на показатели индекса аугментации, который напрямую зависит от СРПВ. Так, при ранней ПЭ были отмечены достоверно более высокие значения этого показателя по сравнению с поздней ПЭ; под воздействием антигипертензивных препаратов в группе с ПЭ указанные изменения значительно уменьшились, а при гестационной АГ на фоне терапии значимых изменений выявлено не было [369].

Имеются отдельные сведения о корригирующем влиянии β -адреноблокаторов на параметры ВРС у небеременных пациенток: выявлены достоверные изменения в сторону снижения повышенной активности симпатического отдела ВНС и увеличения активности парасимпатического отдела у больных со стенокардией и АГ на фоне проводимой терапии [98, 131, 142, 422].

Имеются немногочисленные сведения об изменениях параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса при АГ у беременных на фоне проведения терапевтических мероприятий. Авторы показывают, что при тяжелой ПЭ на фоне интенсивной комплексной терапии повышенный индекс напряжения, свидетельствующий о гиперактивности симпатического отдела ВНС, обуславливающий гипертензионный синдром, снижается, соответственно уходят симптомы тяжелой ПЭ [69].

В последнее время особое внимание исследователей уделяется тактике ведения пациенток с ПЭ средней степени тяжести при недоношенной беременности [105, 110]. На настоящий момент пролонгирование беременности при ПЭ

средней степени тяжести зависит от срока гестации, внутриутробного состояния плода, эффективности антигипертензивной терапии. Однако зачастую, пролонгируя такую беременность, мы просто отсрочиваем время утяжеления клинических симптомов ПЭ, поскольку доказано, что единственным патогномичным методом лечения данного осложнения беременности является родоразрешение. С другой стороны, часть пациенток с умеренной ПЭ пролонгирует беременность до доношенного срока на фоне проводимой терапии, иногда даже возможна выписка женщин из стационара для дальнейшего амбулаторного наблюдения. Остается до конца не ясной причина такого разного течения умеренной ПЭ: в одном случае утяжеление, несмотря на проводимую терапию, в другом – полный регресс клинической симптоматики. Поэтому актуальным становится поиск дополнительных критериев утяжеления ПЭ еще до манифестации клинико-лабораторных проявлений. Работ, посвященных данному вопросу, немного. Так, для выбора тактики ведения пациенток с умеренной ПЭ предлагается определять содержание ангиогенных факторов sFlt и PlGF в крови беременных с расчетом коэффициента, по уровню которого определяют возможность пролонгирования беременности на фоне терапии [110, 121]. Разработана математическая модель для выявления быстро прогрессирующей ПЭ независимо от тяжести клинических проявлений, основанная на определении соотношения sFlt-1/ PlGF, нейроспецифичного белка NSE и VEGF, имеющая высокие показатели точности [105, 117, 122]. Существуют подходы к прогнозированию акушерских и перинатальных осложнений у беременных с умеренной ПЭ, ассоциированной с тромбофилией. Авторы предлагают рассчитывать вероятность развития данных осложнений по формуле, обладающей высокими прогностическими свойствами, и при определенных значениях родоразрешать пациентку [79]. Предикторы, вошедшие в модель: уровень Д-димера, наличие мутации генов протромбина, фактора V (Лейдена), метилентетрагидрофолатредуктазы, а также срок беременности, при котором появились первые симптомы заболевания [79].

В аспекте новых подходов к терапии ПЭ существует мнение о роли нарушения системы комплемента в патогенезе данного осложнения беременности,

чем авторы обосновывают возможность применения экулизумаба (блокатора системы комплемента) в лечении ПЭ, который, по данным зарубежных авторов, хорошо переносится беременными [287]. На клиническом примере показано успешное применение экулизумаба в терапии ПЭ и HELLP-синдрома иностранными коллегами, которые отмечали купирование симптомов данных осложнений на фоне приема препарата, в результате чего беременность была пролонгирована на 17 дней, что подтверждает факт активации комплемента как одного из звеньев патогенеза ПЭ [238].

В последнее время активно изучается такой перспективный метод лечения ПЭ, как СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure) [58, 144]. В контексте патогенеза ПЭ рассматривается роль сонного апноэ, вызывающего симпатикотонию, спазм сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции, одним из методов лечения которого является СРАР-терапия [26, 146]. Исследуется влияние этого метода на течение гестации, осложненной ПЭ: есть данные о пролонгировании беременности, уменьшении дозы антигипертензивных препаратов, улучшении перинатальных исходов у пациенток, получавших СРАР-терапию с ранних сроков [26, 506].

Внедрение новых методов лечения ПЭ, в том числе с тяжелыми клиническими проявлениями, предоставляет возможность применения выжидательной тактики при ее ранней манифестации. В последнее время широко обсуждаются два вида тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ, развившейся до 34 недель беременности: активная, заключающаяся в стабилизации состояния пациентки в течение 24–48 часов и последующем родоразрешении, и выжидательная, включающая магнезиальную, антигипертензивную терапию со строгим динамическим наблюдением за состоянием матери и плода с целью пролонгирования беременности в перинатальных центрах 3-го уровня [156, 545]. Целью выжидательной тактики при тяжелой ранней ПЭ является улучшение перинатальных исходов путем пролонгирования беременности до срока жизнеспособного плода, проведения в полном объеме профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного [548].

В 2011 году ВОЗ опубликовала в своих рекомендациях данные Кохрановского обзора, состоящего из нескольких небольших испытаний с участием 163 женщин с тяжелой ранней ПЭ [548]. При сравнении активной и выжидательной тактики с отсроченным родоразрешением не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития таких осложнений, как отек легких, HELLP-синдром, почечная недостаточность, эклампсия; не было различий в уровне перинатальной смертности и необходимости в реанимационных мероприятиях новорожденных [156, 548]. Выводы, сделанные рабочей группой, были расценены как неопределенные; рекомендации ВОЗ в отношении женщин с тяжелой ПЭ, жизнеспособным плодом и сроком беременности менее 34 недель имели уровень доказательности крайне низкого качества, рекомендация была отнесена к слабым [548].

В 2018 году группа экспертов ВОЗ вновь пересмотрела выводы по проанализированным Кохрановским обзорам и опубликовала рекомендации по активной и выжидательной тактике ведения пациенток с тяжелой ПЭ [545]. При тяжелой ПЭ в сроках от 24 до 34 недель рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода [545, 548]. Эксперты пришли к выводу, что возможное продление гестационного срока при выжидательной тактике у пациенток с тяжелой ранней ПЭ может составить от одной до двух недель, в течение которых плод достигнет жизнеспособности, что снизит неблагоприятные осложнения, связанные с недоношенностью [156, 545, 548]. Основная цель выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ, по данным нескольких мета-анализов, – снижение заболеваемости новорожденного, улучшение перинатальных исходов [362]. В сроках до 24 недель рекомендуется индукция родов ввиду неблагоприятного исхода для плода, его низкой жизнеспособности даже при условии пролонгирования беременности на одну-две недели [545]. При сроках гестации от 34 недель до 36 недель 6 дней рекомендуется выжидательная тактика со строгим контролем за состоянием матери и плода [545]. Противопоказаниями для выжидательной тактики являются тяжёлая, устойчивая к антигипертензивной терапии арте-

риальная гипертензия, нарастающая тромбоцитопения, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз, острая почечная недостаточность, отек легких, головного мозга, эклампсия [156]. Пролонгирование беременности противопоказано при отставании роста плода II–III степени, критических нарушениях кровотока в артерии пуповины, патологическом типе кардиотокограммы, выраженном маловодии [156, 545].

Отечественными учеными предпринимаются попытки разработки критериев выбора тактики при тяжелой ПЭ, развивающейся ранее 34 недель гестации. Анализ данных показал, что при тяжелой ПЭ в сроке до 32 недель беременности возможна выжидательная тактика ведения пациенток, целью которой является уменьшение частоты респираторного дистресс-синдрома и улучшение неонатальных исходов [29]. Авторами определены клинико-лабораторные критерии для выбора выжидательной тактики ведения, показания для родоразрешения пациенток с ранней тяжелой ПЭ. При тяжелой ПЭ, развивающейся в сроки позднее 34 недель, рекомендовано выбирать активную тактику, досрочное родоразрешение беременной, учитывая зрелость легких плода и повышенную вероятность неблагоприятных исходов для матери [29].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос: родоразрешать или пролонгировать беременность при ранней тяжелой ПЭ, в настоящее время не существует, однако большинство данных свидетельствует об улучшении состояния здоровья новорожденных без особого вреда для состояния матери при выборе выжидательной тактики. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для определения критериев выбора активной или выжидательной тактики ведения пациенток с тяжелой ПЭ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Исследование проводилось 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). Отбор и обследование беременных выполнялись методами сплошного и выборочного анализа в женской консультации № 1, отделениях патологии беременных, родовых блоках и палатах интенсивной терапии стационара акушерской клиники. Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической иммунологии (заведующий – доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Сотникова), клинической биохимии и генетики (заведующий – доктор медицинских наук, профессор С. Б. Назаров), патоморфологии и электронной микроскопии (заведующий – доктор медицинских наук Е. В. Проценко). Инструментальное обследование пациенток проводилось в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (заведующий – О. В. Тихомирова).

Были обследованы 562 женщины со сроками беременности от 22 до 36 недель, из них 457 беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-Х) и федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016), обследованные с гипертензивными нарушениями были разделены на следующие группы:

1-я группа – 147 женщин с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0); критерии включения: АГ с уровнем систолического АД 140 мм рт. ст. и выше, диастолического –

90 мм рт. ст. и выше, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности;

2-я группа – 109 пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11); критерии включения: диагностированная ранее АГ и появившаяся после 20 недель протеинурия (0,3 г и более белка в суточной моче), и/или внезапное нарастание протеинурии, если таковая имелась до 20 недель беременности, и/или внезапная прогрессирующая АГ, которая до 20 недель контролировалась.

3-я группа – 201 обследованная с ПЭ (код по МКБ-Х О14); критерии включения: женщины с АГ, выявленной после 20-й недели беременности (уровень систолического АД – 140 мм рт. ст. и выше, диастолического – 90 мм рт. ст. и выше, зарегистрированные два или большее число раз или однократное повышение диастолического АД выше 110 мм рт. ст.), в сочетании с протеинурией в суточной моче, равной 0,3 г/л и более, либо в двух пробах мочи, взятых с интервалом в 6 часов.

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

3 а – 107 беременных с ПЭ средней степени тяжести (код по МКБ-Х О14.0); критерии включения: систолическое АД 140 мм рт. ст. и выше, но не более 160 мм рт. ст. и /или диастолическое АД 90 мм рт. ст. и выше, но не более 110 мм рт. ст., уровень протеинурии в суточной моче – 0,3 г/л и более, но не выше 5 г/л;

3 б – 94 пациентки с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1); критерии включения: систолическое АД 160 мм рт. ст. и выше и /или диастолическое АД 110 мм рт. ст. и выше, уровень протеинурии в суточной моче 5 г/л и более или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, признаки полиорганной недостаточности, церебральной симптоматики.

Одной из задач исследования являлась оценка эффективности антигипертензивной терапии у обследованных женщин с различными видами гипертензивных нарушений. Для достижения поставленной задачи пациентки внутри 1-й

и 2-й групп, а также 3а подгруппы были разделены на две подгруппы в зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии: получавшие в стационаре однокомпонентную и комбинированную (двух- и трехкомпонентную) терапию. Для оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии все пациентки с клиническими проявлениями умеренной ПЭ (независимо от наличия ХАГ) (147 женщин) были разделены на подгруппы с эффектом (92 человека) и с отсутствием эффекта терапии, с утяжелением гипертензивных нарушений, потребовавших родоразрешения (55 беременных). С целью сравнения активной и выжидательной тактики ведения пациентки с ранней тяжелой ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) (142 женщины) были разделены на подгруппы с выжидательной (98 человек) и с активной тактикой ведения (44 беременные).

Контрольную группу составили 105 женщин с неосложненным течением беременности, с отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всем протяжении беременности, родов и послеродового периода.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все женщины, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: острые и обострение хронических воспалительных заболеваний и аллергические реакции на момент обследования; системные заболевания соединительной ткани; опухоли различной локализации; симптоматические (вторичные) АГ (коды О 10.1 – О 10.4 по МКБ-Х).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Все беременные были обследованы согласно приказу Минздрава России № 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. Согласно нормативным документам, пациенткам проводилось общеклиническое обследование, которое включало: сбор анамнестических данных, физикальное, наружное и внутреннее акушерское, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови, гемостазиограмма, исследование количества белка в суточном количестве мочи); инструментальное исследование (электрокардиография, суточное мониторирование АД, осмотр глазного дна). Проводилось

наблюдение за состоянием плода с применением кардиотокографии, ультразвукового сканирования и доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Кроме того беременные были осмотрены терапевтом, окулистом, по показаниям – кардиологом, неврологом, эндокринологом.

Течение данной беременности в изучаемых группах оценивали анамнестически и по результатам собственных наблюдений. На каждую женщину заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую вносились результаты наблюдений и исследований из индивидуальной карты беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у), истории развития новорожденного (ф. № 097/у).

Согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г., утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации, все беременные с различными видами гипертензивных расстройств, включенные в исследование, получали антигипертензивную, магниезальную терапию, профилактику РДС плода. Все исследования проводили при поступлении в стационар до начала медикаментозного лечения; повторное специальное обследование выполнялось на 5-е сутки от начала терапии.

Материалом для исследований служили периферическая кровь из локтевой вены, которую брали при поступлении пациентки в стационар до начала медикаментозного лечения и повторно на 5-е сутки от начала терапии; а также плацента, забранная после родоразрешения.

Специальные методы исследования

1. Молекулярно-генетические: венозную кровь забирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. ДНК выделяли с использованием реактивов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Определение полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки (табл. 1), осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

с использованием анализатора «DTgraим» («ДНК-технология», Россия) и наборов реагентов «Кардиогенетика. Артериальная гипертензия» («ДНК-технология», Россия).

Таблица 1 – Полиморфизмы генов, контролирующих тонус сосудистой стенки

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>ADD1</i> (α -аддуктин)	4p16.3	G1378T rs4961
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	T704C rs699
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42-q43	C521T rs4762
<i>AGTR1</i> (рецептор ангиотензина II тип 1)	3q21-q25	A1166C rs5186
<i>AGTR2</i> (рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A rs1403543
<i>CYP11B2</i> (альдостеронсинтаза)	8q21	C (-344) T rs1799998
<i>GNB3</i> (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок	12p13.31	C825T rs5443
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	T (-786)C rs2070744
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	G894T rs1799983

2. Функциональные: оценка состояния эластических свойств сосудов проводилась на сфигмографической приставке аппаратно-програмного комплекса «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт» Иваново). Регистрация сфигмограмм проводилась в положении женщины в состоянии покоя, лежа на спине в течение 5–10 минут (Новичкова Е. А., 2009). Для записи сфигмограмм сонной и лучевой артерии использовались стандартные пьезоэлектрические датчики, один из которых располагался в области шеи в точке отчетливой пульсации правой сонной артерии, второй – на ладонной поверхности запястья правой руки в точке отчет-

ливой пульсации лучевой артерии. Регистрация сфигмограммы бедренной артерии осуществлялась при помощи объемного датчика, манжета которого располагалась в верхней трети правого бедра; давление в манжете устанавливалось на уровне 20–30 мм рт. ст. Для определения СРПВ по сосудам эластического типа производилась синхронная запись электрокардиограммы и сфигмограмм сонной и бедренной артерии (каротидно-феморальный сегмент), для СРПВ по сосудам мышечного типа сонной и лучевой артерии (каротидно-радиальный сегмент). Расстояние между точкам расположения датчиков определялось прямым измерением с помощью сантиметровой ленты на поверхности тела между ориентирами, обозначенными на рисунке 2.

Расчет параметров эластических свойств сосудов осуществлялся автоматически при помощи компьютерной программы, определялись СРПВ по артериям эластического и мышечного типов (м/с); модули упругости (E) артерий эластического и мышечного 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 ; $\text{дин}/\text{см}^5$).

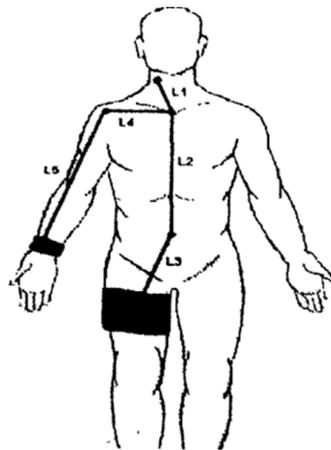


Рисунок 2 — Схема расположения измеряемых интервалов, где L1 — расстояние от датчика на сонной артерии до яремной вырезки грудины, L2 — расстояние от яремной вырезки грудины до пупка, L3 — расстояние от пупка до места установки датчика на бедренной артерии, L4 — расстояние от середины яремной вырезки до передней поверхности головки плечевой кости, L5 — расстояние от головки плечевой кости до датчика на лучевой артерии

Изучение вегетативной регуляции осуществлялось методом кардиоинтервалографии Р. М. Баевского [99] при регистрации электрокардиограммы на аппарате «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт» Иваново) в положении лежа (5 минут) с одновременным подсчетом показателей: первичных – математическое ожидание (М, с), мода (Мо, с), амплитуда моды (АМо, %), медиана (Ме, с), вариационный размах (ВР, с) и вторичных – индекс вегетативного равновесия (ИВР = АМо/ВР, у. е.), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР = АМо/Мо, у. е.), вегетативный показатель ритма (ВПР = 1/Мо × ВР, у. е.), индекс напряжения (ИН = АМо/(2ВР × Мо), у. е.).

3. Иммунологические:

– определение в периферической крови методом проточной цитометрии содержания лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии CD62L, CD11b, CD49b, CD99, а также хемокины CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2;

– определение сывороточного уровня MCP-1 («eBioscience», Австрия), RANTES («eBioscience», Австрия), Fractalkine («Ray Biotech», США), IL-8 (ООО «Цитокин», Россия) с использованием набора реагентов с помощью микропланшетного ридера «Multiscan EX» («Labsystems», Финляндия) для проведения иммуноферментного анализа.

Кровь забирали в центрифужные пробирки, содержащие 2,7%-ный раствор ЭДТА из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора ЭДТА. Для популяционного анализа выделяли общий пул лейкоцитов методом скоростного центрифугирования при 1500 об./мин в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,114). При проведении ПЦР-анализа выделяли обогащенные пулы нейтрофилов и моноцитов. Для этого клетки выделяются из периферической крови методом скоростного центрифугирования при 1500 об./мин в двойном градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078, d-1,114). На границе интерфазы фиколл-урографин d-1,078 – d-1,114 собирали фракцию нейтрофилов, на границе интерфазы Среда-199 – фиколл-урографин d-1,078 – общую фракцию периферических мононуклеарных клеток. По данным светового микроскопирования, чистота вы-

деления фракции нейтрофилов составила 98%. Последующее выделение моноцитов из фракции периферических моноклеарных клеток производили методом магнитной сепарации с использованием «Dynabeads CD14» («Invitrogen»TM, Норвегия). Для позитивной селекции моноцитов 0,2 мл выделенных клеток в концентрации 2×10^6 кл/мл инкубировали в течение 30 мин с 5 мкл магнитных частиц с иммобилизованными на них моноклональными антителами анти-CD14 в концентрации 8×10^6 частиц/мл. Взвесь инкубировали 30 минут при 2–8°C при ротационном перемешивании. При этом магнитные частицы взаимодействовали с моноцитами. Затем пробирки помещали в магнитные колонки «DynaL MPC-S» («DynaL Biotech ASA», Норвегия). Магнитные частицы с присоединившимися моноцитами примагничивались к стенке пробирок. Жидкостная фаза, содержащая лимфоциты, отбиралась. Магнитные частицы с моноцитами ресуспендировались в 1 мл PBS и осаждались центрифугированием. К осадкам выделенных клеток добавляли раствор для лизиса ядерных клеток (ООО «ГеноТехнология», Россия).

Проточная цитофлуориметрия проводилась с использованием прибора «FACSCanto II» («Becton Dickinson», США). Анализ результатов осуществлялся в программе «FACSDiva»TM в нейтрофильном (CD14-CD45+), лимфоцитарном (CD14-CD45+) и моноцитарном (CD14+CD45+) гейтах. При анализе моноцитарный гейт включал не менее 96–100% клеток с фенотипом CD45+CD14+, нейтрофильный и лимфоцитарный гейты – 98–100% клеток с фенотипом CD14-CD45+. В каждом образце анализировали не менее 30 000 клеток. В гейтах определяли относительное содержание CD62L+, CD11b+, CD49b+, CD99+ клеток. В моноцитарном гейте – относительное содержание CCR2+, CCR5+, CX3CR1+ клеток. В лимфоцитарном гейте – относительное содержание CCR5+, CX3CR1+ клеток, в нейтрофильном – уровень CCR5+, CX3CR1+, CXCR1+, CXCR2+ клеток. В исследовании применяли моноклональные антитела: анти-CD11b PE (клон ICRF44), анти-CD49b FITC (клон Y418), анти-CD62L FITC (клон DREG56), анти-CD99 FITC (клон 3B2/TA8) производства фирмы «eBioscience» (Франция), анти-CCR2, анти-CCR5, анти-CX3CR1, анти-CXCR1, анти-

CXCR2 производства фирмы «eBioscience» (Франция). Способ окрашивания и фиксации клеток соответствовал указаниям фирмы-разработчика.

4. Морфологические:

- комплексная оценка структурных особенностей плацент: макроскопическое описание, органометрия и обзорная гистология;
- иммуногистохимическое исследование.

После визуализации последа и освобождения его от сгустков крови определяли линейные параметры (два диаметра и толщину плаценты), массу плацент без оболочек с культей пуповины не более 0,5 см, а также площадь материнской поверхности по отпечатку последней на миллиметровой бумаге с последующим вычислением объема макропатологии (участков инфарктов, кровоизлияний и петрификатов).

Взятие и последующая фиксация биологического материала проводились с учетом топографических особенностей плаценты. Материал для обзорного гистологического исследования забирался из центральных, парацентральных и краевых отделов плаценты. Дополнительно исследовались патологически измененные участки плаценты, пуповина и фрагменты плодных оболочек, закрученные в виде спирали.

Для обзорного гистологического исследования материал из плацент помещался в 10%-ный раствор нейтрального формалина. С фиксированного материала после осуществления стандартной парафиновой проводки готовились срезы, окрашиваемые гематоксилином Эрлиха с докраской эозином. Обзорная гистология проводилась по стандартной схеме исследования плаценты с определением гестационной зрелости элементов последа, с диагностикой патоморфологических изменений, оценкой компенсаторных и адаптационных реакций в плаценте и финальной констатацией наличия плацентарной недостаточности с указанием ее формы и стадии.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием первичных антител козлиных – к аннексину V (R-20, s-1929 в рабочем разведении 1 : 200) и кроличьих –

к эритропоэтину (Н-162): sc-7556 в рабочем разведении 1 : 200 с полимерной системой детекции «Super Sensitive IHC». Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в цитратном буфере с рН 6,0. С целью блокировки эндогенной пероксидазы остывшие стекла для предотвращения их высыхания помещали во влажные камеры и инкубировали в течение 15 минут с 3%-ным раствором перекиси водорода. Инкубация со стрептавидин-пероксидазным комплексом завершалась окрашиванием DAB-хромогеном. В качестве фонового красителя использовали гематоксилин Майера. Оценку экспрессии митохондриального транскрипционного фактора А осуществляли с помощью первичных поликлональных козьих антител к митохондриальному транскрипционному фактору А («TFAM, A-16» фирмы «Santa Cruz», США) в рабочем разведении 1 : 200. Визуализация комплексов антиген – антитело проводилась с помощью системы детекции «UltraVision Quanto Detection System HRP» («Thermo scientific», USA). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в 100 клетках различных полей зрения микроскопа, при увеличении 400. Экспрессию маркеров TFAM оценивали полуколичественным способом в баллах/плюсах. Оценку «-» (0 баллов) ставили при отсутствии окрашивания, «1+» (2 балла) – при 20% окрашенных клеток, «2+» (4 балла) – при 20–40% окрашенных клеток, «3+» (6 баллов) при 40% окрашенных клеток и более.

Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. Результаты оценивались полуколичественным методом в баллах, исходя из количества позитивно окрашенных клеток. Оценка интенсивности реакций проводилась по шестибальной системе. Так, выявление менее 20% окрашенных клеток оценивалось в 2 балла, от 20 до 40% – в 4 и более 40% – в 6 баллов. Экспрессия TFAM оценивалась с помощью системы подсчета HistoScore с последующим определением индекса экспрессии (в пересчете на 400 клеток). По этой шкале результат реакции рассчитывали как сумму числа (в %) интенсивно окрашенных клеток (а), умноженного на 3, числа (в %) умеренно окрашенных клеток (b), умноженного на 2, и числа (в %) слабо окрашенных клеток (с), умноженного на 1 ($HistoScore = 3a + 2b + 1c$). Результат тракту-

ется следующим образом: от 0 до 10 – отрицательный; от 10 до 100 – слабоположительный; от 100 до 300 – положительный.

Количественная оценка результатов иммуногистохимических реакций осуществлялась по системе «HISTO SCORE» (С. М. McCarthy et al., 1985) в 10 полях зрения микроскопа, при увеличении $\times 400$ в 100 клетках с расчетом индекса экспрессии по формуле:

$$\text{ИЭ} = \sum P(i)/100,$$

где i – интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3; $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) использовалась для изучения структурных особенностей митохондрий.

2.3. Статистическая обработка данных

Математический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «SPSS Statistic», «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 ($Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$). Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, Вальда – Вольфовица. 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 определения индивидуального вклада каждого фактора риска в развитие патологии, вычисления оптимальной предсказательной модели применялся метод бинарной логистической регрессии с расчетом коэффициентов регрессии и получением математической формулы:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$;

b – коэффициенты регрессии, a – константа, X – значения независимых переменных, e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Для оценки прогностической и диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также 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.

При обучении нейросетевой системы использовался комбинированный метод глобальной оптимизации, в котором на различных итерациях поиска применяются методы градиента, градиента с памятью, усовершенствованного случайного поиска, инерционный и генетический алгоритмы. Метод позволяет преодолевать локальные экстремумы целевой функции и находить глобальный оптимум. Нейросетевой способ сжатия информации позволяет сократить размер-

ность анализируемой информации и выделить главные компоненты образов. Нейросетевая система прогнозирования «Neuro_Chronic» создавалась и тестировалась на базе процессора x86 Family 6 Model 23 Stepping 6 Genuine Intel ~2999 МГц; с программным обеспечением Microsoft Windows XP Professional (SP3), MicroSoft Office Excel 2007.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

В условиях акушерской клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено обследование 562 женщин со сроками беременности от 22 до 36 недель. Исход беременности и состояние здоровья детей при рождении проанализированы у всех пациенток.

Обследованы 457 беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, которые были разделены на три группы в зависимости от вида артериальной гипертензии:

1-я группа – 147 женщин с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0);

2-я группа – 109 пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11);

3-я группа – 201 обследованная с ПЭ (код по МКБ-Х О14), в зависимости от тяжести клинических проявлений ПЭ группа была разделена на 2 подгруппы:

3 а – 107 беременных с ПЭ средней степени тяжести (код по МКБ-Х О14.0);

3 б – 94 пациентки с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1).

Контрольную группу составили 105 женщин с неосложненным течением беременности без гипертензивных расстройств и протеинурии на всем протяжении беременности, родов и послеродового периода.

Сравнительная характеристика клинических данных обследованных женщин отражена в таблицах 2–4.

3.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст беременных с ХАГ независимо от присоединения ПЭ был достоверно вы-

ше, чем в группе контроля и в группах с ПЭ различной степени тяжести ($p = 0,001$ во всех случаях). Пациентки с ХАГ и ХАГ с ПЭ по сравнению с контрольной группой и беременными с ПЭ достоверно реже относились к возрастному интервалу 21–25 лет ($p = 0,001$ во всех случаях); достоверно чаще они были старше 36 лет ($p = 0,001$ во всех случаях); женщины с ХАГ достоверно реже имели возраст до 20 лет ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой и беременными с ПЭ соответственно) (табл. 2).

По характеру профессиональной деятельности обследованные женщины с различными видами гипертензивных расстройств достоверно чаще по сравнению с группой контроля были рабочими ($p = 0,001$ во всех случаях), что увеличивало риск развития ПЭ (ОР 1,53, 95% ДИ 1,35–1,74), как умеренной (ОР 1,97, 95% ДИ 1,59–2,44), так и тяжелой ПЭ (ОР 2,0, 95% ДИ 1,57–2,56). Неработающие женщины достоверно чаще встречались в группе с ПЭ в сравнении с пациентками, имеющими ХАГ ($p = 0,01$ во всех случаях) (табл. 2).

Оценка уровня образования беременных на момент обследования показала, что среднее профессиональное образование достоверно чаще по сравнению с группой контроля имели женщины с ХАГ ($p = 0,01$), ХАГ с ПЭ ($p = 0,001$) и с ПЭ средней тяжести (ОР 1,33, 95% ДИ 1,01–1,75; $p = 0,04$) (табл. 2).

При анализе семейного положения пациенток выявлено, что в незарегистрированном браке достоверно чаще состояли женщины группы ХАГ с присоединившейся ПЭ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92) по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$), с группой с ХАГ ($p = 0,01$) и с подгруппой с тяжелой ПЭ ($p = 0,04$) (табл. 2).

Среди вредных привычек у обследуемых было отмечено табакокурение, которое достоверно чаще встречалось в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$) и с группой с ХАГ, повышая риск присоединения ПЭ у данной категории пациенток (ОР 1,75, 95% ДИ 1,21–2,51; $p = 0,04$) (табл. 2).

Анализ перенесенных заболеваний показал, что у всех обследованных в анамнезе имели место инфекционные заболевания детского возраста (корь,

краснуха, паротит) ($p > 0,05$ во всех случаях); ветряная оспа достоверно чаще отмечалась в анамнезе у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с таковыми без ПЭ (ОР 1,46, 95% ДИ 1,07–1,99; $p = 0,01$); коклюш чаще относительно группы контроля имелся в анамнезе пациенток с ПЭ ($p = 0,04$). Практически каждая женщина перенесла в своей жизни острое респираторное заболевание (ОРЗ), но частые ОРЗ с большей частотой отмечены у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ во всех случаях), данный факт увеличивал риск развития ПЭ (ОР 3,46, 95% ДИ 1,78–6,73), как умеренной (ОР 3,63, 95% ДИ 1,61–8,19), так и тяжелой ПЭ (ОР 7,85, 95% ДИ 2,05–30,1). Инфекционно-воспалительные заболевания лор-органов (отит, ангина, тонзиллит) достоверно чаще встречались в анамнезе у пациенток с ХАГ по сравнению с группой контроля ($p = 0,02$); высокая частота этой патологии была отмечена также в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению со всеми остальными группами обследованных ($p = 0,001$ во всех случаях). Наличие в анамнезе инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов увеличивало риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 2,09, 95% ДИ 1,31–3,33; $p = 0,001$).

Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии обследованных женщин представлена в таблице 3.

Изучение данных о патологии сердечно-сосудистой системы обследованных показало, что тяжелые формы заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, врожденные пороки сердца) встречались достаточно редко (от 0,68 до 1,36%) в группах с ХАГ. Также в этих группах была отмечена высокая частота встречаемости варикозной болезни вен нижних конечностей по сравнению с группой с ПЭ, в том числе с тяжелой ($p < 0,05$ во всех случаях). У пациенток контрольной группы и группы с ПЭ достоверно чаще, чем в группах с ХАГ и ХАГ с ПЭ, встречалась вегетативно-сосудистая дистония по гипотоническому типу ($p = 0,001$ во всех случаях).

Закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе достоверно чаще отмечались у пациенток с ПЭ по сравнению с группой контроля и с группой с ХАГ

($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно), риск развития ПЭ при этом увеличивался (ОР 1,26, 95% ДИ 1,04–1,53), при умеренной ПЭ относительный риск составил 1,45 (95% ДИ 1,05–1,99).

Для всех групп пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза была характерна высокая распространенность заболеваний мочевыделительной системы относительно группы контроля ($p = 0,001$ во всех случаях), что повышало риск развития ПЭ (ОР 1,54, 95% ДИ 1,33–1,78) как умеренной (ОР 1,89, 95% ДИ 1,49–2,41), так и тяжелой ПЭ (ОР 2,01, 95% ДИ 1,54–2,60). Наибольшая частота патологии мочевыделительной системы была отмечена в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группами женщин с другими гипертензивными расстройствами ($p = 0,001$ во всех случаях), при этом относительный риск развития ПЭ у беременных с ХАГ составил 2,31 (95% ДИ 1,69–3,16). В структуре заболеваний мочевыделительной системы первое место по частоте занимал хронический пиелонефрит, он достоверно чаще встречался у беременных с различными гипертензивными нарушениями по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях), увеличивая риск развития (ОР 1,39, 95% ДИ 1,20–1,61) как умеренной (ОР 1,68, 95% ДИ 1,31–2,15), так и тяжелой ПЭ (ОР 1,69, 95% ДИ 1,27–2,24). В группе с ХАГ с ПЭ данная патология отмечалась чаще, чем у пациенток с другими гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ во всех случаях), повышая риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,6, 95% ДИ 1,22–2,11). На втором месте по частоте стояла мочекаменная болезнь, которая преобладала у пациенток с гипертензией различного генеза по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$ во всех случаях), при этом относительный риск возникновения ПЭ составил 1,5 (95% ДИ 1,32–1,71), умеренной ПЭ – 1,85 (95% ДИ 1,44–2,38), а тяжелой – 2,07 (95% ДИ 1,63–2,61). Третье место среди заболеваний мочевыделительной системы занимал хронический цистит, он достоверно чаще встречался у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ по сравнению с группой контроля и группой с ХАГ ($p = 0,001$ во всех случаях), увеличивая риск развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 2,07, 95% ДИ 1,59–2,69). В группах с ХАГ независимо

от наличия ПЭ было зафиксировано по одному случаю тяжелой патологии почек (хронический гломерулонефрит и хроническая болезнь почек) (табл. 3).

Ожирение при взятии на учет (индекс массы тела (ИМТ) – более 30 кг/м²) достоверно чаще было диагностировано у обследованных с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях), особенно в группах с ХАГ, независимо от наличия ПЭ. ОР развития ПЭ при данном нарушении обмена веществ составил 1,33 (95% ДИ 1,13–1,56; $p = 0,01$), как умеренной ПЭ – 1,61 (95% ДИ 1,23–2,09; $p = 0,001$), так и тяжелой – 1,48 (95% ДИ 1,05–2,09; $p = 0,04$). Основная часть обследованных страдала ожирением 1-й степени (ИМТ – от 30,0 до 34,9 кг/м²), пациентки с гипертензивными нарушениями имели этот диагноз достоверно чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях); при этом ОР развития ПЭ при беременности составил 1,36 (95% ДИ 1,15–1,59; $p = 0,01$), как умеренной – 1,66 (95% ДИ 1,28–2,16; $p = 0,01$), так и тяжелой – 1,57 (95% ДИ 1,11–2,22; $p = 0,04$). Ожирение 2-й и 3-й степени (ИМТ – более 35 кг/м²) наиболее часто встречалось в группах с ХАГ независимо от наличия ПЭ как в сравнении с контрольной группой, так и с группой с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 3).

Болезни органов пищеварения достоверно чаще встречались у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (33,03%) по сравнению с группой контроля (21,91%) и с группой с ПЭ (22,39%; $p = 0,04$ во всех случаях). В основном они были представлены хроническим гастритом и гастродуоденитом, которые достоверно чаще отмечались в группе с ХАГ с ПЭ относительно женщин с ХАГ (25,69 и 14,29% соответственно; $p = 0,02$) и с ПЭ (16,92%; $p = 0,04$). Установлено, что хронический гастрит и дуоденит увеличивают риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,46, 95% ДИ 1,09–1,96). Желчнокаменная болезнь имела более высокую частоту встречаемости у пациенток с ХАГ по сравнению с группой контроля и с группой с ПЭ ($p = 0,04$ во всех случаях) (табл. 3).

Заболевания органов дыхания чаще отмечены у женщин с ХАГ по сравнению с группой контроля ($p = 0,04$), в структуре патологии преобладал хрониче-

ский бронхит, им пациентки с ХАГ болели чаще, чем беременные с другими гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 3).

Встречаемость миопии и заболеваний щитовидной железы не имела статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Изучение семейного генетического анамнеза показало, что наследственную предрасположенность к АГ достоверно чаще по сравнению с группой контроля имели пациентки с гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом встречаемость этого признака преобладала в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Установлено, что наследственная предрасположенность к АГ повышает риск развития ПЭ (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03–1,42; $p = 0,04$), умеренной ПЭ (ОР 1,41, 95% ДИ 1,09–1,83; $p = 0,02$), а также увеличивает риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,01–1,83; $p = 0,04$). У пациенток с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, была отмечена высокая наследственная отягощенность по СД в сравнении с группой контроля и группой с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), а также в группе с ХАГ – более высокая частота онкологических заболеваний у ближайших родственников по сравнению с беременными с ПЭ ($p = 0,001$) (табл. 3).

При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин выявлено, что пациентки с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, отличались от группы контроля более высокой частотой гинекологической патологии ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно), среди которой во всех группах преобладали воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов и неинвазивные заболевания шейки матки. Обращала на себя внимание более высокая встречаемость миомы матки у женщин с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля ($p < 0,05$ во всех случаях), при этом ОР развития ПЭ составил 1,35 (95% ДИ 1,13–1,60; $p = 0,001$), в том числе тяжелой ПЭ – 1,72 (95% ДИ 1,26–2,34; $p = 0,001$). Нарушение менструальной функции и бесплодие различного генеза достоверно чаще по сравнению с группой контроля и группой с ПЭ были отмечены в группе с ХАГ и с ХАГ с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Наличие у женщин бесплодия в анамнезе ассоциировалось с повышенным риском развития умеренной ПЭ (ОР 1,40, 95% ДИ 1,05–1,87; $p = 0,02$) (табл. 4).

Исследование репродуктивной функции пациенток показало, что в основном это были повторнобеременные, при этом самый высокий процент данного признака отмечен в группе с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Соответственно, первая беременность и первые роды чаще предстояли пациенткам из группы контроля и женщинам с ПЭ ($p < 0,05$ по сравнению с группами с ХАГ и ХАГ с ПЭ). В то же время в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ было достоверно большее число первобеременных пациенток по сравнению с группой с ХАГ, что ассоциировалось с риском присоединения ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 1,34, 95% ДИ 1,01–1,78; $p = 0,04$). Искусственное прерывания беременности в анамнезе достоверно чаще по сравнению с группой контроля имели женщины с ХАГ и с ХАГ с ПЭ ($p = 0,02$ в обоих случаях). Пациенток с различными видами гипертензивных расстройств отличало от женщин с нормотензией достоверно большее число самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в анамнезе ($p < 0,05$ во всех случаях). В анамнезе у женщин с ХАГ и с ПЭ достоверно чаще встречались перинатальные потери в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$ в обоих случаях). Факторами риска развития ПЭ у обследованных явились: наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе (ОР 1,25, 95% ДИ 1,04–1,51; $p = 0,04$), в том числе для тяжелой ПЭ (ОР 1,53, 95% ДИ 1,11–2,12; $p = 0,02$); преждевременных родов в анамнезе (ОР 1,32, 95% ДИ 1,09–1,59; $p = 0,02$), в том числе для умеренной ПЭ (ОР 1,62, 95% ДИ 1,22–2,16; $p = 0,01$); перинатальных потерь в анамнезе (ОР 1,40, 95% ДИ 1,14–1,72; $p = 0,04$), в том числе для умеренной ПЭ (ОР 1,79, 95% ДИ 1,33–2,40; $p = 0,02$). У пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, достоверно чаще имело место наличие гипертензивных нарушений во время предшествующих беременностей ($p = 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой). Данный факт ассоциировался с повышенным риском развития ПЭ (ОР 1,52, 95% ДИ 1,34–1,72; $p = 0,001$), как умеренной (ОР 2,03, 95% ДИ 1,67–2,46; $p = 0,001$), так и тяжелой (ОР 1,88, 95% ДИ 1,34–2,64; $p = 0,04$); в том числе и у женщин с ХАГ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92; $p = 0,01$) (табл. 4).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика возрастного состава и социального статуса

Возраст, социальный статус	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Средний возраст, лет (Ме ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$))	29,0 (24,0-32,0)	33,0 (29,0-37,0) xxxx	33,0 (29,0-37,0) xxxx	30,0 (25,0-34,0) yyyy zzzz	30,0 (25,0-34,0) yyyy zzzz	29,0 (25,0-34,0)yyyy zzzz
До 20 лет	7 (6,67%)	1 (0,68%) ^{xx}	5 (4,59%)	12 (5,97%) ^{yyyy}	6 (5,61%) ^y	6 (6,38%) ^y
21 – 25 лет	27 (25,71%)	15 (10,2%) ^{xxxx}	8 (7,34%) ^{xxxx}	44 (21,89%) ^{yyyy zzzz}	22 (20,56%) ^{y zzz}	22 (23,40%) ^{yyy zzzz}
26 – 30 лет	31 (29,52%)	32 (21,77%)	19 (17,43%) ^x	56 (27,86%) ^z	29 (27,10%)	27 (28,72%)
31 – 35 лет	30 (28,57%)	50 (34,01%)	33 (30,28%)	59 (29,35%)	34 (31,78%)	25 (26,6%)
36 и выше	10 (9,53%)	49 (33,33%) ^{xxxx}	44 (40,37%) ^{xxxx}	30 (14,93%) ^{yyyy}	16 (14,95%) ^{yyyy}	14 (14,89%) ^{yyyy}
Рабочие <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,85%)	49 (33,33%) ^{xxxx}	35 (32,11%) ^{xxxx}	48 (23,88%) ^{xxxx} <i>1,53 (1,35-1,74)</i>	27 (25,23%) ^{xxxx} <i>1,97 (1,59-2,44)</i>	21 (22,34%) ^{xxxx} <i>2,0 (1,57-2,56)</i>
Служащие	73 (69,52%)	76 (51,70%) ^{xxxx}	58 (53,21%) ^{xxx}	99 (49,25%) ^{xxxx}	48 (44,86%) ^{xxxx}	51 (54,26%) ^x
Учащиеся	4 (3,85%)	1 (0,68%)	2 (1,83%)	4 (1,99%)	1 (0,93%)	3 (3,19%)
Неработающие	24 (23,08%)	21 (14,29%)	14 (12,84%)	50 (24,88%) ^{yyy zzz}	31 (28,97%) ^{yyy zzz}	19 (20,21%)
Образование:						
высшее	58 (55,77%)	56 (38,10%) ^{xxx}	36 (33,03%) ^{xxxx}	92(45,77%) ^z	44 (41,12%) ^x	48 (51,06%) ^{y zzz}
среднее <i>ОР (95% ДИ)</i>	47 (44,76%)	91 (61,90%) ^{xxx}	73 (66,97%) ^{xxxx}	109 (54,23%) ^z	63 (58,88%) ^x <i>1,33 (1,01-1,75)</i>	46 (48,94%) ^{y zzz}

Возраст, социальный статус	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Брак:						
регистрированный	88 (83,81%)	118 (80,27%)	73 (66,97%) ^{xxxx yy}	159 (79,1%)	84 (78,50%)	75 (79,79%) ^z
нерегистрированный	17 (16,19%)	29 (19,73%)	36 (33,03%) ^{xxxx} yyy	42 (20,90%)	23 (21,50%)	19 (20,21%) ^z
<i>ОР (95% ДИ)</i>			<i>1,45 (1,09-1,92)</i>			
Вредные привычки:						
табакокурение	2 (1,90%)	4 (2,72%)	10 (9,17%) ^{xx y}	8 (3,98%)	5 (4,67%)	3 (3,19%)
<i>ОР (95% ДИ)</i>			<i>1,75 (1,21-2,51)</i>			

Таблица 3 – Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии

Экстрагенитальная патология и перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Сердечно - сосудистые заболевания:						
ХАГ	0	147 (100%)	109 (100%)	0	0	0
ИБС, инфаркт миокарда	0	1 (0,68%)	0	0	0	0

Экстрагенитальная патология и перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
ВПС	0	2 (1,36%)	1 (0,92%)	0	0	0
ВСД по гипотоническому типу	19 (18,7%) ^{yyyy zzzz}	0	0	29 (14,43%) ^{yyyy zzzz}	14 (13,08%) ^{yyyy z}	15 (15,96%) ^{yyyy zzz}
ПМК	3 (2,88%)	2 (1,36%)	1 (0,92%)	4 (1,99%)	2 (1,87%)	2 (2,13%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	10 (9,62%)	17 (11,56%) ^{v ccc}	15 (13,76%) ^{vv ccc}	10 (4,98%)	7 (6,54%)	3(3,19%)
ЗЧМТ в анамнезе <i>ОР (95% ДИ)</i>	6 (5,71%)	8 (5,44%)	8 (7,34%)	25 (12,44%) ^{x yy} <i>1,26 (1,04-1,53)</i>	14 (13,08%) ^{x y} <i>1,45 (1,05-1,99)</i>	11 (11,70%)
Заболевания мочевыделительной системы:						
всего	13 (12,38%)	45 (30,61%) ^{xxxx}	72 (66,06%) ^{xxxx yyy}	83 (41,29%) ^{xxxx yy zzzz}	44 (41,12%) ^{xxxx y zzzz}	39 (41,49%) ^{xxxx y zzzz}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			<i>2,31 (1,69-3,16)</i>	<i>1,54 (1,33-1,78)</i>	<i>1,89 (1,49-2,41)</i>	<i>2,01 (1,54-2,60)</i>
МКБ	1 (0,95%)	13 (8,84%) ^{xxxx}	15 (13,76%) ^{xxxx}	20 (9,95%) ^{xxxx}	9 (8,41%) ^{xxx}	11 (11,70%) ^{xxxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				<i>1,5 (1,32-1,71)</i>	<i>1,85 (1,44-2,38)</i>	<i>2,07 (1,63-2,61)</i>
хронический пиелонефрит	8 (7,62%)	27 (18,37%) ^{xxx}	39 (35,78%) ^{xxxx yyy}	47 (23,38%) ^{xxxx z}	26 (24,30%) ^{xxxx}	21 (22,34%) ^{xxxx z}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			<i>1,60 (1,22-2,11)</i>	<i>1,39 (1,20-1,61)</i>	<i>1,68 (1,31-2,15)</i>	<i>1,69 (1,27-2,24)</i>

Экстрагенитальная патология и перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
хронический цистит <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,81%)	4 (2,72%)	17 (15,60%) ^{xxxx yyy} <i>2,07 (1,59-2,69)</i>	16 (7,96%) ^y	9 (8,41%)	7 (7,45%)
хронический гломерулонефрит, ХБП	0	1 (0,68%)	1 (0,92%)	0	0	0
Ожирение (при постановке на диспансерный учет):						
всего <i>ОР (95% ДИ)</i>	7 (6,66%)	71 (48,29%) ^{xxxx} <i>2,08 (1,74-2,50)</i>	40 (36,7%) ^{xxxx y} <i>1,79 (1,48-2,17)</i>	35 (17,42%) ^{xxx yyy} <i>1,33 (1,13-1,56)</i> <i>zzzz</i>	21 (19,62%) ^{xxxx zzz} <i>1,61 (1,23-2,09)</i> <i>yyyy</i>	14 (14,9%) ^{x zzzz yyy} <i>1,48 (1,05-2,09)</i>
1 ст. (ИМТ 30,0-34,9) <i>ОР (95% ДИ)</i>	5 (4,76%)	34 (23,13%) ^{xxxx} <i>1,64 (1,38-1,96)</i>	20 (18,35%) ^{xxxx} <i>1,69 (1,33-2,18)</i>	30 (14,93%) ^{xxx} <i>1,36 (1,15-1,59)</i>	18 (16,82%) ^{xxx} <i>1,66 (1,28-2,16)</i>	12 (12,77%) ^{x y} <i>1,57 (1,11-2,22)</i>
2 ст. (ИМТ 35,0-39,9)	2 (1,90%)	25 (17,01%) ^{xxxx cccc} <i>1,71 (1,45-2,01)</i>	13 (11,93%) ^{xxxx cccc} <i>1,79 (1,41-2,29)</i>	3 (1,49%) ^{yyyy zzzz}	3 (2,8%) ^{zzz yyy}	0
3 ст. (ИМТ 40,0 и >)	0	12 (8,16%) ^{xxxx eeee}	7 (6,42%) ^{xxx ccc}	2 (1,0%) ^{yyyy z}	0	2 (2,13%) ^y
Миопия	25 (23,81%)	42 (28,57%)	26 (23,85%)	50 (24,88%)	29 (27,10%)	21 (22,34%)

Экстрагенитальная патология и перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Болезни органов пищеварения:						
всего	23 (21,91%)	39 (26,53%)	36 (33,03%) ^x	45 (22,39%) ^z	26 (24,29%)	19 (20,21%) ^{zz}
хронический гастрит и/или гастроуденит <i>ОР (95% ДИ)</i>	19 (18,1%)	21 (14,29%)	28 (25,69%) ^{yy} <i>1,46 (1,09-1,96)</i>	34 (16,92%) ^z	21 (19,63%)	13 (13,83%) ^{zz}
ДЖВП	4 (3,81%)	7 (4,76%)	2 (1,83%)	5 (2,49%)	3 (2,8%)	2 (2,13%)
ЖКБ	0	7 (4,76%) ^x	3 (2,75%)	2 (1,0%) ^y	1 (0,93%)	1 (1,06%)
холецистит	0	4 (2,72%)	3 (2,75%)	4 (1,99%)	1 (0,93%)	3 (3,19%)
Заболевания органов дыхания:						
всего	28 (26,67%)	55 (37,41%) ^x	31 (28,44%)	58 (28,86%)	38 (35,51%)	20 (21,28%)
хронический бронхит	16 (15,24%)	35 (23,81%)	11 (10,09%) ^{yyyy}	28 (13,93%) ^{yy}	20 (18,69%) ^c	8 (8,51%) ^{yyyy}
пневмония	12 (11,43%)	20 (13,61%)	18 (16,51%)	26 (12,94%)	16 (14,95%)	10 (10,64%)
бронхиальная астма	0	0	2 (1,83%)	4 (1,99%) ^{x y}	2 (1,87%)	2 (2,13%)
Заболевания щитовидной железы	6 (5,71%)	13 (8,84%)	9 (8,26%)	12 (5,97%)	10 (9,35%) ^c	2 (2,13%) ^{z yy}

Экстрагенитальная патология и перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Наследственная предрасположенность:						
по АГ	20 (19,05%)	88 (59,86%) ^{xxxx}	77 (70,64%) ^{xxxx y}	61 (30,35%) ^{x yyy zzz}	36 (33,64%) ^{xx yyy zzz}	25 (26,60%) ^{yyy zzz}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,33 (1,01-1,83)	1,21 (1,03-1,42)	1,41 (1,09-1,83)	
по СД	7 (6,67%)	34 (23,13%) ^{xxxx}	23 (21,10%) ^{xxxx}	24 (11,94%) ^{yyz}	14 (13,08%) ^y	10 (10,64%) ^{yyz}
по онкологическим заболеваниям	8 (7,62%)	20 (13,61%)	8 (7,34%)	8 (3,98%) ^{yyyy}	6 (5,61%) ^y	2 (2,13%) ^{yyyy}

Таблица 4 – Акушерско-гинекологический анамнез

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Средний возраст начала половой жизни, лет (Me (Q _{25%} –Q _{75%}))	18,0 (17,0-19,0)	18,0 (17,0-19,0)	18,0 (17,0-19,0)	18,0 (17,0-18,0)	18,0 (17,0-18,0)	18,0 (17,0-19,0)
Менструальная функция не нарушена	99 (94,29%)	117 (79,59%) ^{xxxx}	93 (85,32%) ^{xxxx}	184 (91,54%) ^{yyyy}	96 (89,72%) ^{yy}	88 (93,62%) ^{yyyy}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
НМФ	6 (5,71%)	30 (20,41%) ^{xxxx}	16 (14,68%) ^{xxxx}	17 (8,46%) ^{yyyy}	11 (10,28%) ^{yy}	6 (6,38%) ^{yyyy}
Гинекологические заболевания:						
нет	25 (23,81%)	19 (12,93%) ^x	13 (11,93%) ^{xx}	34 (16,92%)	20 (18,69%)	14 (14,89%)
есть	80 (76,19%)	128 (87,07%) ^x	96 (88,07%) ^{xx}	167 (83,08%)	87 (81,31%)	80 (85,11%)
воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов	48 (45,71%)	65 (44,22%)	44 (40,37%)	81 (40,30%)	45 (42,06%)	36 (38,3%)
хронический аднексит	23 (21,90%)	29 (19,73%)	21 (19,27%)	40 (19,90%)	22 (20,56%)	18 (19,15%)
хронический эндометрит	6 (5,71%)	11 (7,48%)	9 (8,26%)	8 (3,98%)	5 (4,67%)	3 (3,19%)
неинвазивные заболевания шейки матки	48 (45,71%)	48 (32,65%) ^x	51 (46,79%) ^{yy}	92 (45,77%) ^{yyy}	44 (41,12%)	48 (51,06%) ^{yyyy}
генитальный эндометриоз	3 (2,86%)	12 (8,16%)	10 (9,17%) ^x	6 (2,99%) ^{y z}	2 (1,87%) ^{yy zz}	4 (4,26%)
кисты яичников	10 (9,52%)	10 (6,8%)	8 (7,34%)	8 (3,98%)	4 (3,74%)	4 (4,26%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
миома матки <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,81%)	28 (19,05%) ^{xxxx}	31 (28,44%) ^{xxxx}	24 (11,94%) ^{xxx zzzz} <i>1,35 (1,13-1,60)</i>	11 (10,28%) ^{y zzzz}	13 (13,83%) ^{xxx zzz} <i>1,72 (1,26-2,34)</i>
Бесплодие:						
всего <i>ОР (95% ДИ)</i>	11 (10,48%)	47 (31,98%) ^{xxxx}	26 (23,85%) ^{xxx}	27 (13,44%) ^{yyyy zz}	22 (20,56%) ^{xx cccc} <i>1,4 (1,05-1,87)</i>	5 (5,32%) ^{yyyy zzzz}
первичное <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,81%)	25 (17,01%) ^{xxxx}	12 (11,01%) ^x	17 (8,46%) ^{yy}	15 (14,02%) ^{xxx ccc} <i>1,66 (1,26-2,18)</i>	2 (2,13%) ^{yyyy zzz}
вторичное	7 (6,67%)	22 (14,97%) ^{xx}	14 (12,84%)	10 (4,98%) ^{yyyy zz}	7 (6,54%)	3 (3,19%) ^{yyyy}
Привычное невынашивание	0	5 (3,4%) ^{xx cc}	1 (0,92%)	1 (0,50%)	1 (0,93%)	0
Первобеременные <i>ОР (95% ДИ)</i>	43 (40,95%)	34 (23,13%) ^{xxxx}	37 (33,94%) ^y <i>1,34 (1,01-1,78)</i>	82 (40,80%) ^{yyyy}	46 (42,99%) ^{yyyy}	36 (38,30%) ^{yyy}
Повторнобеременные	62 (59,05%)	113 (76,87%) ^{xxxx}	72 (66,06%) ^y	119 (59,2%) ^{yyyy}	61 (57,01%) ^{yyyy}	58 (61,70%) ^{yyy}
Первородящие	60 (57,14%)	60 (40,82%) ^{xxx}	40 (36,70%) ^{xxxx}	113 (56,22%) ^{yyyy} <i>zzzz</i>	63 (58,88%) ^{yyyy zzzz}	50 (53,19%) ^{y zz}
Повторнородящие	45 (42,86%)	87 (59,18%) ^{xxx}	69 (63,30%) ^{xxxx}	88 (43,78%) ^{yyyy}	44 (41,12%) ^{yyyy zzzz}	44 (46,81%) ^{y zz}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Искусственное прерывание беременности:						
всего	27 (25,72%)	56 (38,09%) ^{xx}	42 (38,53%) ^{xx}	68 (33,84%)	34 (31,78%)	34 (36,17%)
1	16 (15,24%)	29 (19,73%)	27 (24,77%)	37 (18,41%)	19 (17,76%)	18 (19,15%)
2	7 (6,67%)	13 (8,84%)	10 (9,17%)	18 (8,96%)	8 (7,48%)	10 (10,64%)
3 и более	4 (3,81%)	14 (9,52%)	5 (4,59%)	13 (6,47%)	7 (6,54%)	6 (6,38%)
Выкидыши <i>ОР (95% ДИ)</i>	7 (6,67%)	27 (18,49%) ^{xxxx}	17 (15,60%) ^x	28 (13,93%) ^x <i>1,25 (1,04-1,51)</i>	13 (12,15%)	15 (15,96%) ^{xx} <i>1,53 (1,11-2,12)</i>
Внематочные беременности	1 (0,95%)	6 (4,08%) ^{ccc}	1 (0,92%)	2 (1,0%)	2 (1,87%)	0
Погибшие беременности	14 (13,33%)	23 (15,65%)	12 (11,01%)	8 (8,96%) ^{yyyy}	12 (11,21%)	6 (6,36%) ^{yy}
Перинатальные потери <i>ОР (95% ДИ)</i>	1 (0,95%)	11 (7,48%) ^{xxx}	5 (4,63%)	10 (4,98%) ^x <i>1,40 (1,14-1,72)</i>	7 (6,54%) ^{xx} <i>1,79 (1,33-2,40)</i>	3 (3,19%)
Преждевременные роды в анамнезе <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,81%)	20 (13,61%) ^{xxxx}	21 (19,27%) ^{xxxx}	22 (10,95%) ^{xx} <i>1,32 (1,09-1,59)</i>	14 (13,08%) ^{xxx} <i>1,62 (1,22-2,16)</i>	8 (8,51%) ^{zz}
Рубец на матке после кесарева сечения	11 (10,48%)	34 (23,13%) ^{xxx}	26 (23,85%) ^{xxx}	28 (13,93%) ^{yy z}	14 (13,08%) ^{y z}	14 (14,89%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Беременность, наступившая в результате ЭКО <i>ОР (95% ДИ)</i>	2 (1,90%)	12 (8,16%) ^{xx}	5 (4,59%)	11 (5,47%)	9 (8,41%) ^{xx c} <i>1,68 (1,23-2,29)</i>	2 (2,13%) ^{yy}
Преэклампсия при предыдущих беременностях <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	31 (21,09%) ^{xxxx}	38 (34,86%) ^{xxxx yyy} <i>1,45 (1,09-1,92)</i>	22 (10,95%) ^{xxxx} <i>yyy zzzz</i>	16 (14,95%) ^{xxxx} <i>zzzz c</i>	6 (6,38%) ^{x yyy zzzz} <i>1,88 (1,34-2,64)</i>

Примечание к таблицам 2–4: x– статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (c – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001).

3.2. Характеристика течения беременности в группах наблюдений

Все пациентки, включенные в исследование, состояли на диспансерном учете по беременности в женской консультации. Срок постановки на учет достоверно не различался во всех группах и составил в среднем 9,0 (7,0–12,0) недель гестации ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 5). Подавляющее большинство обследованных было взято под диспансерное наблюдение в женские консультации до 12-ти недель беременности и регулярно их посещали ($p > 0,05$ во всех случаях). Для пациенток с различными видами гипертензивных нарушений был характерен повышенный ИМТ при постановке на учет: 29,4 (25,3–34,9) кг/м² в группе с ХАГ; 28,3 (24,5–32,7) кг/м² – с ХАГ и ПЭ; 24,5 (21,5–28,4) кг/м² с ПЭ, что достоверно выше в сравнении с контрольной группой, где он составил в среднем 21,6 (19,9–24,9) кг/м² ($p = 0,001$ во всех случаях); в группах с ХАГ и ХАГ с ПЭ ИМТ был статистически значимо выше, чем в группе с ПЭ ($p = 0,001$ во всех случаях). Патологическая прибавка массы тела за беременность достоверно чаще отмечалась у женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой и с группой с ХАГ ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно), в основном за счет умеренной ПЭ, что ассоциировалось с риском развития данного осложнения гестации (ОР 1,19, 95% ДИ 1,0–1,39; $p = 0,02$), в том числе ПЭ средней тяжести (ОР 1,29, 95% ДИ 1,00–1,68). У беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ патологическая прибавка веса была отмечена чаще, чем у женщин с ХАГ, тем самым увеличивая риск развития ПЭ у данной категории беременных (ОР 1,33, 95% ДИ 1,00–1,78; $p = 0,04$).

Сравнение значений среднего АД при постановке на учет (табл. 5) показало, что в группах обследованных с гипертензивными расстройствами различного генеза оно было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$ во всех случаях), а в группах с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, его уровень был самым высоким, значительно превышая данный показатель в группе с ПЭ различной степени тяжести ($p = 0,001$ во всех случаях). Среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст., определенное до 12-ти недель бере-

менности, чаще фиксировалось у пациенток с различными типами гипертензии ($p = 0,001$ во всех случаях в сравнении с контрольной группой). Наибольшая частота этих признаков выявлялась в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях относительно остальных групп). Установлено, что среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. до 12-ти недель ассоциируется с повышенным риском развития ПЭ (ОР 1,49, 95% ДИ 1,30–1,71; ОР 1,41, 95% ДИ 1,21–1,65), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 3,18, 95% ДИ 1,50–6,74; ОР 1,37, 95% ДИ 1,0–1,86).

Среди осложнений гестационного процесса (табл. 5) в группах с гипертензивными нарушениями достоверно чаще отмечена угроза прерывания беременности в I триместре ($p = 0,001$ во всех случаях относительно контрольной группы). У пациенток с ХАГ угроза прерывания отмечена достоверно чаще по сравнению с контрольной группой в течение всей беременности ($p < 0,05$ во всех случаях). Наличие ХАГ у пациентки увеличивало риск угрозы прерывания в I, II и III триместрах гестации (ОР 1,64, 95% ДИ 1,36–1,99; $p = 0,001$; ОР 1,62, 95% ДИ 1,35–1,94; $p = 0,001$; ОР 1,46, 95% ДИ 1,17–1,84; $p = 0,01$ соответственно). Наличие угрозы прерывания в I триместре ассоциировалось с повышенным риском развития ПЭ при дальнейшей беременности (ОР 1,32, 95% ДИ 1,13–1,54; $p = 0,001$), в том числе умеренной (ОР 1,59, 95% ДИ 1,24–2,03; $p = 0,001$) и тяжелой ПЭ (ОР 1,46, 95% ДИ 1,09–1,96; $p = 0,02$).

Анемия беременных достоверно чаще осложняла гестационный процесс у женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, по сравнению с группой контроля и группой с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Рвота беременных встречалась с одинаковой частотой во всех группах наблюдения ($p > 0,05$ во всех случаях).

Обращала на себя внимание высокая частота гестационного пиелонефрита во II триместре беременности у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно), повышая риск развития ПЭ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,24–1,71), в том числе тяжелой (ОР 2,0, 95% ДИ 1,54–2,59). Установлено, что встречаемость гестационного диабета была высока

в группе с ХАГ, независимо от наличия ПЭ, по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ течения беременности также показал (табл. 5), что пациенток с гипертензивными расстройствами отличала от контрольной группы высокая частота ПН с нарушением маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков во II и III триместрах с развитием ЗРП и маловодия ($p < 0,05$ во всех случаях). Установлено, что наличие ХАГ у беременной ассоциировано с повышенным риском развития ПН во II (ОР 1,63, 95% ДИ 1,35–1,98; $p = 0,01$) и III триместрах (ОР 1,70, 95% ДИ 1,43–2,02; $p = 0,001$), ЗРП (ОР 1,75, 95% ДИ 1,51–2,03; $p = 0,001$) и маловодия (ОР 1,53, 95% ДИ 1,15–2,03; $p = 0,04$). ПЭ, осложняющая гестационный процесс, увеличивала риск возникновения недостаточности плацентарного комплекса в III триместре (ОР 2,52, 95% ДИ 2,06–3,07; $p = 0,001$), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 2,36, 95% ДИ 1,74–3,22; $p = 0,001$); маловодия (ОР 1,53, 95% ДИ 1,36–1,73; $p = 0,001$), в том числе у беременных с ХАГ (ОР 1,87, 95% ДИ 1,48–2,37; $p = 0,01$); риск ЗРП (ОР 2,13, 95% ДИ 1,84–2,48; $p = 0,001$), в том числе у пациенток с ХАГ (ОР 2,06, 95% ДИ 1,59–2,67; $p = 0,001$).

Таблица 5 – Особенности течения и структура осложнений настоящей беременности

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа – ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Постановка на диспансерный учет:						
срок постановки, недели (Me (Q _{25%} –Q _{75%}))	9,0 (7,0-11,0)	9,0 (8,0-12,0)	9,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	9,5 (8,0-11,0)
до 12 недель	80 (76,19%)	110 (74,83%)	82 (75,23%)	156 (77,61%)	85 (79,44%)	71 (75,53%)
после 12 недель	25 (23,81%)	37 (25,17%)	27 (24,77%)	45 (22,39%)	22 (20,56%)	23 (24,47%)
регулярность посещения	104 (99,05%)	143 (97,28%)	104 (95,41%)	194 (97,01%)	104 (97,20%)	91 (96,81%)
ИМТ при постановке на учет (Me (Q _{25%} –Q _{75%}))	21,6 (19,9-24,9)	29,4 (25,3-34,9) xxxx	28,3 (24,5-32,7) xxxx	24,5 (21,5-28,4) xxxx yyyz	24,7 (21,6-28,6) xxxx yyyz	24,4 (21,2-28,1) xxxx yyyz
Прибавка массы тела за беременность, кг (Me (Q _{25%} –Q _{75%}))	11,8 (8,0-13,0)	9,0 (5,3-12,0) ^{xxx}	10,0 (6,5-13,3) ^y	11,0 (9,0-15,0) yyyz	11,0 (10,0-14,6) yyyz	11,0 (8,7-15,0) ^{yyyz z}
Патологическая прибавка массы тела за беременность <i>ОР (95% ДИ)</i>	27 (25,71%)	31 (21,09%)	34 (31,19%) ^y <i>1,33 (1,00-1,78)</i>	75 (37,31%) ^{xx yyyz} <i>1,19 (1,02-1,39)</i>	40 (37,38%) ^{x yyy} <i>1,29 (1,00-1,68)</i>	35 (37,23%) ^{yyy}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа – ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Артериальное давление при постановке на учет:						
среднее АД мм рт.ст. ($(Me (Q_{25\%}-Q_{75\%}))$)	83,3 (73,3-84,7)	103,3 (96,7-106,7) xxxx	106,7 (96,7-107,0) xxxx	83,3 (78,3-93,3) xxxx yyyz zzzz	86,7 (83,3-93,3) xxxx yyyz zzzz	83,3 (76,7-87,9) xxxx yyyz zzzz
среднее АД выше 95 мм рт. ст. <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	113 (76,87%) ^{xxxx}	103 (94,50%) ^{xxxx} yyyz	18 (8,96%) ^{xxxx yyyz} zzzz	11 (10,28%) ^{xxxx} yyyz zzzz	7 (7,45%) ^{xx yyyz zzzz}
диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. <i>ОР (95% ДИ)</i>	3 (2,86%)	80 (54,42%) ^{xxxx}	73 (66,97%) ^{xxxx y} <i>1,37 (1,0-1,86)</i>	25 (12,44%) ^{xxx yyyz} zzzz <i>1,41 (1,21-1,65)</i>	8 (7,48%) ^{yyyz zzzz cc}	17 (18,09%) ^{xxxx} yyyz zzzz <i>1,98 (1,54-2,54)</i>
Артериальное давление во время беременности, мм рт.ст. ($(Me (Q_{25\%}-Q_{75\%}))$):						
минимальное среднее АД	76,7 (73,3-83,3)	93,3 (87,5-99,3) xxxx	93,3 (86,7- 100,0) ^{xxxx}	83,3 (73,3-86,7) xxxx yyyz zzzz	83,3 (76,7-86,7) xxxx yyyz zzzz	80,0 (73,3-84,6) xxxx yyyz zzzz
максимальное среднее АД	93,3 (85,0-93,3)	116,7 (110,0- 120,0) ^{xxxx}	117,0 (110,0- 126,7) ^{xxxx y}	100,0 (93,3-116,7) xxxx yyyz zzzz	103,3 (93,3-116,7) xxxx yyyz zzzz	96,7 (93,3-119,6) xxxx yyyz zzzz

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа – ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Угроза прерывания						
I триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	16 (15,24%)	63 (42,86%) ^{xxxx} <i>1,64 (1,36-1,99)</i>	38 (34,86%) ^{xxxx}	64 (31,84%) ^{xxxx y} <i>1,32 (1,13-1,54)</i>	37 (34,58%) ^{xxxx} <i>1,59 (1,24-2,03)</i>	27 (28,72%) ^{xx yy} <i>1,46 (1,09-1,96)</i>
II триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	10 (9,52%)	48 (32,65%) ^{xxxx} <i>1,62 (1,35-1,94)</i>	17 (15,60%) ^{yyyy}	34 (16,92%) ^{yyyy}	21 (19,63%) ^{x yy} <i>1,43 (1,07-1,9)</i>	13 (13,83%) ^{yyyy}
III триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	4 (3,81%)	18 (12,24%) ^{xxx} <i>1,46 (1,17-1,84)</i>	2 (1,83%) ^{xxxx yyyy}	10 (4,98%) ^{yy}	6 (5,61%)	4 (4,26%) ^{yy}
Рвота беременных	16 (15,24%)	13 (8,84%)	9 (8,26%)	28 (13,93%)	16 (14,95%)	12 (12,77%)
Анемия беременных	13 (12,38%)	26 (17,81%)	26 (23,85%) ^x	60 (29,85%) ^{xxxx yyyy}	34 (31,78%) ^{xxxx yy}	26 (27,66%) ^{xxx}
Гестационный пиелонефрит <i>ОР (95% ДИ)</i>	1 (0,95%)	3 (2,04%)	5 (4,59%)	14 (6,97%) ^{xxx yy} <i>1,45 (1,24-1,71)</i>	5 (4,67%)	9 (9,57%) ^{xxx yy} <i>2,0 (1,54-2,59)</i>
Гестационный диабет <i>ОР (95% ДИ)</i>	2 (1,90%)	24 (16,33%) ^{xxxx} <i>1,70 (1,45-2,01)</i>	15 (13,76%) ^{xxxx} <i>1,85 (1,47-2,32)</i>	12 (5,97%) ^{yyyy z}	9 (8,41%) ^x <i>1,68 (1,23-2,29)</i>	3 (3,19%) ^{yyyy zzz}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа – ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
ОРЗ при беременности:						
I триместр	13 (12,38%)	18 (12,24%)	18 (16,51%)	31 (15,42%)	19 (17,76%)	12 (12,77%)
II триместр	18 (17,14%)	23 (15,65%)	22 (20,18%)	36 (17,91%)	22 (20,56%)	14 (14,89%)
III триместр	6 (5,71%)	20 (13,7%) ^x	8 (7,34%)	12 (5,97%) ^{yyy}	8 (7,48%)	4 (4,26%) ^{yyy}
Плацентарная недостаточность:						
II триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	1 (0,95%)	12 (8,16%) ^{xxx} <i>1,63 (1,35-1,98)</i>	19 (17,43%) ^{xxxx yy} <i>1,53 (1,11-2,12)</i>	23 (11,44%) ^{xxxx} <i>1,52 (1,34-1,72)</i>	9 (8,41%) ^{xxx z} <i>1,86 (1,44-2,38)</i>	14 (14,89%) ^{xxxx} <i>2,15 (1,74-2,66)</i>
III триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	6 (5,71%)	42 (28,57%) ^{xxxx} <i>1,70 (1,43-2,02)</i>	71 (65,14%) ^{xxxx yyy} <i>2,36 (1,74-3,22)</i>	140 (69,65%) ^{xxxx} <i>2,52 (2,06-3,07)</i> yyy	65 (60,75%) ^{xxxx} <i>3,07 (2,36-3,99)</i> yyyy ccc	75 (79,79%) ^{xxxx} <i>5,75 (3,79-8,72)</i> yyyy zz
ЗРП <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	21 (14,29%) ^{xxxx} <i>1,75 (1,51-2,03)</i>	46 (42,2%) ^{xxxx yyy} <i>2,06 (1,59-2,67)</i>	110 (54,73%) ^{xxxx} <i>2,13 (1,84-2,48)</i> yyyy z	50 (46,73%) ^{xxxx} <i>2,79 (2,25-3,45)</i> yyyy cc	60 (63,83%) ^{xxxx} <i>4,02 (2,99-5,39)</i> yyyy zzzz
Многоводие	2 (1,90%)	16 (10,88%) ^{xxxx}	6 (5,50%)	9 (4,48%) ^y	7 (6,54%)	2 (2,13%) ^{yyyy}
Маловодие <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	7 (4,76%) ^x <i>1,53 (1,15-2,03)</i>	10 (9,17%) ^{xxx} <i>1,87 (1,48-2,37)</i>	24 (11,94%) ^{xxxx yyy} <i>1,53 (1,36-1,73)</i>	11 (10,28%) ^{xxxx} <i>1,92 (1,54-2,4)</i>	13 (13,83%) ^{xxxx yy} <i>2,13 (1,71-2,65)</i>

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа – ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
ВПР плода	0	3 (2,04%)	0	2 (1,0%)	2 (1,87%)	0
Беременность без осложнений	75 (71,43%)	18 (12,24%) ^{xxxx}	0	0	0	0

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), с - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (с – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001).

3.3. Особенности течения ранее существовавшей артериальной гипертензии и преэклампсии у обследованных женщин

Согласно приказу Минздрава России № 572н от 12.11.1012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приложение № 5) все беременные в первом триместре были осмотрены терапевтом, окулистом, им была выполнена регистрация электрокардиограммы.

Осмотр терапевта подтвердил наличие хронической АГ у пациенток обеих групп (табл. 6). При анализе течения ХАГ у обследованных было выявлено, что общий стаж основного заболевания достоверно не различался в двух группах, его медиана составила 7 лет ($p > 0,05$), однако число больных, страдавших ХАГ более 5 лет, было выше в группе ХАГ с ПЭ (66,06 против 53,74%), что увеличивало риск развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 1,35, 95% ДИ 1,01–1,84; $p = 0,02$). ГБ второй стадии с поражением органов-мишеней достоверно чаще была диагностирована у пациенток группы ХАГ с ПЭ (42,20 против 21,09%, $p = 0,001$), как и АГ второй и третьей степеней по сравнению с женщинами с ХАГ (38,53 против 17,01% ($p = 0,001$) и 9,17 против 1,36% ($p = 0,01$) соответственно). Установлено, что ГБ II стадии повышала риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,69, 95% ДИ 1,29–2,22); при АГ второй степени относительный риск составил 1,77 (95% ДИ 1,35–2,31; $p = 0,001$); при АГ третьей степени – 2,05 (95% ДИ 1,53–2,76; $p = 0,01$).

Данные измерений АД при постановке на диспансерный учет до 12-ти недель беременности у женщин с ХАГ имели следующие характеристики (табл. 6): среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. чаще отмечалось у пациенток с ХАГ с ПЭ по сравнению с группой с ХАГ (94,50 и 66,97% против 76,87 и 54,42%; $p = 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно). Установлено, что среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. при постановке на учет до 12-ти недель ассоциировалось с повышенным риском

развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 3,18, 95% ДИ 1,50–6,74 и ОР 1,37, 95% ДИ 1,0–1,86).

По заключению окулиста, в I триместре беременности изменения на глазном дне были выявлены у достоверно большего числа пациенток группы ХАГ с ПЭ ($p = 0,001$), они носили выраженный характер: гипертоническая ангиопатия сетчатки Ib степени диагностировалась в 41,28% случаев (13,61% в группе с ХАГ, $p = 0,001$), II степени – в 3,67% (не было случаев в другой группе, $p = 0,04$); в группе с ХАГ преобладала ангиопатия сетчатки Ia степени (21,09 против 16,51%, $p = 0,05$). Факторами риска присоединения ПЭ у женщин с ХАГ стали наличие изменений на глазном дне в I триместре беременности в виде гипертонической ангиопатии сетчатки Ib (ОР 2,07, 95% ДИ 1,59–2,67) и II степени (ОР 1,92, 95% ДИ 1,21–3,05) (табл. 6).

Результаты электрокардиографического исследования, проведенного в I триместре беременности, показали, что у большинства женщин группы ХАГ с ПЭ имелись отклонения ЭКГ от нормы (66,06 против 41,50% случаев в группе с ХАГ, $p = 0,001$), в основном они были представлены гипертрофией ЛЖ (35,78 против 8,17%, $p = 0,001$). Поражение одного из органов-мишеней в виде гипертрофии ЛЖ ассоциировалось с повышенным риском развития ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 2,24, 95% ДИ 1,76–2,86) (табл. 6).

Изучение влияния приема антигипертензивных препаратов на развитие ПЭ показало, что до беременности женщины группы с ХАГ достоверно чаще получали регулярную антигипертензивную терапию по сравнению с группой с ХАГ с присоединившейся ПЭ (61,90 и 45,87%, $p = 0,01$), у них превалировала нерегулярная симптоматическая терапия, что явилось фактором риска развития ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92; $p = 0,01$). При беременности пациентки группы ХАГ также чаще получали регулярную антигипертензивную терапию (76,87%) по сравнению с группой с ХАГ и ПЭ (65,14%) ($p = 0,02$). В большинстве случаев в обеих группах применялась однокомпонентная схема лечения ($p > 0,05$). Срок начала терапии при беременности у большинства женщин обеих групп приходился на I триместр, однако обращало на себя внимание,

что удельный вес таких пациенток из группы ХАГ с ПЭ был достоверно меньше (43,12 против 55,78% группы с ХАГ, $p = 0,04$). Отсутствие в I и II триместре регулярной антигипертензивной терапии повышало риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 1,34, 95% ДИ 1,01–1,79) (табл. 6).

При анализе уровня АД в течение беременности у женщин с ранее существовавшей АГ было выявлено, что на протяжении гестации уровень минимального среднего АД существенно не различался между двумя группами наблюдений, медиана равна 93,3 мм рт. ст. ($p > 0,05$); а максимальное среднее АД было достоверно выше в группе ХАГ с ПЭ и составило 117,0 (110,0–126,7) против 116,7 (110,0–120,0) мм рт. ст. ($p = 0,04$) (табл. 6). Средний срок присоединения протеинурии у беременных с ХАГ пришелся на 32 (28–34) недели, уровень протеинурии в среднем составил 0,58 (0,19–1,32) г/л. При поступлении в стационар среднее АД у женщин данной группы было достоверно выше по сравнению с группой с ХАГ – 123,3 (115,0–133,3) против 108,3 (101,7–115,8) мм рт. ст. ($p = 0,001$), как и уровень протеинурии – 0,495 (0,132–1,16) г/л, в группе с ХАГ данный симптом отсутствовал ($p = 0,001$). Пациентки с ХАГ достоверно чаще, чем при присоединении ПЭ, получали однокомпонентную терапию альфа2-адреномиметиками в суточной дозе 750,0 (500,0–750,0) мг (71,43 против 18,35%; $p = 0,001$), им реже назначалась комбинированная схема антигипертензивной терапии (28,57 против 81,65%; $p = 0,001$) (табл. 8). В комбинированную схему в основном входили препараты двух групп антигипертензивных средств: в 61,91% случаев – сочетание альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов, по 9,52% случаев пришлось на комбинацию альфа2-адреномиметики + бета1-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов + бета1-адреноблокаторы. Трехкомпонентная схема в группе с ХАГ применялась достаточно редко (16,67%), в одном случае (2,38%) была назначена комбинация из четырех лекарственных средств с добавлением ингибиторов АПФ (табл. 8).

Анализ полученных данных выявил раннее начало ПЭ (32,0 (28,0–34,0) и 32,0 (30,0–34,0) недели) как у пациенток с ХАГ, так и без нее ($p > 0,05$) (табл. 7). Раннее начало ПЭ встречалось в 66,06% случаев в группе с ХАГ

с присоединившейся ПЭ и в 72,64% – в группе с ПЭ, а позднее – в 33,94 и 27,36% случаев соответственно ($p = 0,001$ в двух случаях). Время манифестации зависело от степени тяжести ПЭ: при умеренной – 33,0 (30,0–35,0) недели, что позже, чем в группе ХАГ с ПЭ, – 32,0 (28,0–34,0) недель ($p = 0,02$) и при тяжелой ПЭ – 31,0 (29,0–33,0) неделя ($p = 0,01$). Во всех группах раннее начало ПЭ (до 34 недель) встречалось достоверно чаще, чем после 34 недель ($p = 0,001$ во всех случаях), при этом удельный вес частоты ранней ПЭ был значительно больше в подгруппе с тяжелой ПЭ (81,91%; $p = 0,01$ во всех случаях). Соответственно, средний срок беременности при госпитализации пациенток с тяжелой ПЭ был меньше по сравнению с беременными с ПЭ средней степени тяжести (32,0 (30,0–34,0) и 34,0 (32,0–36,0) недели соответственно, $p = 0,001$). Срок поступления в стационар женщин с ХАГ по поводу присоединения ПЭ составил 32,0 (29,0–35,0) недели, что раньше, чем в группе с ПЭ, – 33,0 (31,0–35,0) недели ($p = 0,01$).

При поступлении в стационар среднее АД беременных с ХАГ и ПЭ было достоверно выше по сравнению с остальными группами, как и максимальное среднее АД при дальнейшем наблюдении во время госпитализации ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом уровень протеинурии в разовой и суточной порциях мочи у данной категории обследованных был достоверно ниже, чем у пациенток с ПЭ, в том числе с тяжелой ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 7).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований отражены в таблице 7. Обращали на себя внимание повышенные уровни ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови пациенток с ПЭ по сравнению с группой ХАГ с ПЭ ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно).

Оценка состояния плода, проведенная с помощью ультразвукового сканирования и доплерометрии, выявила более высокую частоту ЗРП у беременных с ПЭ (независимо от степени тяжести) по сравнению с группой с ХАГ и ПЭ (58,21 и 42,20%, $p = 0,001$). Патология амниона в виде маловодия достоверно чаще диагностировалась у женщин с тяжелой ПЭ, чем у пациенток с умеренной ($p = 0,02$). В группах с ХАГ с присоединившейся ПЭ и тяжелой ПЭ достоверно

чаще по сравнению с подгруппой с умеренной ПЭ встречались нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным доплерометрии ($p = 0,04$ в двух случаях); достоверных различий между группами в зависимости от степени нарушения кровотока не было выявлено ($p > 0,05$).

Симптомы тяжелой ПЭ, требовавшие госпитализации в палату интенсивной терапии (ПИТ) при поступлении в стационар (табл. 7) отмечены у 46,77% беременных из группы с ПЭ и у 59,63% женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,02$). Тяжелая АГ (систолическое АД 160 мм рт. ст. и диастолическое АД 110 мм рт. ст. и выше) достоверно чаще отмечалась в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ (98,46%) относительно подгруппы с тяжелой ПЭ (87,23%; $p = 0,001$). Протеинурия более 3 г/л в двух разовых порциях мочи достоверно чаще наблюдалась в подгруппе с тяжелой ПЭ (84,04%) по сравнению с группой ХАГ с ПЭ (55,38%; $p = 0,001$). Суточная протеинурия у пациенток с тяжелой ПЭ составила 3,96 (1,58–6,60), что было достоверно выше, чем в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 1,13 (0,26–2,87) ($p = 0,001$) и относительно беременных с умеренной ПЭ – 0,79 (0,23–2,2) ($p = 0,001$). Церебральная симптоматика в виде головных болей, головокружения, тошноты при поступлении в ПИТ отмечена у 40,43% женщин с тяжелой ПЭ и у 24,62% пациенток с ХАГ, беременность которых осложнилась ПЭ ($p = 0,04$); нарушения зрения, отек диска зрительного нерва отмечались в подгруппе с тяжелой ПЭ (7,45 и 3,19% соответственно), при ПЭ на фоне ХАГ данные изменения встречались в единичных случаях (по 1,54%, $p > 0,05$ в обоих случаях). Нарушения диуреза по типу олигурии встречались в 13,83% случаев у беременных с тяжелой ПЭ и в 12,31% – у обследованных с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p > 0,05$). Тромбоцитопения и коагулопатия имели место у женщин с тяжелой ПЭ в 2,13 и 4,26% случаев соответственно, что достоверно не различалось с частотой данных признаков у пациенток с ХАГ (по 1,54%, $p > 0,05$ во всех случаях); а гиперферментемия чаще отмечалась при тяжелой ПЭ (12,77 против 3,08% в группе с ХАГ, $p = 0,04$).

Беременные с ПЭ, в том числе страдающие ХАГ, получали антигипертензивную терапию, с тяжелой степенью ПЭ – дополнительно магнезиальную тера-

пию (табл. 7 и 8). Однокомпонентная схема антигипертензивной терапии превалировала в группе с ПЭ (41,79%) по сравнению с группой с ХАГ с ПЭ (18,35%, $p = 0,001$), при умеренной ПЭ она назначалась в 50,47% случаев, при тяжелой – в 31,91% ($p = 0,01$). Препаратами выбора при однокомпонентной терапии были альфа2-адреномиметики – в 70,0% случаев в группе с ХАГ с ПЭ и в 48,81% – при ПЭ ($p = 0,05$), а также блокаторы кальциевых каналов – в 30,0% случаев в группе с ХАГ с ПЭ, в 51,19% – при ПЭ ($p = 0,05$). При тяжелой ПЭ превалировало назначение блокаторов кальциевых каналов (76,77 против 37,04% при умеренной ПЭ; $p = 0,001$). Комбинированная схема антигипертензивной терапии достоверно чаще применялась при лечении женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (81,65 против 58,21% в группе с ПЭ; $p = 0,001$); а также при терапии тяжелой ПЭ (68,09 против 49,53% в группе с умеренной ПЭ; $p = 0,01$). При двухкомпонентной схеме лечения в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ в 53,93% случаев применялась комбинация альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов; в 24,72% – блокаторов кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторов; в 4,49% – блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ; в 16,85% была назначена трехкомпонентная схема антигипертензивной терапии. В группе с ПЭ сочетание препаратов было схожим: 73,50% пациенток назначались альфа2-адреномиметики и блокаторы кальциевых каналов; 13,68% – блокаторы кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторы; 2,56% – блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ; в 10,26% случаев применялась комбинация из трех препаратов.

Сравнительный анализ клинической картины у пациенток, получавших антигипертензивную терапию по однокомпонентной и комбинированной схемам показал, что выраженность клинической симптоматики у ряда беременных с различными гипертензивными расстройствами обусловила необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов. Так, среди пациенток с ХАГ, потребовавших назначения комбинированной схемы лечения, среднее АД при поступлении в стационар было достоверно выше, чем у тех, кому требовалось назначение одного антигипертензивного препарата (115,83 (110,0–120,0) и 106,67 (100,0–111,67) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$); как и среднее мак-

симальное АД в стационаре (120,0 (116,67–123,08) и 106,67 (102,67–113,33) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$), у них достоверно чаще отмечалась тяжелая АГ при поступлении (19,05 против 0,95%; $p = 0,01$). Данная категория пациенток в 21,05% случаев проходила лечение в условиях ПИТ ($p = 0,04$), у них достоверно чаще по сравнению с беременными, получавшими однокомпонентную схему лечения, происходили индуцированные преждевременные роды ввиду утяжеления гипертензивных нарушений ($p = 0,02$); соответственно срок родоразрешения таких пациенток был достоверно ниже ($p = 0,01$). В группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема терапии из трех антигипертензивных препаратов, что было связано с достоверно более высокими цифрами среднего АД при поступлении в стационар (126,67 (116,67–135,0) и 113,33 (115,0–133,30) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$), высокой частотой тяжелой АГ при поступлении у этих беременных (65,91 против 30,0% женщин, получавших один препарат; $p = 0,001$). Среднее максимальное АД в стационаре у пациенток с комбинированной схемой лечения было достоверно выше по сравнению с теми, кому был назначен один антигипертензивный препарат (126,67 (120,0–133,33) и 119,17 (119,0–133,33) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$). Пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ, требовавшие назначения комбинированной терапии, в 81,25% случаев получали лечение в условиях ПИТ ($p = 0,04$); ПЭ, осложнившая их беременность, в 70,79% случаев имела раннее начало в сроке 31,0 (28,0–34,0) неделя ($p = 0,04$ относительно пациенток, получавших один препарат); у них достоверно чаще по сравнению с беременными, применявшими однокомпонентную схему лечения, происходили индуцированные преждевременные роды ввиду утяжеления гипертензивных нарушений ($p = 0,03$); соответственно срок родоразрешения таких пациенток был достоверно ниже – 33,40 (29,60–36,00) против 36,35 (31,00–36,20) недель ($p = 0,01$). Части женщин, чья беременность осложнилась умеренной ПЭ, также потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии, у них было отмечено более раннее развитие АГ (30,0 (29,25–32,0) и 33,0 (30,5–35,0) недель соответственно; $p = 0,001$) и появление протеинурии во

время гестации (32,0 (29,25–33,0) и 34,0 (32,0–36,0) недель соответственно; $p = 0,03$) по сравнению с теми, кому потребовался прием одного антигипертензивного препарата. Во время пребывания в стационаре у данной категории пациенток уровень максимального систолического АД был достоверно выше (155,0 (150,0–160,0) против 150,0 (140,0–155,0) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,04$); у них достоверно чаще происходили индуцированные преждевременные роды ввиду утяжеления гипертензивных нарушений ($p = 0,04$); соответственно срок родоразрешения таких пациенток был достоверно меньше и составил 33,5 (32,3–35,5) против 36,0 (34,0–37,5) недель ($p = 0,001$).

Магнезиальная терапия назначалась пациенткам с клиническими проявлениями тяжелой ПЭ: 46,77% беременным из группы с ПЭ и 59,63% женщинам с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,02$). Профилактика РДС плода была проведена 59,64% пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ и 53,24% женщин с ПЭ ($p > 0,05$).

Период пролонгирования беременности у женщин с ХАГ и ПЭ (6,0 (3,0–12,0) дней) был достоверно больше, чем в группе с ПЭ (5,0 (2,0–8,0) дней; $p = 0,001$), в том числе с тяжелой, где он был значительно меньше (3,0 (2,0–6,0) дней; $p = 0,001$) по сравнению с умеренной ПЭ (6,0 (3,0–10,0) дней; $p = 0,001$). При этом у женщин 2-й группы с признаками тяжелой ПЭ, потребовавшей госпитализации в ПИТ, беременность была пролонгирована в среднем до 5,0 (2,0–9,0) дней.

В последнее время при ведении беременных с тяжелой ПЭ в сроке до 34 недель применяется активная тактика, заключающаяся в стабилизации состояния пациентки в течение 24–48 часов (проведение магнезиальной, антигипертензивной терапии, профилактика РДС плода) и последующем родоразрешении, и выжидательная, включающая магнезиальную, антигипертензивную терапию и профилактику РДС плода со строгим динамическим наблюдением за состоянием матери и плода с целью пролонгирования беременности.

Для сравнения активной и выжидательной тактики ведения тяжелой ПЭ 142 пациентки с ранней тяжелой ПЭ (в том числе на фоне ХАГ), были разделены

на две подгруппы: с выжидательной (98 женщин) и с активной тактикой ведения (44 пациенток), проведен ретроспективный анализ полученных клинических данных. Социальная характеристика, возраст пациенток обеих подгрупп не имели достоверных различий, как и структура экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности. При поступлении в стационар у беременных подгруппы с активной тактикой ведения систолическое АД было достоверно выше, чем в подгруппе с выжидательной тактикой, и составило 164,5 (157,5–172,5) против 158,0 (148,8–166,3) мм рт. ст. ($p = 0,04$). У большинства пациенток при поступлении в стационар наблюдалась тяжелая АГ, они все получали лечение в условиях ПИТ. Церебральная симптоматика в виде головных болей при поступлении в ПИТ отмечалась в 35,71% случаев у беременных подгруппы с активной и в 12,5% – с выжидательной тактикой ведения ($p = 0,04$). Уровень среднего минимального АД во время пребывания в ПИТ на фоне проводимой антигипертензивной терапии в подгруппе с активной тактикой ведения был достоверно выше, чем в подгруппе с выжидательной: 106,7 (106,7–114,2) и 105,2 (96,7–107,1) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,01$). Значения протеинурии в разовой (при поступлении в стационар) и суточной порциях мочи были значимо выше в подгруппе с активной тактикой ведения и составили 4,13 (2,89–6,6) г/л и 6,29 (4,52–6,60) г/сут соответственно, а в подгруппе с выжидательной тактикой – 0,99 (0,33–3,30) г/л ($p = 0,001$) и 2,87 (1,19–5,07) г/сут ($p = 0,04$); максимальный уровень протеинурии, зафиксированный за время пребывания в ПИТ, составил при активной тактике 6,60 (4,88–6,60) г/л и при выжидательной – 3,30 (1,32–6,60) г/л ($p = 0,04$). Следует отметить, что данные других лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальных обследований (осмотр глазного дна, ультразвуковое сканирование и доплерометрия), проведенных при поступлении в стационар, в обеих подгруппах не имели достоверных различий, пациентки были сопоставимы по этим показателям.

Магнезиальная терапия проводилась всем пациенткам с тяжелой ПЭ, независимо от выбранной тактики ведения. Антигипертензивную терапию получали

беременные обеих подгрупп, схемы были различны – как однокомпонентная, так и комбинированная (двух- и трехкомпонентная), зависимости схемы антигипертензивной терапии от выбранной тактики ведения выявлено не было.

Срок поступления в стационар пациенток обеих подгрупп достоверно не различался и был равен 30,0 (27,2–31,3) недель в подгруппе с выжидательной и 30,5 (28,4–32,1) недель – с активной тактикой ведения ($p > 0,05$). Период пролонгирования беременности у женщин с выжидательной тактикой ведения составил 7 (5–10) дней, с активной – 24 (6–42) часа (минимальное время до родоразрешения составило 3 часа, максимальное – 48 часов) ($p = 0,001$). Срок родоразрешения в подгруппах достоверно не различался и составил при выжидательной тактике ведения 31,1 (28,5–32,6) недели, при активной – 30,6 (28,6–32,3) недели ($p > 0,05$). При сравнении сроков беременности, в которых пациентки поступали в стационар и сроков родоразрешения обращало на себя внимание, что при выжидательной тактике срок родоразрешения был достоверно выше ($p = 0,01$), чем срок поступления женщины в стационар, а при активной тактике между ними не было достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Характеристика течения основного заболевания до и во время беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109
Стаж артериальной гипертензии (лет) (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	7,0 (3,0-12,0)	7,0 (3,0-10,0)
Стаж артериальной гипертензии более 5 лет <i>ОР (95% ДИ)</i>	79 (53,74%)	72 (66,06%) ^{yy} 1,35 (1,01-1,84)
Стадия гипертонической болезни:		
I стадия	111 (75,51%)	61 (55,96%) ^{yyyy}
II стадия	31 (21,09%)	46 (42,20%) ^{yyyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,69 (1,29-2,22)
III стадия	5 (3,40%)	2 (1,83%)
Степень артериальной гипертензии:		
1 степень	120 (81,63%)	57 (52,29%) ^{yyyy}
2 степень	25 (17,01%)	42 (38,53%) ^{yyyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,77 (1,35-2,31)
3 степень	2 (1,36%)	10 (9,17%) ^{yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,05 (1,53-2,76)
Антигипертензивная терапия до беременности:		
регулярная терапия	91 (61,90%)	50 (45,87%) ^{yyy}
нерегулярная терапия	56 (38,10%)	59 (54,13%) ^{yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,45 (1,09-1,92)

Продолжение табл. 6

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109
Артериальное давление при постановке на учет, мм рт.ст.:		
среднее АД выше 95 мм рт. ст. <i>ОР (95% ДИ)</i>	113 (76,87%)	103 (94,50%) ^{yyyy} 3,18 (1,50-6,74)
диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. <i>ОР (95% ДИ)</i>	80 (54,42%)	73 (66,97%) ^y 1,37 (1,0-1,86)
Изменения на глазном дне в первом триместре беременности		
нет изменений	40 (27,21%)	12 (11,01%) ^{yyyy}
гипертоническая ангиопатия сетчатки I а степени	31 (21,09%)	18 (16,51%)
гипертоническая ангиопатия сетчатки I б степени <i>ОР (95% ДИ)</i>	20 (13,61%)	45 (41,28%) ^{yyyy} 2,07 (1,59-2,67)
гипертоническая ангиопатия сетчатки II степени <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	4 (3,67%) ^y 1,92 (1,21-3,05)
ангиодистония по гипертоническому типу	56 (38,09%)	30 (27,53%)
Изменения на электрокардиограмме в первом триместре беременности		
нет изменений	86 (58,50%)	37 (33,94%) ^{yyyy}
синусовая тахикардия	26 (17,69%)	25 (22,94%)
вегетативные влияния на миокард	5 (3,40%)	1 (0,92%)
увеличение электрической активности левого желудочка	18 (12,24%)	7 (6,42%)
гипертрофия левого желудочка <i>ОР (95% ДИ)</i>	12 (8,17%)	39 (35,78%) ^{yyyy} 2,24 (1,76-2,86)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109
Артериальное давление во время беременности, мм рт.ст. (Me (Q _{25%} -Q _{75%})):		
минимальное среднее АД	93,3 (87,5-99,3)	93,3 (86,7-100,0)
максимальное среднее АД	116,7 (110,0-120,0)	117,0 (110,0-126,7) ^y
Срок присоединения протеинурии, недели беременности (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	0	32 (28-34) ^{yyyy}
Уровень протеинурии, г/л (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	0	0,58 (0,19-1,32) ^{yyyy}
Начало антигипертензивной терапии при беременности:		
с I триместра	82 (55,78%)	47 (43,12%) ^y
со II триместра	17 (11,56%)	17 (15,60%)
с III триместра	6 (4,08%)	6 (5,50%)
Антигипертензивная терапия при беременности:		
Всего получали терапию	113 (76,87%)	71 (65,14%) ^{yy}
из них: однокомпонентная схема	89 (78,76%)	60 (84,51%)
2-х и 3-х компонентная схема	24 (21,24%)	11 (15,49%)
Отсутствие регулярной терапии в I, II триместре беременности	34 (23,13%)	38 (34,86%) ^{yy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,37 (1,03-1,82)</i>
Среднее артериальное давление в стационаре, мм рт. ст. (Me (Q _{25%} -Q _{75%})):		
при поступлении в стационар	108,3 (101,7-115,8)	123,3 (115,0-133,3) ^{yyyy}
минимальное среднее АД в стационаре	95,7 (91,7-102,3)	106,7 (96,7-110,0)
максимальное среднее АД в стационаре	110,0 (106,7-116,7)	125,0 (119,0-133,3) ^{yyyy}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109
Протеинурия в стационаре в разовой порции мочи, г/л (Me (Q _{25%} -Q _{75%})):		
при поступлении в стационар	0	0,495 (0,132-1,16) ^{уууу}
минимальная протеинурия	0	0,2 (0,132-0,99) ^{уууу}
максимальная протеинурия	0	1,16 (0,33-3,3) ^{уууу}

Примечание: у - статистически значимая разница значений с ХАГ (у – p=0,04; уу – p=0,02; ууу – p=0,01; уууу – p=0,001)

Таблица 7 – Характеристика течения преэклампсии у обследованных женщин

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Время развития преэклампсии (недель беременности) (Me (Q _{25%} -Q _{75%})):	32,0 (28,0-34,0)	32,0 (30,0-34,0)	33,0 (30,0-35,0) ^{zz ccc}	31,0 (29,0-33,0)
Раннее начало (до 34 недель) <i>ОР (95% ДИ)</i>	72 (66,06%)	146 (72,64%)	69 (64,49%) ^{ccc}	77 (81,91%) ^{zzz} 1,71 (1,012-2,61)
Позднее начало (после 34 недель)	37 (33,94%) ⁿⁿⁿⁿ	55 (27,36%) ⁿⁿⁿⁿ	38 (35,51%) ^{ccc nnnn}	17 (18,09%) ^{zzz nnnn}
Срок поступления в стационар (недель беременности) (Me (Q _{25%} -Q _{75%})):	32,0 (29,0-35,0)	33,0 (31,0-35,0) ^{zzz}	34,0 (32,0-36,0) ^{zzzz cccc}	32,0 (30,0-34,0)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. (Ме (Q _{25%} –Q _{75%})):				
при поступлении в стационар	123,3 (115,0-133,3)	116,7 (110,0-120,0) ^{zzzz}	113,3 (106,7-116,7) ^{zzzz}	120,0 (116,7-123,3) ^{zz}
минимальное среднее АД в стационаре	106,7 (96,7-110,0)	100,0 (96,7-106,7) ^{zzzz}	cccc	103,7 (96,7-108,3)
максимальное среднее АД в стационаре	125,0 (119,0-133,3)	116,7 (111,7-120,0) ^{zzzz}	96,7 (95,8-105) ^{zzzz ccc}	117,7 (113,3-123,3) ^{zzzz}
			116,7 (110,0-120,0) ^{zzzz c}	
Протеинурия в стационаре (Ме (Q _{25%} –Q _{75%})):				
протеинурия в разовой порции мочи (г/л)	1,16 (0,33-3,3)	3,30 (0,99-6,60) ^{zzzz}	1,32 (0,66-3,30) ^{cccc}	6,60 (3,30-6,60) ^{zzzz}
в суточном количестве мочи (г/сутки)	1,13 (0,26-2,87)	1,90 (0,47-4,47) ^{zz}	0,79 (0,23-2,2) ^{cccc}	3,96 (1,58-6,60) ^{zzzz}
Данные лабораторных методов исследования периферической крови (Ме (Q25%–Q75%)):				
уровень альбумина (г/л)	33,3 (29,0-40,7)	34,4 (30,6-37,2)	37,2 (32,4-39,8)	33,6 (30,9-34,9)
уровень АСТ (Ед/л)	31,0 (27,5-35,3)	36,0 (27,0-54,1) ^{zz}	36,5 (27,3-44,8)	36,0 (25,0-70,0) ^z
уровень АЛТ (Ед/л)	17,5 (14,0-27,0)	22,0 (16,0-39,7) ^{zzz}	21,0 (14,0-28,0) ^c	28,3 (17,5-50,0) ^{zz}
уровень ЛДГ (Ед/л)	389,0 (381,5-392,8)	399,0 (335,5-461,0)	348,0 (315,0-427,0)	455,5 (411,3-485,5)
уровень ЩФ (Ед/л)	285,0 (184,0-287,0)	233,5 (199,8-281,8)	257,5 (208,0-296,0)	228,0 (193,8-251,3)
уровень креатинина (мкмоль/л)	65,0 (56,0-77,0)	65,0 (54,4-79,0)	61 (52,3-79,8)	68,0 (60,0-78,0)
уровень общего билирубина (ммоль/л)	6,9 (5,3-8,3)	5,6 (4,4-7,1)	5,7 (4,0-7,5)	5,5 (4,5-6,7)
уровень тромбоцитов (Г/л)	230,0 (193,5-274,5)	224,0 (191,5-274,5)	236,0 (198,0-276,0)	212,0 (182,3-258,3)
уровень фибриногена (г/л)	4,5 (4,0-5,8)	4,4 (3,8-5,4)	4,8 (4,4-6,1) ^{cccc}	3,9 (3,3-4,5)
уровень МНО (Ед/л)	0,83 (0,81-0,88)	0,88 (0,82-0,92)	0,87 (0,82-0,89)	0,89 (0,84-0,94) ^z
АЧТВ (сек.)	34,2 (31,9-35,9)	33,6 (31,7-36,0)	33,5 (32,0-35,0)	33,7 (31,7-36,0)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Симптомы тяжелой преэклампсии при поступлении в палату интенсивной терапии:				
Госпитализированы в ПИТ	65 (59,63%) ^{eeee}	94 (46,77%) ^{zz}	0	94 (100%) ^{zzzz}
Наличие тяжелой артериальной гипертензии:	64 (98,46%) ^{eeee}	82 (40,80%) ^{zzzz}	0	82 (87,23%) ^{zzz eeee}
систолическое АД 160 мм рт. ст. и выше	60 (92,31%) ^{eeee}	63 (31,34%) ^{zzzz}	0	63 (67,02%) ^{zzzz eeee}
диастолическое АД 110 мм рт. ст. и выше	48 (73,85%) ^{eeee}	34 (16,92%) ^{zzzz}	0	34 (36,17%) ^{zzzz eeee}
Уровень протеинурии более 3 г/л в 2-х разовых порциях мочи	36 (55,38%)	79 (39,30%) ^{zz}	0	79 (84,04%) ^{zzzz eeee}
Церебральная симптоматика				
Нарушения зрения	16 (24,62%) ^{eee}	38 (18,91%)	0	38 (40,43%) ^{z eeee}
Отек диска зрительного нерва	1 (1,54%)	7 (3,48%)	0	7 (7,45%) ^{eee}
Олигоурия	1 (1,54%)	3 (1,49%)	0	3 (3,19%)
Наличие тромбоцитопении (менее 100 Г/л)	8 (12,31%)	13 (6,47%)	0	13 (13,83%) ^{eeee}
	1 (1,54%)	2 (0,99%)	0	2 (2,13%)
Наличие гиперферментемии (более чем в 2 раза)	2 (3,08%)	12 (5,97%)	0	12 (12,77%) ^{z eeee}
Наличие коагулопатии	1 (1,54%)	4 (1,99%)	0	4 (4,26%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Данные инструментальных методов исследования:				
Наличие задержки роста плода	46 (42,20%)	117 (58,21%) ^{zzzz}	55 (51,40%) ^z	62 (65,96%) ^{zzzz}
Наличие маловодия	15 (13,76%)	31 (15,42%)	11 (10,28%) ^{cc}	20 (21,28%)
Нарушение маточно-плацентарного кровотока, в том числе:	91 (83,49%)	154 (76,62%)	77 (71,96%) ^{zc}	77 (81,92%)
нарушение кровотока в маточных артериях (Ia степень)	43 (39,45%)	81 (40,29%)	45 (42,06%)	36 (38,29%)
нарушение кровотока в артериях пуповины (Iб степень)	4 (3,67%)	7 (3,48%)	4 (3,74%)	3 (3,19%)
нарушение кровотока в маточных артериях и артериях пуповины (II степень)	25 (22,94%)	42 (20,89%)	18 (16,82%)	24 (25,53%)
критические нарушения кровотока в артериях пуповины (III степень)	19 (17,43%)	24 (11,94%)	10 (9,35%)	14 (14,89%)
Кровоток не нарушен	18 (16,51%)	47 (23,38%)	30 (28,04%) ^{zc}	17 (18,08%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Терапия в стационаре:				
антигипертензивная				
однокомпонентная схема	20 (18,35%)	84 (41,79%) ^{zzzz}	54 (50,47%) ^{zzzz ccc}	30 (31,91%) ^z
2-х компонентная схема	74 (67,89%)	105 (52,24%) ^{zzz}	48 (44,86%) ^{zzzz c}	57 (60,64%)
3-х компонентная схема	15 (13,76%)	12 (5,97%) ^z	5 (4,67%) ^z	7 (7,45%)
магнезиальная	65 (59,63%)	94 (46,77%) ^{zz}	-	94 (100,0%) ^{zzzz eeee}
бетаметазон курсом 24 мг	36 (33,03%)	78 (38,81%)	26 (24,30%) ^{cccc}	52 (55,32%) ^{zzzz}
дексаметазон курсом 24 мг	29 (26,61%)	29 (14,43%) ^{zzz}	14 (13,08%) ^{zz}	15 (15,96%)
профилактика РДС плода не проведена/ проведена не полностью	8 (7,34%)	11 (5,47%)	5 (4,67%)	6 (6,38%)
низкомолекулярные гепарины	16 (14,68%)	23 (11,44%)	12 (11,21%)	11 (11,70%)
Количество койко-дней до родоразрешения (Me (Q25%–Q75%)):	6,0 (3,0-12,0)	5,0 (2,0-8,0) ^{zzzz}	6,0 (3,0-10,0) ^{cccc}	3,0 (2,0-6,0) ^{zzzz}

Примечание: z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), e - статистически значимая разница значений с ПЭ средней степени тяжести (e – p=0,04; ee – p=0,02; eee – p=0,01; eeee – p=0,001), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (c – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001); n - статистически значимая разница значений с ранней ПЭ

Таблица 8 – Схемы антигипертензивной терапии, проводимой в стационаре, у беременных с гипертензивными нарушениями различного генеза

Схемы антигипертензивной терапии в стационаре	Группы женщин (число наблюдений и %)				
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Однокомпонентная схема:	105 (71,43%) ⁿⁿⁿⁿ	20 (18,35%) ^{yyyy nnnn}	84 (41,79%) ^{yyyy zzzz}	54 (50,47%) ^{yyyy zzzz}	30 (31,91%) ^{yyyy z nnnn}
<i>α2-адреномиметики</i>	105 (100%)	14 (70,0%) ^{yyyy}	41 (48,81%) ^{yyyy}	34 (62,96%) ^{yyyy cccc}	7 (23,33%) ^{yyyy zzz}
<i>блокаторы кальциевых каналов</i>	-	6 (30,0%) ^{yyyy}	43 (51,19%) ^{yyyy}	20 (37,04%) ^{yyyy cccc}	23 (76,77%) ^{yyyy zzz}
Комбинированная схема:	42 (28,57%)	89 (81,65%) ^{yyyy}	117 (58,21%) ^{yyyy zzzz}	53 (49,53%) ^{yyyy zzzz}	64 (68,09%) ^{yyyy z}
2-х компонентная схема	34 (80,95%)	74 (83,15%)	105 (89,74%)	48 (90,57%)	57 (89,06%)
<i>α2-адреномиметики+</i> <i>блокаторы кальциевых каналов</i>	26 (61,91%)	48 (53,93%)	86 (73,50%) ^{zzz}	46 (86,79%) ^{yyy zzzz ccc}	40 (70,18%)
<i>α2-адреномиметики+</i> <i>β1-адреноблокаторы</i>	4 (9,52%)	-	-	-	-
<i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>β1-адреноблокаторы</i>	4 (9,52%)	22 (24,72%) ^y	16 (13,68%) ^z	2 (3,78%) ^{zzzz ccc}	14 (24,56%)
<i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>ингибиторы АПФ</i>	-	4 (4,49%)	3 (2,56%)	-	3 (5,26%)
3-х компонентная схема	7 (16,67%)	15 (16,85%)	12 (10,26%)	5 (9,43%)	7 (10,94%)
<i>α2-адреномиметики+</i> <i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>β1-адреноблокаторы</i>	4 (9,52%)	8 (8,99%)	12 (10,26%)	5 (9,43%)	7 (10,94%)

Схемы антигипертензивной терапии в стационаре	Группы женщин (число наблюдений и %)				
	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
<i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>β1-адреноблокаторы+</i> <i>ингибиторы АПФ</i>	2 (4,77%)	3 (3,38%)	-	-	-
<i>α2-адреномиметики+</i> <i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>ингибиторы АПФ</i>	1 (2,38%)	4 (4,49%)	-	-	-
4-х компонентная схема	1 (2,38%)	-	-	-	-
<i>α2-адреномиметики+</i> <i>блокаторы кальциевых каналов+</i> <i>β1-адреноблокаторы+</i> <i>ингибиторы АПФ</i>	1 (2,38%)	-	-	-	-

Примечание: у - статистически значимая разница значений с ХАГ (у - p=0,04; p=0,02, уу - p=0,02, ууу - p=0,01; уууу - p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), с - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (sss – p=0,01; ssss – p=0,001); n - статистически значимая разница значений с комбинированной схемой терапии (nnnn – p=0,001)

3.4. Характеристика исходов беременности и состояния детей при рождении у обследованных женщин

В группах женщин с гипертензивными расстройствами беременность завершилась своевременными родами достоверно реже, чем в контрольной группе (98,1%): у 78,23% пациенток с ХАГ, у 20,18% – с ХАГ и ПЭ, как и у 21,89% – с ПЭ ($p = 0,001$ во всех случаях) (табл. 9). У беременных с гипертензивными нарушениями чаще по сравнению с группой контроля (1,90%) роды были преждевременными: в 79,82% случаях в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, в 78,11% – с ПЭ ($p = 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и с группой с ХАГ), причем частота родов раньше срока была максимальной при тяжелой ПЭ (90,43 против 67,29% – при умеренной; $p = 0,001$), реже – в 21,77% – преждевременные роды происходили у пациенток с ХАГ ($p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Наличие у женщины различных гипертензивных расстройств в разной степени повышает риск преждевременных родов: при ХАГ ОР составил 1,78 (95% ДИ 1,53–2,08); при ХАГ с ПЭ – 4,55 (95% ДИ 3,06–6,78); при ПЭ – 3,29 (95% ДИ 2,57–4,23), в том числе при умеренной ПЭ – 3,84 (95% ДИ 2,87–5,12) и при тяжелой – 12,16 (95% ДИ 6,49–22,77).

Средний срок родоразрешения у беременных с различными видами гипертензивных расстройств был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, в которой он составил 39 (39,0–40,0) недель ($p < 0,05$ во всех случаях), у женщин с ХАГ роды наступали в среднем в 38 (37,0–39,0) недель, что было достоверно выше, чем в остальных группах ($p = 0,001$ во всех случаях). Пациентки с ПЭ чаще были родоразрешены досрочно – медиана составила 34 недели во 2-й и 3-й группах; при этом самый ранний срок родов был в подгруппе с тяжелой ПЭ – 32,8 (30,1–34,6) недель, что достоверно меньше в сравнении с умеренной – 35 (33,2–37,0) недель ($p = 0,001$).

Обращало на себя внимание, что сверхранние преждевременные роды достоверно чаще имели место у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (9,17%) по сравнению с другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях) и в подгруппе с тя-

желой ПЭ – 7,45% ($p = 0,02$ в сравнении с контролем, группой с ХАГ и с умеренной ПЭ). Ранние преждевременные роды достоверно чаще отмечены у женщин с ПЭ независимо от наличия ХАГ: 37,61% – во 2-й группе и 41,29% – в 3-й ($p = 0,001$ во всех случаях относительно контрольной и 1-й групп), при этом удельный вес данного признака был выше при тяжелой ПЭ (53,19%) по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,05$ во всех случаях). Частота поздних преждевременных родов была высокой у обследованных с гипертензивными расстройствами относительно контрольной группы ($p = 0,001$ во всех случаях). У женщин с ХАГ – 17,01%, с ХАГ с ПЭ – 33,03% и с ПЭ – 32,84% ($p = 0,01$ и $p = 0,001$ в сравнении с ХАГ соответственно), от степени тяжести ПЭ данный показатель не зависел ($p > 0,05$). Установлено, что ПЭ, осложнявшая беременность у пациенток с ХАГ, повышала риск сверхранных преждевременных родов (ОР 2,05, 95% ДИ 1,53–2,75), ранних (ОР 2,75, 95% ДИ 2,21–3,43) и поздних преждевременных родов (ОР 1,58, 95% ДИ 1,19–2,08). ПЭ увеличивала риск ранних и поздних преждевременных родов (ОР 1,87, 95% ДИ 1,65–2,12 и ОР 1,71, 95% ДИ 1,52–1,93 соответственно), причем степень риска напрямую зависела от тяжести ПЭ (табл. 9).

Большинство родов у беременных с ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, были индуцированными – у 86,07 и 86,24% соответственно; самая низкая их частота отмечалась у пациенток с ХАГ – у 23,13% ($p = 0,001$ в сравнении с другими группами). Тяжелая степень ПЭ определяла необходимость в индукции родов в 97,87%, средняя тяжесть – в 75,70% случаев ($p = 0,001$). Таким образом, присоединение ПЭ у беременных с ХАГ повышало вероятность индукции родов (ОР 6,27, 95% ДИ 3,85–10,2), при наличии ПЭ ОР составил 4,72 (95% ДИ 3,39–6,56), в том числе при ПЭ средней степени тяжести – 4,98 (95% ДИ 3,53–7,03), а при тяжелой ПЭ – 52,9 (95% ДИ 13,41–208,9).

Роды через естественные родовые пути в группах с различными видами гипертензивных расстройств происходили достоверно реже по сравнению с пациентками контрольной группы ($p = 0,001$ во всех случаях) (табл. 9). Пациентки с гипертензивными нарушениями различного генеза достоверно чаще родораз-

решались путем кесарева сечения по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ во всех случаях), при этом наиболее высокий показатель оперативного родоразрешения выявлялся в группах ХАГ с ПЭ и в группе с ПЭ (80,73 и 83,58% соответственно), меньший – у рожениц с ХАГ (64,63%; $p < 0,05$ по сравнению с приведенными выше группами).

Основными показаниями к операции кесарева сечения в группе с ХАГ являлись (табл. 9): рубец на матке – в 23,16% случаев ($p = 0,001$ по сравнению со 2-й и 3-й группами), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – в 20,0% ($p = 0,01$ по сравнению с контрольной, 2-й и 3-й группами); большой удельный вес в структуре показаний в этой группе занимала декомпенсированная ПН (15,78%; $p = 0,001$ в сравнении с контролем), хотя ее частота по сравнению с группами с ПЭ была достоверно ниже ($p < 0,05$ во всех случаях); в 7,37% случаев показанием к операции стало наличие тяжелой АГ, не поддающейся медикаментозной коррекции. В 4,21% случаев (4 пациентки) в группе с ХАГ показанием к кесареву сечению стала тяжелая экстрагенитальная патология: у двух женщин – врожденный порок сердца, требующий исключения потужного периода, у одной пациентки – ишемическая болезнь сердца, состояние после инфаркта миокарда и у одной – хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью.

Для групп пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, характерным было наличие в структуре показаний к кесареву сечению неэффективности терапии ПЭ и ее утяжеления. Так, по поводу неэффективности терапии тяжелой ПЭ путем кесарева сечения было родоразрешено 59 (68,60%) рожениц с тяжелой ПЭ и 32 (36,36%) пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ, получавших лечение в условиях ПИТ ($p = 0,001$). Нарастание симптомов тяжести ПЭ, как показание к операции, отмечено в группе с умеренной ПЭ у 37 (45,12%) пациенток и у 18 (20,45%) беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, поступавших в отделение патологии беременных ($p = 0,01$). Ухудшение состояния плода в антенатальном периоде, как одно из показаний к индуцированным оперативным родам, наиболее часто встречалось в группах с

ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ), зависимости частоты данного признака от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$). ПОНРП, как показание к экстренному оперативному родоразрешению, достоверно чаще была отмечена в группе с ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ ($p = 0,04$ по сравнению с контрольной группой).

Все дети от женщин с неосложненным течением беременности родились с признаками живорождения (табл. 10). Среди детей от матерей с гипертензивными нарушениями 98,47% родились живыми. Случаи мертворождаемости отмечены в 0,68% (1 случай) у пациентки с ХАГ, в 1,83% (2 случая) – у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ, а также в 1,98% (4 случая) – с тяжелой ПЭ.

Доношенные дети достоверно чаще рождались в группе контроля (98,1%; $p = 0,001$ во всех случаях) по сравнению с группами с гипертензивными расстройствами. У женщин с ХАГ также достоверно чаще рождались доношенные дети (78,23%), в отличие от родильниц с ПЭ, в том числе страдающих ХАГ ($p = 0,001$ во всех случаях). Недоношенными родились 79,82% детей от матерей с ХАГ и присоединившейся ПЭ и 78,11% – с ПЭ, причем при тяжелой ПЭ их число возрастало до 90,43% ($p = 0,001$ во всех случаях по сравнению с контролем и группой с ХАГ). Установлено, что наличие у матери гипертензивных расстройств ассоциировано с разной степенью риска рождения недоношенного ребенка: при ХАГ ОР был равен 1,78 (95% ДИ 1,53–2,08); при ХАГ с присоединившейся ПЭ – 4,55 (95% ДИ 3,06–6,78); при ПЭ – 3,29 (95% ДИ 2,57–4,23); причем тяжелая ПЭ увеличивает ОР до 12,16 (95% ДИ 6,49–22,77).

Асфиксия при рождении чаще наблюдалась у детей от матерей с различными видами гипертензивных расстройств по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). Умеренная асфиксия преобладала в группе с ПЭ и составила 56,22% случаев, что было достоверно выше, чем в группе контроля (4,76%), в группе с ХАГ (14,29%) и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (36,69%; $p = 0,001$ во всех случаях). Тяжелая асфиксия достоверно чаще встречалась в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ (20,18%) и в группе с ПЭ (11,44%)

по сравнению с группой контроля и с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). При тяжелой ПЭ тяжелая асфиксия у новорожденных отмечалась достоверно чаще относительно подгруппы с умеренной ПЭ (19,15 против 4,67%; $p = 0,01$) и в сравнении с группой контроля и группой с ХАГ ($p = 0,001$ в обоих случаях). Оценка состояния детей по шкале Апгар на первой минуте жизни была ниже у женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой, где она составила 8 (7–8) баллов ($p < 0,05$ во всех случаях). У новорожденных от матерей с ХАГ оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни была достоверно выше, чем при наличии ПЭ, в том числе присоединившейся к ХАГ, и составила 7 (7–8) баллов против 5 (4–7) баллов в сравниваемых группах ($p = 0,001$ в обоих случаях). Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте зависела от степени тяжести ПЭ у матери. Наименьшую оценку имели дети от матерей с тяжелой ПЭ – 5 (4–6) баллов, по сравнению с таковой у женщин с ПЭ средней тяжести – 6 (5–7) баллов ($p = 0,001$). Выявлено, что гипертензивные расстройства различного генеза, осложнившие беременность матери, являются факторами риска рождения детей в асфиксии средней и тяжелой степени. Так, хроническая АГ увеличивает риск умеренной асфиксии у новорожденных (ОР 1,45, 95% ДИ 1,17–1,81), как и присоединение ПЭ (ОР 1,85, 95% ДИ 1,43–2,41) и тяжелой асфиксии (ОР 2,06, 95% ДИ 1,59–2,66); при наличии ПЭ ОР составляет 2,05 (95% ДИ 1,75–2,39) и 1,52 раза (95% ДИ 1,35–1,72) соответственно и напрямую зависит от ее степени тяжести (табл. 10).

Достоверно большее число детей, рожденных от матерей с различными гипертензивными расстройствами, по сравнению с контрольной группой, переводились из родильного зала или операционной в отделение реанимации новорожденных в соответствии с тяжестью состояния ($p < 0,05$ во всех случаях). В группе с ХАГ удельный вес таких новорожденных был значительно ниже, чем во 2-й и 3-й группах (11,64 против 55,14 и 60,41% соответственно; $p = 0,001$ во всех случаях); при тяжелой ПЭ являлся максимальным (75,6 против 47,66% случаев в группе с умеренной ПЭ; $p = 0,001$). Показано, что наличие у матери ребенка ХАГ увеличивало риск необходимости интенсивной терапии в условиях

реанимационного отделения для новорожденных (ОР 1,61, 95% ДИ 1,33–1,95), при ХАГ с ПЭ ОР составил 2,86 (95% ДИ 2,19–3,75); при ПЭ – 2,28 (95% ДИ 1,93–2,70), в том числе при умеренной – 2,73 (95% ДИ 2,19–3,39), а при тяжелой – 5,52 (95% ДИ 3,77–8,08).

При оценке физического развития новорожденных установлено, что масса тела живорожденных доношенных детей от матерей с гипертензивными расстройствами была достоверно ниже, чем в контрольной группе, где она составила 3400,0 (3200,0–3700,0) г ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 10). У женщин с гипертензией различного генеза наиболее высокие массо-ростовые показатели при рождении имели дети от родильниц с ХАГ – 3300,0 (3050,0–3650,0) г и 52,0 (50,0–54,0) см, в отличие от матерей с ПЭ, в том числе и с присоединившейся к ХАГ, – 2975,0 (2637,5–3342,5) и 3090,0 (2710,0–3437,5) г соответственно, ростом 52,0 (50,0–54,0) см ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ массо-ростовых показателей живорожденных недоношенных детей показал, что основных антропометрические показатели находились в пределах гестационного срока (табл. 10). Обращала на себя внимание лишь более низкая, чем в группе контроля и ХАГ с ПЭ, средняя масса новорожденных в сроке 34–36,6 недель от матерей с тяжелой ПЭ ($p = 0,04$ в обоих случаях), а также достоверно меньшие массо-ростовые показатели детей с гестационными сроками 28–33,6 недель в подгруппе с тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной ($p = 0,01$ в обоих случаях).

Проведен анализ исходов беременности, родов и состояния здоровья новорожденных от матерей с тяжелой ранней ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) с активной и выжидательной тактикой ведения. Показаниями к родоразрешению при активной тактике ведения было наличие тяжелой ПЭ (62,5%) и ухудшение внутриутробного состояния плода (37,5%), при выжидательной тактике: в 50,5% случаев – неэффективность проводимой терапии, в 30,8% – ухудшение внутриутробного состояния плода, в 15,4% – утяжеление симптомов ПЭ и в 3,3% – ПОНРП. Путем кесарева сечения были родоразрешены все женщины с активной тактикой ведения – 44 (100%) и 91 (92,9%) пациентка из другой подгруппы

($p = 0,01$); у 7 (7,1%) беременных из подгруппы с выжидательной тактикой ведения роды произошли через естественные родовые пути ($p = 0,01$ по сравнению с таковыми при активной тактике ведения); из них у трех пациенток произошло дородовое излитие околоплодных вод, у остальных проводилась индукция родов и программированные роды на фоне эпидуральной анестезии. Случаи антенатальной гибели (по 2 случая) зафиксированы как в одной, так и в другой подгруппе ($p > 0,05$).

Анализ состояния здоровья новорожденных от матерей с тяжелой ранней ПЭ показал, что массо-ростовые показатели детей при рождении достоверно не различались между подгруппами и составили при активной тактике ведения 1200,0 (968,0–1480,0) г и 38,0 (34,0–40,0) см; при выжидательной – 1288,0 (845,0–1650,0) г и 38,0 (34,0–41,5) см ($p > 0,05$ во всех случаях). Частота умеренной и тяжелой асфиксии при рождении была сопоставима в обеих подгруппах и составила при активной тактике ведения 57,58 и 42,42%, при выжидательной – 62,0 и 38,0% соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни детей была 4 (3–5) баллов в обеих подгруппах ($p > 0,05$). Все новорожденные от матерей, по отношению которых была выбрана активная тактика ведения, из операционной были переведены в отделение реанимации новорожденных в соответствии с тяжестью состояния. Тогда как дети от женщин, которым применялась выжидательная тактика ведения, переводились в отделение реанимации новорожденных в 87,67% случаев и в 12,33% – на детское отделение ($p = 0,02$ по сравнению с активной тактикой ведения в обоих случаях).

Таблица 9 – Характеристика исходов беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Средний срок родоразрешения, недель гестации (Me (Q _{25%} -Q _{75%}))	39 (39,0-40,0)	38 (37,0-39,0) ^{xxx}	34 (31,0-36,2) ^{xxxx} уууу	34 (32,0-36,0) ^{xxxx} уууу	35 (33,2-37,0) ^{xxx} уууу z cccc	32,8 (30,1-34,6) xxxx уууу z
Своевременные роды	103 (98,1%)	115 (78,23%) ^{xxxx}	22 (20,18%) ^{xxxx} уууу	44 (21,89%) ^{xxxx} уууу	35 (32,71%) ^{xxxx} уууу z cccc	9 (9,57%) ^{xxxx} уууу z
Преждевременные роды:						
всего	2 (1,90%)	32 (21,77%) ^{xxxx}	87 (79,82%) ^{xxxx} уууу	157 (78,11%) ^{xxxx} уууу	72 (67,29%) ^{xxxx} уууу z cccc	85 (90,43%) ^{xxxx} уууу z
<i>ОР (95% ДИ)</i> в 22-27,6 недель	0	1,78 (1,53-2,08) 2 (1,36%)	4,55 (3,06-6,78) 10 (9,17%) ^{xxx} ууу	3,29 (2,57-4,23) 8 (3,98%) ^z	3,84 (2,87-5,12) 1 (0,93%) ^{zzz} cc	12,16 (6,49-22,77) 7 (7,45%) ^{xx} уу
<i>ОР (95% ДИ)</i> в 28-33,6 недель	0	5 (3,40%)	2,05 (1,53-2,75)	41 (37,61%) ^{xxxx} уууу 2,75 (2,21-3,43)	83 (41,29%) ^{xxxx} уууу уууу ccc	33 (30,84%) ^{xxxx} уууу zz
<i>ОР (95% ДИ)</i> в 34-36,6 недель	2 (1,43%)	25 (17,01%) ^{xxxx} 1,71 (1,45-2,01)	36 (33,03%) ^{xxxx} ууу 1,58 (1,19-2,08)	66 (32,84%) ^{xxxx} уууу 1,71 (1,52-1,93)	1,87 (1,65-2,12) 38 (35,51%) ^{xxxx} уууу 2,37 (1,95-2,88)	2,35 (1,95-2,82) 28 (29,79%) ^{xxxx} уу 2,39 (1,94-2,95)
Живорожденные	105 (100,0%)	146 (99,32%)	107 (98,17%)	197 (98,02%)	107(100,0%)	90 (95,75%)
Мертворожденные	0	1 (0,68%)	2 (1,83%)	4 (1,98%)	0	4 (4,25%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Роды per vias naturals:	61 (58,10%)	52 (35,37%) ^{xxxx}	21 (19,27%) ^{xxxx yyy}	33 (16,42%) ^{xxxx yuyu}	25 (23,36%) ^{xxxx} у ссс	8 (8,51%) ^{xxxx yuyu z}
Кесарево сечение <i>ОР (95% ДИ)</i>	44 (41,90%)	95 (64,63%) ^{xxxx}	88 (80,73%) ^{xxxx yyy} <i>1,70 (1,15-2,52)</i>	168 (83,58%) ^{xxxx} уууу <i>2,26 (1,70-2,99)</i>	82 (76,64%) ^{xxxx} у ссс <i>2,24 (1,57-3,19)</i>	86 (91,49%) ^{xxxx} уууу z <i>5,71 (2,94-11,07)</i>
экстренное	11 (25,0%)	20 (21,05%)	24 (27,27%)	41 (24,40%)	23 (28,05%)	18 (20,93%)
плановое	33 (75,0%)	75 (78,95%)	64 (72,73%)	127 (75,60%)	59 (71,95%)	68 (79,07%)
Индукцированные роды <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	34 (23,13%) ^{xxxx} <i>1,87 (1,63-2,16)</i>	94 (86,24%) ^{xxxx yuyu} <i>6,27 (3,85-10,2)</i>	173 (86,07%) ^{xxxx} уууу <i>4,72 (3,39-6,56)</i>	81 (75,70%) ^{xxxx yuyu} z сссс <i>4,98 (3,53-7,03)</i>	92 (97,87%) ^{xxxx} уууу zzzz <i>52,9 (13,41-208,9)</i>
Осложнения родов:						
несвоевременное излитие околоплодных вод	25 (23,81%)	28 (19,05%)	5 (4,59%) ^{xxxx yuyu}	12 (5,97%) ^{xxxx yuyu}	10 (9,35%) ^{xxxx y c}	2 (2,13%) ^{xxxx yuyu}
острая гипоксия плода	6 (5,71%) ^{zz}	5 (3,40%) ^z	0	5 (2,49%) ^{zz}	2 (1,87%)	3 (3,19%)
АРДМ	1 (0,95%)	1 (0,68%)	1 (0,92%)	1 (0,49%)	1 (0,93%)	0

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Акушерские и анестезиологические пособия, применяемые в родах:						
амниотомия	6 (5,71%)	15 (10,20%)	15 (13,76%) ^x	21 (10,45%)	12 (11,21%)	9 (9,57%)
эпидуральная анестезия	9 (8,57%)	15 (10,20%)	16 (14,68%)	22 (10,95%)	16 (14,95%) ^c	6 (6,38%)
эпизиотомия- эпизиоррафия	5 (4,76%) ^{zz}	6 (4,08%) ^{zzz}	0	7 (3,48%) ^{zzz}	6 (5,61%) ^{zzz}	1 (1,06%)
вакуум-экстракция плода	2 (1,90%)	2 (1,36%)	0	1 (0,50%)	1 (0,93%)	0
Структура показаний к операции кесарево сечение:						
утяжеление гипертензивных нарушений <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	7 (7,37%) ^{xxx}	18 (20,45%) ^{xxx yy} cccc	37 (22,02%) ^{xxxx yyy}	37 (45,12%) ^{xxxx yyyy} zzz cccc	0
неэффективность терапии тяжелой преэклампсии <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	0	32 (36,36%) ^{xxxx} yyyy eeee	59 (35,12%) ^{xxxx yyyy} 1,38 (1,24-1,53)	0	59 (68,60%) ^{xxxx yyyy} zzzz eeee 2,59 (1,92-3,49)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
декомпенсированная плацентарная недостаточность <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	15 (15,78%) ^{xxxx}	23 (26,14%) ^{xxxx y} <i>1,34 (1,00-1,84)</i>	47 (27,98%) ^{xxxx yyyu} <i>1,34 (1,21-1,48)</i>	26 (31,71%) ^{xxxx yyyu} <i>1,72 (1,42-2,08)</i>	21 (24,42%) ^{xxxx yy} <i>1,60 (1,34-1,92)</i>
ВПР ЦНС плода	0	1 (1,05%)	0	0	0	0
неправильное положение плода	10 (22,73%)	4 (4,21%) ^x	1 (1,14%) ^{xxx}	3 (1,79%) ^{xxx}	3 (3,66%) ^x	0
предлежание плаценты	2 (4,56%)	2 (2,11%)	0	0	0	0
ПОНРП	1 (2,27%)	3 (3,16%)	5 (5,68%)	9 (5,36%) ^x	6 (7,32%) ^x	3 (3,49%)
тяжелая ЭГП	0	4 (4,21%) ^{xxx vvv eee} ccc	1 (1,14%)	0	0	0
заболевания нервной системы, миопия	4 (9,09%) ^{z c}	5 (5,27%) ^{zz cc}	0	2 (1,19%)	2 (2,44%)	0
клинически/ анатомически узкий таз	5 (11,36%) ^{cc}	1 (1,05%) ^{xxx}	1 (1,14%) ^{xx}	1 (0,59%) ^x	1 (1,22%) ^{xx}	0

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
рубец на матке (в том числе после консервативной миомэктомии, более одного рубца)	10 (22,73%) ^{vvvv} eeee cccc	22 (23,16%) ^{vvvv} eeee cccc	2 (2,27%) ^{xx yyy}	0	0	0
симфизит	3 (6,82%) ^{v e c}	4 (4,21%)	1 (1,14%) ^x	0	0	0
ОАГА	3 (6,82%) ^c	19 (20,0%) ^{xxx cccc}	3 (3,41%) ^{yy}	4 (2,38%) ^{yy}	4 (4,88%) ^{cc}	0
отсутствие готовности к родам	1 (2,27%)	4 (4,21%) ^{z c}	0	2 (1,19%)	2 (2,44%)	0
острая гипоксия плода в родах	4 (9,09%) ^z	3 (3,16%) ^z	0	4 (2,38%) ^z	1 (1,22%)	3 (3,49%) ^z
АРДМ	1 (2,27%)	1 (1,05%)	1 (1,14%)	0	0	0

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02; zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), e - статистически значимая разница значений с ПЭ средней степени тяжести (e – p=0,04; ee – p=0,02; eee – p=0,01; eeee – p=0,001), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (c – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001).

Таблица 10 – Состояние детей при рождении

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
Новорожденные:						
живорожденные	105 (100,0%)	146 (99,32%)	107 (98,17%)	197 (98,02%)	107(100,0%)	90 (95,75%)
мертворожденные	0	1 (0,68%)	2 (1,83%)	4 (1,98%)	0	4 (4,25%)
доношенные	103 (98,1%)	115 (78,23%) ^{xxxx}	22 (20,18%) ^{xxxx yuyu}	44 (21,89%) ^{xxxx yuyu}	35 (32,71%) ^{xxxx} yuyu z cccc	9 (9,57%) ^{xxxx yuyu z}
недоношенные	2 (1,90%)	32 (21,77%) ^{xxxx}	87 (79,82%) ^{xxxx yuyu}	157 (78,11%) ^{xxxx} yuyu	72 (67,29%) ^{xxxx yuyu} z cccc	85 (90,43%) ^{xxxx} yuyu z
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,78 (1,53-2,08)</i>	<i>4,55 (3,06-6,78)</i>	<i>3,29 (2,57-4,23)</i>	<i>3,84 (2,87-5,12)</i>	<i>12,16 (6,49-22,77)</i>
Асфиксия после рождения:						
умеренная	5 (4,76%)	21 (14,29%) ^{xxx}	40 (36,69%) ^{xxxx yuyu}	113 (56,22%) ^{xxxx} yuyu zzzz	56 (52,34%) ^{xxxx} yuyu zz	57 (60,64%) ^{xxxx} yuyu zzzz
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,45 (1,17-1,81)</i>	<i>1,85 (1,43-2,41)</i>	<i>2,05 (1,75-2,39)</i>	<i>2,72 (2,15-3,44)</i>	<i>3,40 (2,56-4,53)</i>
тяжелая	0	6 (4,08%)	22 (20,18%) ^{xxxx yuyu}	23 (11,44%) ^{xxxx yuyu z}	5 (4,67%) ^{x zzzz ccc}	18 (19,15%) ^{xxxx yuyu}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>2,06 (1,59-2,66)</i>	<i>1,52 (1,35-1,72)</i>	<i>1,69 (1,15-2,48)</i>	<i>2,26 (1,85-2,76)</i>	
Массо-ростовые показатели живорожденных доношенных новорожденных (Me (Q _{25%} –Q _{75%})):						
Масса тела (г)	3400,0 (3200,0-3700,0)	3300,0 (3050,0-3650,0) ^x	3090,0 (2710,0-3437,5) ^{xxxx y}	2975,0 (2637,5-3342,5) ^{xxxx yuyu}	2970,0 (2525,0-3337,5) ^{xxxx yuy}	3125,0 (2787,5-3327,5) ^{xx}
Длина тела (см)	52,0 (51,0-54,0)	52,0 (50,0-54,0)	50,0 (49,0-52,0) xxx y	50,0 (49,0- 52,0) xxxx yuyu	50,0 (49,0-52,0) xxxx yuyu	51,5 (50,3-52,5)
Массо-ростовые показатели живорожденных недоношенных новорожденных (Me (Q25%–Q75%)):						
Масса тела (г):						
в 22-27,6 недель	-	800,0	600,0 (467,0-640,0)	700,0 (486,0-830,0)	700,0	658,0 (477,0-865,0)

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=147	2 группа - ХАГ с ПЭ n=109	3 группа – ПЭ n=201	3 а – ПЭ средней степени тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=94
в 28-33,6 недель	-	1400,0 (1233,0-1444,0)	1310,0 (965,0-1646,3)	1330,0 (971,0-1488,0)	1469,0 (1200,0-1700,0) ^{eee}	1238,0 (968,0-1463,8)
в 34-36,6 недель	2250,0 (2075,0-2425,0)	2200,0 (1900,0-2740,0)	2250,0 (1900,0-2422,5)	1955,0 (1683,3-2350,0)	2040,0 (1740,0-2350,0)	1800,0 (1610,0-2265,0) ^{xz}
Длина тела (см):						
в 22-27,6 недель	-	34,0	32,0 (25,0-34,0)	32,0 (30,0-33,0)	32,0	31,5 (30,0-33,8)
в 28-33,6 недель	-	41,0 (36,0-42,0)	38,5 (35,0-41,0)	38,0 (35,0-41,0)	40,0 (36,0-43,0) z ccc	37,5 (34,3-40,0)
в 34-36,6 недель	45,0 (43,0-47,0)	46,0 (45,0-48,0)	46,0 (45,0-48,0)	45,0 (42,0-47,0)	45,0 (43,0-47,0)	44,0 (41,0-46,5)
Перевод из родильного зала:						
в детское отделение	103 (98,10%)	129 (88,36%) ^{xxx}	48 (44,86%) ^{xxxx yuyu}	78 (39,59%) ^{xxxx yuyu}	56 (52,34%) ^{xxxx yuyu cccc}	22 (24,44%) ^{xxxx yuyu zzzz}
в отделение реанимации новорожденных <i>ОР (95% ДИ)</i>	2 (1,90%)	17 (11,64%) ^{xxx} <i>1,61 (1,33-1,95)</i>	59 (55,14%) ^{xxxx yuyu} <i>2,86 (2,19-3,75)</i>	119 (60,41%) ^{xxxx yuyu} <i>2,28 (1,93-2,70)</i>	51 (47,66%) ^{xxxx yuyu cccc} <i>2,73 (2,19-3,39)</i>	68 (75,6%) ^{xxxx yuyu zzz} <i>5,52 (3,77-8,08)</i>

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yuyu – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), e - статистически значимая разница значений с ПЭ средней степени тяжести (e – p=0,04; ee – p=0,02; eee – p=0,01; eeee – p=0,001), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (c – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001).

3.5. Характеристика перинатальной патологии и исходы для живорожденных детей обследованных женщин

Перинатальная патология достоверно чаще диагностировалась у детей, рожденных от матерей с различными типами гипертензивных расстройств, по сравнению с женщинами, беременность которых протекала без осложнений ($p = 0,001$ во всех случаях) (табл. 11). У пациенток с ХАГ дети с перинатальной патологией рождались в 48,63% случаев, что было достоверно реже, чем при наличии присоединившейся ПЭ – 85,05% и ПЭ – 86,80% ($p = 0,001$ во всех случаях), в группе с тяжелой ПЭ частота патологии составила 92,22% относительно 82,24% случаев в группе с умеренной ПЭ ($p = 0,02$). Установлено, что ОР заболеваемости в неонатальном периоде у новорожденного, если мать страдала ГБ, равен 1,53 (95% ДИ 1,25–1,87), при наличии ХАГ и ПЭ – 3,19 (95% ДИ 2,01–5,09), при ПЭ – 3,56 (95% ДИ 2,54–4,99), в том числе при умеренной – 4,06 (95% ДИ 2,68–6,15), а при тяжелой ПЭ – 9,55 (95% ДИ 4,66–19,58).

ЗРП достоверно чаще диагностировалась у новорожденных от матерей с гипертензией различного генеза по сравнению с контрольной группой, где частота признака составила 2,86% (3 ребенка с ЗРП 1-й степени) ($p = 0,001$ во всех случаях). 35,53% детей женщин с ПЭ и 31,78% новорожденных пациенток с ПЭ, присоединившейся к ХАГ, имели данную патологию, превышая значение этого признака в группе с ХАГ больше чем в два раза (15,07%; $p = 0,001$ во всех случаях). ЗРП достоверно чаще встречалась у матерей с тяжелой ПЭ, чем у пациенток с ПЭ средней тяжести (42,22 против 29,91%; $p = 0,04$). ЗРП 2-й степени имела наибольший удельный вес в группе с ХАГ и тяжелой ПЭ; 3-я степень ЗРП чаще диагностировалась у детей от матерей с тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. Так, наличие ХАГ у матери увеличивало риск ЗРП у новорожденного (ОР 1,60, 95% ДИ 1,33–1,93); при ХАГ с ПЭ ОР составил 1,71 (95% ДИ 1,29–2,24); при беременности, осложненной ПЭ – 1,73 (95% ДИ 1,53–1,96), в том числе умеренной ПЭ – 2,16 (95% ДИ 1,77–2,63) и тяжелой ПЭ – 2,75 (95% ДИ 2,17–3,48).

В структуре перинатальной патологии у детей, рожденных от матерей с гипертензивными нарушениями, ведущее место занимали перинатальные поражения ЦНС гипоксического и геморрагического генеза, встречающиеся достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,001$ во всех случаях). В группе с ХАГ они имели меньший удельный вес, чем во 2-й и 3-й группах (25,34 и 13,01% против 61,68 и 47,66%, а также 69,54 и 48,73% соответственно; $p = 0,001$ во всех случаях). Поражение ЦНС смешанного генеза достоверно чаще отмечалось в группах с ХАГ с ПЭ и ПЭ (13,08 и 10,15% соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем и 1-й группой); в группе с ХАГ оно встречалось в 2,74% случаев, а в контрольной – в 3,81% ($p > 0,05$). Таким образом, гипертензивные расстройства различного генеза ассоциировались с высоким риском развития у новорожденных церебральной ишемии и нетравматических внутримозговых кровоизлияний разной степени выраженности: при ХАГ ОР составил 1,55 (95% ДИ 1,29–1,87) и 1,64 (95% ДИ 1,37–1,96); при ХАГ с ПЭ – 2,34 (95% ДИ 1,74–3,16) и 2,47 (95% ДИ 1,89–3,23); при ПЭ – 2,47 (95% ДИ 2,02–3,03) и 1,98 (95% ДИ 1,72–2,28) соответственно. Также выявлено, что наличие ХАГ с присоединившейся ПЭ являлось фактором риска перинатального поражения ЦНС смешанного генеза – ОР = 1,97 (95% ДИ 1,47–2,64); как и ПЭ – ОР = 1,31 (95% ДИ 1,07–1,59). Зависимость степени риска развития приведенной выше патологии от степени тяжести ПЭ представлена в таблице 11.

Высокий удельный вес в структуре заболеваемости новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами имели инфекции, специфичные для перинатального периода ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой). В группе с ПЭ, в том числе присоединившейся к ХАГ, частота данной патологии была достоверно выше по сравнению с таковой в группе с ХАГ (46,70 и 31,78 против 21,23%; $p = 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно). ОР инфицирования ребенка в перинатальном периоде составил 1,47 (95% ДИ 1,19–1,79), если мать страдала гипертонической болезнью; 1,35 (95% ДИ 1,01–1,81) – если к основному заболеванию присоединялась ПЭ; 1,75 (95% ДИ 1,52–2,02) – при наличии ПЭ

у матери, в том числе умеренной – 2,18 (95% ДИ 1,74–2,73) и тяжелой – 2,84 (95% ДИ 2,16–3,73).

Обращал на себя внимание высокий показатель частоты врожденной пневмонии у детей от матерей с гипертензией различного генеза относительно контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 11). В группе с ПЭ распространенность врожденной пневмонии составила 44,16% (ОР 1,92 (95% ДИ 1,69–2,19)), в группе с ХАГ и ПЭ – 37,38% (ОР 2,25 (95% ДИ 1,76–2,89)), что достоверно выше, чем у пациенток с ХАГ – 8,90% случаев (ОР 1,66 (95% ДИ 1,38–1,99)). В группе с тяжелой ПЭ врожденная пневмония у новорожденных диагностировалась чаще, чем в подгруппе с умеренной (54,44 против 35,51%; $p = 0,01$), ОР развития данной патологии при наличии тяжелой ПЭ у матери составил 3,47 (95% ДИ 2,67–4,51), средней степени тяжести ПЭ – 2,44 (95% ДИ 2,02–2,95). Среди недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ, особенно с тяжелой, отмечено достоверно большее число случаев РДС (43,79%, в том числе в подгруппе с тяжелой ПЭ 46,91%) по сравнению с 1-й и 2-й группами (25,81 и 30,59% соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях). ОР развития РДС у недоношенных детей составил: при наличии у матери ХАГ с присоединившейся ПЭ – 2,07 (95% ДИ 1,60–2,67); ПЭ – 1,78 (95% ДИ 1,58–2,01), в том числе умеренной – 2,27 (95% ДИ 1,89–2,72) и тяжелой – 2,94 (95% ДИ 2,34–3,69).

Неонатальная желтуха наиболее часто выявлялась у детей от матерей с ХАГ (21,92%; ОР 1,32 (95% ДИ 1,06–1,64) по сравнению с группой контроля (11,43%; $p = 0,02$) и группой с ПЭ (13,71%; $p = 0,04$), как и диабетическая фетопатия, отмеченная в группе с ХАГ в 5,48% случаев (ОР 1,57 (95% ДИ 1,21–2,02)), что достоверно чаще, чем в группах контроля (0%; $p = 0,04$) и в группе с ПЭ (1,52%; $p = 0,02$). Некротизирующий энтероколит достоверно чаще встречался среди детей, матери которых при беременности перенесли ПЭ (9,64%; ОР 1,51 (95% ДИ 1,32–1,73); $p < 0,05$ по сравнению с остальными группами); причем при тяжелой форме ПЭ его частота была максимальной (13,33%; ОР 2,17 (95% ДИ 1,72–2,73)). Также у детей от матерей с ПЭ тяжелой степени в неонатальном пе-

риоде выявлялась тяжелая анемия (5,56%; ОР 1,86 (95% ДИ 1,26–2,75); $p = 0,04$ по сравнению с группой контроля и подгруппой с умеренной ПЭ).

Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и другой локализации у детей обследованных женщин диагностировались в группе с ХАГ в 2,74% случаев, в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ – в 4,67%, в группе с ПЭ – в 2,03% случаев, частота встречаемости данной патологии не имела статистических различий.

В переводе в другой стационар для дальнейшего обследования и лечения достоверно чаще нуждались дети, рожденные матерями с различными гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ во всех случаях). Среди них большинство составили дети от матерей с ПЭ, в том числе присоединившейся к ХАГ (75,64%; ОР 2,76 (95% ДИ 2,18–3,48) и 71,03%; ОР 2,63 (95% ДИ 1,88–3,69) соответственно), что значительно чаще, чем в группе с ХАГ (31,51%; ОР 1,57 (95% ДИ 1,29–1,87); $p = 0,001$ в двух случаях). Число новорожденных матерей с тяжелой ПЭ, которым потребовался перевод на «второй» этап лечения, было максимальным и составило 83,33% (ОР 6,34 (95% ДИ 3,93–10,21)), что достоверно больше по сравнению с таковым при умеренной ПЭ – 69,16% (ОР 3,35 (95% ДИ 2,47–4,54); $p = 0,01$). Среди детей, выписанных домой, преобладали рожденные женщинами с неосложненным течением беременности (89,52%; $p = 0,001$ по сравнению с остальными группами). Из обследованных с гипертензивными расстройствами наибольшее число выписанных домой новорожденных было отмечено в группе с ХАГ (67,81%), значительно меньше таких детей наблюдалось в группах с ХАГ с ПЭ (18,69%; $p = 0,001$) и с ПЭ (20,30%; $p = 0,001$), особенно с ее тяжелой формой (10,0 против 28,97% в группе с умеренной ПЭ, $p = 0,001$).

В результате анализа структуры перинатальной патологии и ее исходов для живорожденных детей от матерей с тяжелой ранней ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) с активной и выжидательной тактикой ведения выявлено, что она не имела статистически значимых различий между двумя подгруппами и была характерной для недоношенных новорожденных. Обращала на себя внимание до-

стоверно более высокая частота РДС у детей, рожденных от матерей, по отношению к которым была выбрана активная тактика ведения – 83,87 против 65,75% в подгруппе с выжидательной тактикой ведения ($p = 0,04$). Для дальнейшего обследования и лечения в другой стационар переводилось большинство детей из обеих подгрупп независимо от выбранной тактики ведения беременности у матери; 2,67% новорожденных от матерей с выжидательной тактикой ведения были выписаны домой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Проведен анализ случаев неонатальной смерти новорожденных в группах наблюдений. В группе с ХАГ зарегистрирован один случай летального исхода у недоношенного новорожденного в сроке гестации 32 недели в позднем неонатальном периоде, причина смерти – инфекции, специфичные для перинатального периода; летальность составила 0,68%.

В группе женщин с умеренной ПЭ погибли два глубоконедоношенных новорожденных ребенка с экстремально низкой (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ) при рождении. В одном случае показанием к индукции родов стала ПОНРП, в другом – утяжеление гипертензивных нарушений. Оба ребенка умерли в раннем неонатальном периоде вследствие тяжелых нетравматических внутречерепных кровоизлияний; летальность составила 1,87%.

В группе женщин с тяжелой ПЭ отмечено 4 случая летального исхода у новорожденных (для двух пациенток была выбрана активная тактика ведения тяжелой ранней ПЭ, для двух других – выжидательная). Все умершие новорожденные были в сроках гестации 27 и 28 недель, имели ЭНМТ, в том числе трое – до 500 г. Причины смерти этих детей – тяжелые формы инфекций, специфичных для перинатального периода (3 случая) и перивентрикулярная лейкомаляция (1 ребенок). Летальность в этой группе составила 4,44%.

Наибольшие показатели летальности новорожденных зарегистрированы в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, среди которых у большинства женщин была ПЭ с ранними тяжелыми клиническими проявлениями. В этой группе погибло 9 детей, летальность составила 8,41%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе и группе с ХАГ (ОР 1,86 (95% ДИ 1,45–2,39); $p = 0,01$ в двух

случаях). Все погибшие новорожденные женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ имели ЭНМТ при рождении, в том числе 4 – до 500 г. Среди пациенток с ХАГ с тяжелой ранней ПЭ для пятерых была выбрана активная тактика ведения, для остальных – выжидательная. Большинство детей (7 человек) умерли вследствие состояний, характерных для перинатального периода, в том числе тяжелых форм нетравматических внутрочерепных кровоизлияний (5 случаев), тяжелой врожденной пневмония (1 случай) и неонатального сепсиса (1 случай). В этой группе зарегистрированы 2 случая смерти новорожденных от врожденных аномалий развития (1 – от врожденного порока сердца и 1 – от врожденного порока желудочно-кишечного тракта).

Таким образом, гипертензивные нарушения различного генеза оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исходы, особенно ПЭ, присоединившаяся к существовавшей ранее АГ, а также тяжелая ПЭ. Выявлены медико-биологические факторы риска присоединения ПЭ у женщин, страдающих ХАГ, а также предикторы ПЭ, в том числе в зависимости от ее тяжести. Получены как общие для этих нозологий факторы риска, так и специфичные для каждой формы гипертензивных расстройств. Также установлено, что различные виды гипертензивных расстройств при беременности в разной степени оказывают отрицательное влияние на состояние здоровья родившихся детей и наличие у них перинатальной патологии. Показано, что наибольший удельный вес при этом имеет ПЭ независимо от существовавшей ранее АГ.

Таблица 11 – Структура перинатальной патологии и исходы для живорожденных детей

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=146	2 группа - ХАГ с ПЭ n=107	3 группа – ПЭ n=197	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=90
С перинатальной патологией	25 (23,81%)	71 (48,63%) ^{xxxx}	91 (85,05%) ^{xxxx} уууу	171 (86,80%) ^{xxxx} уууу	88 (82,24%) ^{xxxx} уууу сс	83 (92,22%) ^{xxxx} уууу
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,53 (1,25-1,87)</i>	<i>3,19 (2,01-5,09)</i>	<i>3,56 (2,54-4,99)</i>	<i>4,06 (2,68-6,15)</i>	<i>9,55 (4,66-19,58)</i>
Неонатальная желтуха	12 (11,43%)	32 (21,92%) ^{xx}	19 (17,76%)	27 (13,71%) ^y	16 (14,95%)	11 (12,22%) ^y
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,32 (1,06-1,64)</i>				
ЗРП:						
всего	3 (2,86%)	22 (15,07%) ^{xxxx}	36 (31,78%) ^{xxxx} уууу	70 (35,53%) ^{xxxx} уууу	32 (29,91%) ^{xxxx} ууу с	38 (42,22%) ^{xxxx} уууу
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,60 (1,33-1,93)</i>	<i>1,71 (1,29-2,24)</i>	<i>1,73 (1,53-1,96)</i>	<i>2,16 (1,77-2,63)</i>	<i>2,75 (2,17-3,48)</i>
Из них:						
I степени	3 (100,0%)	8 (36,36%)	19 (52,78%)	24 (34,29%) ^z	14 (43,75%)	10 (26,32%) ^{xx zz}
II степени	0	9 (40,91%)	6 (16,66%) ^y	26 (37,14%) ^{zz}	11 (34,38%) ^z	15 (39,47%) ^{zz}
III степени	0	5 (22,73%)	11 (30,56%)	20 (28,57%)	7 (21,87%)	13 (34,21%)

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=146	2 группа - ХАГ с ПЭ n=107	3 группа – ПЭ n=197	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=90
Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза:						
церебральная ишемия	8 (7,62%)	37 (25,34%) ^{xxxx}	66 (61,68%) ^{xxxx} уууу	137 (69,54%) ^{xxxx} уууу	68 (63,55%) ^{xxxx} уууу с	69 (76,67%) ^{xxxx} уууу
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,55 (1,29-1,87)</i>	<i>2,34 (1,74-3,16)</i>	<i>2,47 (2,02-3,03)</i>	<i>3,12 (2,37-4,11)</i>	<i>5,04 (3,39-7,48)</i>
перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	0	1(0,51%)	0	1 (1,11%)
Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза:						
нетравматические внутричерепные кровоизлияния	2 (1,90%)	19 (13,01%) ^{xxxx}	51 (47,66%) ^{xxxx} уууу	96 (48,73%) ^{xxxx} уууу	46 (42,99%) ^{xxxx} уууу	50 (55,56%) ^{xxxx} уууу
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>1,64 (1,37-1,96)</i>	<i>2,47 (1,89-3,23)</i>	<i>1,98 (1,72-2,28)</i>	<i>2,58 (2,09-3,17)</i>	<i>3,44 (2,63-4,49)</i>
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза:						
всего	4 (3,81%)	4 (2,74%)	14 (13,08%) ^{xx уууу}	20 (10,15%) ^{x уууу}	9 (8,41%) ^{уу}	11 (12,22%) ^{xxx уууу}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			<i>1,97 (1,47-2,64)</i>	<i>1,31 (1,07-1,59)</i>		<i>1,67 (1,18-2,36)</i>
Тяжелая анемия	0	3 (2,05%)	3 (2,80%)	6 (3,05%)	1 (0,93%) ^с	5 (5,56%) ^x <i>1,86 (1,26-2,75)</i>

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=146	2 группа - ХАГ с ПЭ n=107	3 группа – ПЭ n=197	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=90
Инфекции, специфичные для перинатального периода:						
всего	8 (7,62%)	31 (21,23%) ^{xxx}	34 (31,78%) ^{xxxx y}	92 (46,70%) ^{xxxx} yyyy zzz	45 (42,06%) ^{xxxx yy}	50 (55,56%) ^{xxxx} yyyy zzzz
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,47 (1,19-1,79)	1,35 (1,01-1,81)	1,75 (1,52-2,02)	2,18 (1,74-2,73)	2,84 (2,16-3,73)
инфекции без четких очагов локализации	5 (4,76%)	26 (17,81%) ^{xxxx}	33 (30,84%) ^{xxxx yy}	91 (46,19%) ^{xxxx} yyyy zzz	41 (38,32%) ^{xxxx} yyyy cc	50 (55,56%) ^{xxxx} yyyy zzzz
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,54 (1,26-1,87)	1,47 (1,09-1,96)	1,84 (1,60-2,12)	2,24 (1,81-2,77)	3,18 (2,42-4,19)
везикулопустулез	3 (2,86%)	5 (3,42%) ^{cc}	1 (0,93%)	1 (0,51%) ^{x yy}	1 (0,93%)	0
неонатальный сепсис	0	0	1 (0,93%)	0	0	0
Дыхательные нарушения, специфичные для перинатального периода:						
Врожденная пневмония	1 (0,95%)	13 (8,90%) ^{xxx}	40 (37,38%) ^{xxxx} yyyy	87 (44,16%) ^{xxxx} yyyy	38 (35,51%) ^{xxxx} yyyy ccc	49 (54,44%) ^{xxxx} yyyy zz
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,66 (1,38-1,99)	2,25 (1,76-2,89)	1,92 (1,69-2,19)	2,44 (2,02-2,95)	3,47 (2,67-4,51)
РДСН (% от недоношенных детей)	0	8 (25,81%)	26 (30,59%) ^x	67 (43,79%) ^{xx y zz}	29 (40,28%) ^{xx}	38 (46,91%) ^{xxx yy zz}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,07 (1,60-2,67)	1,78 (1,58-2,01)	2,27 (1,89-2,72)	2,94 (2,34-3,69)
Диабетическая фетопатия	0	8 (5,48%) ^{x cccc} 1,57 (1,21-2,02)	2 (1,87%)	3 (1,52%) ^{yy}	3 (2,80%)	0

Клинические данные	Группы обследованных (число наблюдений и %)					
	Контрольная группа n=105	1 группа - ХАГ n=146	2 группа - ХАГ с ПЭ n=107	3 группа – ПЭ n=197	3 а – ПЭ средней тяжести n=107	3 б – тяжелая ПЭ n=90
Некротизирующий энтероколит <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	5 (3,42%)	3 (2,80%)	19 (9,64%) ^{xxxx yy zzz} <i>1,51 (1,32-1,73)</i>	7 (6,54%) ^{xxx} <i>1,79 (1,33-2,41)</i>	12 (13,33%) ^{xxxx} <i>2,17 (1,72-2,73)</i> <i>ууу zzz</i>
ВПС (ДМЖП)	1 (0,95%)	3 (2,05%)	4 (3,74%) ^е	1 (0,51%) ^{zz}	1 (0,93%)	0
ВПР ЦНС	0	4 (2,74%) ^{x z}	0	3 (1,52%)	2 (1,87%)	1 (1,11%)
Прочие врожденные пороки развития	0	0	1 (0,93%)	0	0	0
Исходы для детей:						
Выписаны домой	94 (89,52%)	99 (67,81%) ^{xxxx}	20 (18,69%) ^{xxxx} <i>ууу</i>	40 (20,30%) ^{xxxx} <i>ууу</i>	31 (28,97%) ^{уууу} <i>xxxx cccc</i>	9 (10,0%) ^{уууу xxxx}
Переведены в другой стационар <i>ОР (95% ДИ)</i>	11 (10,48%)	46 (31,51%) ^{xxxx} <i>1,57 (1,29-1,87)</i>	76 (71,03%) ^{xxxx} <i>2,63 (1,88-3,69)</i>	149 (75,64%) ^{xxxx} <i>2,76 (2,18-3,48)</i>	74 (69,16%) ^{xxxx} <i>3,35 (2,47-4,54)</i>	75 (83,33%) ^{xxxx} <i>6,34 (3,93-10,21)</i> <i>уууу</i>
Умерли в неонатальный период <i>ОР (95% ДИ)</i>	0	1 (0,68%)	9 (8,41%) ^{xxx ууу} <i>1,86 (1,45-2,39)</i>	8 (4,06%) ^y	2 (1,87%) ^z	4 (4,44%) ^y

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; уу – p=0,01; ууу – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02; zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (v – p=0,04; vv – p=0,02; vvv – p=0,01; vvvv – p=0,001), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (c – p=0,04; cc – p=0,02; ccc – p=0,01; cccc – p=0,001)

**Глава 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ,
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**4.1. Полиморфизм генов, контролирующих тонус сосудистой стенки,
у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности**

Результаты изучения генных и генотипических частот в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с различными видами гипертензивных расстройств и без гипертензивных нарушений при беременности представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с различными видами гипертензивных расстройств и без гипертензивных нарушений при беременности

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		ХАГ		ХАГ с ПЭ		ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ADD1 1378G</i>	78 (83,0)	94	83 (84,7)	98	73 (84,9)	86	158 (83,2)	190
<i>ADD1 1378T</i>	16 (17,0)	94	15 (15,3)	98	13 (15,1)	86	32 (16,8)	190
<i>ADD1 1378G/G</i>	35 (74,5)	47	34 (69,4)	49	30 (69,8)	43	68 (71,6)	95
<i>ADD1 1378G/T</i>	8 (17,0)	47	15 (30,6)	49	13 (30,2)	43	22 (23,2)	95
<i>ADD1 1378T/T</i>	4 (8,5)	47	0 (0)	49	0 (0)	43	5 (5,3)	95
<i>AGT 704 T</i>	53 (49,1)	108	56 (57,1)	98	34 (39,5)^{yy}	86	93 (48,9)	190
<i>AGT 704C</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	55 (50,9)	108	42 (42,9)	98	52 (60,5)^{yy} <i>2,03 (1,13- 3,69)</i>	86	97 (51,1)	190
<i>AGT 704T/T</i>	13 (24,1)	54	15 (30,6)	49	6 (14,0)	43	21 (22,1)	95
<i>AGT 704T/C</i>	27 (50,0)	54	26 (53,1)	49	22 (51,2)	43	51 (53,7)	95

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		ХАГ		ХАГ с ПЭ		ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>AGT 704 C/C</i>	14 (25,9)	54	8 (16,3)	49	15 (34,9)	43	23 (24,2)	95
<i>AGT 521C</i>	96 (87,3)	110	88 (89,8)	98	74 (86,0)	86	169 (88,9)	190
<i>AGT 521T</i>	14 (12,7)	110	10 (10,2)	98	12 (14,0)	86	21 (11,1)	190
<i>AGT 521C/C</i>	43 (78,2)	55	39 (79,6)	49	31 (72,1)	43	75 (78,9)	95
<i>AGT 521C/T</i>	10 (18,2)	55	10 (20,4)	49	12 (27,9)	43	19 (20,0)	95
<i>AGT 521T/T</i>	2 (3,6)	55	0 (0)	49	0 (0)	43	1 (1,1)	95
<i>AGTRI 1166A</i>	60 (76,9)	78	28 (82,4)	34	17 (85,0)	20	46 (79,3)	58
<i>AGTRI 1166C</i>	18 (23,1)	78	6 (17,6)	34	3 (15,0)	20	12 (20,7)	58
<i>AGTRI 1166A/A</i>	22 (56,4)	39	11 (64,7)	17	7 (70,0)	10	17 (58,6)	29
<i>AGTRI 1166A/C</i>	16 (41,0)	39	6 (35,3)	17	3 (30,0)	10	12 (41,4)	29
<i>AGTRI 1166C/C</i>	1 (2,6)	39	0 (0)	17	0 (0)	10	0 (0)	29
<i>AGTR2 1675G</i>	39 (52,7)	74	20 (62,5)	32	18 (69,2)	26	27 (54,0)	50
<i>AGTR2 1675A</i>	35 (47,3)	74	12 (37,5)	32	8 (30,8)	26	23 (46,0)	50
<i>AGTR2 1675G/G</i>	16 (43,2)	37	6 (37,5)	16	7 (53,8)	13	9 (36,0)	25
<i>AGTR2 1675G/A</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	7 (18,9)	37	8 (50,0)^x 4,2 (1,14- 15,83)	16	4 (30,8)	13	9 (36,0)	25
<i>AGTR2 1675A/A</i>	14 (37,8)	37	2 (12,5)	16	2 (15,4)	13	7 (28,0)	25
<i>CYP11B2 (-344)C</i>	45 (48,9)	92	55 (57,3)	96	32 (38,1)^{yyy}	84	84 (44,7)^y	188
<i>CYP11B2 (-344)T</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	47 (51,1)	92	41 (42,7)	96	52 (61,9)^{yyy} 2,17 (1,19- 3,97)	84	104 (55,3)^y	188
<i>CYP11B2 (-344)C/C</i>	10 (21,7)	46	16 (33,3)	48	5 (11,9)	42	19 (20,2)	94
<i>CYP11B2 (-344)C/T</i>	25 (54,3)	46	23 (47,9)	48	22 (52,4)	42	46 (48,9)	94
<i>CYP11B2 (-344)T/T</i>	11 (23,9)	46	9 (18,8)	48	15 (35,7)	42	29 (30,9)	94
<i>GNB3 825C</i>	76 (74,5)	102	75 (76,5)	98	58 (69,0)	84	130 (68,4)	190
<i>GNB3 825T</i>	26 (25,5)	102	23 (23,5)	98	26 (31,0)	84	60 (31,6)	190

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		ХАГ		ХАГ с ПЭ		ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>GNB3</i> 825C/C	30 (58,8)	51	27 (55,1)	49	22 (52,4)	42	45 (47,4)	95
<i>GNB3</i> 825C/T	16 (31,4)	51	21 (42,9)	49	14 (33,3)	42	40 (42,1)	95
<i>GNB3</i> 825T/T <i>ОШ (95% ДИ)</i>	5 (9,8)	51	1 (2,0)	49	6 (14,3)^{yy} 7,8 (1,09- 188,8)	42	10 (10,5)	95
<i>NOS3</i> (-786)T	81 (73,6)	110	59 (60,2)	98	50 (58,1)^{xx}	86	113 (59,5)^{xxx}	190
<i>NOS3</i> (-786)C <i>ОШ (95% ДИ)</i>	29 (26,4)	110	39 (39,8)	98	36 (41,9)^{xx} 2,0 (1,09- 3,69)	86	77 (40,5)^{xxx} 1,9 (1,14- 3,12)	190
<i>NOS3</i> (-786)T/T	31 (56,4)	55	18 (36,7)	49	11 (25,6)^{xxxx}	43	30 (31,6)^{xxx}	95
<i>NOS3</i> (-786)T/C <i>ОШ (95% ДИ)</i>	19 (34,5)	55	23 (46,9)	49	28 (65,1)^{xxxx} 3,5 (1,52- 8,26)	43	53 (55,8)^{xxx} 2,4 (1,21- 4,60)	95
<i>NOS3</i> (-786)C/C	5 (9,1)	55	8 (16,3)	49	4 (9,3)	43	12 (12,6)	95
<i>NOS3</i> 894G	77 (77,0)	100	71 (72,4)	98	55 (64,0)	86	130 (68,4)	190
<i>NOS3</i> 894T	23 (23,0)	100	27 (27,6)	98	31 (36,0)	86	60 (31,6)	190
<i>NOS3</i> 894G/G	32 (64,0)	50	26 (53,1)	49	17 (39,5)^{xxx}	43	45 (47,4)	95
<i>NOS3</i> 894G/T <i>ОШ (95% ДИ)</i>	13 (26,0)	50	19 (38,8)	49	21 (48,8)^{xx} 2,7 (1,13- 6,57)	43	40 (42,1)	95
<i>NOS3</i> 894T/T	5 (10,0)	50	4 (8,2)	49	5 (11,6)	43	10 (10,5)	95

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; x – статистически значимая разность результатов по сравнению с группой контроля (x-p=0,04; xx-p=0,03; xxx-p=0,02; xxxx-p=0,01); y - статистически значимая разность результатов по сравнению с группой с ХАГ (yy-p=0,03; ууу-p=0,02; уууу-p=0,01)

Согласно полученным данным, частота встречаемости негативного аллеля *ADD1* 1378T у женщин Центрального региона России варьирует от 15,1 до 17,0% и не имеет статистически значимых различий у пациенток с гипертензивными расстройствами и без гипертензивных осложнений при беременности. Достоверных отличий в частотах гомозиготного и гетерозиготного носительства данного аллеля в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях) (см. табл. 12).

Показано, что в генофонде Центрального региона России широко распространен полиморфизм *AGT* 704C. Данный негативный аллель в гене ангиотензиногена у женщин контрольной группы встречался с частотой 50,9%, что было статистически сопоставимо с генными частотами полиморфизма *AGT* 704C у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности ($p > 0,05$ во всех случаях). Максимально высокая распространенность варианта *AGT* 704C была отмечена у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (60,5%), что достоверно превышало аналогичный показатель в группе пациенток с ХАГ (42,9%; ОШ 2,03, 95% ДИ 1,13–3,69; $p = 0,03$). Достоверной разницы в генотипических частотах по полиморфизму *AGT* 704C при сравнении групп пациенток с наличием и отсутствием гипертензивных расстройств при беременности не было.

Значительно меньшая частота встречаемости у женщин Центрального региона России была показана для другого негативного варианта в гене ангиотензиногена – аллеля *AGT* 521T; она варьировала от 10,2% у женщин с ХАГ до 14,0% у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ. По данному локусу не было показано достоверных отличий в распространенности гетеро- и гомозиготного носительства аллеля *AGT* 521T между обследованными контингентами пациенток ($p > 0,05$ во всех случаях).

В гене рецептора к ангиотензину II 1-го типа аллель 1166C у женщин Центрального региона России был отмечен с несколько меньшей частотой (от 15,0 до 23,1%), чем в других европейских популяциях. Характерно, что гомозиготный генотип по данному аллелю был выявлен в единичном случае в контрольной группе при отсутствии такового у пациенток с гипертензивными расстрой-

ствами. Достоверных отличий в частотах гетерозиготного носительства варианта *AGTR1* 1166С между обследованными пациентками с гипертензивными нарушениями и контрольной группы выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Негативный аллель 1675А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа показал более широкую распространенность у женщин Центра России, чем негативный аллель в гене *AGTR1*; частота его встречаемости варьировала от 30,8% у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ до 47,3% у пациенток без гипертензивных расстройств при беременности. Было установлено, что гетерозиготное носительство варианта *AGTR2* 1675А достоверно чаще встречается у женщин с ХАГ по сравнению с группой контроля (50,0 против 18,9%; ОШ 4,2, 95% ДИ 1,14–15,83; $p = 0,04$).

В гене альдостеронсинтазы аллели *CYP11B2* (-344)С и *CYP11B2* (-344)Т у женщин контрольной группы встречались в сходном числе случаев. Превалирование частоты встречаемости негативного аллеля по данному локусу было отмечено у пациенток, беременность которых осложнилась развитием ПЭ (как на фоне ХАГ, так и без таковой). Так, аллель *CYP11B2* (-344)Т у женщин с ХАГ встречался в 42,7% случаев, в то время как у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ и пациенток с ПЭ данный аллель был отмечен соответственно в 61,9 и 55,3% случаев, что было достоверно выше, чем у беременных с ХАГ ($p = 0,02$; ОШ 2,17, 95% ДИ 1,19–3,97 и $p = 0,04$ соответственно). Достоверных отличий в характере распределения генотипических частот по полиморфизму *CYP11B2* С(-344)Т между контрольной группой и группами с гипертензивными расстройствами отмечено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

В гене гуанинсвязывающего белка частота встречаемости аллеля «дикого» типа *GNB3* 825С существенно превалировала по сравнению с частотой негативного варианта *GNB3* 825Т во всех группах обследованных. Статистически значимых отличий в генных и генотипических частотах по данному локусу между пациентками с гипертензивными расстройствами при беременности и отсутствием таковых показано не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако было установлено, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем

у женщин с ХАГ, в генотипе присутствует аллель *GNB3* 825T в гомозиготном состоянии (соответственно в 14,3 и 2,0% случаев; $p = 0,03$; ОШ 7,8, 95% ДИ 1,09–188,8).

В гене эндотелиальной синтазы оксида азота были изучены два полиморфизма: *NOS3* T(-786)C и *NOS3* G894T. Достоверные отличия в генных и генотипических частотах между женщинами, беременность которых осложнилась развитием ПЭ, и пациентками контрольной группы были показаны для обоих полиморфизмов. Было установлено, что у женщин с ПЭ вне зависимости от наличия или отсутствия ХАГ в генотипе достоверно чаще, чем у женщин без гипертензивных расстройств при беременности, присутствовал аллель *NOS3* T(-786)C, причем частота его встречаемости у пациенток с ПЭ (40,5%) и женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (41,9%) практически идентична и достоверно превышает данный показатель в контрольной группе (26,4%; $p = 0,02$ (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,14–3,12) и $p = 0,03$ (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,09–3,69) соответственно). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS3* T(-786)C был выявлен в 65,1% случаев у женщин с ХАГ и ПЭ и у 55,8% пациенток с ПЭ, что было достоверно выше по сравнению с контролем (34,5%; $p = 0,01$ (ОШ 3,5, 95% ДИ 1,52–8,26) и $p = 0,02$ (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,21–4,60) соответственно). Статистически значимых отличий в генотипических частотах *NOS3* (-786)C/C между исследованными группами обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Выявлено, что частота гетерозиготного носительства варианта *NOS3* 894T была минимальной у женщин без гипертензивных расстройств (26,0%), повышалась в группе пациенток с ХАГ (38,8%) и с ПЭ (42,1%) и была максимальной и достоверно превышала данные контроля у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (48,8%; $p = 0,03$; ОШ 2,7, 95% ДИ 1,13–6,57). Соответственно, среди женщин без гипертензивных расстройств при беременности достоверно чаще, чем среди пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, встречались гомозиготы по аллелю «дикого» типа *NOS3* 894G/G (в 64,0 и 39,5% случаев соответственно; $p = 0,02$).

Установлено, что молекулярно-генетическими предикторами развития ХАГ является присутствие в генотипе женщины аллеля *AGTR2* 1675A; фактора-

ми риска развития ПЭ вне зависимости от предшествующего беременности соматического фона (наличие или отсутствие ХАГ) – аллели *CYP11B2* (-344)Т и *NOS3* (-786)С; дополнительным фактором риска присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ – гетерозиготный генотип *NOS3* 894G/Т.

Нами были проанализированы особенности генотипа по генам, контролирующим тонус сосудистой стенки, у женщин с ПЭ различной степени тяжести (табл. 13).

Таблица 13 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у женщин с преэклампсией различной степени тяжести и у женщин без гипертензивных расстройств при беременности

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		Преэклампсия		Умеренная ПЭ		Тяжелая ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>ADD1</i> 1378G	78 (83,0)	94	158 (83,2)	190	86 (84,3)	102	72 (81,8)	88
<i>ADD1</i> 1378T	16 (17,0)	94	32 (16,8)	190	16 (15,7)	102	16 (18,2)	88
<i>ADD1</i> 1378G/G	35 (74,5)	47	68 (71,6)	95	37 (72,5)	51	31 (70,5)	44
<i>ADD1</i> 1378G/T	8 (17,0)	47	22 (23,2)	95	12 (23,5)	51	10 (22,7)	44
<i>ADD1</i> 1378T/T	4 (8,5)	47	5 (5,3)	95	2 (3,9)	51	3 (6,8)	44
<i>AGT</i> 704 T	53 (49,1)	108	93 (48,9)	190	51 (50,0)	102	42 (47,7)	88
<i>AGT</i> 704C	55 (50,9)	108	97 (51,1)	190	51 (50,0)	102	46 (52,3)	88
<i>AGT</i> 704T/T	13 (24,1)	54	21 (22,1)	95	13 (25,5)	51	8 (18,2)	44
<i>AGT</i> 704T/C	27 (50,0)	54	51 (53,7)	95	25 (49,0)	51	26 (59,1)	44
<i>AGT</i> 704 C/C	14 (25,9)	54	23 (24,2)	95	13 (25,5)	51	10 (22,7)	44
<i>AGT</i> 521C	96 (87,3)	110	169 (88,9)	190	92 (90,2)	102	77 (87,5)	88
<i>AGT</i> 521T	14 (12,7)	110	21 (11,1)	190	10 (9,8)	102	11 (12,5)	88
<i>AGT</i> 521C/C	43 (78,2)	55	75 (78,9)	95	42 (82,4)	51	33 (75,0)	44
<i>AGT</i> 521C/T	10 (18,2)	55	19 (20,0)	95	8 (15,7)	51	11 (25,0)	44
<i>AGT</i> 521T/T	2 (3,6)	55	1 (1,1)	95	1 (2,0)	51	0 (0)	44
<i>AGTRI</i> 1166A	60 (76,9)	78	46 (79,3)	58	24 (80,0)	30	22 (78,6)	28

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		Преэклампсия		Умеренная ПЭ		Тяжелая ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
AGTR1 1166C	18 (23,1)	78	12 (20,7)	58	6 (20,0)	30	6 (21,4)	28
<i>AGTR1 1166A/A</i>	22 (56,4)	39	17 (58,6)	29	9 (60,0)	15	8 (57,1)	14
<i>AGTR1 1166A/C</i>	16 (41,0)	39	12 (41,4)	29	6 (40,0)	15	6 (42,9)	14
<i>AGTR1 1166C/C</i>	1 (2,6)	39	0 (0)	29	0 (0)	15	0 (0)	14
AGTR2 1675G	39 (52,7)	74	27 (54,0)	50	12 (50,0)	24	15 (57,7)	26
AGTR2 1675A	35 (47,3)	74	23 (46,0)	50	12 (50,0)	24	11 (42,3)	26
<i>AGTR2 1675G/G</i>	16 (43,2)	37	9 (36,0)	25	4 (33,3)	12	5 (38,5)	13
<i>AGTR2 1675G/A</i>	7 (18,9)	37	9 (36,0)	25	4 (33,3)	12	5 (38,5)	13
<i>AGTR2 1675A/A</i>	14 (37,8)	37	7 (28,0)	25	4 (33,3)	12	3 (23,1)	13
CYP11B2 (-344)C	45 (48,9)	92	84 (44,7)	188	42 (41,2)	102	42 (48,8)	86
CYP11B2 (-344)T	47 (51,1)	92	104 (55,3)	188	60 (58,8)	102	44 (51,2)	86
<i>CYP11B2 (-344)C/C</i>	10 (21,7)	46	19 (20,2)	94	9 (17,6)	51	10 (23,3)	43
<i>CYP11B2 (-344)C/T</i>	25 (54,3)	46	46 (48,9)	94	24 (47,1)	51	22 (51,2)	43
<i>CYP11B2 (-344)T/T</i>	11 (23,9)	46	29 (30,9)	94	18 (35,3)	51	11 (25,6)	43
GNB3 825C	76 (74,5)	102	130 (68,4)	190	70 (68,6)	102	60 (68,2)	88
GNB3 825T	26 (25,5)	102	60 (31,6)	190	32 (31,4)	102	28 (31,8)	88
<i>GNB3 825C/C</i>	30 (58,8)	51	45 (47,4)	95	23 (45,1)	51	22 (50,0)	44
<i>GNB3 825C/T</i>	16 (31,4)	51	40 (42,1)	95	24 (47,1)	51	16 (36,4)	44
<i>GNB3 825T/T</i>	5 (9,8)	51	10 (10,5)	95	4 (7,8)	51	6 (13,6)	44
NOS3 (-786)T	81 (73,6)	110	113 (59,5)^{xx}	190	56 (54,9)^{xxxx}	102	57 (64,8)	88
NOS3 (-786)C <i>ОШ (95% ДИ)</i>	29 (26,4)	110	77 (40,5)^{xx} <i>1,9 (1,14–3,12)</i>	190	46 (45,1)^{xxxx} <i>2,3 (1,29–4,10)</i>	102	31 (35,2)	88
<i>NOS3 (-786)T/T</i>	31 (56,4)	55	30 (31,6)^{xxx}	95	14 (27,5)^{xxx}	51	16 (36,4)^x	44
<i>NOS3 (-786)T/C</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	19 (34,5)	55	53 (55,8)^{xx} <i>2,4 (1,21–4,60)</i>	95	28 (54,9)^x <i>2,3 (1,05–5,09)</i>	51	25 (56,8)^x <i>2,5 (1,09–5,68)</i>	44

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	Контроль		Преэклампсия		Умеренная ПЭ		Тяжелая ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>NOS3</i> (-786)C/C	5 (9,1)	55	12 (12,6)	95	9 (17,6)	51	3 (6,8)	44
<i>NOS3</i> 894G	77 (77,0)	100	130 (68,4)	190	69 (67,6)	102	61 (69,3)	88
<i>NOS3</i> 894T	23 (23,0)	100	60 (31,6)	190	33 (32,4)	102	27 (30,7)	88
<i>NOS3</i> 894G/G	32 (64,0)	50	45 (47,4)	95	24 (47,1)	51	21 (47,7)	44
<i>NOS3</i> 894G/T	13 (26,0)	50	40 (42,1)	95	21 (41,2)	51	19 (43,2)	44
<i>NOS3</i> 894T/T	5 (10,0)	50	10 (10,5)	95	6 (11,8)	51	4 (9,1)	44

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; x – статистически значимая разность результатов по сравнению с группой контроля (x-p=0,04; xx-p=0,03; xxx-p=0,02; xxxx-p=0,01)

Показано, что достоверные отличия между пациентками контрольной группы и женщинами с ПЭ различной степени тяжести имели место только относительно частоты встречаемости генотипа *NOS3* (-786)T/C. Как было отмечено выше, у пациенток с ПЭ вне зависимости от соматического статуса, на фоне которого наступила и протекала беременность (наличие или отсутствие ХАГ), достоверно чаще по сравнению с группой контроля в генотипе отмечалось гетерозиготное носительство аллеля *NOS3* (-786)C. Дальнейшее исследование ассоциации между присутствием в генотипе пациентки данного полиморфизма и степенью тяжести ПЭ показало, что у женщин с различной экспрессивностью признака распространенность генотипа *NOS3* (-786)T/C идентична и достоверно превышает данный показатель в контрольной группе. Так, при умеренной ПЭ в генотипе обследованных достоверно чаще, чем у пациенток без гипертензивных расстройств при беременности, присутствует аллель *NOS3* T(-786)C (45,1 против 26,4%; p = 0,01; ОШ 2,3, 95% ДИ 1,29–4,10). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS3* T(-786)C был выявлен в 54,9% случаев у беременных

с умеренной ПЭ и у 56,8% пациенток с тяжелой ПЭ, что было достоверно выше по сравнению с контролем ($p = 0,04$ в обоих случаях; ОШ 2,3, 95% ДИ 1,05–5,09 и ОШ 2,5, 95% ДИ 1,09–5,68 соответственно).

Статистически значимых различий в генных и генотипических частотах при сравнении групп пациенток с различной степенью тяжести ПЭ между собой выявлено не было как для полиморфизма *NOS3* T(-786)C, так и для других локусов, участвующих в контроле уровня АД ($p > 0,05$ во всех случаях).

Результаты сравнительного анализа сочетанного присутствия в генотипе полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, у пациенток с гипертензивными осложнениями беременности и женщин контрольной группы представлены в таблице 14. Анализ полиморфизма изучаемых генов показал, что у пациенток с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ, достоверно чаще по сравнению с контрольной группой отмечается гетерозиготное носительство негативного аллеля в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа. При изучении сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов выявлено, что у беременных с ХАГ статистически значимо чаще относительно группы контроля в генотипе встречается одновременное присутствие аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа (27,59 против 7,5%; $p = 0,02$; ОШ 2,0, 95% ДИ 1,22–1,76). Соответственно, те аллели, частота которых у пациенток с ХАГ была выше, чем в контрольной группе, но не достигала уровня значимой достоверности, при их сочетанном присутствии в генотипе обусловили статистически значимое повышение частоты встречаемости данного признака по сравнению с контролем.

У пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости аллелей в генах эндотелиальной синтазы оксида азота (полиморфизм (-786)C) (табл. 15). Указанный полиморфизм является генетическим предиктором развития ПЭ. При изучении сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов выявлено, что у беременных с ПЭ достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы, выявляется комбинация аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T (31,58 и 16,67% соответ-

ственно; $p = 0,04$; ОШ 2,3, 95% ДИ 1,01–5,55). Повышенный риск развития ПЭ ассоциируется с сочетанным присутствием в генотипе беременной двух негативных полиморфизмов в гене синтазы оксида азота, что, вероятно, в силу синергического действия усиливает неблагоприятный фенотипический эффект.

При наличии ПЭ на фоне ХАГ распространенность негативных аллелей эндотелиальной синтазы оксида азота была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (для *NOS3* (-786)С и *NOS3* 894Т). Анализ одновременного присутствия в генотипе изучаемых аллелей показал, что сочетание полиморфизмов *NOS3* 894Т и *NOS3* (-786)С в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ встречалось достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы (37,21 против 16,67% соответственно; $p = 0,04$; ОШ 2,9, 95% ДИ 1,14–7,85).

Таблица 14 – Сравнительный анализ генных, генотипических частот и их сочетаний при различных гипертензивных нарушениях у беременных

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин											
	Контроль		ХАГ		ХАГ+ПЭ		Группы с ХАГ (ХАГ и ХАГ +ПЭ)		ПЭ		Группы с ПЭ (ПЭ и ХАГ+ПЭ)	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>AGTR2 1675 G/A</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	7 (18,9)	37	8 (50,0)^x 4,2 (1,14- 15,83)	16	4 (30,8)	13	12 (41,38)^x 1,8 (1,05- 2,91)	29	9 (36,0)	25	–	
<i>NOS3 (-786) C</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	29 (26,4)	110	39 (39,8)	98	36 (41,9)^{xx} 2,0 (1,09- 3,69)	86	75 (40,76)^{xxx} 1,3 (1,06– 1,49)	184	77 (40,5)^{xx} 1,9 (1,14– 3,12)	190	113 (40,9)^{xxxx} 1,9 (1,19-3,18)	276
<i>NOS3 (-786) T/C</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	19 (34,5)	55	23 (46,9)	49	28 (65,1)^{xxxx} 3,5 (1,52- 8,26)	43	51 (55,43)^{xxx} 1,4 (1,06– 1,76)	92	53 (55,8)^{xx} 2,4 (1,21– 4,60)	95	81 (58,7)^{xxxx} 2,68 (1,40- 5,22)	138
<i>NOS3 894G/T</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	13 (26,0)	50	19 (38,8)	49	21 (48,8)^{xx} 2,7 (1,13- 6,57)	43	40 (43,48)	92	40 (42,1)	95	61 (44,2)^{xx} 2,3 (1,11-4,73)	138
<i>AGTR2 1675 G/A</i> <i>NOS3 (-786)C</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	3 (7,5)	40	5 (31,3)^{xxx} 5,4 (1,08–31,4)	16	3 (23,08)	13	8 (27,59)^{xx} 2,0 (1,22– 1,76)	29	3 (12,0)	25	6 (15,79)	38
<i>NOS3 (-786)C</i> <i>NOS3 894G/T</i> <i>ОШ (95% ДИ)</i>	9 (16,67)	54	-	-	16 (37,21)^x 2,9 (1,14- 7,85)	43	16 (37,21)^x 1,7 (1,12- 2,59)	43	30 (31,58)^x 2,3 (1,01- 5,55)	95	46 (33,33)^{xx} 2,5 (1,14-5,82)	138

Примечание: N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; x – статистически значимая разность результатов по сравнению с группой контроля (x-p=0,04; xx-p=0,03; xxx-p=0,02; xxxx-p=0,01)

При анализе генотипических частот у пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, независимо от наличия ранее существовавшей АГ, выявлена достоверно более высокая частота наличия аллелей в генах эндотелиальной синтазы оксида азота (полиморфизмы (-786)С и 894Т) относительно контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях), а также достоверное повышение частоты встречаемости сочетания полиморфизмов *NOS3* 894Т и *NOS3* (-786)С ($p = 0,03$ по сравнению с группой контроля). Генетическим предиктором высокого риска развития ПЭ вне зависимости от наличия ХАГ является одновременное присутствие в генотипе женщины двух низкофункциональных полиморфизмов в гене эндотелиальной синтазы оксида азота.

Нами был проведен сравнительный анализ особенностей полиморфизма генов, участвующих в регуляции уровня АД, у пациенток с ХАГ и женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (табл. 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ генных, генотипических частот и их сочетаний у женщин с хронической артериальной гипертензией и женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин			
	ХАГ		ХАГ с ПЭ	
	n (%)	N	n (%)	N
<i>AGT</i> 704С <i>ОШ (95% ДИ)</i>	42(42,9)	98	52(60,5)^{yy} 2,03 (1,13-3,69)	86
<i>CYP11B2</i> (-344)Т <i>ОШ (95% ДИ)</i>	41 (42,7)	96	52(61,9)^{yy} 2,17 (1,19-3,97)	84
<i>GNB3</i> 825Т/Т <i>ОШ (95% ДИ)</i>	1 (2,0)	49	6(14,3)^{yy} 7,8 (1,09-188,8)	42
<i>AGT</i> 704С <i>CYP11B2</i> (-344)Т <i>GNB3</i> 825Т/Т <i>ОШ (95% ДИ)</i>	0 (0)	48	6(14,6)^{yy} 8,1 (1,13-194,2)	41

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; у - статистически значимая разность результатов по сравнению с группой с ХАГ (уу- $p=0,03$; ууу- $p=0,02$)

Установлено, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, в генотипе присутствуют негативные полиморфизмы в генах ангиотензиногена *AGT* 704C, альдостеронсинтазы *CYP11B2*, гуанинсвязывающего белка в гомозиготном состоянии *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так и в сочетании. Согласно полученным результатам, у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в генотипе достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, присутствует полиморфный вариант 704C в гене ангиотензиногена (в 60,5 и 42,9% соответственно; $p = 0,03$; ОШ 2,03, 95% ДИ 1,13–3,69). Данный полиморфизм определяет повышенную экспрессию гена *AGT*, что способствует усиленной продукции ангиотензиногена и развитию гипертензивного эффекта. Таким образом, аллель 704C в гене ангиотензиногена является фактором риска развития ПЭ у женщин с ХАГ.

В настоящем исследовании также показано, что в генотипе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, присутствует негативный аллель в гене альдостеронсинтазы – *CYP11B2* (-344)T (в 61,9 и 42,7% соответственно; $p = 0,02$; ОШ 2,17, 95% ДИ 1,19–3,97). Полиморфизм гена *CYP11B2* (-344)T определяет усиление продукции фермента альдостеронсинтазы, а следовательно, и альдостерона, который способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и развитию синдрома АГ. Аллель *CYP11B2* (-344)T является самостоятельным фактором риска развития ПЭ у пациенток, беременность которых протекала на фоне ХАГ. Согласно нашим данным, у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у обследованных с ХАГ, в генотипе присутствует аллель *GNB3* 825T в гомозиготном состоянии (в 14,3 и 2,0% случаев соответственно; $p = 0,03$; ОШ 7,8, 95% ДИ 1,09–188,8). Полиморфизм С825Т гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиаль-

ной дисфункцией, играющей ключевую роль в патогенезе ПЭ. В настоящем исследовании была установлена ассоциация между повышенным риском развития ПЭ у пациенток с ХАГ с гомозиготным генотипом по указанному негативному аллелю. В группе женщин с ХАГ без присоединившейся ПЭ данный генотип был отмечен лишь в единичном случае, в то время как среди обследованных с ХАГ и присоединившейся ПЭ 6 пациенток являлись гомозиготами по аллелю *GNB3* 825T ($p = 0,03$).

Как было указано выше, в формировании наследственной предрасположенности к развитию мультифакториальной патологии, к разряду которой относятся АГ и гипертензивные расстройства при беременности, играет роль не только присутствие в генотипе определенных полиморфизмов, но и сочетанное накопление негативных аллельных вариантов. В результате исследования частоты встречаемости одновременного присутствия в генотипе неблагоприятных полиморфизмов у женщин с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ установлено (см. табл. 15), что только в группе женщин с ХАГ, беременность которых осложнилась развитием ПЭ, в 14,6% случаев в генотипе определялась комбинация *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T при отсутствии таковой среди пациенток с ХАГ (0,0%; $p = 0,03$; ОШ 8,1, 95% ДИ 1,13–194,2). Обращает на себя внимание распределение частот негативных полиморфизмов по указанным локусам у женщин с ХАГ без ПЭ. Для отдельно взятых полиморфных вариантов *AGT* 704C и *CYP11B2* (-344)T генные частоты у пациенток с ХАГ, хотя и достоверно реже, чем у женщин с ХАГ и ПЭ, но демонстрируют достаточно высокие значения (соответственно 42,9 и 42,7%), что говорит о широком распространении в генофонде популяции в целом. Гомозиготный генотип по негативному аллелю *GNB3* 825T/T среди женщин с ХАГ отмечен лишь в единичном случае, в то время как комбинация неблагоприятных полиморфизмов не определена ни в одном случае. Следовательно, накопление в генотипе негативных аллелей, согласно полигенной модели наследования предрасположенности к мультифакториальной патологии, приводит к их аддитивному действию, что определяет повышенный риск присоединения ПЭ у данной категории пациенток.

Таким образом, установлено, что молекулярно-генетическими предикторами развития ХАГ у женщин являются сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)С и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675G/A. Присутствие у женщины гетерозиготного генотипа по полиморфизму *NOS3* (-786)Т/С и наличие аллели *NOS3* (-786)С является фактором риска развития ПЭ, но не влияет на тяжесть течения данного осложнения беременности; сочетание двух негативных полиморфизмов *NOS3* (-786)С и *NOS3* 894G/Т ассоциируется с повышенным риском развития ПЭ независимо от наличия у беременной ХАГ. Повышенный риск развития ПЭ у пациенток, беременность которых протекала на фоне ХАГ, определяет присутствие в генотипе аллелей *AGT* 704С, *CYP11B2* (-344)Т и *GNB3* 825Т/Т как по отдельности, так и в сочетании.

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

Параметры СРПВ, Ем и Еэ, характеризующих жесткость и сосудистое сопротивление артериальной стенки, у беременных с различными видами гипертензивных расстройств (ХАГ, ХАГ с ПЭ, умеренная ПЭ) при поступлении в стационар представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости артерий мышечного и эластического типов у обследованных

Показатель (Ме(Q _{25%} – Q _{75%}))	Группы обследованных женщин			
	Контрольная группа n=59	1 группа – ХАГ n=74	2 группа – ХАГ с ПЭ n=35	3 группа – уме- ренная ПЭ n=56
СРПВм (м/с)	6,83 (6,37-7,33)	7,50 (7,23-7,83) ^{xxxx}	7,82 (7,45-7,92) ^{xxxx yy}	7,76 (7,25-7,95) ^{xxxx y}
СРПВэ (м/с)	6,10 (5,98-6,19)	7,16 (6,72-7,79) ^{xxxx}	7,19 (6,44-7,93) ^{xxxx}	7,02 (6,61-7,20) ^{xxxx y}

Показатель (Me(Q _{25%} – Q _{75%}))	Группы обследованных женщин			
	Контрольная группа n=59	1 группа – ХАГ n=74	2 группа – ХАГ с ПЭ n=35	3 группа – уме- ренная ПЭ n=56
СРПВм/СРПВэ	1,13 (1,03-1,22)	1,06 (0,99-1,14) ^{xxxx}	1,09 (0,98-1,17)	1,02 (0,93-1,13) ^{xxxx}
Ем (1000·дин/см ²)	4,27 (3,62-4,83)	5,02 (4,65-5,48) ^{xxxx}	5,46 (4,95-5,66) ^{xxxx yy}	5,38 (4,89-5,71) ^{xxxx yy}
Еэ (1000·дин/см ²)	5,05 (4,83-5,18)	6,84 (5,47-8,19) ^{xxxx}	6,99 (5,95-8,50) ^{xxxx}	6,71 (5,90-7,55) ^{xxxx}
Ео (дин/см ⁵)	1018,0 (882,0-1089,0)	1081,0 (926,0-1249,0) ^{xx}	1043,0 (1001,5-1161,5)	1069,5 (964,0-1247,0)
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий мышечного типа (число наблюдений и %):				
СРПВм в нор- ме	54 (91,53%)	18 (24,32%) ^{xxxx}	9 (25,72%) ^{xxxx}	6 (10,71%) ^{xxxx yy z}
СРПВм увели- чена	5 (8,47%)	56 (75,68%) ^{xxxx}	26 (74,28%) ^{xxxx}	50 (89,29%) ^{xxxx yy z}
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий эластического типа (число наблюдений и %):				
СРПВэ в нор- ме	56 (94,92%)	5 (6,76%) ^{xxxx}	4 (11,43%) ^{xxxx}	6 (10,71%) ^{xxxx}
СРПВэ увели- чена	3 (5,08%)	69 (93,24%) ^{xxxx}	31 (88,57%) ^{xxxx}	50 (89,29%) ^{xxxx}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (vvv – p=0,01).

Анализ полученных данных показал, что во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами при поступлении в стационар средние СРПВм и СРПВэ были достоверно выше относительно контрольной группы, в которой они составили 6,83 (6,37–7,33) и 6,10 (5,98–6,19) м/с соответственно ($p = 0,001$ во всех случаях). Максимальные значения данных параметров были зафиксированы у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 7,82 (7,45–7,92) и 7,19 (6,44–7,93) м/с, что было достоверно выше, чем у женщин с ХАГ – 7,50 (7,23–7,83) и 7,16 (6,72–7,79) м/с ($p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно), статистически значимых различий с группой с умеренной ПЭ не было ($p > 0,05$ в двух случаях). У женщин с умеренной ПЭ при поступлении в стационар СРПВм была достоверно выше (7,76 (7,25–7,95) м/с), а СРПВэ – ниже (7,02 (6,61–7,20) м/с), чем у обследованных пациенток с ХАГ ($p = 0,04$ в обоих случаях).

Соотношение СРПВ по артериям мышечного и эластического типов (СРПВм/СРПВэ) у женщин с ХАГ и умеренной ПЭ было снижено (1,06 (0,99–1,14) и 1,02 (0,93–1,13) соответственно) относительно контрольной группы (1,13 (1,03–1,22); $p < 0,05$ в обоих случаях); у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ данный показатель достоверно не различался по сравнению с остальными группами (1,09 (0,98–1,17); $p = 0,05$ во всех случаях).

Модули упругости артерий мышечного (Ем) и эластического типов (Еэ) у пациенток со всеми видами гипертензивных нарушений при поступлении в стационар были достоверно выше, чем в группе контроля, где они составили 4,27 (3,62–4,83) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ и 5,05 (4,83–5,18) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ соответственно ($p = 0,001$ во всех случаях) (см. табл. 16). Максимальные значения Ем и Еэ определялись в группе с ХАГ с ПЭ – 5,46 (4,95–5,66) и 6,99 (5,95–8,50) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$, что было достоверно выше по сравнению с таковым у беременных с ХАГ – 5,02 (4,65–5,48) и 6,84 (5,47–8,19) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ соответственно ($p = 0,02$ – в первом случае, $p = 0,05$ – во втором), статистически значимых различий с группой с умеренной ПЭ не было ($p > 0,05$ в двух случаях). У пациенток с умеренной ПЭ исходный уровень Ем был значительно выше (5,38 (4,89–5,71) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$),

чем в группе с ХАГ ($p = 0,02$), а значения E_2 достоверно не различались между группами ($6,71 (5,90-7,55) 1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$, $p = 0,05$).

Анализ данных об интегральном параметре упругости артериального русла (E_0) показал, что его исходно высокое значение по сравнению с контрольной группой ($1018,0 (882,0-1089,0) \text{ дин}/\text{см}^5$) имели только беременные с ранее существовавшей АГ ($1081,0 (926,0-1249,0) \text{ дин}/\text{см}^5$; $p = 0,02$). У пациенток с ХАГ с присоединившейся ПЭ исходный уровень E_0 составил $1043,0 (1001,5-1161,5) \text{ дин}/\text{см}^5$, а у женщин с умеренной ПЭ – $1069,5 (964,0-1247,0) \text{ дин}/\text{см}^5$; что статистически значимо не отличалось от данных группы контроля ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ полученных данных об изменениях свойств артериального сосудистого русла показал, что у пациенток с гипертензивными расстройствами всех групп достоверно чаще встречался повышенный тип СРПВ по артериям мышечного и эластического типов относительно группы контроля ($p = 0,001$ в сравнении с контролем во всех случаях). Так, у пациенток с ХАГ отмечалось повышение СРПВ по артериям мышечного и эластического типов в $75,68$ и $93,24\%$ случаев соответственно; у женщин с ХАГ и ПЭ – в $74,28$ и $88,57\%$; в группе с умеренной ПЭ – в $89,29$ и $89,29\%$; в группе контроля – $8,47$ и $5,08\%$ ($p = 0,001$ во всех случаях).

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что у всех обследованных беременных с гипертензивными нарушениями имелась повышенная жесткость артерий мышечного и эластического типов, наиболее выраженная в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ.

4.3. Особенности вегетативной регуляции сосудистого тонуса у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Вегетативная регуляция сосудистого тонуса у беременных с различными видами гипертензивных расстройств и без таковых оценивалась методом кардиоинтервалографии (табл. 17).

Таблица 17 – Показатели вегетативной регуляции сосудистого тонуса у обследованных

Показатель (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	Группы обследованных женщин			
	Контрольная группа n=59	1 группа – ХАГ n=74	2 группа – ХАГ с ПЭ n=35	3 группа – умеренная ПЭ n=56
Число кардиоциклов	277,0 (235,0-289,0)	270,0 (238,0-291,0)	248,0 (212,0-273,0)	234,0 (208,5-276,0) ^{xxx yyy}
ЧСС уд/мин	94,0 (80,0-101,0)	91,0 (81,0-99,0)	84,0 (72,0-92,0)	80,5 (71,5-93,0) ^{xxx yyy}
Первичные показатели variability ритма сердца:				
M, с	0,64 (0,60-0,75)	0,67 (0,61-0,75)	0,72 (0,66-0,84)	0,75 (0,65-0,84) ^{xxx yyy}
Mo, с	0,65 (0,59-0,75)	0,66 (0,59-0,74)	0,71 (0,66-0,83)	0,75 (0,66-0,83) ^{xxx yyy}
AMo, %	47,4 (40,2-56,6)	55,6 (48,5-66,0) ^{xxx}	61,0 (51,8-75,5) ^{xxx}	49,6 (39,2-67,6) ^z
Me, с	0,64 (0,59-0,73)	0,66 (0,61-0,74)	0,69 (0,65-0,79)	0,74 (0,64-0,84) ^{xxx yyy}
BP, с	0,17 (0,12-0,26)	0,16 (0,11-0,26)	0,12 (0,09-0,18)	0,21 (0,17-0,28) ^{y zzz}
Вторичные показатели variability ритма сердца:				
ИВР, у.е.	289,0 (154,0-522,0)	340,0 (179,0-508,0)	519,0 (242,0-685,0)	237,0 (135,0-388,5) ^{zzz}
ПАПР, у.е.	76,1 (64,3-96,6)	81,2 (66,1-102,0)	82,4 (69,9-114,0)	69,6 (51,1-89,1) ^{yy z}
ВПР, у.е.	8,3 (5,45-13,5)	8,98 (5,33-15,80)	10,7 (7,25-15,6)	5,9 (4,59-8,66) ^{x yy zz}
ИН, у.е.	167,0 (102,0-380,0)	260,0 (133,0-429,0)	328,0 (161,0-486,0)	160,5 (84,7-250,5) ^{yyy zzz}
Тип вегетативной регуляции у обследованных женщин (число наблюдений и %)				
Вегетативное равновесие	43 (72,88%)	12 (16,22%) ^{xxxx}	4 (11,43%) ^{xxxx}	12 (21,43%) ^{xxxx}

Показатель (Me(Q _{25%} –Q _{75%}))	Группы обследованных женщин			
	Контрольная группа n=59	1 группа – ХАГ n=74	2 группа – ХАГ с ПЭ n=35	3 группа – умеренная ПЭ n=56
Симпатикотония умеренная	11 (18,65%)	43 (58,11%) ^{xxxx}	19 (54,29%) ^{xxxx}	24 (42,86%) ^{xxx y}
Симпатикотония выраженная	4 (6,78%)	13 (17,57%) ^x	11 (31,43%) ^{xxx}	6 (10,71%) ^{zzz}
Ваготония умеренная	0	5 (6,76%)	1 (2,85%)	13 (23,21%) ^{xxxx yyy zzz}
Ваготония выраженная	1 (1,69%)	1 (1,34%)	0	1 (1,79%)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (vvv – p=0,01).

Анализ полученных данных показал, что статистически значимые отличия от остальных групп в большинстве параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса при поступлении в стационар имелись у пациенток с умеренной ПЭ. Так, при поступлении в стационар один из первичных показателей ВРС – математическое ожидание (M), обладающий наименьшей изменчивостью, в этой группе составил 0,75 (0,65–0,84) с, что было достоверно выше по сравнению с таковым в контрольной группе (0,64 (0,60–0,75) с) и в группе с ХАГ (0,67 (0,61–0,75) с; p = 0,01 в обоих случаях); с беременными с ХАГ и присоединившейся ПЭ статистически значимых различий не выявлено (0,72 (0,66–0,84) с; p > 0,05). Значения моды (Mo) и медианы (Me) при поступлении в стационар в данной группе также были повышены по сравнению с таковыми у пациенток

контрольной группы (0,75 (0,66–0,83) и 0,74 (0,64–0,84) против 0,65 (0,59–0,75) и 0,64 (0,59–0,73) с соответственно) и у беременных, страдающих ХАГ (0,66 (0,59–0,74) и 0,66 (0,61–0,74) с; $p = 0,01$ во всех случаях), достоверных различий с группой с ХАГ с ПЭ выявлено не было (0,71 (0,66–0,83) и 0,69 (0,65–0,79) с; $p > 0,05$).

Другой показатель, отражающий влияние парасимпатического отдела ВНС, – вариационный размах (ВР) – у женщин с умеренной ПЭ до начала терапии был также достоверно выше, чем у пациенток с ХАГ (0,21 (0,17–0,28) против 0,16 (0,11–0,26) с; $p = 0,04$), в том числе с присоединившейся ПЭ (0,12 (0,09–0,18) с; $p = 0,01$), и достоверно не различался с показателем контрольной группы (0,17 (0,12–0,26) с; $p > 0,05$). Амплитуда моды (АМо) при поступлении в стационар имела максимальные значения в группе с ХАГ с ПЭ (61,0 (51,8–75,5)%), в группе с ХАГ данный показатель составил 55,6 (48,5–66,0)%, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой (47,4 (40,2–56,6)%; $p = 0,01$ в обоих случаях) и с группой с умеренной ПЭ (49,6 (39,2–67,6)%; $p = 0,04$).

Изучение вторичных параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса при поступлении в стационар показало, что ВПР, позволяющий судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса, имел самые низкие значения при умеренной ПЭ по сравнению с остальными группами (5,9 (4,59–8,66) у. е.; $p < 0,05$ во всех случаях). В группе с ХАГ с ПЭ данный показатель составил 10,7 (7,25–15,6) у. е; при ХАГ – 8,98 (5,33–15,80) у. е. и в контрольной группе – 8,3 (5,45–13,5) у. е ($p > 0,05$ между указанными группами). ИВР, указывающий на соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, у беременных с умеренной ПЭ составил 237,0 (135,0–388,5) у. е., что было достоверно ниже, чем в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ (519,0 (242,0–685,0) у. е.; $p = 0,01$) и не имело статистически значимых различий с группой с ХАГ (340,0 (179,0–508,0) у. е.) и контрольной группой (289,0 (154,0–522,0) у. е.; $p > 0,05$ во всех случаях).

ПАПР, отражающий активность симпатической нервной системы, в группе с умеренной ПЭ до начала терапии был достоверно ниже (69,6 (51,1–89,1)

у. е.), чем в группах с ХАГ (81,2 (66,1–102,0) у. е.; $p = 0,02$) и ХАГ с ПЭ (82,4 (69,9–114,0) у. е.; $p = 0,04$). Достоверных различий между контрольной группой, в которой уровень ПАПР составил 76,1 (64,3–96,6) у. е., и всеми группами с гипертензивными расстройствами выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

ИН изменялся в группах наблюдения с такой же закономерностью, как и предыдущий показатель. Отмечалось его снижение у обследованных с умеренной ПЭ (160,5 (84,7–250,5) у. е.) относительно группы с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (260,0 (133,0–429,0) и 328,0 (161,0–486,0) у. е. соответственно; $p = 0,01$ в обоих случаях). Достоверных различий между контрольной группой, в которой уровень ИН составил 167,0 (102,0–380,0) у. е., и всеми группами с гипертензивными расстройствами не было обнаружено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ типов вегетативной регуляции у обследованных выявил, что при поступлении в стационар вегетативное равновесие парасимпатического и симпатического отдела ВНС у женщин с различными гипертензивными нарушениями встречалось достоверно реже, чем в контрольной группе, где его частота составила 72,88% ($p = 0,001$ во всех случаях). В группе с ХАГ частота вегетативного равновесия была 16,22%, в группе с ХАГ и ПЭ – 11,43%, при умеренной ПЭ – 21,43% ($p > 0,05$ при сравнении в группах). У большинства обследованных с гипертензией различного генеза при поступлении обнаруживалась умеренная симпатикотония: при ХАГ – в 58,11% случаев, при ХАГ с ПЭ – в 54,29%, при умеренной ПЭ – в 42,86%, что было достоверно чаще в сравнении с пациентками контрольной группы (18,65%; $p < 0,05$ во всех случаях). Следует отметить, что частота выраженной симпатикотонии до начала терапии была достоверно более высокой у беременных с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ (17,57 и 31,43% соответственно), что статистически значимо отличалось от показателей группы контроля (6,78%; $p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно) и группы с умеренной ПЭ (10,71%; $p = 0,01$ по сравнению с группой с ХАГ и ПЭ). Влияние парасимпатической нервной системы было не столь выражено. Так, умеренная ваготония при поступлении в стационар в основном встречалась в группе с умеренной ПЭ

(23,21%), что было достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы (0%), с ХАГ (6,76%) и с ХАГ и ПЭ (2,85%; $p < 0,05$ во всех случаях). Выраженная вазотония выявлялась достаточно редко – в 1,69% случаев в контрольной группе, в 1,34% у беременных с ХАГ и в 1,79% – с умеренной ПЭ, в группе с ХАГ с ПЭ данный тип вегетативной регуляции не был отмечен ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса активность симпатического отдела доминировала у беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, было выражено напряжение компенсаторных механизмов. При умеренной ПЭ превалировал парасимпатический отдел нервной системы, а адаптационные возможности организма были снижены, о чем косвенно свидетельствовало уменьшение ИН. В контрольной группе преобладало вегетативное равновесие парасимпатического и симпатического отделов ВНС, при ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ – симпатикотония, причем выраженная, наблюдалась при сочетании ранее существовавшей АГ и ПЭ; при умеренной ПЭ выявлено преобладание парасимпатического отдела ВНС.

Корреляционный анализ показателей эластичности артериальной стенки, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и клинических данных

Проведен корреляционный анализ показателей эластичности артериальной стенки и вегетативной регуляции сосудистого тонуса в группах наблюдения. В группе контроля были выявлены прямые корреляционные связи слабой силы между показателями, отражающими эластичность артерий мышечного типа и параметрами, отвечающими за симпатический отдел нервной системы и адаптационные возможности: СРПВм, Ем и АМо ($r = 0,42$, $p = 0,08$ и $r = 0,36$, $p = 0,024$ соответственно), ИВР ($r = 0,39$, $p = 0,014$ и $r = 0,40$, $p = 0,011$), ПАПР ($r = 0,40$, $p = 0,011$ и $r = 0,39$, $p = 0,013$), ИН ($r = 0,41$, $p = 0,09$ и $r = 0,40$, $p = 0,011$); а также обратные связи средней и слабой силы между параметрами эластичности артерий обоих типов и вариационным размахом, отражающим влияние парасимпатической нервной системы: СРПВм, Ем и ВР ($r = -0,50$,

$p = 0,003$ и $r = -0,50$, $p = 0,001$ соответственно); СРПВэ, Еэ и ВР ($r = -0,36$, $p = 0,021$; $r = -0,35$, $p = 0,027$).

У пациенток с ХАГ были обнаружены прямые корреляционные связи силой между модулем упругости артерий эластического типа Еэ и параметрами ВРС, отражающими активность симпатического отдела ВНС и напряжение компенсаторных механизмов: АМо ($r = 0,30$, $p = 0,031$), ПАПР ($r = 0,30$, $p = 0,032$), ВПР ($r = 0,30$, $p = 0,026$) и ИН ($r = 0,30$, $p = 0,033$); а также слабые обратные связи между соотношением СРПВм/СРПВэ и ИВР ($r = -0,30$, $p = 0,033$), ВПР ($r = -0,30$, $p = 0,04$) и ИН ($r = -0,30$, $p = 0,045$) (рис. 3).

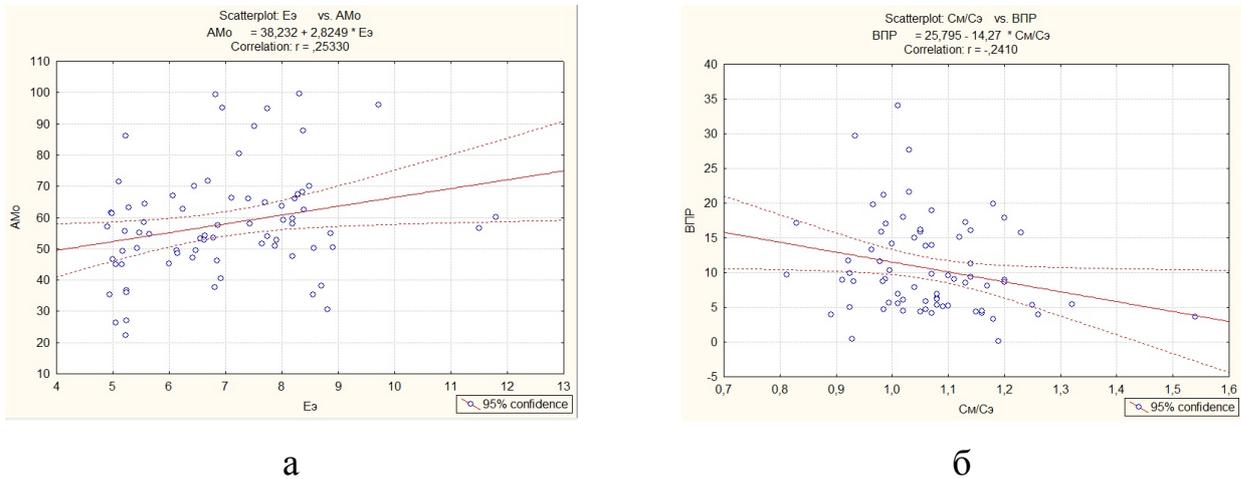
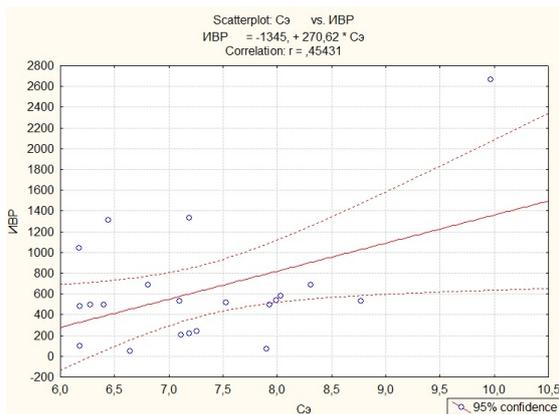


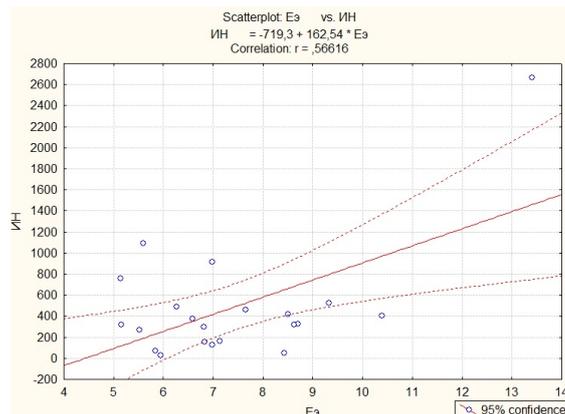
Рисунок 3 – Корреляционная связь у пациенток с хронической артериальной гипертонией между Еэ и АМо (а) и См/Сэ и ВПР (б)

В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ отмечены прямые корреляционные связи средней силы между параметрами жесткости артерий эластического типа (СРПВэ и Еэ) и показателями ВРС, отвечающими за активность симпатической нервной системы и компенсаторные адаптационные механизмы: ИВР ($r=0,50$, $p=0,039$ и $r=0,50$, $p=0,022$ соответственно); ПАПР ($r=0,43$, $p=0,049$ и $r=0,50$, $p=0,031$ соответственно); ВПР ($r=0,50$, $p=0,021$ и $r=0,55$, $p=0,009$ соответственно) и ИН ($r=0,51$, $p=0,017$ и $r=0,57$, $p=0,007$ соответственно) (рис. 4).

У обследованных с умеренной ПЭ значимых корреляционных связей между изучаемыми показателями выявлено не было.



а



б

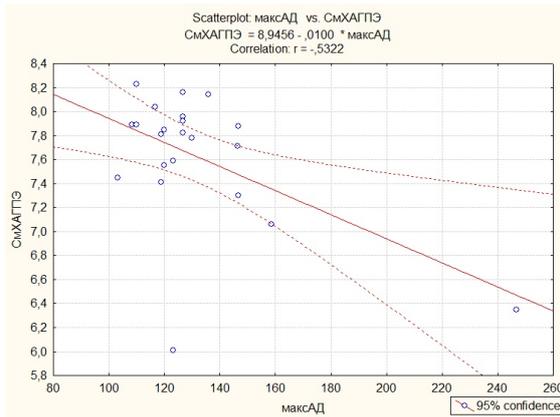
Рисунок 4 – Корреляционная связь в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ между СРПВэ и ИВР (а) и Еэ и ИН (б)

Корреляционный анализ параметров эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции с клиническими данными не выявил связи изученных показателей с возрастом пациенток, исходным уровнем АД во всех исследуемых группах, стажем ГБ в группах с ХАГ и ХАГ с ПЭ.

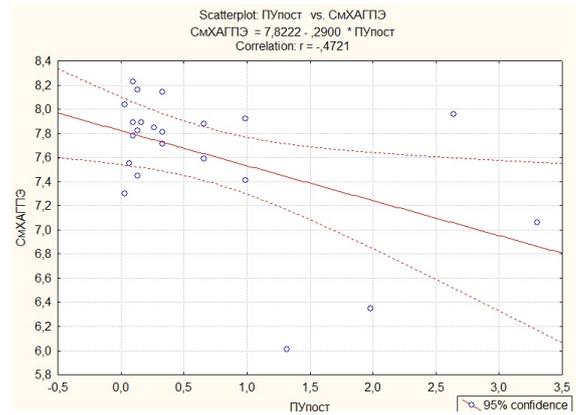
В контрольной группе имелись прямые корреляционные связи средней силы между ИМТ и параметрами, отвечающими за активность симпатического отдела ВНС и адаптационные возможности: АМо ($r = 0,50$; $p = 0,008$); ИВР ($r = 0,50$; $p = 0,008$); ИН ($r = 0,50$; $p = 0,007$); средним АД при поступлении в стационар и Ем ($r = 0,40$; $p = 0,022$); частотой пульса во время регистрации сфигмограммы и ПАПР ($r = 0,64$; $p = 0,0001$); а также обратные корреляционные связи очень высокой силы между ЧСС и некоторыми первичными показателями вегетативной регуляции: М ($r = -0,83$; $p = 0,0001$); Мо ($r = -0,87$; $p = 0,0001$) и Ме ($r = -0,81$; $p = 0,0001$).

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ были обнаружены обратные корреляционные связи средней силы между максимальным средним АД во время пребывания в стационаре и уровнем протеинурии при поступлении и показателями эластичности артерий мышечного типа: СРПВм ($r = -0,53$; $p = 0,01$

и $r = -0,50$; $p = 0,03$ соответственно) и E_m ($r = -0,51$; $p = 0,02$ и $r = -0,50$; $p = 0,04$ соответственно) (рис. 5), а также прямые корреляционные связи высокой и очень высокой силы между уровнем ЧСС во время регистрации сфигмограммы и параметрами variability ритма сердца: A_{Mo} ($r = 0,90$; $p = 0,005$); I_{BP} ($r = 0,78$; $p = 0,04$); PA_{PP} ($r = 0,79$; $p = 0,03$).



а



б

Рисунок 5 – Корреляционная связь в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ между СРПВм и уровнем максимального среднего АД во время пребывания в стационаре (а) и уровнем протеинурии при поступлении (б)

У пациенток с ПЭ были выявлены слабые обратные корреляционные связи между средним АД при поступлении в стационар и первичными показателями вегетативной регуляции: M ($r = -0,37$; $p = 0,03$) и M_o ($r = -0,35$; $p = 0,04$).

У обследованных с ХАГ корреляционных связей между указанными функциональными показателями и клиническими данными выявлено не было.

Установленные корреляционные взаимосвязи подтверждают преобладание в контрольной группе вегетативного равновесия в регуляции сосудистого тонуса, а также свидетельствуют о том, что повышение тонуса симпатической нервной системы напрямую сопряжено с увеличенной жесткостью артерий у беременных с ХАГ независимо от присоединения ПЭ.

4.4. Характеристика экспрессии молекул адгезии лейкоцитами периферической венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Особенности содержания лимфоцитов, экспрессирующих молекулы ранних и поздних этапов адгезии в периферической венозной крови при различных видах гипертензивных расстройств

Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии в периферической венозной крови, определенные при поступлении женщин в стационар, представлены в таблице 18. При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациенток с ХАГ уровень CD11b+ лимфоцитов в периферической крови был достоверно ниже по сравнению с таковым в группе контроля ($p = 0,04$) и в остальных группах с гипертензивными расстройствами ($p = 0,001$ по сравнению с группой с ХАГ и присоединившейся ПЭ и с группой с ПЭ). Содержание CD11b+ лимфоцитов у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$) и в группе с ХАГ ($p = 0,001$) и статистически значимо не различалось с группой с ПЭ, в том числе различной степени тяжести ($p > 0,05$ во всех случаях). Достоверных различий в уровне CD11b+ клеток в популяции лимфоцитов между группой с ПЭ и контрольной выявлено не было ($p > 0,05$).

Уровень CD62L+ лимфоцитов в периферической венозной крови имел достоверные отличия только у беременных с ПЭ: он был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,001$) и чем в остальных группах с гипертензивными расстройствами ($p = 0,04$ в двух случаях). Содержание CD62L+ лимфоцитов не имело зависимости от степени тяжести ПЭ ($p > 0,05$), но данный показатель у пациенток с умеренной ПЭ был достоверно ниже, чем в группах с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$ в двух случаях) и чем в группе контроля ($p = 0,001$).

Таблица 18 – Содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Лимфоциты, % (Me (C ₂₅ –C ₇₅))	
	CD11b+	CD62L+
Контрольная группа n=40	19,00 (14,68-23,33)	54,40 (39,70-61,70)
1-я группа – ХАГ, n=75	16,30 (11,40-18,50) ^x	47,00 (34,00-54,55)
2-я группа - ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	23,90 (21,00-29,70) ^{xxx yyy}	47,50 (37,70-53,10)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	20,50 (16,35-28,00) ^{yyyy}	38,90 (28,10-50,80) ^{xxxx y z}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	20,10 (16,95-23,30) ^{yyy}	36,00 (27,35-44,45) ^{xxxx yyy zzz}
3б группа– тяжелая ПЭ n=37	22,70 (16,08-33,93) ^{yyy}	40,30 (32,33-51,85) ^{xxx}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x - p=0,04; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yyy – p=0,01, yyyy– p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zzz – p=0,01)

Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии в периферической венозной крови, представлены в таблице 19. Анализ полученных результатов показал, что относительное содержание CD49b⁺ клеток в популяции лимфоцитов у пациенток с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ был достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы (p = 0,001 в обоих случаях). Уровень данных клеток в группе с ПЭ был достоверно ниже, чем в группе контроля (p = 0,01) и достоверно выше в сравнении с таковым у женщин с ХАГ (p = 0,02) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ (p = 0,01). Достоверных различий в содержании CD49b⁺ лимфоцитов между обследованными с умеренной и тяжелой ПЭ выявлено не

было ($p > 0,05$); их относительное содержание в венозной крови при умеренной ПЭ было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,01$) и выше по сравнению с группой ХАГ с ПЭ ($p = 0,04$). В группе с тяжелой ПЭ отмечалось достоверное повышение уровня данных клеток в популяции лимфоцитов относительно беременных с ХАГ ($p = 0,02$) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$).

Изучение содержания в периферической венозной крови CD99+ лимфоцитов не выявило статистически значимых изменений между исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 19 – Содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Лимфоциты, % (Me (C ₂₅ -C ₇₅))	
	CD49b+	CD99+
Контрольная группа n=40	47,70 (36,20-50,90)	53,10 (44,10-67,50)
1-я группа – ХАГ, n=75	18,20 (10,40-26,95) ^{xxxx}	55,60 (36,60-69,60)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	20,30 (12,65-37,85) ^{xxxx}	47,30 (36,50-58,00)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	37,40 (10,80-60,30) ^{xxx yy zzz}	51,85 (43,18-64,33)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	35,20 (12,10-60,30) ^{xxx z}	55,50 (41,88-63,78)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	41,35 (10,65-61,00) ^{yy zzz}	50,95 (43,18-65,90)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (xxx – $p=0,01$; xxxx – $p=0,001$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (yy – $p=0,02$), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – $p=0,04$; zzz – $p=0,01$)

Особенности содержания моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних и поздних этапов адгезии в периферической венозной крови при различных видах гипертензивных расстройств

При анализе данных об относительном содержании в венозной крови CD11b⁺ клеток в популяции моноцитов (табл. 20) наиболее выраженные изменения были выявлены у обследованных из группы с ХАГ, в которой данный показатель был достоверно ниже относительно контрольной группы ($p = 0,04$), а также по сравнению с пациентками с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (в том числе и на фоне ХАГ). Так, относительное содержание CD11b⁺ моноцитов у беременных с ХАГ было достоверно ниже, чем в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$) и в группе с ПЭ ($p = 0,02$). Статистически значимых различий в уровне CD11b⁺ моноцитов относительно контрольной группы у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, обнаружено не было ($p > 0,05$ в обоих случаях), также не имелось зависимости исследуемого показателя от степени тяжести ПЭ ($p > 0,05$).

Содержание CD62L⁺ моноцитов было достоверно снижено у пациенток с ранее существовавшей АГ по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,04$). Статистически значимых различий в уровне CD62L⁺ моноцитов относительно контрольной группы у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, обнаружено не было ($p > 0,05$ в обоих случаях). В группе с умеренной ПЭ отмечался достоверно более низкий уровень изучаемых клеток по сравнению с таковым у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$). Статистически значимой зависимости исследуемого показателя от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе относительного содержания моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии в периферической венозной крови (табл. 21), было обнаружено, что уровень CD49b⁺ моноцитов у пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (в том числе и на фоне

ХАГ), был достоверно ниже относительно показателей контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях). Имелась зависимость данного показателя от степени тяжести ПЭ: в группе с тяжелой ПЭ он достоверно повышался относительно группы с умеренной ПЭ ($p = 0,04$). У обследованных с ХАГ относительное содержание CD49b+ моноцитов достоверно не отличалось от показателей группы контроля и групп с другими гипертензивными расстройствами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 20 – Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Моноциты, % (Me (C ₂₅ -C ₇₅))	
	CD11b+	CD62L+
Контрольная группа n=40	82,90 (76,38-89,25)	68,00 (44,00-80,90)
1-я группа – ХАГ, n=75	78,65 (74,10-83,83) ^x	46,20 (30,65-68,35) ^x
2-я группа - ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	82,55 (78,35-90,03) ^{yy}	60,35 (34,28-77,33)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	83,00 (77,50-87,85) ^{yy}	55,50 (42,70-71,80)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	82,00 (78,30-86,95)	54,30 (39,58-67,13) ^{zzz}
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	83,00 (75,03-87,05)	55,50 (45,20-75,10)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой ($x - p=0,04$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ ($yy - p=0,02$; $yyy - p=0,01$), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ ($zzz - p=0,01$)

Содержание CD99+ клеток в популяции моноцитов не имело статистически значимых отклонений у обследованных с различными видами гипертензив-

ных расстройств как по сравнению с контрольной группой, так и между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 21 – Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Моноциты, % (Me (C ₂₅ –C ₇₅))	
	CD49b+	CD99+
Контрольная группа n=40	94,50 (86,88-97,58)	91,30 (83,60-93,90)
1-я группа – ХАГ, n=75	89,40 (60,80-96,70)	86,70 (84,10-93,50)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	81,85 (57,93-93,90) ^{xxx}	87,60 (77,15-92,85)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	88,20 (62,40-97,25) ^x	91,00 (81,80-96,80)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	81,50 (63,20-96,80) ^x	88,80 (81,90-97,35)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	89,30 (56,40-97,40) ^{x c}	91,40 (82,10-95,10)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой ($x - p=0,04$; $xxx - p=0,01$), c - статистически значимая разница значений с умеренной ПЭ ($c - p=0,04$)

**Особенности содержания нейтрофилов,
экспрессирующих молекулы ранних и поздних этапов адгезии
в периферической венозной крови
при различных видах гипертензивных расстройств**

Изучение содержания клеток в популяции нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, выявило значимые изменения в уровнях CD11b+ и CD62L+ нейтрофилов в группах наблюдения (табл. 22). Отно-

сительное содержание CD11b+ нейтрофилов у пациенток всех групп с гипертензивными расстройствами было достоверно выше по сравнению с таковым у группы контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Тогда как уровень CD62L+ нейтрофилов достоверно снижался относительно контрольной группы у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности ($p < 0,05$ в обоих случаях), причем данные изменения были наиболее выражены у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, а исследуемый показатель в этой группе был статистически значимо ниже, чем при ПЭ ($p = 0,04$). Имелась зависимость относительного содержания CD62L+ нейтрофилов от степени тяжести ПЭ. У пациенток с тяжелой ПЭ был выявлен достоверно более низкое содержание изучаемых клеток как по сравнению с женщинами, беременность которых осложнилась умеренной ПЭ ($p = 0,04$), так и относительно группы контроля ($p = 0,01$).

Изменения содержания нейтрофилов в венозной крови, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, были более выражены, чем изменения содержания клеток, экспрессирующих молекулы ранних этапов (табл. 23). Анализ полученных данных показал, что у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ уровень CD49b+ нейтрофилов был достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы, группы с ПЭ и группы с ХАГ ($p = 0,04$ во всех случаях). Выявлена зависимость относительного содержания CD49b+ нейтрофилов от степени тяжести ПЭ, при тяжелой степени уровень изучаемого показателя был достоверно выше, чем при умеренной степени ПЭ ($p = 0,04$).

Относительное содержание CD99+ нейтрофилов у беременных с ранее существовавшей АГ, независимо от присоединения ПЭ, было достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ в обоих случаях), а также относительно группы с ПЭ ($p < 0,05$ в обоих случаях). Выраженность различий по сравнению с группой с ПЭ была наибольшей у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Статистически значимых различий в уровне изучаемых

мого показателя в зависимости от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$ в сравнении между группами с умеренной и тяжелой ПЭ), однако только у пациенток с тяжелой ПЭ уровень CD99+ нейтрофилов было достоверно выше, чем у обследованных контрольной группы ($p = 0,04$).

Таблица 22 – Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Нейтрофилы, % (Me (C ₂₅ -C ₇₅))	
	CD11b+	CD62L+
Контрольная группа n=40	84,10 (72,20-90,60)	70,60 (60,55-81,25)
1-я группа – ХАГ, n=75	89,00 (80,00-93,88) ^x	65,40 (44,10-78,20)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	87,40 (81,20-94,33) ^x	58,40 (38,45-77,00) ^{xx}
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	89,40 (81,50-94,50) ^{xx}	60,35 (47,18-72,10) ^{xxx z}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	91,20 (81,50-95,80) ^{xxx}	64,65 (57,68-75,45)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	87,75 (81,08-90,88)	56,50 (45,98-69,03) ^{xxx c}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x - $p=0,04$; xx – $p=0,02$; xxx – $p=0,01$), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – $p=0,04$), c - статистически значимая разница значений с умеренной ПЭ (c – $p=0,04$)

Проведенный анализ показал, что у беременных с гипертензивными расстройствами для пулов лимфоцитов и моноцитов периферической крови в основном было характерно снижение экспрессии молекул адгезии, которое проявлялось снижением содержания: CD49b+ лимфоцитов – при всех видах гипертензивных расстройств у беременных; CD11b+ лимфоцитов, CD11b+ и CD62L+ мо-

ноцитов – при ХАГ; CD49b+ моноцитов – при ПЭ, независимо от наличия ХАГ; CD62L+ лимфоцитов – при ПЭ. Только у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ отмечалось повышение содержания CD11b+ лимфоцитов. В популяции нейтрофилов отмечалось повышение уровня CD11b+ клеток при всех видах гипертензивных расстройств у беременных и CD99+ клеток в обеих группах с ХАГ, но снижение содержания CD62L+ клеток у женщин с ПЭ.

Таблица 23 – Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии в периферической венозной крови у женщин контрольной группы и при различных видах гипертензивных расстройств

Группы женщин	Нейтрофилы, % (Me (C ₂₅ –C ₇₅))	
	CD49b+	CD99+
Контрольная группа n=40	58,10 (40,60-69,30)	30,40 (15,63-51,70)
1-я группа – ХАГ, n=75	53,90 (40,30-68,53)	53,90 (38,40-74,00) ^{xxxx}
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	63,00 (46,60-76,10) ^{x y}	69,50 (46,10-77,00) ^{xxxx}
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	52,70 (38,60-68,00) ^z	42,10 (27,18-53,80) ^{yyy zzzz}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	46,05 (37,63-55,85) ^{zzz}	30,10 (22,10-59,60) ^{yyy zzzz}
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	56,90 (44,45-74,80) ^c	49,50 (33,70-52,65) ^{x y zzz}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; ууу – p=0,01), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z - p=0,04; zzz – p=0,01; zzzz - p=0,001), c - статистически значимая разница значений с умеренной ПЭ (c – p=0,04)

4.5. Характеристика параметров хемотаксиса лейкоцитов периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Содержание Rantes и экспрессия его рецептора CCR5 лимфоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

При анализе содержания Rantes в сыворотке периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами было выявлено, что достоверное повышение показателя относительно группы контроля отмечалось в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,04$) и с ПЭ ($p = 0,01$) (табл. 24). Уровень Rantes у пациенток с ПЭ, в том числе умеренной, был достоверно выше и в сравнении с таковым у женщин с ХАГ ($p = 0,01$). Зависимости показателя от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 24 – Содержание Rantes в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Rantes (нг/мл) Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	15035,13 (4332,64-31747,08)
1-я группа – ХАГ, n=75	22159,69 (15784,27-25948,49)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	32864,54 (22323,00-42614,85) ^x
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	28889,00 (22323,00-87303,18) ^{xxx yyy}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	47121,28 (22323-103182,86) ^{xxx yy}
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	22323,00 (22323,00-50827,78) ^x

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – $p=0,04$; xxx – $p=0,01$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (yy – $p=0,02$; ууу – $p=0,01$)

Изучение экспрессии рецептора Rantes лимфоцитами показало, что уровень CCR5+ клеток в данной популяции не имел статистически значимых различий между всеми исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 25).
Таблица 25 – Относительное содержание CCR5+ клеток в популяции лимфоцитов у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Лимфоциты, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	22,00 (18,60-35,90)
1-я группа – ХАГ, n=75	19,45 (12,60-51,43)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	20,80 (9,38-33,50)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	27,65 (11,48-41,93)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	24,35 (11,03-36,10)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	32,00 (14,10-54,33)

**Содержание моноцитарного хемотаксического протеина-1
и экспрессия его рецептора CCR2
моноцитами и нейтрофилами у беременных
с гипертензивными расстройствами различного генеза**

Анализ данных о содержании в периферической крови моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) выявил, что у всех женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза уровень данного хемокина в венозной крови был достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы. Так, достоверно выше было его содержание по сравнению с таковым у пациенток без АГ, у женщин с ХАГ ($p = 0,04$), ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,02$)

и с ПЭ ($p = 0,02$) (табл. 26). Зависимости содержания МСР-1 от степени тяжести ПЭ не было выявлено ($p > 0,05$). Статистически значимых различий между группами женщин с различными гипертензивными расстройствами не было обнаружено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 26 – Содержание моноцитарного хемотаксического протеина-1 в сыворотке периферической крови женщин контрольной группы и у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	МСР-1 (пкг/мл) Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	108,7 (59,86-186,03)
1-я группа – ХАГ, n=75	183,15 (113,15-340,1) ^x
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	218,65 (127,73-385,25) ^{xx}
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	193,05 (122,35-258,25) ^{xx}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	193,05 (122,35-245,98) ^x
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	196,78 (124,28-261,11) ^{xx}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой ($x - p=0,04$; $xx - p=0,02$)

Изучение относительного содержания ССР2+ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов выявило значимые различия между исследуемыми группами только в популяции моноцитов (табл. 27). Уровень ССР2+ клеток в популяции моноцитов у пациенток с ХАГ был достоверно ниже по сравнению с таковым у обследованных из группы с ХАГ и присоединившейся ПЭ, и с ПЭ ($p = 0,04$ в обоих случаях), в том числе с тяжелой и умеренной ($p = 0,02$ в обоих случаях), но не имело статистически значимых различий с контрольной группой ($p > 0,05$). Уровень исследуемых клеток в других группах пациенток с гипертен-

зивными расстройствами также не имел достоверных различий по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Относительное содержание CCR2+ клеток в популяции нейтрофилов не имело статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 27 – Относительное содержание CCR2+ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов у женщин контрольной группы и у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Нейтрофилы, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	79,10 (66,18-85,93)	19,90 (12,30-32,85)
1-я группа – ХАГ, n=75	75,60 (58,95-85,43)	27,00 (13,40-48,60)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	81,95 (70,83-87,58) ^y	20,55 (13,30-34,88)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	82,60 (74,20-90,00) ^{yy}	27,85 (16,28-54,80)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	86,15 (76,15-93,00) ^{yy}	28,15 (16,88-48,55)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	83,60 (75,43-90,53) ^{yy}	27,85 (16,75-57,08)

Примечание: у - статистически значимая разница значений с ХАГ ($y - p=0,04$; $yy - p=0,02$)

Содержание Fractalkine и экспрессия его рецептора CX3CR1 лейкоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Данные об относительном содержании Fractalkine в сыворотке периферической крови у обследованных контрольной группы и женщин с гипертензивными расстройствами при беременности отражены в таблице 28. Для всех групп пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза при беремен-

ности было характерно повышение уровня Fractalkine в периферической венозной крови относительно контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях). У беременных с ПЭ данный показатель был достоверно выше также по сравнению с таковым у пациенток с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,04$). Статистически значимых изменений относительного содержания Fractalkine в сыворотке периферической крови в зависимости от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$); у пациенток с тяжелой ПЭ уровень исследуемого хемокина был достоверно выше, чем у женщин с ХАГ независимо от присоединения ПЭ ($p = 0,04$ в обоих случаях).

Таблица 28 – Содержание Fractalkine в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Fractalkine (нг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа n=40	0,43 (0,28-0,52)
1-я группа – ХАГ, n=75	0,56 ^x (0,39-0,81)
2-я группа –ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	0,64 ^{xxx} (0,47-0,76)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	0,75 ^{xxxx y z} (0,67-0,80)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	0,74 ^{xxxx} (0,61-0,81)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	0,75 ^{xxxx y z} (0,72-0,80)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – $p=0,04$; xxx – $p=0,01$; xxxx – $p=0,001$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – $p=0,04$), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z - $p=0,04$)

Относительное содержание в периферической венозной крови клеток, экспрессирующих CX3CR1, в популяциях моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у женщин контрольной группы и у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности представлены в таблице 29. Изменения экспрессии CX3CR1 носили особый характер в пулах моноцитов и нейтрофилов, тогда как в популяции лимфоцитов статистически значимых изменений между всеми группами пациенток с гипертензивными расстройствами и группой контроля выявлено не было, как и в сравнении групп между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Содержание CX3CR1+ клеток в популяции моноцитов венозной крови у пациенток с ХАГ было достоверно ниже, чем у женщин группы контроля ($p = 0,04$) и у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности ($p = 0,04$ по сравнению с группой с ХАГ и присоединившейся ПЭ; $p = 0,01$ по сравнению с группой с ПЭ). В зависимости от степени тяжести ПЭ были выявлены статистически значимые изменения уровня CX3CR1+ клеток в популяции моноцитов: при тяжелой степени ПЭ показатель был достоверно выше по сравнению с таковым в группе с умеренной ПЭ ($p = 0,02$) и значимо выше, чем у пациенток с ХАГ ($p = 0,01$). В группе с умеренной ПЭ уровень CX3CR1+ клеток в популяции моноцитов был также достоверно выше относительно женщин с ХАГ, но изменения были не столь выражены ($p = 0,04$).

Обращало на себя внимание достоверно более низкое содержание CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза относительно контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях). При анализе показателей внутри этих групп выявлено, что у женщин с ХАГ содержание CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов было достоверно ниже, чем у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,02$) и пациенток с ПЭ тяжелой степени ($p = 0,01$). Относительное содержание CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов достоверно менялось в зависимости от степени тяжести ПЭ. Так, изучаемый показатель у пациенток с ПЭ средней тяжести был достоверно ниже, чем у беременных с тяжелой ПЭ ($p = 0,01$). Также в данной группе уровень CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов статистически значимо снижался относительно группы с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$). Снижение данного показателя в группе с умеренной ПЭ было более

значимо по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$) и чем у женщин с тяжелой ПЭ ($p = 0,04$).

Таблица 29 – Относительное содержание CX3CR1+ клеток в популяциях лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Лимфоциты, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Моноциты, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Нейтрофилы, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	8,30 (4,55-14,00)	69,10 (35,20-85,65)	53,25 (43,80-69,90)
1-я группа – ХАГ, n=75	7,70 (4,13-12,08)	32,30 (18,95-49,05) ^x	21,75 (14,28-32,73) ^{xxxx}
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	8,60 (5,78-12,70)	54,05 (31,00-74,40) ^y	36,15 (24,75-53,93) ^{xxx yy}
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	7,80 (3,80-11,30)	59,60 (36,65-78,8) ^{yyy}	27,40 (21,40-39,50) ^{xxxx}
3а группа – умеренная ПЭ n=35	5,90 (3,55-10,35)	46,80 (27,60-62,80) ^y	23,80 (17,75-33,35) ^{xxxx zzz}
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	8,85 (6,70-11,48)	70,80 (52,70-85,80) ^{yyyy cc}	37,10 (27,03-53,35) ^{x yyy ccc}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой ($x - p=0,04$; $xxx - p=0,01$; $xxxx - p=0,001$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ ($y - p=0,04$; $yy - p=0,02$; $yyy - p=0,01$), c - статистически значимая разница значений с умеренной ПЭ ($cc - p=0,02$; $ccc - p=0,01$)

Содержание IL-8 и экспрессия его рецепторов

CXCR1 моноцитами и нейтрофилами

у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Результаты исследования содержания IL-8 в сыворотке периферической крови в группах обследуемых контрольной группы и с гипертензивными расстройствами различного генеза отражены в таблице 30. Достоверное повышение IL-8 относительно группы контроля было отмечено в группах с ПЭ, присоеди-

нившейся к ХАГ ($p = 0,04$), и более выраженное – у пациенток с тяжелой ПЭ ($p = 0,01$). У беременных с ранее существовавшей АГ данный показатель был статистически значимо ниже, чем у обследованных с ПЭ, в том числе с ее тяжелой степенью ($p = 0,04$ в обоих случаях). Зависимости содержания IL-8 от степени тяжести ПЭ выявлено не было ($p > 0,05$ в сравнении между группами с умеренной и тяжелой ПЭ).

Таблица 30 – Содержание IL-8 в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	IL-8 (пкг/мл) Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	13,91 (11,48-26,86)
1-я группа – ХАГ, n=75	13,53 (11,03-21,06)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	19,83 (12,97-28,70) ^x
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	18,72 (15,79-20,75) ^y
3а группа – умеренная ПЭ n=35	17,02 (12,40-20,24)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	19,83 (17,42-22,31) ^{xxx y}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой ($x - p=0,04$; xxx – $p=0,01$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ ($y - p=0,04$)

Изменения относительного содержания CXCR1+ клеток в популяции моноцитов у женщин контрольной группы и у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности представлены в таблице 31 и выражались в достоверном снижении его уровня у пациенток с ХАГ по сравнению с женщинами с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,04$) и с умеренной ПЭ ($p = 0,04$). В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ содержание CXCR1+ клеток в популяции моноцитов было достоверно выше, чем у пациенток с тяжелой ПЭ ($p = 0,04$). Тогда

как статистически значимых изменений в изучаемом показателе во всех группах с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ полученных данных о содержании CXCR1+ клеток в популяции нейтрофилов (табл. 31) не выявил статистически значимых различий как между группой контроля и группами с гипертензивными расстройствами, так и при сравнении групп с гипертензией различного генеза между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 31 – Относительное содержание CXCR1+ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов у женщин контрольной группы и с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Нейтрофилы, % Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа n=40	42,80 (23,00-66,20)	89,10 (76,60-94,70)
1-я группа – ХАГ, n=75	41,50 (22,43-51,25)	89,50 (81,00-95,48)
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=41	58,20 (37,20-72,10) ^y	92,90 (84,30-96,10)
3-я группа – ПЭ n=72, в том числе:	43,40 (25,40-67,10)	90,40 (85,20-94,00)
3а группа – умеренная ПЭ n=35	57,30 (23,00-78,30) ^y	90,60 (83,90-95,50)
3б группа – тяжелая ПЭ n=37	41,80 (26,08-56,13) ^z	89,80 (86,25-93,78)

Примечание: у - статистически значимая разница значений с ХАГ ($y - p=0,04$), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ ($z - p=0,04$)

Анализ показателей хемотаксиса показал, что повышение в периферической крови уровня MCP-1 и Fractalkine было характерным для всех видов гипертензивных расстройств у беременных, RANTES и IL-8 – для ПЭ, в том числе на фоне ХАГ. Во всех группах с гипертензивными расстройствами у беременных снижалось содержание нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine.

Корреляционный анализ параметров адгезии,

хемотаксиса лейкоцитов венозной крови

и показателей эластичных свойств сосудов и клинических данных

Для уточнения возможной роли исследованных показателей адгезии и хемотаксиса лейкоцитов периферической венозной крови пациенток с гипертензивными расстройствами в изменении эластичных свойств сосудов был проведен корреляционный анализ (табл. 32).

Таблица 32 – Корреляционные связи между показателями эластичности сосудов, содержанием молекул адгезии и уровнем хемокинов и их рецепторов у женщин с различными видами гипертензивных расстройств

Иммунологический показатель	Показатель эластичности сосудов	Корреляционная связь	Критерий Фишера
Хроническая артериальная гипертензия			
CD62L+Лф	СРПВм	-0,60	0,024
	Ем	-0,60	0,028
CD62L+Нф	СРПВэ	+0,50	0,043
CD11b+Нф	Ео	-0,70	0,004
CCR5+Лф	См/Сэ	+0,50	0,035
	Еэ	-0,60	0,017
CCR2+ Нф	См/Сэ	+0,50	0,023
CX3CR1+Нф		+0,50	0,027
CXCR1+Нф		+0,60	0,007
сыв. IL-8	СРПВм	+0,60	0,019
Умеренная ПЭ			
CD62L+Нф	СРПВм	+0,90	0,02
	Ем	+0,90	0,03
CD99+Нф	СРПВэ	+0,80	0,048
	Еэ	+0,80	0,046
	Ео	+0,80	0,043
CXCR1+Нф	См/Сэ	-0,60	0,033
сыв. IL-8	СРПВэ	+0,70	0,003
	Еэ	+0,50	0,049
сыв. Rantes	СРПВм	-0,60	0,024
	Ем	-0,70	0,009
ХАГ с присоединившейся ПЭ			
CCR2+ Нф	Ео	+0,60	0,004
CXCR1+Нф		+0,60	0,04
CXCR1+Мо	См/Сэ	-0,50	0,001

Анализ корреляционных связей показал, что в группе с ХАГ между параметрами адгезии лейкоцитов и эластичности сосудистой стенки существовали положительные и отрицательные связи в основном средней силы: между относительным содержанием CD62L+ лимфоцитов и СРПВм и Ем ($r = -0,60$ в обоих случаях); уровнем CD62L+ нейтрофилов и СРПВ по артериям эластического типа ($r = 0,50$); а также связь высокой силы между содержанием CD11b+ нейтрофилов и Ео ($r = -0,70$) (рис. 6). Между параметрами хемотаксиса и эластичности сосудистой стенки имелись следующие связи средней силы: между относительным содержанием CCR5+ лимфоцитов и соотношением См/Сэ ($r = 0,50$) и Еэ ($r = -0,60$); уровнями CCR2+ нейтрофилов, CX3CR1+ нейтрофилов, CXCR1+ нейтрофилов и См/Сэ ($r = 0,50-0,60$), а также сывороточным уровнем IL-8 и СРПВм ($r = 0,60$).

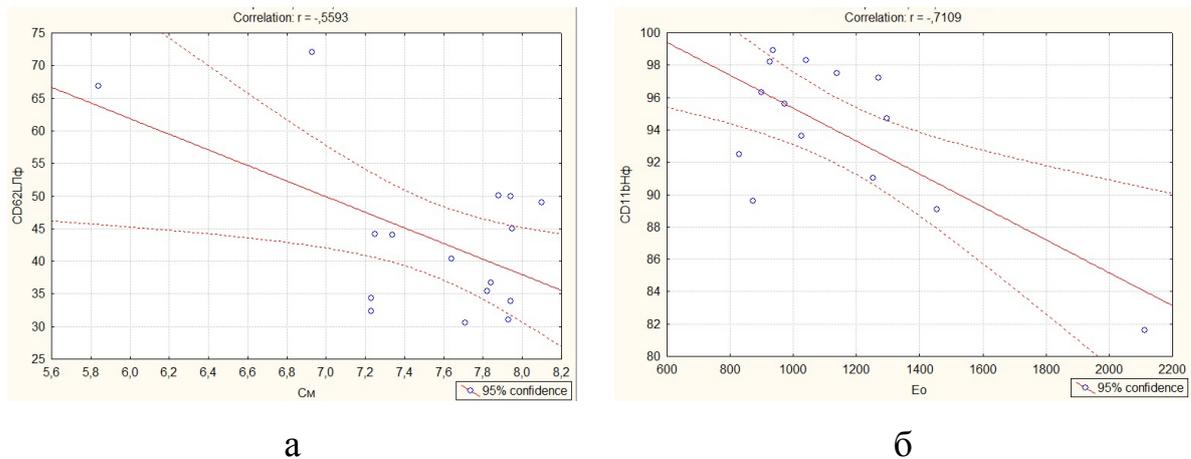


Рисунок 6 – Корреляционная связь в группе с ХАГ между относительным содержанием CD62L+ лимфоцитов и СРПВм (а), и CD11b+ нейтрофилов и интегральным показателем упругости сосудистого русла Ео (б)

У женщин с умеренной ПЭ были выявлены положительные и отрицательные связи различной силы между изучаемыми параметрами. Между показателями адгезии и эластичности сосудистой стенки обнаружены положительные связи высокой и очень высокой силы: уровнем CD62L+ нейтрофилов и СРПВм и

Ем ($r = 0,90$ в обоих случаях); содержанием CD99+ нейтрофилов и СРПВэ, Еэ и Ео ($r = 0,80$ во всех случаях). Между параметрами хемотаксиса и эластичности сосудистой стенки имелись следующие корреляционные связи: отрицательная связь средней силы между уровнем CXCR1+ нейтрофилов и соотношением $C_m/C_э$ ($r = -0,60$); сывороточным уровнем IL-8 и СРПВэ ($r = 0,70$) и Еэ ($r = 0,50$); а также между сывороточным уровнем Rantes и СРПВм и Ем ($r = -0,60-0,70$) (рис. 7).

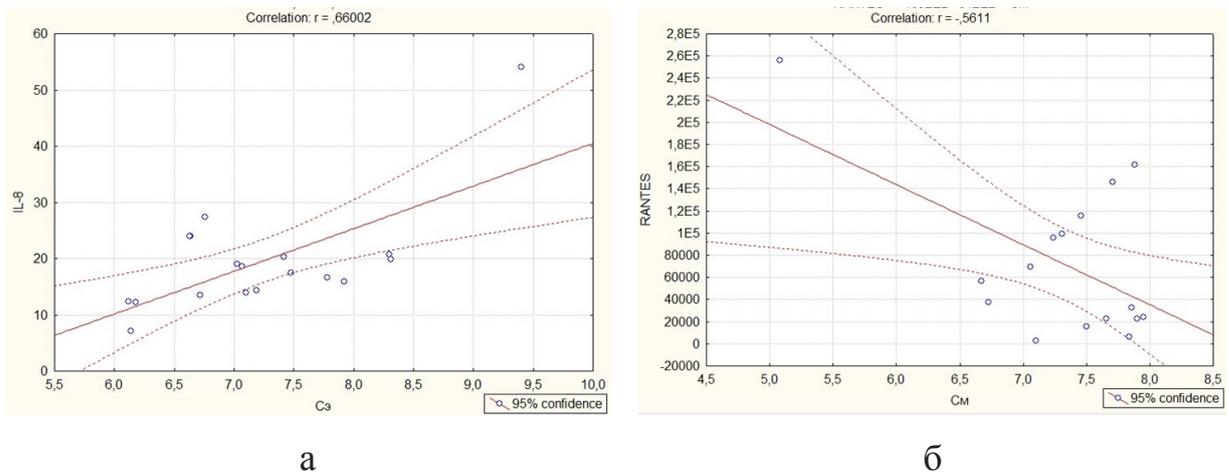


Рисунок 7 – Корреляционная связь в группе с умеренной ПЭ между сывороточными уровнями IL-8 и СРПВэ (а), и Rantes и СРПВм (б)

В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ выявлено несколько положительных и отрицательных связей средней силы: между относительным содержанием CCR2+ и CXCR1+ клеток в популяции нейтрофилов и Ео ($r = 0,60$ в обоих случаях); а также уровнем CXCR1+ клеток в популяции моноцитов и соотношением $C_m/C_э$ ($r = -0,50$).

Уровень АД и суточная протеинурия являются основными клиническими признаками тяжести ПЭ, поэтому с помощью корреляционного анализа были проанализированы взаимосвязи этих показателей с параметрами адгезии и хемотаксиса лейкоцитов в группах женщин с ПЭ.

Проведенный анализ показал, что в общей группе женщин с ПЭ имелась прямая корреляционная связь между уровнем CX3CR1+ нейтрофилов, протеинурией в разовой порции мочи при поступлении ($r = 0,40$, $p = 0,02$) и средним АД в стационаре ($r = 0,40$, $p = 0,016$). Более того, в группе женщин с тяжелой ПЭ взаимосвязь между относительным содержанием CX3CR1+ нейтрофилов и уровнем протеинурии имела более выраженный характер ($r = 0,50$, $p = 0,01$), а диастолическое АД прямо коррелировало с содержанием CD49b+ нейтрофилов ($r = 0,40$, $p = 0,04$) (рис. 8).

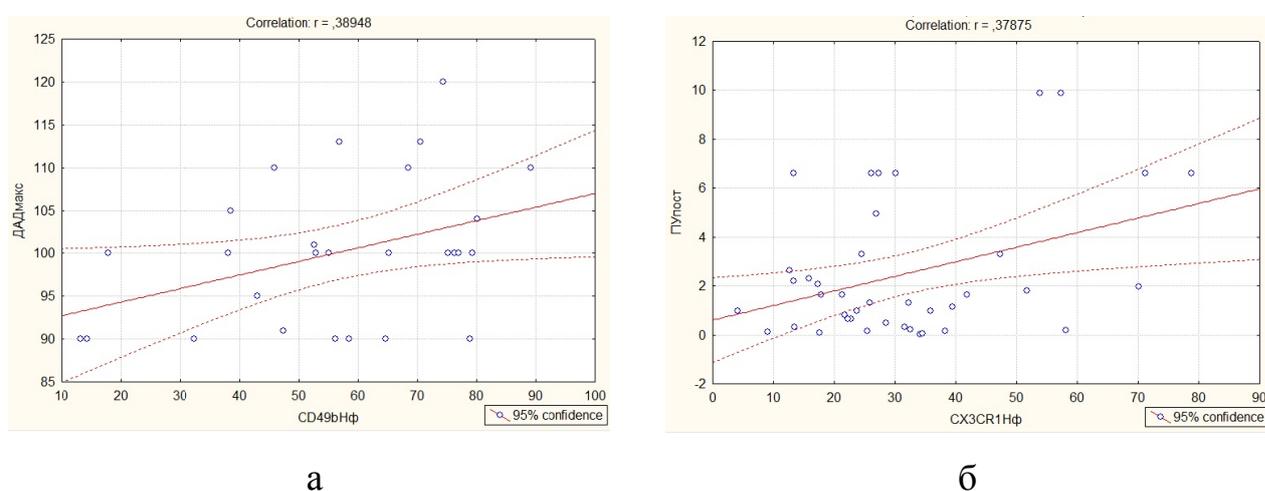
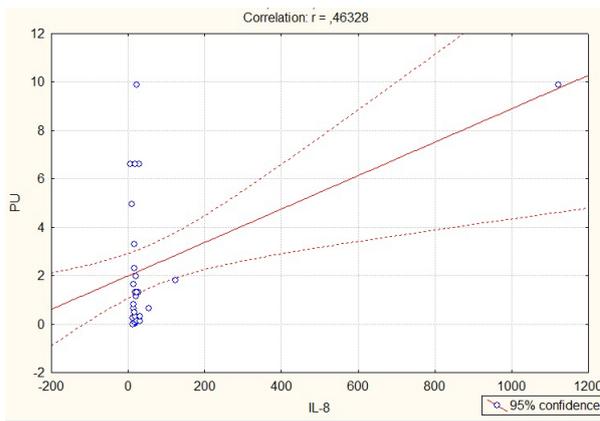
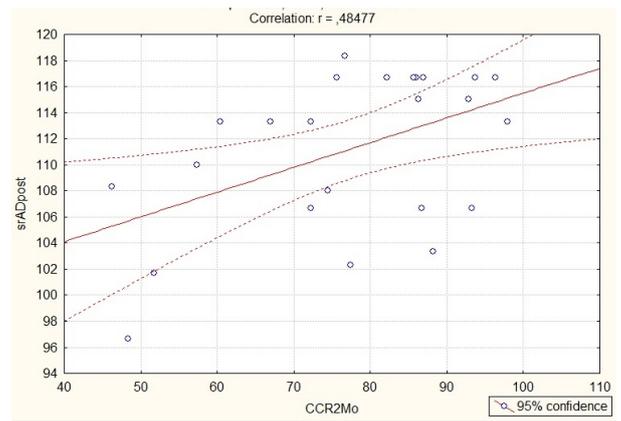


Рисунок 8 – Корреляционная связь между относительным содержанием CD49b+ нейтрофилов в венозной крови и уровнем максимального диастолического артериального давления у беременных женщин с тяжелой преэклампсией (а) и относительным содержанием CX3CR1+ нейтрофилов и уровнем протеинурии в разовой порции мочи при поступлении у беременных с преэклампсией (б)

В группе с умеренной ПЭ были выявлены положительные корреляционные связи средней силы между сывороточным содержанием IL-8 и уровнем протеинурии при поступлении в стационар ($r = 0,50$, $p = 0,006$), а также между относительным содержанием CCR2+ клеток в популяции моноцитов и средним АД при поступлении в стационар ($r = 0,50$, $p = 0,016$) (рис. 9).



а



б

Рисунок 9 – Корреляционная связь между сывороточным уровнем IL-8 в венозной крови и уровнем протеинурии при поступлении в стационар у беременных женщин с умеренной преэклампсией (а) и относительным содержанием CCR2+ моноцитов и уровнем среднего артериального давления при поступлении в стационар у беременных с умеренной преэклампсией (б)

Корреляционных взаимосвязей между остальными изучаемыми параметрами иммунного статуса и клиническими данными в других группах обследованных женщин выявлено не было.

Анализ взаимосвязей показал, что при ХАГ параметры повышенной жесткости сосудов коррелировали: с высоким сывороточным уровнем IL-8; сниженной экспрессией рецепторов хемокинов лимфоцитами и нейтрофилами; сниженной способностью к роллингу лимфоцитами, но повышенной нейтрофилами; на фоне снижения нейтрофилами свойства плотной адгезии к эндотелию. У женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ нарушения структуры сосудистой стенки сочетались с усилением экспрессии рецепторов к хемокинам нейтрофилами и моноцитами. Ухудшение структуры сосудистой стенки у женщин с умеренной ПЭ в наибольшей степени коррелировало с усилением экспрессии ряда молекул адгезии и рецептора к IL-8 нейтрофилами, но с низким сывороточным уровнем IL-8 и RANTES.

Обобщение полученных данных свидетельствует о том, что при всех видах гипертензивных расстройств у беременных развивалась внутрисосудистая вос-

палительная реакция, имеющая как сходные черты, так и индивидуальные особенности, связанные с наличием ХАГ и степенью выраженности ПЭ. Развитие воспалительной реакции сочеталось с усилением продукции хемокинов, максимально выраженном при ПЭ, и в основном со снижением уровня клеток, экспрессирующих молекулы адгезии в различных популяциях лейкоцитов. Изменения структуры стенки сосудов сочетались: со сниженной трансмиграционной активностью лимфоцитов и нейтрофилов при ХАГ; с усилением регуляции хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ; у беременных с умеренной ПЭ – с усилением трансмиграционного потенциала нейтрофилов. Клинические проявления ПЭ в значительной степени коррелировали с параметрами адгезии и хемотаксиса нейтрофилов.

4.6. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности плацент при гипертензивных расстройствах различного генеза

При анализе результатов патоморфологического исследования плацент женщин с ХАГ, с ХАГ и присоединившейся ПЭ и ПЭ разной степени тяжести выявлены следующие особенности структурной перестройки данного провизорного органа. При всех вариантах гипертензивных нарушений у беременных преобладали плаценты округлой и овальной форм. В единичных случаях в каждой из исследуемых групп определялись нарушения имплантации и плацентации в виде плацент неправильной формы (бобовидная, двудолевая, треугольная и окруженная ободком). Аномальная форма плацент наиболее часто по сравнению с группой контроля выявлялась в группе пациенток с умеренной ПЭ (19,5%, $p = 0,04$) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (17,2%, $p = 0,04$).

В плацентах женщин с гипертензивными расстройствами при доминирующем парацентральном и центральном прикреплении пупочного канатика диагностировано и краевое приращение пуповины. Так, при ХАГ выявлено статистически незначимое по сравнению с группой контроля (15,8%) и другими вариантами гипертензивных нарушений краевое приращение пупочного канатика

(29,4%; $p > 0,05$ во всех случаях). С ростом тяжести ПЭ и при ее сочетании с ХАГ было выявлено достоверное по сравнению с группой контроля и с ХАГ увеличение частоты краевого прикрепления пуповины: при тяжелой ПЭ до 32,3% случаев ($p = 0,001$ и $p = 0,04$ соответственно) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ – до 34,5% ($p = 0,001$ в обоих случаях). Следует отметить, что только при тяжелой ПЭ у 32,7% пациенток неправильная форма плацент (треугольная и двудольная) сочеталась с краевым прикреплением пупочного канатика.

У пациенток с различными вариантами гипертензивных расстройств преобладали плаценты с умеренно извитой пуповиной без структурных эквивалентов нарушения пуповинного кровотока в виде ложных узлов пуповины с гиперплазией вартонова студня и извитым ходом сосудов в них, а также в виде варикозного расширения пуповинной вены в витках. В единичных плацентах женщин сравниваемых групп определялись ложные узлы, очаговая гипоплазия вартонова студня и субэпителиальная локализация пуповинной вены с нарушением кровотока. Следует подчеркнуть, что выявленная гипоплазия вартонова студня с преимущественной локализацией в зоне отхождения пупочного канатика более чем в половине случаев (53,2%) определялась в группе плацент от женщин с умеренной ПЭ и была достоверно выше аналогичного показателя как в группе контроля (17,4%), так и при остальных вариантах гипертензивных нарушений ($p = 0,04$ во всех случаях).

В ходе анализа линейных размеров, массы и площади материнской поверхности плацент у женщин с разными гипертензивными нарушениями были выявлены следующие особенности (табл. 33). Органометрические параметры плацент при ХАГ в 59,0% случаев соответствовали сроку гестации, а в 41,0% была диагностирована гипоплазия данного провизорного органа. Дефицит массы плаценты у женщин с ХАГ не превышал 30,0%, т. е. при данном варианте гипертензивных нарушений преобладали легкие формы гипоплазии. Среди гипоплазированных плацент гипоплазия I степени была выявлена в 21,4% случаев, II степени – в 42,9%.

В плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ гипоплазия и снижение площади материнской поверхности диагностировались более чем в половине случаев (58,6%). Причем в отличие от плацент женщин с ХАГ, при данном варианте гипертензивных нарушений преобладали плаценты с гипоплазией III степени (64,7%). В равном числе случаев при ХАГ с присоединившейся ПЭ диагностировалась гипоплазия I и II степени тяжести (17,6%). При умеренной ПЭ снижение органомерических параметров плацент было выявлено в 51,6% случаев. Следует отметить, что при доминирующей частоте гипоплазии плаценты III степени у каждой пятой женщины данной группы (25%) диагностировалась гипоплазия I степени и у 18,7% – дефицит массы плаценты не превышал 30%.

С наибольшей частотой по сравнению с таковой у пациенток с другими вариантами гипертензивных нарушений снижение линейных параметров, массы и площади материнской поверхности плацент определялось у женщин с тяжелой ПЭ (80,6%, $p = 0,001$), причем в 64% случаев диагностировалась гипоплазия III степени, а гипоплазия I и II степени – в 20 и 16% соответственно.

Таким образом, тяжелые формы гипоплазии плаценты достоверно чаще встречались при ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ.

В плацентах женщин с умеренной ПЭ выявлено достоверное по сравнению с группой контроля и с пациентками ХАГ увеличение площади базальной пластинки: 587,5 (465,3–737,4) мкм^2 ($p = 0,03$ в обоих случаях) за счет роста удельной площади цитотрофобласта (22,9%, $p = 0,01$ в обоих случаях), сосудистого компонента (10,15%, $p = 0,01$ в обоих случаях), количества децидуальных клеток (9,00%, $p = 0,01$ в обоих случаях) и фибриноида (8,7%, $p = 0,01$ в обоих случаях). Аналогичная динамика изменений толщины, площади базальной пластинки и ее структурных компонентов определялась в плацентах при ХАГ с присоединением ПЭ и при тяжелой ПЭ, но без статистически значимых отличий в зависимости от степени тяжести ПЭ ($p > 0,05$ во всех случаях). Отличительной особенностью плацент при тяжелой ПЭ явились крупноочаговые некрозы базальной пластинки с повышенным отложением фибрина и фибриноида в ней.

Таблица 33 – Органометрические параметры плацент женщин с различными гипертензивными расстройствами и с физиологическим течением беременности

Группы женщин	Срок родораз- решения, нед. Me (Q _{25%} – Q _{75%})	Масса плацент, гр Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Площадь ма- теринской поверхности, см ² Me (Q _{25%} – Q _{75%})	Линейные параметры, см	Плацентарно- плодовый ко- эффициент Me (Q _{25%} – Q _{75%})
Контрольная группа n=20	39 (39,0- 40,0)	461,5 (432,5- 527,5)	304,0 (259,8- 333,6)	19,7 x 17,3 x 1,9	0,14 (0,13- 0,14)
1-я группа – ХАГ, n=34	38 (37,0- 39,0) ^{xxx}	333,5 (280,0- 391,3) ^{xxxx}	192,2 (173,7- 235,4) ^x	18,4 x 16,2 x 1,8	0,15 (0,14- 0,16)
2-я группа - ХАГ с присоединив- шейся ПЭ, n=35	34 (31,0- 36,2) ^{xxxx} уууу	314,0 (220,0- 399,0) ^{xxxx}	169,0 (153,0- 248,4) ^{xxxx}	16,1 x 13,1 x 1,8x	0,18 (0,15- 0,22)
3-я группа – ПЭ, n=80, в том числе:	34 (32,0- 36,0) ^{xxxx} уууу	270,0 (213,0- 361,0) ^{xxxx уууу}	174,0 (137,8- 235,7) ^{xxxx}	16,6 x 14,0 x 1,8 ^{xxxx}	0,18 (0,15- 0,20)
3а группа – ПЭ средней степени тяжести n=40	35 (33,2- 37,0) ^{xxx} уууу z cccc	312,0 (270,0- 410,0) ^{xxxx}	191,0 (144,0- 249,0) ^{xxxx}	17,0 x 14,5 x 1,9 ^{xxxx}	0,16 (0,15- 0,19)
3б группа – тяже- лая ПЭ, n=40	32,8 (30,1- 34,6) ^{xxxx} уууу z	251,0 (187,5- 322,0) ^{xxxx}	164,5 (134,1- 202,3) ^{xxxx}	15,9 x 13,0 x 1,8 ^{xxxx}	0,18 (0,15- 0,21)

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x - p=0,04; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; ууу – p=0,01, уууу– p=0,001), z - статисти-чески значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zzz – p=0,01), c - ста-тистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (cccc – p=0,001)

В плацентах женщин при беременности, осложненной ПЭ, достоверно чаще (35,9%) по сравнению с группой контроля (5,3%) и пациентками с ХАГ (11,8%, $p = 0,04$ во всех случаях) диагностировалась незавершенная гестационная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий с развитием атероза при тяжелой ПЭ. Спазм и атероз маточно-плацентарных артерий при прогрессировании ПЭ сопровождалась обширными некрозами базальной пластинки с нарушением целостности стенки венозных сосудов и последующим развитием крупноочаговых интрадецидуальных кровоизлияний, клинически манифестирующих срыв компенсации и развитие острой и/или хронической суб- и декомпенсированной ПН (рис. 10 а, б).

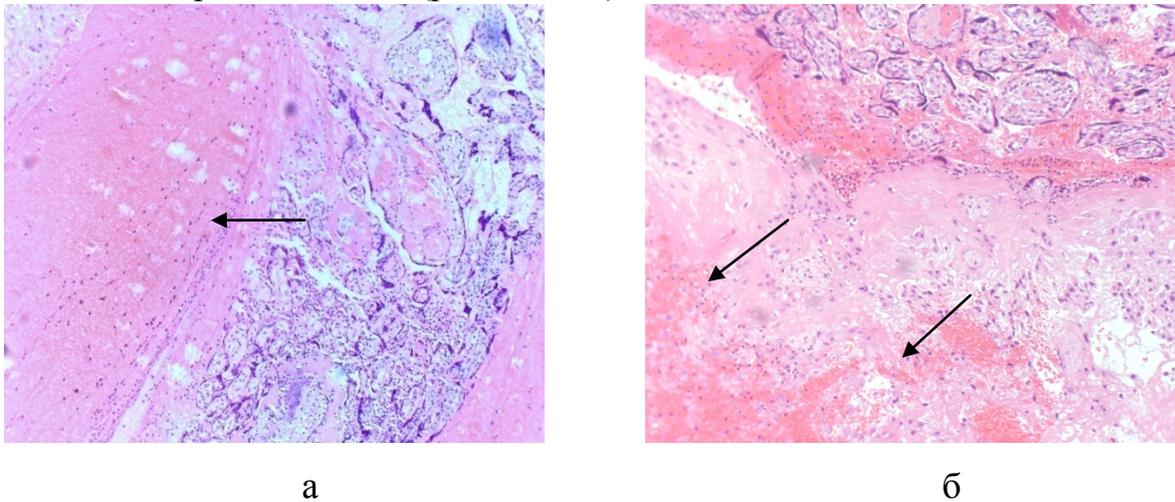


Рисунок 10 – Нарушения маточно-плацентарного кровообращения в плаценте при тяжелой преэклампсии: а - плацента 35 недель гестации. Некроз стенки сосудов, периваскулярные кровоизлияния в базальную пластинку. СМ х 100; б - плацента 33 недель гестации. Крупноочаговые интрадецидуальные кровоизлияния в базальную пластинку и в межворсинчатое пространство суббазальных зон. СМ х 100. Окраска гематоксилином и эозином.

Крупноочаговые некрозы базальной пластинки плацент достоверно чаще по сравнению с группой контроля, группой с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ диагностировались при умеренной (42%) и тяжелой ПЭ (45,2%; $p = 0,001$ во всех случаях). Некрозы базальной пластинки сочетались с интрадецидуальными кровоизлияниями в 35,5% случаев при умеренной и в 32,3% – при тяжелой ПЭ

($p = 0,001$ во всех случаях). В плацентах женщин с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ не было выявлено статистически значимых отличий указанных параметров ($p > 0,05$). Крупноочаговые некрозы и кровоизлияния в базальной пластинке являются предрасполагающими факторами для развития преждевременной отслойки плаценты, которая в три раза чаще, чем в группе контроля, диагностировалась при ПЭ (19,4 против 5,3%; $p = 0,04$). Не выявлено зависимости частоты развития ПОНРП от тяжести ПЭ. Прогностически неблагоприятным в плане развития ПОНРП явилось сочетание ПЭ с ХАГ. Данный вариант гипертензивных расстройств достоверно чаще по сравнению с группой контроля сопровождался развитием ПОНРП (31,03%; $p = 0,02$).

Достоверно чаще, чем в группе контроля, при ПЭ ($p = 0,02$) и ее сочетании с ХАГ ($p = 0,04$) диагностировались хронические нарушения материнского кровообращения в виде геморрагических, ишемических инфарктов, тромбоза краевого синуса и межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон (рис. 11 а, б). Хронические геморрагические инфаркты в котилодонах центральных и парацентральных зон с наибольшей частотой (61,3%; $p = 0,001$ по сравнению с группой контроля) диагностировались в плацентах женщин с ПЭ. Причем высокая, по сравнению с группой контроля и ХАГ, частота данного нарушения материнского кровообращения сохранялась при умеренной (67,4%; $p = 0,001$ в обоих случаях), тяжелой (54,8%; $p = 0,001$ в обоих случаях) ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (58,6%; $p = 0,002$ в обоих случаях), но без статистически значимых различий указанных параметров в зависимости от степени тяжести ПЭ ($p > 0,05$).

Следует подчеркнуть, что при умеренной ПЭ, в отличие от тяжелой ПЭ выявлена явная тенденция к увеличению частоты хронических геморрагических инфарктов плацент (61,4 против 54,8%). Аналогичная закономерность установлена и в отношении ишемических инфарктов, максимальная частота которых диагностирована при умеренной ПЭ (65,4%) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (55,2%). В отношении остальных вариантов хронических нарушений материнского кровообращения, таких как стаз, тромбоз межворсинчатого пространства и

краевого синуса, выявлена тенденция к увеличению их частоты при всех вариантах гипертензивных расстройств, но без достоверных межгрупповых различий.

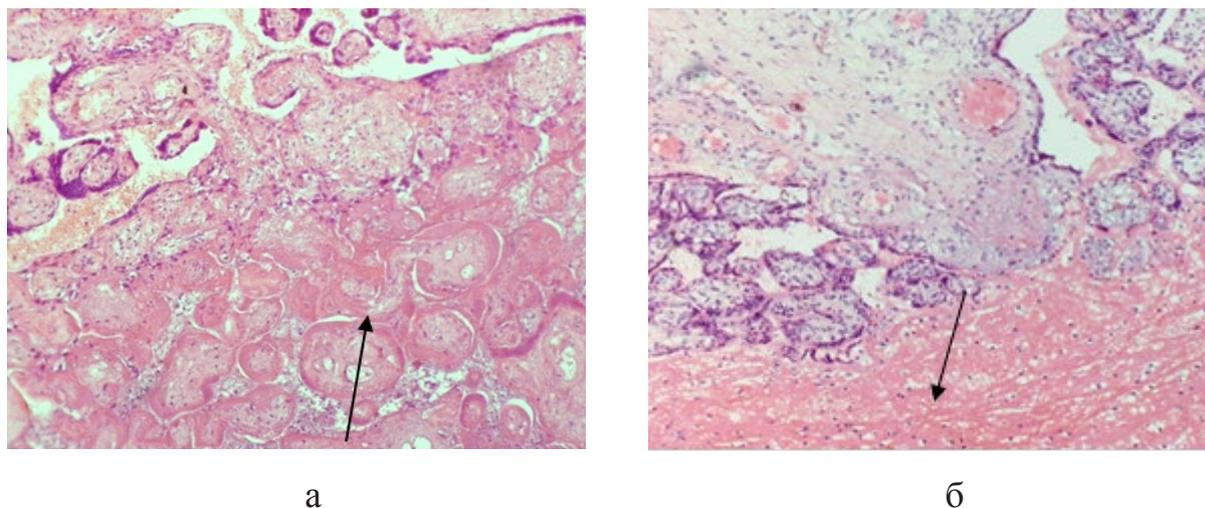


Рисунок 11 – Нарушения маточно-плацентарного кровообращения при ХАГ с присоединившейся ПЭ: а - плацента 34 недель гестации. Хронический геморрагический инфаркт. Окраска гематоксилином и эозином. СМ \times 100; б - плацента 35 недель гестации. Тромбоз межворсинчатого пространства суббазальных зон. Окраска гематоксилином и эозином. СМ \times 100.

Неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий при гипертензивных нарушениях приводит к развитию материнской мальперфузии, основными морфологическими проявлениями которой является снижение удельного объема межворсинчатого пространства (МВП) в сочетании с гипоксическим повреждением эпителиального покрова ворсинчатого хориона и повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин (рис. 12 а). Уменьшение удельного объема МВП до $34,7 \pm 2,5\%$ и увеличение удельной площади отложений материнского фибрина и фибриноида до $1,8 \pm 0,6\%$ при ХАГ не имело достоверных различий по сравнению с группой контроля ($1,3 \pm 0,5$; $p > 0,05$). В плацентах при ХАГ с присоединившейся ПЭ отмечается достоверное по сравнению с группой контроля ($36,4 \pm 2,7\%$; $p = 0,04$) снижение объема МВП до $30,08 \pm 1,5\%$, а при тяжелой ПЭ – до $29,3 \pm 1,6\%$ ($p = 0,04$). Статистически значимых различий данных параметров в зависимости от степени тяжести ПЭ не выявлено ($p > 0,05$). Сближение терминальных и про-

межуточных ворсин в сочетании с повышенным отложением фибрина в зонах гипоксического повреждения синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона завершается формированием афункциональных зон, патогенетическая значимость которых определяется локализацией и размерами (рис. 12 б).

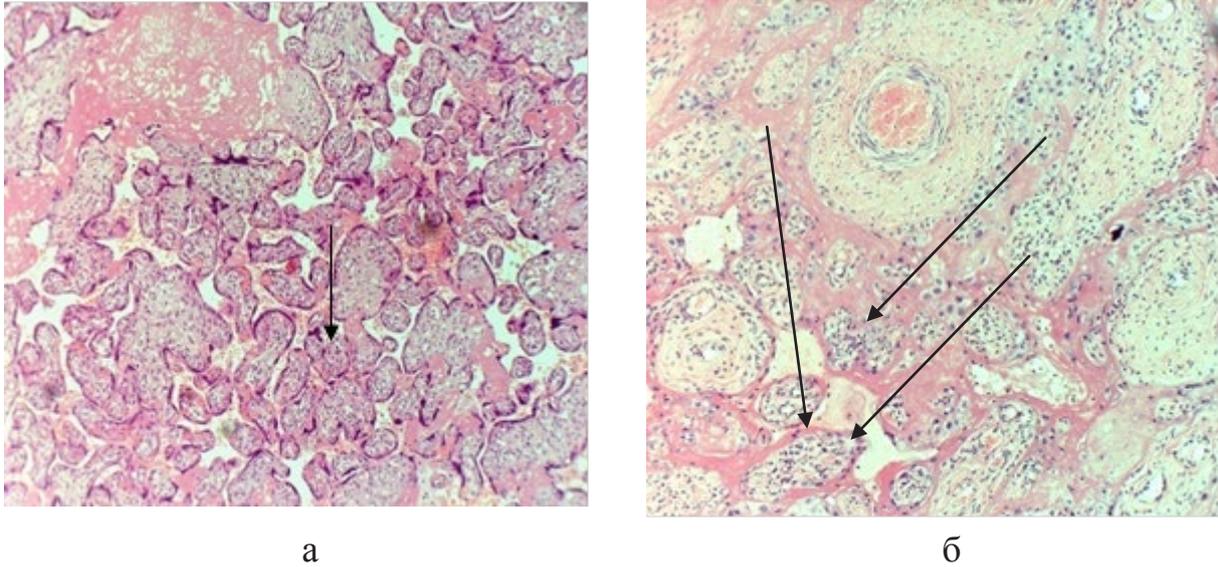


Рисунок 12 – Плацента 32 недель гестации при тяжелой ПЭ. Очаг материнской мальперфузии. Окраска гематоксилином и эозином. СМ \times 100. б - Плацента 33–34 недели гестации при ХАГ. Афункциональные зоны. Окраска гематоксилином и эозином. СМ \times 100.

Так, крупноочаговые афункциональные зоны в центральных и суббазальных отделах плаценты с максимальной площадью (более 20%) определялись при ПЭ. Средняя площадь афункциональных зон при ХАГ с присоединившейся ПЭ составила 14% от общей площади плаценты. В группе женщин с ХАГ, как и в группе контроля, данный показатель не превышал 5–7% ($p = 0,04$ во всех случаях).

Патогенез нарушений материнского и плодового кровообращения в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами тесным образом связан со структурными изменениями в магистральных сосудах стволовых ворсин I, II и III порядков. Так, достоверное по сравнению с группой контроля уменьшение внутреннего диаметра артерий стволовых ворсин второго и третьего порядков

при ПЭ ($0,057 \pm 0,028$ мм) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ ($0,169 \pm 0,019$ мм, $p = 0,04$ в обоих случаях) приводит к снижению притока крови в капиллярное русло ворсинчатого хориона и к ишемии терминальных ворсин. В ответ на ишемию формируется компенсаторная гиперплазия резервных капилляров и дилатация вен стволовых ворсин, подтверждением которой служит увеличение диаметра вен при умеренной ПЭ до $0,162 \pm 0,017$ мм ($p = 0,01$ по сравнению с группой контроля) и до $0,184 \pm 0,012$ мм при ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$ по сравнению с группой контроля).

Гипертрофия стенки и стеноз артерий стволовых ворсин, сочетающиеся с варикозным расширением и деформацией просвета вен, являются проявлением плодовой мальперфузии и свидетельствуют о ХАГ, которая достоверно чаще, по сравнению с группой контроля ($p = 0,01$) и с группой с ПЭ ($p = 0,02$) диагностировалась в плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ. При данном варианте гипертензивных расстройств с максимальной частотой определялся стеноз артерий (62,08%) и дилатация вен (58,62%) стволовых ворсин (рис. 13 а, б).

Не выявлено статистически значимой разницы между частотой данной патологии магистральных сосудов у женщин с ХАГ и при различных степенях тяжести ПЭ ($p > 0,05$ во всех случаях). Следует подчеркнуть, что II и III стадии плацентарной гипертензии в виде дилатационного расширения вен стволовых ворсин с формированием артерио-венозных анастомозов и гиповаскуляризацией терминальных ветвей в сочетании с деформацией пупочного канатика были выявлены в 34% случаев при ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p = 0,04$ в отличие от группы контроля) и в 28,5% случаев при умеренной ПЭ ($p = 0,04$ по сравнению с группой контроля). При сужении и деформации просвета магистральных сосудов стволовых ворсин определялись такие нарушения кровообращения, как венозное полнокровие, внутрисосудистый гемолиз, пристеночный тромбоз ветвей сосудистого русла стволовых ворсин и хориальной пластинки, а также отек вартонова студня и варикозное расширение пуповинной вены (рис. 13 в, г).

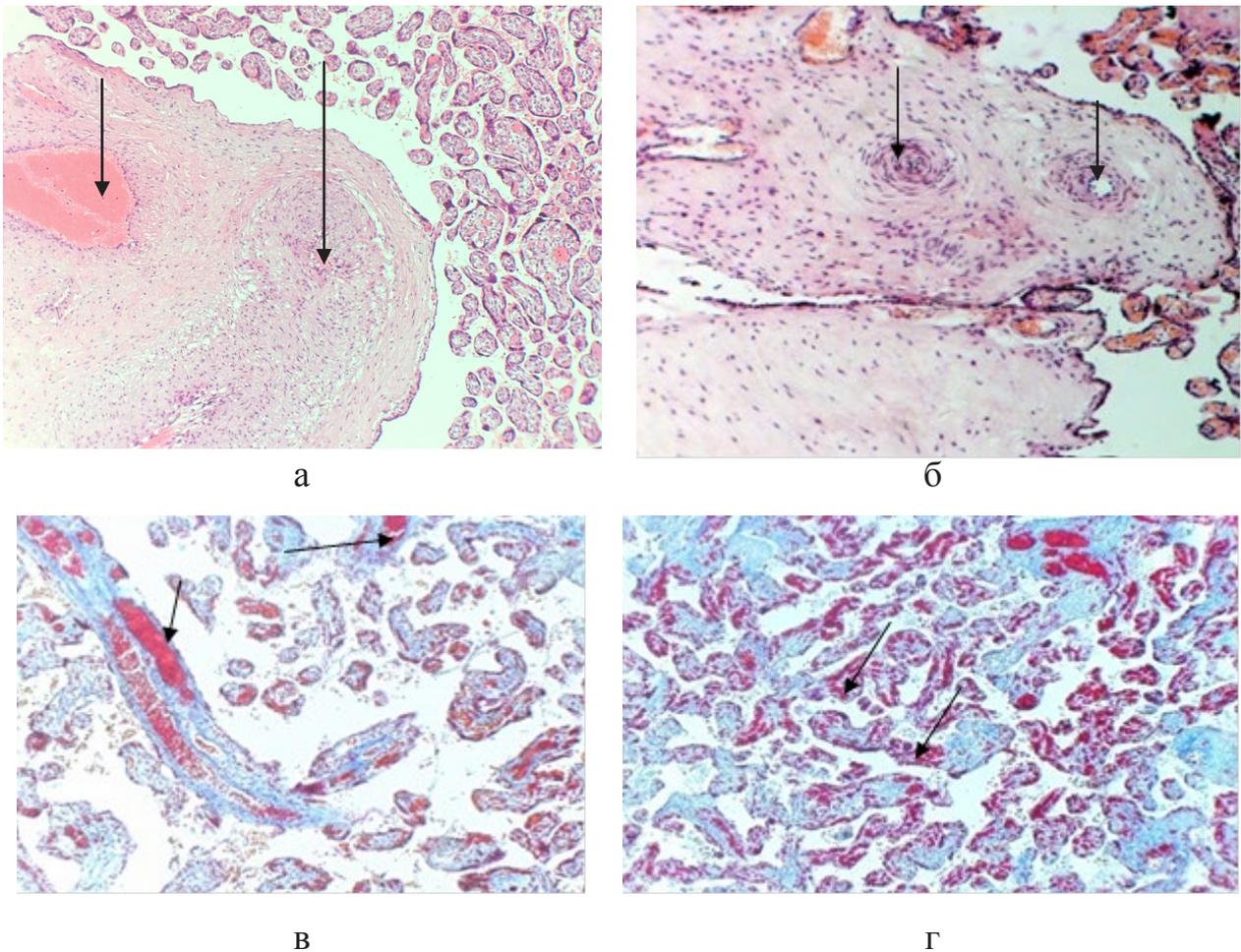


Рисунок 13 – Нарушения плодового кровотока в плаценте при гипертензивных расстройствах: а - плацента 36 недель гестации при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Стеноз артерий, дилатация вен створковых ворсин. $CM \times 100$; б - плацента 34 недель гестации при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Стеноз и облитерация просвета артерий створковых ворсин. $CM \times 100$. Окраска гематоксилином и эозином. в - плацента 35 недель гестации при тяжелой ПЭ: тромбоз сосудов створковых ворсин; г - тромбоз сосудов промежуточных и терминальных ворсин. Окраска на фибрин по методу ОКГ. $CM \times 100$

Нарушения материнского и плодового кровотока при гипертензивных расстройствах сочетались с воспалением в плодных оболочках (базальный и париетальный децидуит) и элементах ворсинчатого дерева (пролиферативный виллизит). Независимо от варианта гипертензивных нарушений частота базального и париетального децидуита не превышала 18–20%, а виллизита – 6–9%. С воспа-

лением и нарушением второй волны инвазии цитотрофобласта связано развитие в плацентах женщин с ПЭ вторичной гиповаскуляризации промежуточных (61,3%, $p = 0,002$ по сравнению с группой контроля) и терминальных ворсин (54,8%, $p = 0,001$ по сравнению с группой контроля). Поствоспалительная гиповаскуляризация терминальных отделов ворсинчатого хориона с наибольшей частотой определялась при тяжелой ПЭ (61,3%).

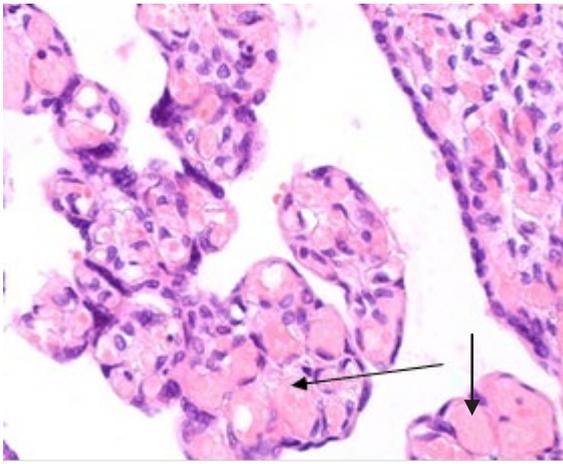
Гиповаскуляризация терминальных отделов ворсинчатого хориона сопровождалась нарушением трофической функции плаценты, развитием хронической внутриутробной гипоксии и привела к ЗРП, которая с наибольшей частотой (42,2%) по сравнению с группой контроля и с группой с ХАГ ($p = 0,001$) была диагностирована у женщин с тяжелой ПЭ. Также достоверно чаще по сравнению с группой контроля и с группой с ХАГ ($p = 0,001$) ЗРП определялась при ХАГ с присоединившейся ПЭ (31,8%) и при ПЭ средней тяжести (29,9%). Статистически значимых различий данного показателя в зависимости от степени тяжести ПЭ не установлено.

Патоморфологические изменения в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами инициировали развитие процессов адаптации и компенсации, выраженность которых в плацентах женщин сравниваемых групп отличалась вариабельностью. Такие компенсаторные реакции, как гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин, а также гиперплазия синцитиокапиллярных мембран (рис. 14 а, б) достоверно чаще по сравнению с группой контроля определялись в плацентах при ХАГ (32,4%, $p = 0,04$) и умеренной ПЭ (35,4%, $p = 0,04$). Так, гиперплазия капилляров терминальных ворсин с максимальной частотой (41,9%) выявлялась при умеренной ПЭ, что было достоверно выше аналогичного параметра как в группе контроля ($p = 0,04$), так и при ХАГ ($p = 0,04$). Гиперплазия синцитиокапиллярных мембран при ХАГ диагностировалась в 33,2% ($p = 0,02$ по сравнению с группой контроля) и в 26,7% случаев при ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p = 0,02$ в отличие от группы контроля). При

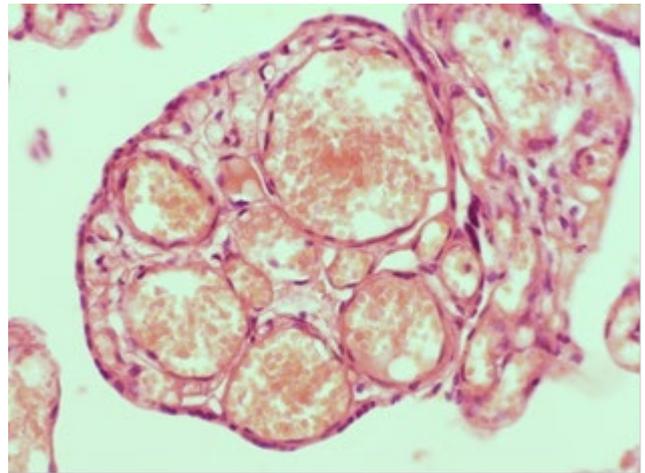
тяжелой ПЭ (9,7%, $p = 0,01$ во всех случаях) и при ХАГ с присоединением ПЭ (17,2%, $p = 0,04$ во всех случаях) имело место достоверное по сравнению с контрольной группой, группой с ХАГ и умеренной ПЭ снижение гиперплазии капилляров терминальных ворсин.

При тяжелой ПЭ крайне слабо была представлена компенсация трофической функции плаценты. Так, гиперплазия терминальных ворсин отмечена лишь в 16,3% случаев ($p = 0,04$ по сравнению с группой контроля), а синцитиокапиллярных мембран – в 9,7% ($p = 0,02$ в отличие от группы контроля). Причем в основной массе плацент дифференцировка данных структур была не завершена. С максимальной частотой (58,1%) гиперплазия синцитиальных почек была диагностирована в плацентах при ПЭ (рис. 14 в) с явной тенденцией к снижению до 44,1% при ХАГ и до 35,5% – при ХАГ с присоединением ПЭ. Адаптационные процессы в плаценте в виде полнокровия промежуточных и терминальных ворсин определялись без статистически значимой разницы при всех вариантах гипертензивных нарушений с максимальной частотой до 72,4% при ХАГ с присоединением ПЭ. Одной из основных причин недоразвития компенсаторных процессов в плаценте при ПЭ и ХАГ с присоединением ПЭ являются гипоплазия терминальных отделов ворсинчатого хориона, поствоспалительная гиповаскуляризация ворсин и нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента в них (рис. 14 г).

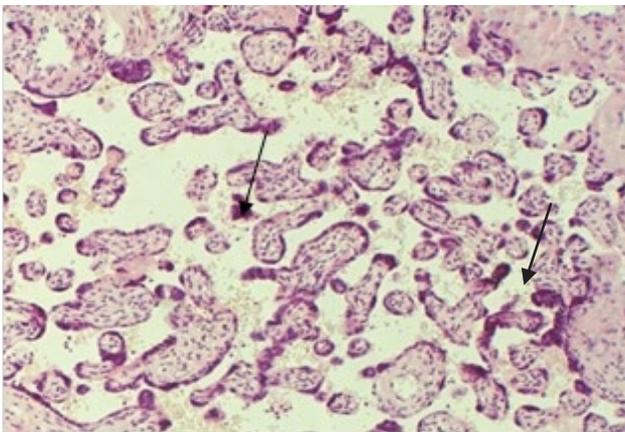
При сопоставлении патоморфологических изменений со степенью выраженности процессов компенсации и адаптации в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами диагностирована острая и хроническая ПН. Основным патоморфологическим субстратом ПН явились острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения.



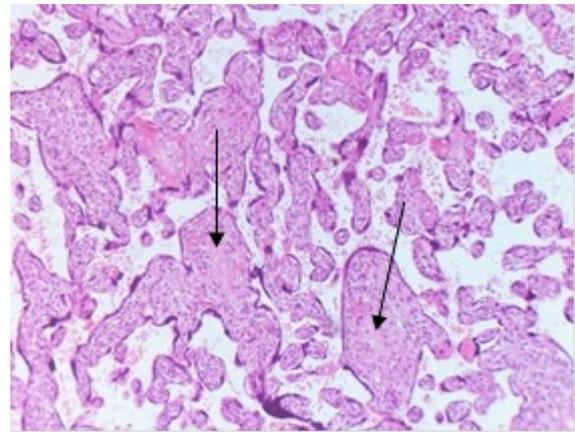
а



б



в



г

Рисунок 14 – Компенсаторные процессы в плаценте при гипертензивных нарушениях: а, б - плацента 37 недель гестации при умеренной ПЭ. Гиперплазия и полнокровие капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран. СМ \times 400 (а), 600 (б); в - плацента 34 недель гестации при тяжелой ПЭ. Гиперплазия синцитиальных почек. СМ \times 150; г - плацента 37 недель гестации при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Гиповаскуляризация и очаговый фиброз стромы промежуточных и терминальных ворсин. СМ \times 200. Окраска гематоксилином и эозином

Острая ПН определялась в единичных случаях при всех вариантах гипертензивных нарушений, но достоверно чаще – при тяжелой ПЭ (11,7%, $p = 0,04$ по сравнению с остальными группами). Структурную основу острой ПН при ги-

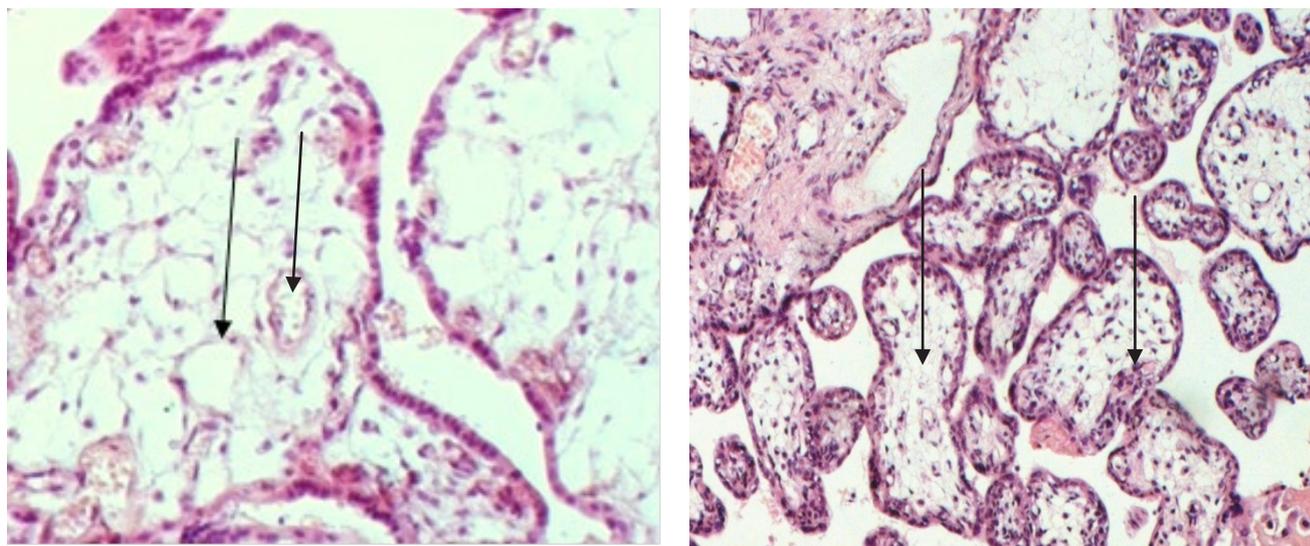
пертензивных расстройствах составила крупноочаговая краевая ПОНРП, развившаяся на фоне нарушения венозного оттока и тромбоза краевого синуса с формированием ретроплацентарной и/или субамниальной гематом. В группе плацент у пациенток с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ помимо ретроплацентарных гематом в ряде плацент определялись расслаивающиеся интрадецидуальные кровоизлияния на фоне полнокровия межворсинчатого пространства суббазальных зон с начальными признаками тромбоза в краевых отделах гематомы. Достоверно чаще при тяжелой ПЭ ($p = 0,02$ по сравнению с остальными группами) определялась преждевременная отслойка центральных отделов плаценты. Развитие отслойки при данной топографической локализации патогенетически связано с децидуальной артериопатией, которая характеризуется фибриноидным некрозом, атерозом и тромбозом спиральных артерий с развитием крупноочаговых кровоизлияний в строму базальной пластинки и в межворсинчатое пространство суббазальных зон.

Все варианты гипертензивных расстройств осложнились развитием хронической ПН, которая достоверно чаще диагностировалась при тяжелой ПЭ (83,6%) по сравнению с группами женщин с ХАГ – 34,5% ($p = 0,001$); умеренной ПЭ – 73,12% ($p = 0,04$) и ХАГ с присоединившейся ПЭ – 72,1% ($p = 0,02$). Характерным патоморфологическим признаком ХПН при всех вариантах гипертензивных нарушений у женщин исследуемых групп явились такие патоморфологические изменения, как уменьшение объема межворсинчатого пространства, повышенное отложение фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин, групповые скопления склерозированных ворсин, окруженных фибрином и фибриноидом с пролиферацией клеток незрелого вневорсинчатого цитотрофобласта. При тяжелой и умеренной ПЭ указанные выше нарушения материнского кровотока сочетались с признаками децидуальной артериопатии, клинически манифестирующей проявления суб- и декомпенсированной ПН.

Патогенетически значимую роль в нарушении трофической функции плаценты при хронической ПН сыграли дефекты созревания ворсинчатого хориона, которые достоверно чаще диагностировались в плацентах при ХАГ с присоединением ПЭ (37,4%, $p = 0,04$ по сравнению с остальными группами) и при ПЭ (47,8%, $p = 0,04$ по сравнению с остальными группами). Структура ворсинчатого хориона в плацентах при ХАГ и при умеренной ПЭ более чем в половине случаев (63,6 и 59,8%, соответственно) соответствовала сроку гестации. Суммарно при всех вариантах гипертензивных расстройств диагностировались диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона (43,0%), вариант промежуточных незрелых ворсин (26,7%) и промежуточных зрелых ворсин (37,5%). Типичным было синхронное нарушение развития соединительнотканного и капиллярного компонентов стромы ворсинчатого хориона. При варианте незрелых промежуточных ворсин определялась сохранность стромальных каналов и клеток Кащенко – Гофбауэра с центральным расположением узких капилляров (рис. 15 а). Диссоциированный вариант нарушения созревания ворсинчатого хориона характеризовался неравномерным созреванием ворсин в пределах как одного, так и разных котиледонов (рис. 15 б). При варианте промежуточных зрелых ворсин преобладали ворсины с плотной стромой из зрелых фибробластов и коллагеновых волокон.

Фетоплацентарная форма хронической ПН, достоверно чаще диагностированная при ПЭ, при ХАГ и присоединившейся ПЭ, характеризовалась сочетанием патоморфологических изменений в сосудах пуповины с облитерационной ангиопатией стволовых ворсин. Базовым признаком фетоплацентарной дисфункции и проявлением плодовой мальперфузии явилось сужение просвета и гипертрофия меди артерий и артериол опорных ворсин. Сужение просвета артерий стволовых ворсин сочеталось с выраженной эктазией вен и тромбозом соответствующих венул капиллярной сети ворсин. В отдельных опорных ворсинах II и III порядка облитерационная ангиопатия артерий сочеталась с полным замуровыванием промежуточных и терминальных ворсин в фибриноид с пролифера-

цией клеток цитотрофобласта. Не выявлено статистически значимых различий по частоте данной формы ПН в зависимости от тяжести ПЭ.



а

б

Рисунок 15 – Нарушения созревания ворсинчатого хориона при гипертензивных расстройствах у беременных женщин: а - плацента 30 недель гестации при тяжелой ПЭ. Вариант промежуточных незрелых ворсин, расширенные стромальные каналы с клетками Кащенко – Гофбауэра. СМ \times 400; б - плацента 35 недель гестации. Диссоциированное нарушение созревания ворсинчатого хориона, нарушение формирования сосудисто-стромального компонента стволых и промежуточных ворсин. СМ \times 300. Окраска гематоксилином и эозином

С учетом оценки компенсаторных процессов в плацентах при гипертензивных нарушениях диагностированы следующие стадии ПН. Компенсированная ПН достоверно чаще определялась при ХАГ (32,4%, $p = 0,04$ по сравнению с остальными группами). Субкомпенсированная ПН в 63,3% случаев диагностировалась при ХАГ с присоединившейся ПЭ против 37,7% в группе с ХАГ ($p = 0,004$) и в 78,5% – при тяжелой ПЭ ($p = 0,04$ по сравнению с ХАГ). Хроническая декомпенсированная ПН при тяжелой ПЭ выявлена в 9,7% плацент, при умеренной – в 2,3% и при ХАГ с присоединившейся ПЭ – в 2,6% случаев.

По современным представлениям, одной из основных причин нарушений кровотока в межворсинчатом пространстве при гипертензивных расстройствах

у беременных является сочетание облитерационной патологии спиральных артерий и местных сдвигов гемостаза на поверхности ворсинчатого дерева. С целью выявления плацентарных факторов нарушений гемостаза и оценки гемостазиологической функции эпителия ворсинчатого хориона в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами были изучены особенности экспрессии и локализации аннексина V (плацентарного протеинового антикоагулянта) в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого цитотрофобласта (ЦТБ).

В плацентах женщин контрольной группы экспрессия аннексина V выявлена в синцитиотрофобласте (СТБ) стволовых, промежуточных и терминальных ворсин. Наряду с ворсинчатым хорионом ДАВ-позитивные включения аннексина V определялись в цитотрофобласте базальной пластинки. Максимальная экспрессия аннексина V в плацентах женщин контрольной группы констатирована в СТБ терминальных ворсин с индексом экспрессии (ИЭ) – $3,89 \pm 0,17$ у. е. Умеренная экспрессия плацентарного протеинового антикоагулянта (аннексина V) выявлена в цитотрофобласте и строме базальной пластинки, а минимальная – в эпителии стволовых ворсин со средним значением ИЭ – $0,63 \pm 0,23$ у. е. В пределах эпителиального покрова ворсин наиболее плотное расположение ДАВ-позитивных включений отмечено на мембране синцитиотрофобласта промежуточных и терминальных ворсин (табл. 34).

В плацентах женщин с ХАГ, подобно группе контроля, ДАВ-позитивные включения аннексина V определялись в трофобластическом эпителии терминальных ворсин, цитотрофобласте базальной пластинки и практически отсутствовали в цитоплазме СТБ стволовых ворсин. Максимальная экспрессия аннексина V выявлена в СТБ плацент при ХАГ (рис. 16 а) ИЭ составил $4,26 \pm 0,23$ у. е. и был достоверно выше аналогичного показателя как в группе контроля, так и при остальных вариантах гипертензивных нарушений ($p = 0,001$ во всех случаях). Компенсаторное увеличение ИЭ аннексина V при ХАГ сочеталось с низкой частотой нарушений маточно-плацентарного кровообращения в виде инфарктов, стаза, тромбоза межворсинчатого пространства и сосудистого русла ворсинчатого хориона.

Таблица 34 – Индексы экспрессии аннексина V и эритропоэтина в синцитиотрофобласте терминальных ворсин плацент женщин с различными гипертензивными расстройствами и с физиологическим течением беременности

Группы женщин	Индекс экспрессии аннексина V	Индекс экспрессии эритропоэтина
Контрольная группа n=20	3,89±0,17 у.е.	3,37±0,33 у.е
1-я группа – ХАГ n=34	4,26±0,23 у.е. ^{xxxx}	3,84±0,66у.е.
2-я группа – ХАГ с присоединившейся ПЭ n=35	2,38±0,14у.е. ^{xxxx yuyu}	4,12±0,21у.е. ^{xxx yuy}
3-я группа – ПЭ n=80, в том числе:	2,29±0,26 у.е. ^{xxxx yuyu}	4,09±0,38 у.е.
3а группа – ПЭ средней степени тяжести n=40	2,36±0,27 у.е. ^{xxxx yuyu}	5,08±0,13 у.е. ^{xxx yuy zzz ccc}
3б группа – тяжелая ПЭ n =40	2,22±0,27 у.е. ^{xxxx yuyu}	3,09±0,36 у.е. ^{xxx yuy zzz}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (xxx – p=0,002; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (yuy – p=0,002, yuyu– p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (zzz – p=0,002), c - статистически значимая разница значений с тяжелой ПЭ (ccc – p=0,002)

При тяжелой ПЭ выявлено достоверно значимое по сравнению с группой контроля и ХАГ снижение ИЭ плацентарного протеинового антикоагулянтного фактора до 2,22 ± 0,27 у. е. (p = 0,001 в обоих случаях) (рис. 16 б). Достоверных отличий данного показателя в зависимости от степени тяжести ПЭ и от сочетания ХАГ с ПЭ не обнаружено (p > 0,05 во всех случаях). Выявленная динамика аннексина V сопровождалась тромбозом межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон, а также вен базальной пластинки с последующим развитием интрадецидуальных кровоизлияний в плацентах при ХАГ с присоединившейся ПЭ, а также при умеренной и тяжелой ПЭ. Достоверно чаще в плацентах при ПЭ на фоне ХАГ определялся тромбоз краевого синуса (p = 0,02 по сравнению с группой контроля). С данной особенностью экспрессии аннек-

сина V связано доминирование хронических нарушений маточно-плацентарного кровообращения при умеренной ПЭ.

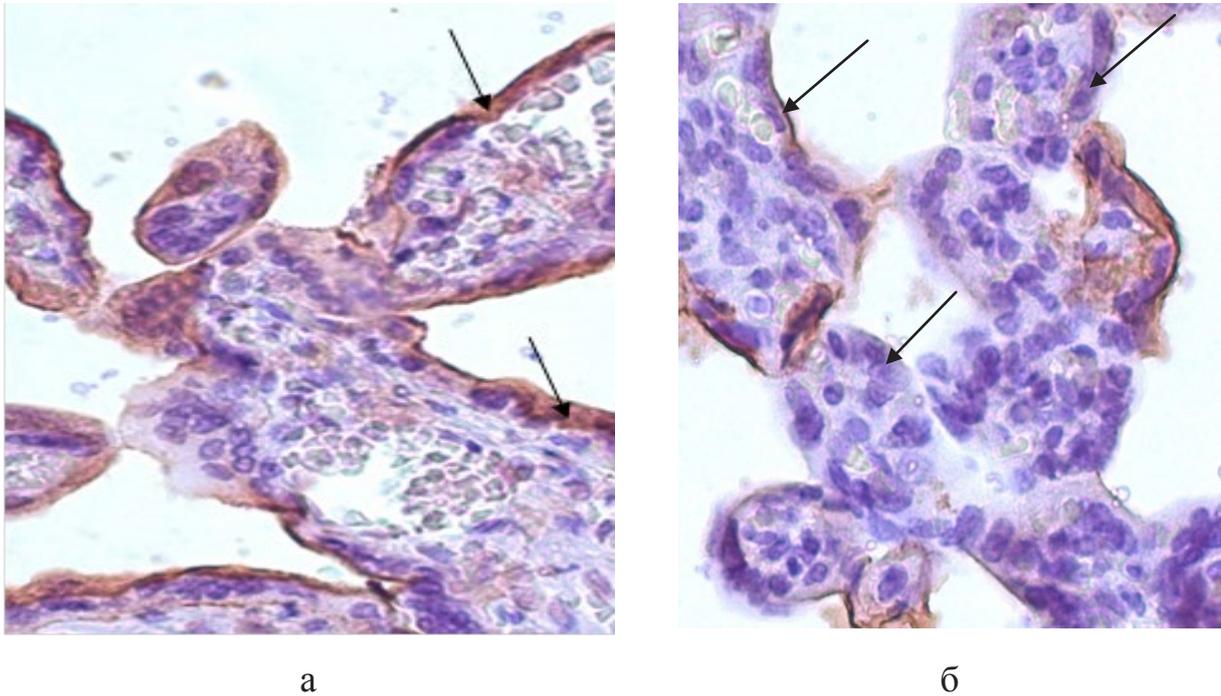


Рисунок 16 – Экспрессия аннексина V в ворсинчатом хорионе плацент при гипертензивных расстройствах у беременных женщин: а - плацента 36 недель гестации при ХАГ. Экспрессия аннексина V в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. СМ \times 400; б - плацента 32 недель гестации при тяжелой ПЭ. Минимальные ДАВ позитивные включения в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. СМ \times 400

В группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ топографическая локализация ДАВ-позитивных включений аннексина V не отличалась от таковой в группе контроля и при ХАГ. В плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ выявлено двукратное по сравнению с группой контроля и плацентами при ХАГ снижение ИЭ аннексина V ($2,38 \pm 0,14$ у. е.; $p = 0,001$). В плацентах с умеренной ПЭ локализация ДАВ-позитивных включений не отличалась от таковой в контрольной группе и в группах с гипертензивными нарушениями, но ИЭ, равный $2,36 \pm 0,27$ у. е., был достоверно ниже аналогичного параметра как в группе контроля, так и при ХАГ ($p = 0,001$ в обоих случаях).

Одним из условий благоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными расстройствами является развитие адаптационных и компенсаторных реакций в плаценте. С целью оценки компенсаторного потенциала плацент у женщин с гипертензивными нарушениями проведено иммуногистохимическое исследование плацентарной экспрессии эритропоэтина (ЭПО) при данном осложнении беременности. Согласно результатам проведенных исследований, DAB-позитивные включения ЭПО определялись в СТБ терминальных, промежуточных и стволовых ворсин, в эндотелии магистральных сосудов, в ЦТБ базальной пластинки и в макрофагах стромы ворсин. В плацентах пациенток контрольной группы DAB-позитивные включения в большем объеме были обнаружены в эпителии терминальных и промежуточных ворсин со средним индексом экспрессии $3,37 \pm 0,33$ у. е. (см. табл. 35). Менее интенсивное окрашивание определялось в СТБ и эндотелии магистральных сосудов стволовых ворсин. При умеренной ПЭ в тканях плаценты была выявлена достоверно более высокая экспрессия ЭПО (ИЭ – $5,08 \pm 0,13$ у. е.) по сравнению с группой контроля (ИЭ – $3,37 \pm 0,33$ у. е.) и группами с другими гипертензивными расстройствами ($p = 0,002$ во всех случаях) (рис. 17 а). При ХАГ с присоединившейся ПЭ ИЭ ЭПО составил $4,12 \pm 0,21$ у. е., что было достоверно выше, чем в группе контроля и в группе сХАГ ($p = 0,002$ в обоих случаях). В плацентах при ХАГ экспрессия ЭПО (ИЭ – $3,84 \pm 0,66$ у. е.) в синцитиотрофобласте терминальных ворсин была выше таковой при тяжелой ПЭ ($3,09 \pm 0,36$ у. е., $p = 0,002$) и достоверно не отличалась от экспрессии ЭПО при ХАГ с присоединением ПЭ ($p = 0,36$). При тяжелой ПЭ экспрессия ЭПО была достоверно ниже аналогичных параметров как в группе контроля, так и при других вариантах гипертензивных расстройств ($p = 0,002$ во всех случаях) (рис. 17 б). Как в группе контроля, так и при гипертензивных расстройствах экспрессия ЭПО в СТБ терминальных ворсин превышала таковую в эпителии и эндотелии магистральных сосудов стволовых ворсин, в ЦТБ базальной пластинки и в макрофагах стромы ворсин.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования показали увеличение экспрессии ЭПО при ХАГ, при ХАГ с присоединившейся ПЭ

и при умеренной ПЭ. При тяжелой ПЭ зарегистрировано достоверное снижение индекса экспрессии ЭПО.

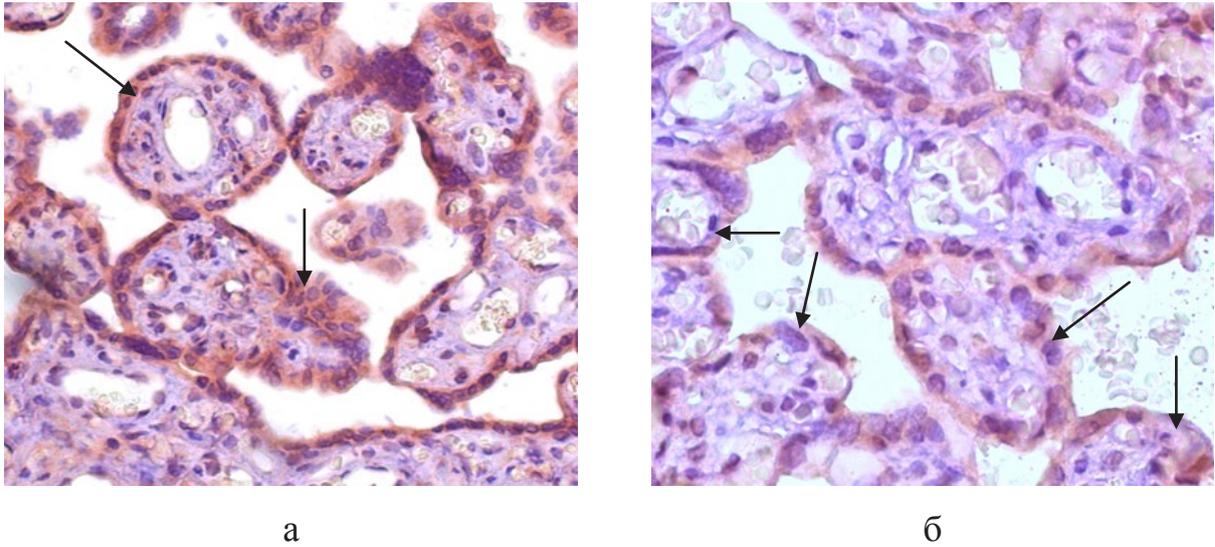


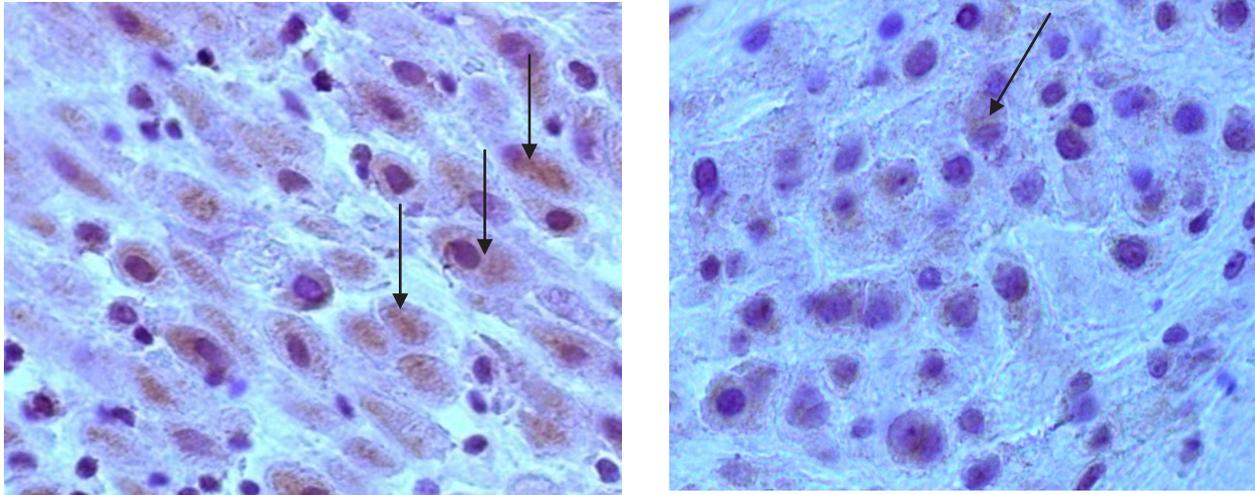
Рисунок 17 – Экспрессия эритропоэтина в структурах ворсинчатого хориона при гипертензивных расстройствах у беременных женщин: а - плацента 35 недель гестации при умеренной ПЭ. Экспрессия эритропоэтина в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. СМ \times 400; б - плацента 33 недели гестации при тяжелой ПЭ. Экспрессия эритропоэтина в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. СМ \times 400

При иммунопероксидазном исследовании выявлены следующие особенности экспрессии белка транскрипции А (TFAM) митохондриальной ДНК в образцах плаценты женщин с умеренной и тяжелой ПЭ.

Так, специфическое DAB-позитивное окрашивание выявлено в цитоплазме клеток ЦТБ базальной пластинки и в периферическом ЦТБ плацент женщин контрольной и исследуемых групп. Минимальные DAB-позитивные включения определялись по ходу базальной мембраны СТБ промежуточных и терминальных ворсин.

В ЦТБ базальной пластинки плацент при умеренной ПЭ, в отличие от группы контроля, выявлено снижение ИЭ от $0,41 \pm 0,21$ до $0,32 \pm 0,02$ у. е. Средние показатели ИЭ TFAM при умеренной ПЭ ($0,41 \pm 0,02$ у. е.) достоверно не отличались от аналогичного параметра в группе контроля ($0,42 \pm 0,03$ у. е.;

$p = 0,05$) (рис. 18 а). Минимальное значение ИЭ TFAM ($0,3 \pm 0,02$ у. е.) выявлено в ЦТБ базальной пластинки плацент при тяжелой ПЭ (рис. 18 б). Данный показатель был достоверно ниже аналогичного параметра как в группе контроля, так и в группе с умеренной ПЭ ($p = 0,002$ в обоих случаях).



а

б

Рисунок 18 – Экспрессия белка (TFAM) активации транскрипции мтДНК в вневорсинчатом цитотрофобласте плаценты: а - плацента 36 недель гестации при умеренной ПЭ. Экспрессия TFAM в цитотрофобласте базальной пластинки. ИЭ = $0,39 \pm 0,02$. СМ \times 400; б - плацента 30 недель гестации при тяжелой ПЭ. Низкая экспрессия TFAM в клетках цитотрофобласта базальной пластинки. ИЭ= $0,31 \pm 0,02$. СМ \times 400.

С учетом выявленной динамики экспрессии белка транскрипции митохондриальной ДНК, установленный ИЭ TFAM при умеренной и тяжелой ПЭ может использоваться в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести данного осложнения беременности.

Таким образом, ведущее место в структуре патоморфологических изменений, развивающихся в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами, занимают острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, из которых материнская мальперфузия, крупноочаговые интрадецидуальные кровоизлияния и ПОНРП (артериальная и венозная) наиболее часто диагностируются при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединив-

шейся ПЭ. Низкая частота нарушений материнского и плодового кровотока при ХАГ связана как с особенностями структурной перестройки спиральных артерий (компенсаторной гипертрофией мышечного слоя), так и с положительным эффектом антигипертензивной терапии. Гемодинамические изменения в плацентах при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ сочетаются с нарушениями имплантации и плацентации в виде аномалий формы, гипоплазии плаценты II–III степени и краевого прикрепления пуповины. Важная роль в предотвращении нарушений материнского и плодового кровообращения при гипертензивных расстройствах у беременных принадлежит антикоагуляционной системе плаценты, в частности антикоагуляционному белку аннексину V, который обеспечивает реологию материнского кровотока в межворсинчатом пространстве. Снижение экспрессии аннексина V в плацентах при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ сопровождается нарушением гемостаза в межворсинчатом пространстве с развитием острых и хронических нарушений плацентарного кровотока. Компенсаторное увеличение ИЭ аннексина V при ХАГ профилактирует нарушение циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве при данном варианте гипертензии. Полученные данные подтверждают регуляторную гемостатическую функцию плаценты при гипертензивных расстройствах во время беременности.

Прогрессирующая гипоксия межворсинчатого пространства, связанная с уменьшением объема маточно-плацентарного кровотока, вызывает локальные повреждения эндотелия сосудов с последующим развитием стеноза артерий, дилатации вен стволых ворсин, хориальной пластинки, пуповины и тромбоза плодовых сосудов системы ворсин. Нарушение пуповинного кровотока при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ наряду с эндотелиальной дисфункцией обусловлены и гипоплазией вартонова студня в зоне прикрепления пуповины, извитостью пупочного канатика и варикозным расширением пуповинной вены в витках.

Финальным аккордом патоморфологических изменений в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами является развитие ПН, степень тяжести

которой определяется выраженностью компенсаторных процессов. Спектр компенсаторных реакций на тканевом уровне и динамика иммуногистохимических маркеров компенсаторных процессов в плаценте (эритропоэтина и белка транскрипции митохондриальной ДНК вневорсинчатого цитотрофобласта) при ХАГ и умеренной ПЭ обеспечили компенсацию патоморфологических изменений в плаценте и соответствие антропометрических параметров новорожденного сроку гестации. Увеличение частоты суб- и декомпенсированных форм хронической ПН при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ связано с недоразвитием и истощением компенсаторного резерва плаценты при острых и хронических расстройствах материнско-плодового кровообращения и при их сочетании с нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона как одного из причинных факторов неполноценной компенсации трофической функции плаценты, клинически манифестирующей в виде ПН и ЗРП.

Глава 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДБОРА СХЕМЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

5.1. Особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и иммунологических показателей в венозной крови при различных схемах антигипертензивной терапии у беременных

В соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г., утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, все обследованные беременные с различными видами гипертензивных расстройств получали антигипертензивную терапию, которая входит в базовую терапию ПЭ. Критерием начала антигипертензивной терапии при гипертензивных расстройствах различного генеза у беременных является уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии – 130–150/80–95 мм рт. ст.

В зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии все обследованные с различными видами гипертензивных расстройств были разделены на подгруппы: получавшие в стационаре однокомпонентную и комбинированную (двух- и трехкомпонентную) терапию.

У 105 (71,4%) пациенток с ХАГ однокомпонентная терапия проводилась препаратом первой линии из группы альфа 2-адреномиметиков (метилдопа); комбинированная схема (у 42 (28,6%) женщин) включала: в 61,9% случаев – сочетание альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов, по 9,5% пришлось на комбинацию альфа2-адреномиметики + бета1-адреноблокаторы и блокаторы каль-

циевых каналов + бета1-адреноблокаторы. Трехкомпонентная схема в группе с ХАГ применялась в 16,7% случаев, в одном случае (2,4%) была назначена комбинация из 4-х лекарственных средств с добавлением ингибиторов АПФ.

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ чаще применялась комбинированная схема антигипертензивной терапии (89 (81,7%) пациенток), у остальных 20 (18,3%) – однокомпонентная терапия: в 70,0% случаев в качестве антигипертензивных средств назначались метилдопа и в 30,0% – блокаторы кальциевых каналов. При двухкомпонентной схеме лечения в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ в 53,9% случаев применялась комбинация альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов; в 24,7% – блокаторов кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторов; в 4,5% – блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ; в 16,9% была назначена трехкомпонентная схема антигипертензивной терапии.

При умеренной ПЭ однокомпонентная терапия назначалась 54 (50,5%) женщинам, при этом 62,9% пациенток получали метилдопу, 37,0% – блокаторы кальциевых каналов. Комбинация препаратов использовалась у 53 (49,5%) беременных с умеренной ПЭ, при этом 73,5% пациенток назначались альфа2-адреномиметики и блокаторы кальциевых каналов; в 13,7% случаев – блокаторы кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторы; в 2,6% – блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ; в 10,3% случаев применялась комбинация из трех препаратов.

Оценка влияния антигипертензивной терапии на исследуемые параметры в динамике у обследованных с ХАГ без присоединившейся ПЭ производилась у пациенток, которые до поступления в стационар не получали антигипертензивную терапию либо потребовали коррекции проводимой ранее антигипертензивной терапии в связи с ее неэффективностью (49 женщин). Оценка эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса, иммунологических показателей венозной крови в динамике лечения проводилась на пятые сутки от начала терапии.

Сравнительный анализ клинической картины у пациенток с однокомпонентной и комбинированной схемами антигипертензивной терапии показал, что большая степень выраженности гипертензивных нарушений и недостижение целевого уровня АД обусловили назначение нескольких антигипертензивных препаратов (глава 3, раздел 3.3).

Среди пациенток с ХАГ, потребовавших назначения комбинированной схемы лечения, среднее АД при поступлении в стационар было достоверно выше, чем у тех, кому был назначен один антигипертензивный препарат – (115,83 (110,0–120,0) и 106,67 (100,0–111,67) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$); как и среднее максимальное АД в первые сутки пребывания в стационаре (120,0 (116,67–123,08) и 106,67 (102,67–113,33) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$).

В группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема терапии из нескольких антигипертензивных препаратов, что было связано с достоверно более высокими цифрами среднего АД при поступлении в стационар относительно тех, у кого применялась однокомпонентная схема лечения (126,67 (116,67–135,0) и 113,33 (115,0–133,30) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$). Среднее максимальное АД в стационаре у пациенток с комбинированной схемой лечения было достоверно выше по сравнению с теми, кому был назначен один антигипертензивный препарат (126,67 (120,0–133,33) и 119,17 (119,0–133,33) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,001$). ПЭ, осложнившая беременность у пациенток с ХАГ, потребовавших назначения комбинированной терапии, в 70,8% случаев имела раннее начало в сроке 31,0 (28,0–34,0) неделя ($p = 0,04$ относительно пациенток, получавших один препарат).

Среди женщин, чья беременность осложнилась умеренной ПЭ, части пациенток потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии в связи с выраженной симптоматикой гипертензивных нарушений. У них было отмечено более раннее развитие АГ (30,0 (29,25–32,0) и 33,0 (30,5–35,0) недели соответственно; $p = 0,001$) и появление протеинурии во время гестации

(32,0 (29,25–33,0) и 34,0 (32,0–36,0) недель соответственно; $p = 0,03$) по сравнению с теми, кому достаточно было приема одного антигипертензивного препарата для достижения целевого уровня АД. В первые сутки пребывания в стационаре среди данной категории пациенток уровень максимального систолического АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии был достоверно выше (155,0 (150,0–160,0) против 150,0 (140,0–155,0) мм рт. ст. соответственно; $p = 0,04$).

Нами была проанализирована зависимость достижения целевого уровня АД при однокомпонентной или комбинированной антигипертензивной терапии от особенностей генотипа пациенток с различными видами гипертензивных расстройств по выявленным негативным локусам. Сравнительный анализ частоты встречаемости генных полиморфизмов в зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии выявил достоверные различия только в группах с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ (табл. 35); среди женщин с умеренной ПЭ статистически значимых различий по данному признаку обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов у женщин с ХАГ сочеталась с присутствием в генотипе пациенток аллеля *AGT 704C* в 75,0% случаев против 35,7% при достижении целевого уровня АД на фоне монотерапии ($p = 0,02$, OR = 5,2 (1,17–28,49)). У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ необходимость применения комбинированной терапии ассоциировалась с генотипом *GNB3 825T/T* в 30,8% случаев, что было достоверно чаще, чем при достижении целевого уровня АД при приеме одного антигипертензивного средства (3,6%, $p = 0,04$, OR = 1,4 (1,12–1,87)). Сочетанное присутствие в генотипе *AGT 704C*, *CYP11B2 (-344)T* и *GNB3 825T/T* было отмечено у 23,1% пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, не достигших уровня целевого АД на фоне монотерапии, что потребовало включения в комбинированную схему лечения гипертензионного синдрома препаратов второй линии.

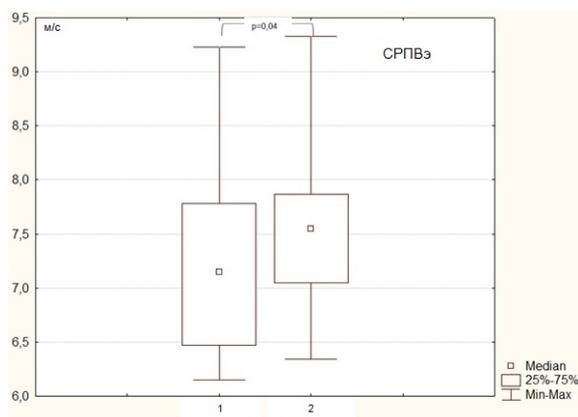
Таблица 35 – Генные и генотипические частоты в генах, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных с хронической артериальной гипертензией и с присоединившейся преэклампсией в зависимости от схемы антигипертензивной терапии

Аллель и генотип	Группы обследованных женщин							
	ХАГ				ХАГ с ПЭ			
	однокомпонентная схема лечения		комбинированная схема лечения		однокомпонентная схема лечения		комбинированная схема лечения	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<i>AGT</i> 704 T	34 (60,71)	56	13 (54,17)	24	7 (43,75)	16	19 (35,19)	54
<i>AGT</i> 704C	22 (39,29)	56	11 (45,83)	24	9 (56,25)	16	35 (64,81)	54
<i>AGT</i> 704T/T	12 (42,86)	28	2 (16,67)	12	2 (25,0)	8	2 (7,41)	27
<i>AGT</i> 704T/C <i>ОШ (95% ДИ)</i>	10 (35,71)	28	9 (75,0)^{xx} 5,2 (1,17– 28,49)	12	3 (37,50)	8	15 (55,56)	27
<i>AGT</i> 704 C/C	6 (21,43)	28	1 (8,33)	12	3 (37,50)	8	10 (37,03)	27
<i>GNB3</i> 825C	41 (73,21)	56	18 (75,0)	24	11 (68,75)	16	31 (59,62)	52
<i>GNB3</i> 825T	15 (26,79)	56	6 (25,0)	24	5 (31,25)	16	21 (40,38)	52
<i>GNB3</i> 825C/C	14 (50,0)	28	6 (50,0)	12	3 (37,50)	8	13 (50,0)	26
<i>GNB3</i> 825C/T	13 (46,43)	28	6 (50,0)	12	5 (62,50)	8	5 (19,23)	26
<i>GNB3</i> 825T/T <i>ОШ (95% ДИ)</i>	1 (3,57)	28	0	12	0	8	8 (30,77)^x 1,4 (1,12– 1,87)	26
<i>AGT</i> 704C <i>CYP11B2</i> (-344)T <i>GNB3</i> 825T/T	-	-	-	-	0	8	6 (23,08)	26

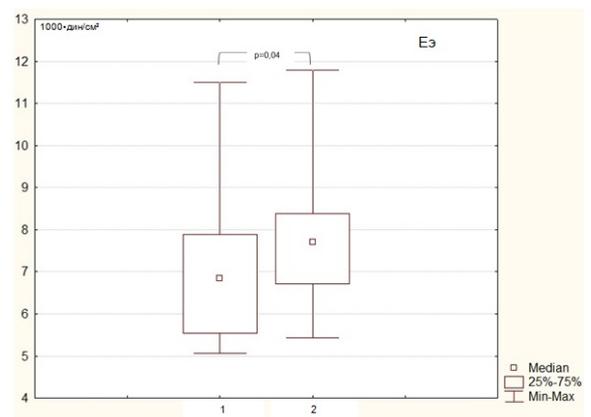
Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе; x – статистически значимая разность результатов по сравнению с группой с достижением целевого АД (x - p=0,04; xx - p=0,02).

Анализ исходных показателей, характеризующих эластические свойства сосудистой стенки и вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, выявил, что у обследованных с ХАГ, которым потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии, значения СРПВэ и Еэ при поступлении в стационар были достоверно выше (7,55 (7,08–7,87) м/с и 7,71 (6,77–8,37) 1000•дин/см² соответственно), чем у пациенток, получавших однокомпонентную схему лечения (7,15 (6,57–7,71) м/с и 6,85 (5,55–7,88) 1000•дин/см² соответственно; $p = 0,04$ во всех случаях) (рис. 19 а, б).

М и Ме при поступлении в стационар в данной подгруппе у пациенток с ХАГ (0,69 (0,67–0,75) и 0,69 (0,66–0,75) с соответственно) были статистически значимо выше по сравнению с таковыми в подгруппе с однокомпонентной схемой лечения (0,64 (0,57–0,72) и 0,62 (0,56–0,71) с соответственно; $p = 0,001$ во всех случаях) (рис. 20). При других гипертензивных нарушениях достоверных различий в изучаемых исходных функциональных показателях в зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).



а



б

Рисунок 19 – Показатели скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (а) и модуля упругости артерий эластического типа (б) у беременных с ХАГ с однокомпонентной (1) и комбинированной схемами антигипертензивной терапии (2)

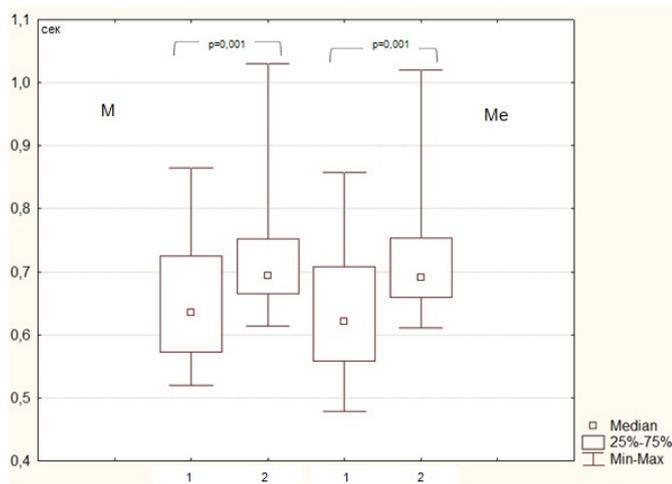


Рисунок 20 – Показатели математического ожидания (M) и медианы (Me) у беременных с ХАГ с однокомпонентной (1) и комбинированной схемами антигипертензивной терапии (2)

При ретроспективном анализе иммунологических показателей в венозной крови, определенных при поступлении в стационар, выявлено, что статистически значимые различия между подгруппами имели только женщины с ХАГ и присоединившейся ПЭ и с умеренной ПЭ, у беременных с ХАГ достоверных различий между подгруппами обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Необходимость назначения комбинированной терапии в группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ с выраженными гипертензивными нарушениями была обусловлена достоверно более высоким содержанием CD49b+ лимфоцитов при поступлении в стационар (22,10 (12,70–38,30)%), чем у пациенток, применявших однокомпонентную схему лечения (13,75 (12,65–37,85)%; $p = 0,01$); и более высоким сывороточным уровнем IL-8 – 20,86 (18,92–30,18) и 13,53 (13,91–28,05) пкг/мл соответственно ($p = 0,04$) (рис. 21 а, б).

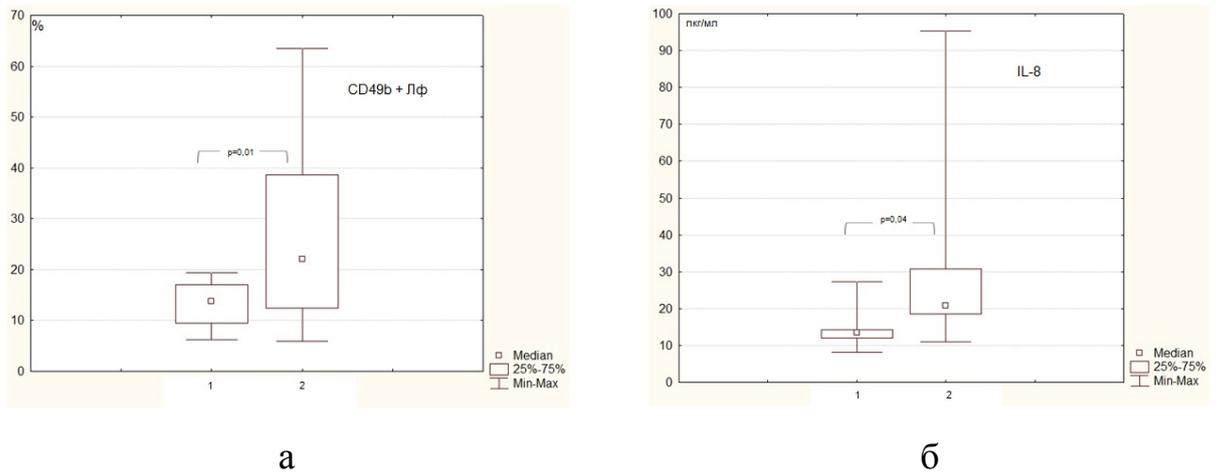


Рисунок 21 – Относительное содержание CD49b+ лимфоцитов (а) и сывороточный уровень IL-8 (б) в венозной крови беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ с однокомпонентной (1) и комбинированной схемами антигипертензивной терапии (2)

У беременных с умеренной ПЭ с АГ, обусловившей назначение комбинированной антигипертензивной терапии, при поступлении в стационар в венозной крови отмечался достоверно более высокий уровень CCR2+ клеток в популяции моноцитов по сравнению с беременными, получавшими однокомпонентную схему лечения – 86,0 (76,7–92,9) и 66,35 (53,1–83,63)% соответственно ($p = 0,02$) (рис. 22).

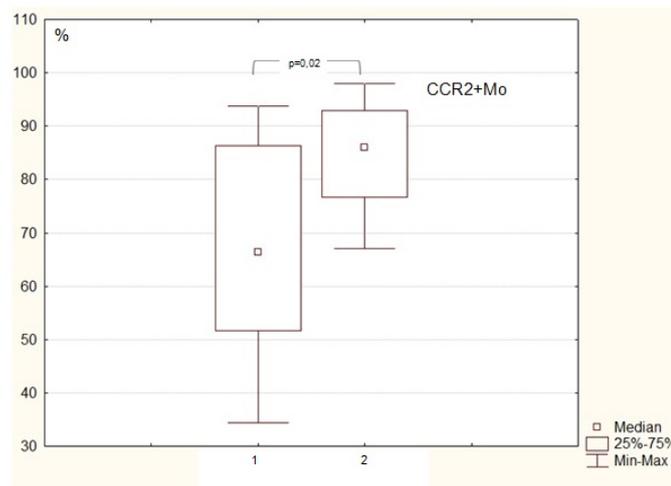


Рисунок 22 – Относительное содержание CCR2+ моноцитов в венозной крови у беременных с умеренной ПЭ с однокомпонентной (1) и комбинированной схемами антигипертензивной терапии (2)

Таким образом, наличие в генотипе беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, неблагоприятных полиморфных вариантов в генах ангиотензиногена и гуанинсвязывающего белка сочеталось с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии, что требовало назначения комбинированной схемы лечения данной категории пациенток. У беременных с ХАГ, которым потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии, были отмечены наиболее выраженные изменения эластических свойств сосудов в сторону повышения их жесткости, а также увеличенные первичные показатели ВРС, свидетельствующие о повышенной нагрузке на аппарат кровообращения и о снижении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. Необходимость назначения комбинации антигипертензивных средств при ХАГ с присоединившейся ПЭ ассоциировалась с исходно повышенным сывороточным уровнем IL-8 и высоким относительным содержанием CD49b+ лимфоцитов; при умеренной ПЭ – с максимальным усилением исходных адгезивных свойств моноцитов и их рецепции MCP-1.

**5.2. Влияние антигипертензивной терапии
на эластические свойства артериальных сосудов,
вегетативную регуляцию сосудистого тонуса,
экспрессию молекул адгезии лейкоцитами
и параметры хемотаксиса лейкоцитов периферической венозной крови
у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза**

Установлено, что под воздействием антигипертензивной терапии (независимо от применяемой схемы) у всех пациенток с различными гипертензивными расстройствами происходило достоверное снижение исходно повышенных показателей СРПВм и средних значений Em артерий данного типа, наиболее подверженных изменениям (табл. 36). Так, у беременных с ХАГ СРПВм на пятые сутки от начала терапии составила 7,27 (7,04–7,45) м/с, что было достоверно ниже по сравнению с показателями при поступлении в стационар – 7,49 (7,21–7,83) м/с

($p = 0,04$). В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ СРПВм на фоне проводимой терапии достоверно снижалась до 7,31 (7,22–7,75) м/с ($p = 0,04$), как и у женщин с умеренной ПЭ – до 7,34 (6,84–7,49) м/с ($p = 0,01$ по сравнению с исходным). Во всех группах СРПВм, определенная на фоне терапии, оставалась достоверно выше значений группы контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Ем в группе с ХАГ снизился с 5,22 (4,64–5,48) до 4,66 (3,81–5,17) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ($p = 0,01$ по сравнению с показателем до начала терапии), у обследованных с ХАГ с ПЭ – до 4,76 (4,65–5,37) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ($p = 0,04$) и при умеренной ПЭ – до 4,81 (4,18–5,30) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ($p = 0,01$ по сравнению с показателем до начала лечения). Все перечисленные показатели на пятый день терапии не имели достоверных различий с контрольной группой ($p > 0,05$ во всех случаях). Статистически значимых изменений в средней СРПВ и Ем артерий эластического типа, а также разницы в соотношении СРПВ артерий двух типов и интегрального показателя упругости сосудистого русла на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах наблюдений выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Изучение эластических свойств артериального сосудистого русла на фоне антигипертензивной терапии показало, что количество пациенток с повышенной СРПВм достоверно снизилось во всех группах с гипертензивными нарушениями: в группе с ХАГ – с 55,10 до 20,41%, с ХАГ и ПЭ – до 34,29% и с умеренной ПЭ – до 19,64% ($p = 0,001$ по сравнению с данными при поступлении в стационар во всех случаях) (табл. 36). Соответственно, число обследованных с нормальными значениями СРПВм статистически значимо увеличилось: при ХАГ – с 44,90 до 79,59% случаев, при ХАГ с ПЭ – до 65,71% и при умеренной ПЭ – до 80,36% ($p = 0,001$ по сравнению с данными при поступлении в стационар во всех случаях). В группе с умеренной ПЭ после начала лечения достоверно уменьшилось число пациенток с повышенной СРПВэ до 71,43% и увеличилось число женщин с нормальной СРПВэ ($p = 0,02$ в обоих случаях по сравнению с данными при поступлении в стационар). В группе с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ не было выявлено достоверных изменений в СРПВэ на фоне проводимой терапии ($p > 0,05$).

Проведен анализ показателей в зависимости от схемы антигипертензивной терапии на пятые сутки от начала лечения: статистически значимые различия параметров, отражающих эластические свойства артерий, выявлены только в подгруппе с одноконтентной терапией. Так, у пациенток с ХАГ на фоне приема одного антигипертензивного препарата (метилдопа) достоверно снижалась СРПВм (7,50 (7,24–7,83) м/с – до лечения и 7,31 (6,96–7,67) м/с – на фоне лечения; $p = 0,04$) и Ем (5,02 (4,67–5,56) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ – до лечения и 4,34 (3,53–5,06) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ – на фоне лечения; $p = 0,04$); как и в группе с умеренной ПЭ, СРПВм до лечения составила 7,81 (7,36–7,98) м/с, на фоне терапии – 7,20 (6,54–7,46) м/с ($p = 0,02$); уровень Ем до лечения – 5,38 (4,79–5,69) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$, на фоне терапии – 4,65 (3,83–5,14) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ($p = 0,04$); зависимости от фармакологической группы применяемого лекарственного средства выявлено не было. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно снижался уровень Ео (1053,0 (1004,75–1140,75) и 917,5 (970,25–1139,75) $\text{дин}/\text{см}^5$; $p = 0,01$), изменения не зависели от группы применяемого препарата. В подгруппах с комбинированной терапией у обследованных с различными гипертензивными расстройствами не было обнаружено статистически значимых изменений изучаемых параметров на пятые сутки от начала лечения ($p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса на пятые сутки от начала антигипертензивной терапии (независимо от применяемой схемы) установлено, что в группе с ХАГ достоверно снижался повышенный уровень АМо – с 55,40 (46,53–65,13) до 51,0 (44,50–55,0)% ($p = 0,04$), достигнув показателя, статистически значимо не отличающегося от таналогичного в группе контроля ($p > 0,05$). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ на пятые сутки от начала лечения достоверно повышалась Ме – до 0,75 (0,70–0,82) с ($p = 0,04$), оставаясь статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$). В группе с умеренной ПЭ после начала терапии достоверно повышался ИВР – до 288,0 (229,5–594,5) у. е. и ИН – до 190,0 (138,0–313,0) у. е. ($p = 0,04$ в обоих случаях), что статистически значимо не различалось с показателями контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 37).

Влияние антигипертензивной терапии на вегетативную регуляцию у женщин с гипертензивными нарушениями проявлялись в следующем: в группе с ХАГ достоверно увеличилось число беременных с вегетативным равновесием – с 16,33 до 51,03% ($p = 0,001$ по сравнению с исходными данными) и достоверно снизилась частота умеренной и выраженной симпатикотонии – с 57,14 до 36,73% и с 18,37 до 6,12% случаев ($p = 0,02$ и $p = 0,04$ соответственно) (табл. 37). В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ число женщин с выраженной симпатикотонией достоверно уменьшилось до 11,43% ($p = 0,02$ относительно данных при поступлении). Частота ваготонии в группах с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно не изменялась после начала лечения ($p > 0,05$ во всех случаях). У обследованных с умеренной ПЭ достоверно повысилась частота вегетативного равновесия до 46,43% ($p = 0,01$ в сравнении с данными при поступлении), достоверно уменьшилось число женщин с умеренной ваготонией до 7,14% ($p = 0,01$ в сравнении с данными при поступлении).

Анализ показателей вегетативной регуляции в группах наблюдения в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии выявил, что у пациенток с ХАГ, применяющих комбинированную схему лечения, достоверно повышалось значение ВПР (9,10 (5,00–13,8) и 10,50 (6,78–12,13) у. е. соответственно; $p = 0,04$); в подгруппе с однокомпонентной схемой терапии статистически значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было. У беременных с умеренной ПЭ, получавших однокомпонентную терапию, через пять суток от ее начала достоверно повышались уровни АМо (44,8 (35,7–60,1) и 52,30 (49,0–64,65)% соответственно; $p = 0,03$) и ИВР (207,0 (106,0–311,0) и 288,0 (230,0–594,5) у. е. соответственно; $p = 0,03$); изменения не зависели от фармакологической группы применяемого препарата; при комбинированной терапии достоверных изменений не отмечалось. В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ статистически значимых изменений изучаемых показателей в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии выявлено не было.

Таблица 36 – Влияние антигипертензивной терапии на эластические свойства артерий мышечного и эластического типов у женщин с различными гипертензивными нарушениями.

Показатель (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	Группы обследованных женщин						
	Контрольная группа n=59	1 группа - ХАГ n=49		2 группа - ХАГ с ПЭ n=35		3 группа – умеренная ПЭ n=56	
	исходные данные	исходные данные	на фоне терапии	исходные данные	на фоне терапии	исходные данные	на фоне терапии
СРПВм (м/с)	6,83 (6,37-7,33)	7,49 (7,21-7,83) ^{xxxx}	7,27 (7,04-7,45) ^{xx t}	7,82 (7,45-7,92) ^{xxxx yy}	7,31 (7,22-7,75) ^{xxx t}	7,76 (7,25-7,95) ^{xxxx y}	7,34 (6,84-7,49) ^{x ttt}
СРПВэ (м/с)	6,10 (5,98-6,19)	7,13 (6,72-7,78) ^{xxxx}	6,95 (6,54-7,36) ^{xxxx}	7,19 (6,44-7,93) ^{xxxx}	7,46 (6,62-7,85) ^{xxxx}	7,02 (6,61-7,20) ^{xxxx y}	6,78 (6,20-7,28) ^{xxxx}
СРПВм/СРПВэ	1,13 (1,03-1,22)	1,07 (0,99-1,14) ^{xxx}	1,04 (0,94-1,09) ^{xxx t}	1,09 (0,98-1,17)	0,98 (0,89-1,05) ^{xxxx}	1,02 (0,93-1,13) ^{xxxx}	1,02 (0,98-1,11) ^{xxxx}
Ем (1000•дин/ см ²)	4,27 (3,62-4,83)	5,22 (4,64-5,48) ^{xxxx}	4,66 (4,29-4,78) ^{ttt}	5,46 (4,95-5,66) ^{xxxx yy}	4,76 (4,65-5,37) ^t	5,38 (4,89-5,71) ^{xxxx yy}	4,81 (4,18-5,30) ^{ttt}
Еэ (1000•дин/ см ²)	5,05 (4,83-5,18)	6,63 (5,28-8,00) ^{xxxx}	6,54 (5,96-7,06) ^{xxxx}	6,99 (5,95-8,50) ^{xxxx}	7,52 (6,35-8,93) ^{xxxx}	6,71 (5,90-7,55) ^{xxxx}	6,32 (5,56-7,16) ^{xxxx}
Ео (дин/см ⁵)	1018,0 (882,0-1089,0)	1108,0 (945,0- 1251,25) ^{xxx}	1112,50 (995,25- 1203,0) ^x	1043,0 (1001,5-1161,5)	1046,0 (955,5-1189,5)	1069,5 (964,0-1247,0)	1059,0 (932,0-1146,0)

Показатель ($Me(Q_{25\%}-Q_{75\%})$)	Группы обследованных женщин						
	Контрольная группа n=59	1 группа - ХАГ n=49	2 группа - ХАГ с ПЭ n=35	3 группа – умеренная ПЭ n=56			
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий мышечного типа (число наблюдений и %):							
СРПВм в норме	54 (91,53%)	22 (44,90%) ^{xxxx}	39 (79,59%) ^{xxxx tttt}	9 (25,72%) ^{xxxx}	23 (65,71%) ^{xxx tttt}	6 (10,71%) ^{xxxx yy z}	45 (80,36%) ^{x tttt}
СРПВм увеличена	5 (8,47%)	27 (55,10%) ^{xxxx}	10 (20,41%) ^{xxxx tttt}	26 (74,28%) ^{xxxx}	12 (34,29%) ^{xxxx tttt}	50 (89,29%) ^{xxxx yy z}	11 (19,64%) ^{x tttt}
Заключение о скорости распространения пульсовой волны артерий эластического типа (число наблюдений и %):							
СРПВэ в норме	56 (94,92%)	14 (28,57%) ^{xxxx}	20 (40,82%) ^{xxxx}	4 (11,43%) ^{xxxx}	9 (25,71%) ^{xxxx}	6 (10,71%) ^{xxxx}	16 (28,57%) ^{tt xxxx}
СРПВэ увеличена	3 (5,08%)	35 (71,43%) ^{xxxx}	29 (59,18%) ^{xxxx}	31 (88,57%) ^{xxxx}	26 (74,29%) ^{xxxx}	50 (89,29%) ^{xxxx}	40 (71,43%) ^{xxxx tt}

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01; yyyy – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (vvv – p=0,01), t- статистически значимая разница значений до и после терапии (t – p=0,04, tt – p=0,02, ttt – p=0,01, tttt – p=0,001)

Таблица 37 – Влияние антигипертензивной терапии на показатели вариабельности ритма сердца у женщин с различными гипертензивными нарушениями.

Показатель (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	Группы обследованных женщин						
	Контрольная группа n=59	1 группа - ХАГ n=49		2 группа - ХАГ с ПЭ n=35		3 группа – умеренная ПЭ n=56	
	исходные данные	исходные данные	на фоне терапии	исходные данные	на фоне терапии	исходные данные	на фоне терапии
Число кардиоциклов	277,0 (235,0-289,0)	270,50 (244,25-292,00)	256,0 (227,0-285,0)	248,0 (212,0-273,0)	238,0 (216,0-252,0) ^x	234,0 (208,5-276,0) ^{xxx yyy}	244,0 (216,5-271,5)
ЧСС уд/мин	94,0 (80,0-101,0)	91,0 (82,75-99,50)	86,0 (77,0-96,0)	84,0 (72,0-92,0)	80,0 (72,5-84,5) ^{xx}	80,5 (71,5-93,0) ^{xxx yyy}	82,0 (73,0-91,5)
Первичные показатели вариабельности ритма сердца:							
М, сек.	0,64 (0,60-0,75)	0,66 (0,61-0,73)	0,70 (0,63-0,78)	0,72 (0,66-0,84)	0,75 (0,71-0,83) ^{xx}	0,75 (0,65-0,84) ^{xxx yyy}	0,73 (0,66-0,83)
Мо, сек.	0,65 (0,59-0,75)	0,66 (10,59-0,73)	0,69 (0,64-0,77)	0,71 (0,66-0,83)	0,73 (0,72-0,83) ^x	0,75 (0,66-0,83) ^{xxx yyy}	0,73 (0,66-0,83)
АМо, %	47,4 (40,2-56,6)	55,40 (46,53-65,13) ^{xx}	51,0 (44,50-55,0) ^t	61,0 (51,8-75,5) ^{xxx}	58,6 (53,7-65,6) ^{xx}	49,6 (39,2-67,6) ^z	52,3 (48,6-64,7)
Ме, сек.	0,64 (0,59-0,73)	0,66 (0,61-0,70)	0,70 (0,62-0,77)	0,69 (0,65-0,79)	0,75 (0,70-0,82) ^{xxx yy t}	0,74 (0,64-0,84) ^{xxx yyy}	0,73 (0,66-0,81) ^x
ВР, сек.	0,17 (0,12-0,26)	0,16 (0,11-0,26)	0,17 (0,11-0,23)	0,12 (0,09-0,18)	0,15 (0,12-0,17)	0,21 (0,17-0,28) ^{y zzz}	0,19 (0,11-0,23)

Показатель (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	Группы обследованных женщин						
	Контрольная группа n=59	1 группа - ХАГ n=49		2 группа - ХАГ с ПЭ n=35		3 группа – умеренная ПЭ n=56	
Вторичные показатели вариабельности ритма сердца:							
ИВР, у.е.	289,0 (154,0-522,0)	353,50 (178,00- 569,25)	358,0 (199,0-500,0)	519,0 (242,0-685,0)	380,0 (232,8-550,5)	237,0 (135,0-388,5) ^{zzz}	288,0 (229,5-594,5) ^t
ПАПР, у.е.	76,1 (64,3-96,6)	81,30 (65,85-105,25)	72,90 (61,70-87,20)	82,4 (69,9-114,0)	74,0 (59,4-90,1)	69,6 (51,1-89,1) ^{yy z}	75,8 (65,5-96,8)
ВПР, у.е.	8,3 (5,45-13,5)	9,04 (5,31-15,93)	10,30 (5,60-12,60)	10,7 (7,25-15,6)	8,05 (6,69-11,8)	5,9 (4,59-8,66) ^{x yy zz}	7,1 (5,4-13,1)
ИН, у.е.	167,0 (102,0-380,0)	258,50 (127,50-473,75)	284,0 (112,0-344,0)	328,0 (161,0-486,0)	253,0 (191,0-351,5)	160,5 (84,7-250,5) yyy zzz	190,0 (138,0-313,0) ^t
Тип вегетативной регуляции у обследованных женщин (число наблюдений и %)							
Вегетативное равновесие	43 (72,88%)	8 (16,33%) ^{xxxx}	25 (51,03%) ^{ttt}	4 (11,43%) ^{xxxx}	5 (14,29%) ^{xxxx yyyy}	12 (21,43%) ^{xxxx}	26 (46,43%) ^{xx zzz tt}
Симпатикотония умеренная	11 (18,65%)	28 (57,14%) ^{xxxx}	18 (36,73%) ^{tt}	19 (54,29%) ^{xxxx}	25 (71,43%) ^{xxxx yyyy}	24 (42,86%) ^{xxx y}	22 (39,29%) ^{xxx zzz}
Симпатикотония выраженная	4 (6,78%)	9 (18,37%) ^x	3 (6,12%) ^t	11 (31,43%) ^{xxx}	4 (11,43%) ^{tt}	6 (10,71%) ^{zzz}	4 (7,14%)

Показатель (Me(Q _{25%} -Q _{75%}))	Группы обследованных женщин						
	Контрольная группа n=59	1 группа - ХАГ n=49		2 группа - ХАГ с ПЭ n=35		3 группа – умеренная ПЭ n=56	
Ваготония умеренная	0	3 (6,12%)	3 (6,12%)	1 (2,85%)	1 (2,85%)	13 (23,21%) ^{xxxx} yуу zzz	4 (7,14%) ^{ttt}
Ваготония выраженная	1 (1,69%)	1 (2,04%)	0	0	0	1 (1,79%)	0

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; уу – p=0,02; ууу – p=0,01; уууу – p=0,001), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z – p=0,04; zz – p=0,02, zzz – p=0,01; zzzz – p=0,001), v - статистически значимая разница значений с ПЭ (vvv – p=0,01), t- статистически значимая разница значений до и после терапии (t – p=0,04, tt – p=0,02, ttt – p=0,01, tttt – p=0,001)

Под воздействием антигипертензивной терапии (независимо от применяемой схемы) в группе пациенток с ХАГ на пятые сутки от начала лечения в популяции моноцитов достоверно снижалось относительное содержание CD49b+ ($p = 0,01$) и CCR2+клеток ($p = 0,04$) (рис. 23); в популяции нейтрофилов достоверно повышалось содержание CD62L+ и CD11b+ клеток ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно) и снижалось относительное содержание CD49b+ и CD99b+ клеток ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно) (рис. 24); в сыворотке крови достоверно снижалось содержание IL-8 ($p = 0,02$) (рис. 25).

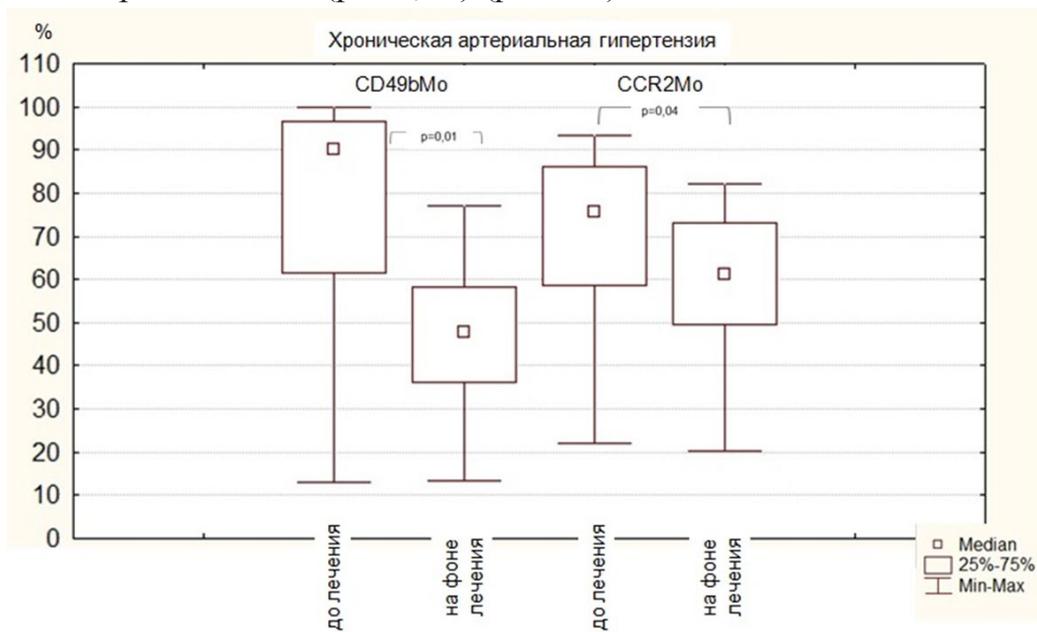


Рисунок 23 – Относительное содержание CD49b+ и CCR2+ клеток в популяции моноцитов в венозной крови на пятые сутки после проведения антигипертензивной терапии у пациенток с хронической артериальной гипертензией

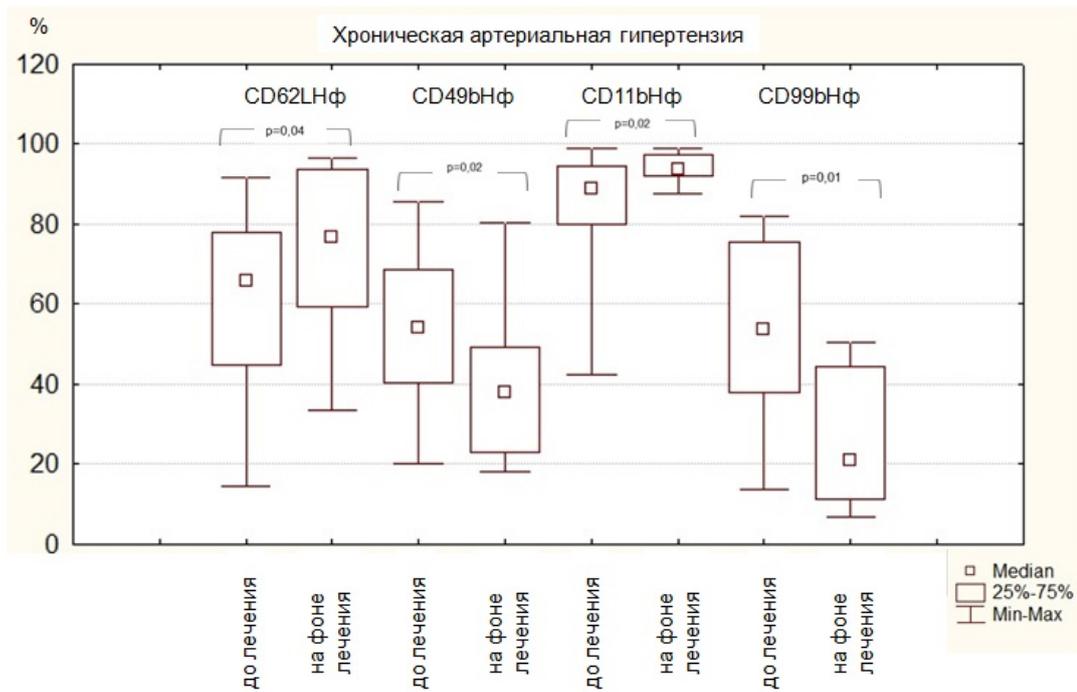


Рисунок 24 – Относительное содержание CD62L+, CD49b+, CD11b+ и CD99b+ клеток в популяции нейтрофилов в венозной крови на пятые сутки после проведения антигипертензивной терапии у пациенток с хронической артериальной гипертензией

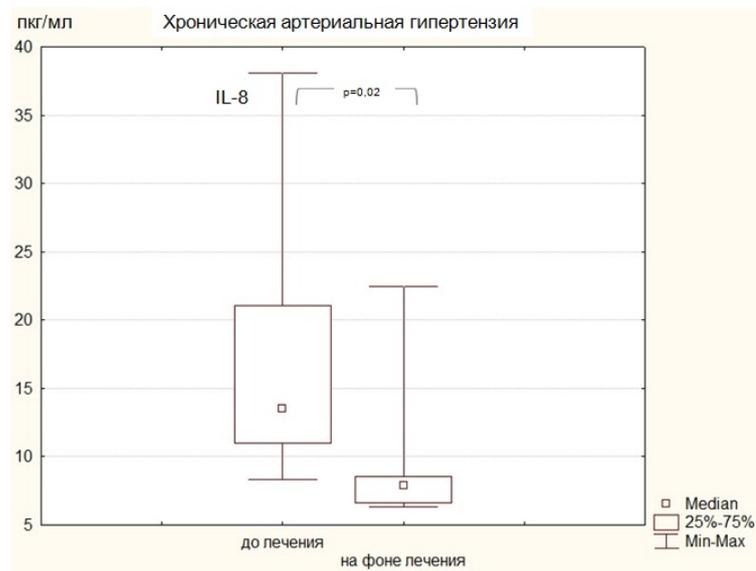


Рисунок 25 Сывороточный уровень IL-8 у пациенток с хронической артериальной гипертензией на пятые сутки после проведения антигипертензивной терапии

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ под воздействием антигипертензивной терапии (независимо от применяемой схемы) в периферической венозной крови достоверно снижался уровень CD49b⁺ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно); достоверно повышалось содержание CD62L⁺ нейтрофилов ($p = 0,01$) (рис. 26); достоверно снижался сывороточный уровень IL-8 ($p = 0,002$) (рис. 27).

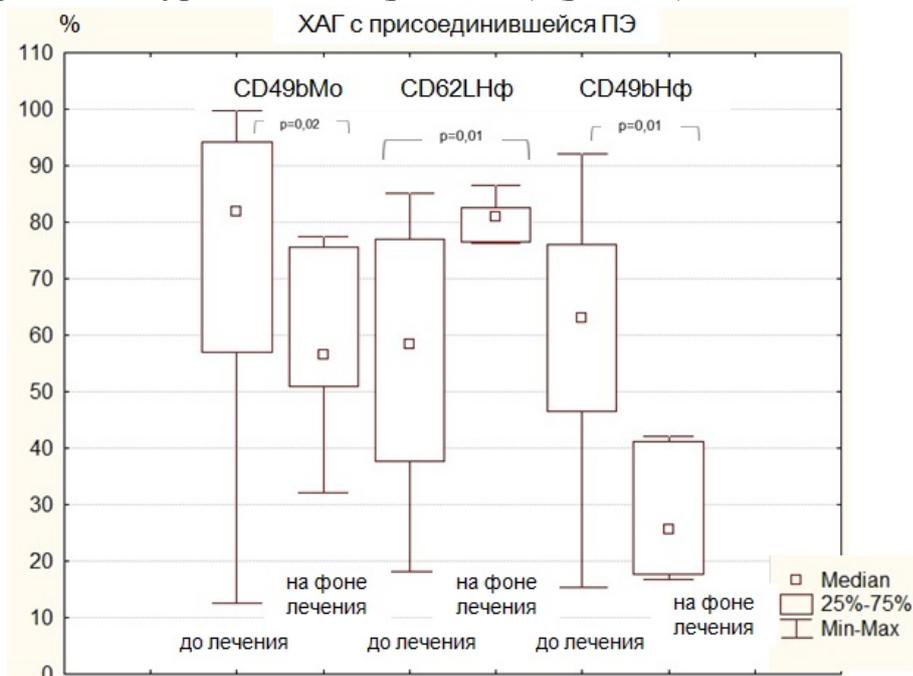


Рисунок 26 – Относительное содержание CD49b⁺ моноцитов, CD62L⁺ и CD49b⁺ клеток в популяции нейтрофилов в венозной крови на 5-е сутки после проведения антигипертензивной терапии у пациенток с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией

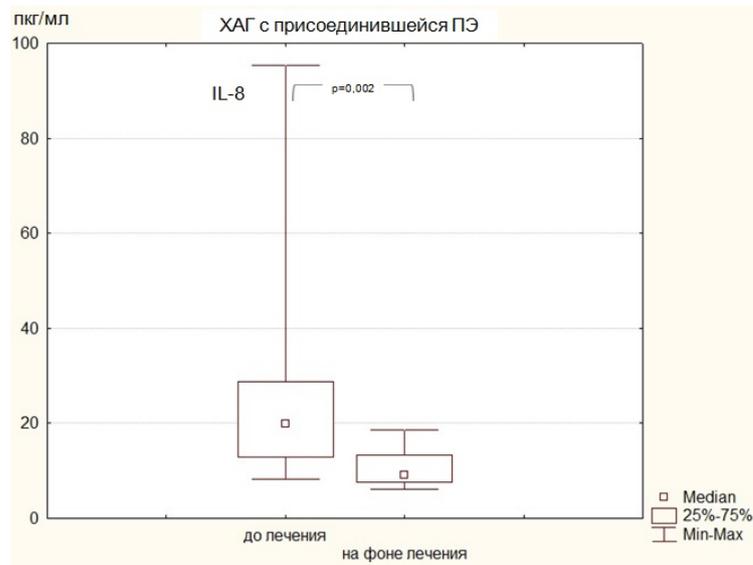


Рисунок 27 – Сывороточный уровень IL-8 у пациенток с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией на 5-е сутки после проведения антигипертензивной терапии

В группе женщин с умеренной ПЭ антигипертензивная терапия (независимо от применяемой схемы) обуславливала достоверное снижение содержания в периферической венозной крови CD49b⁺ и CXCR1⁺ моноцитов ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно), а также CCR2⁺ нейтрофилов ($p = 0,04$) (рис. 28).

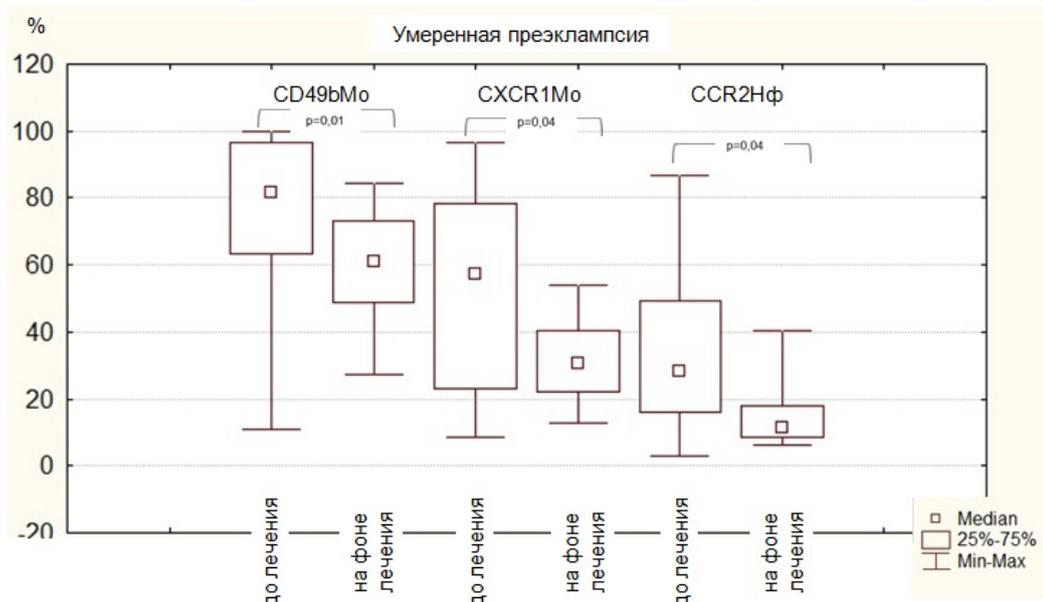


Рисунок 28 – Относительное содержание CD49b⁺ и CXCR1⁺ клеток в популяции моноцитов, CCR2⁺ клеток в популяции нейтрофилов в венозной крови на пятые сутки после проведения антигипертензивной терапии у пациенток с умеренной преэклампсией

При анализе данных в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии дополнительные изменения в исследуемых показателях на пятые сутки от начала лечения были выявлены только в подгруппе с однокомпонентной терапией у пациенток с ХАГ. Так, у женщин с ХАГ на фоне приема одного антигипертензивного препарата достоверно повышалось относительное содержание CD49b+ лимфоцитов (15,15 (9,55–35,9)% – до лечения и 17,25 (13,80–25,25)% – на фоне лечения; $p = 0,04$) и достоверно снижался уровень CD99+ нейтрофилов (36,00 (23,53–57,38)% – до лечения и 14,75 (8,95–22,80)% – на фоне лечения; $p = 0,04$) и это не зависело от вида терапии. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, применявших однокомпонентную схему лечения, достоверно повышалось содержание клеток, экспрессирующих CX3CR1, в популяции нейтрофилов (24,80 (24,75–53,93)% – до лечения и 28,05 (32,50–44,10)% – на фоне лечения; $p = 0,04$), что не зависело как от препарата, применявшегося при монотерапии, так и от схемы терапии. В подгруппе с однокомпонентной терапией у пациенток с умеренной ПЭ было отмечено статистически значимое снижение относительного содержания CCR2+ нейтрофилов в венозной крови (43,05 (27,20–76,45)% – до лечения и 12,5 (9,40–16,10)% – на фоне лечения; $p = 0,04$). Это не зависело от схемы терапии. На фоне приема метилдопы отмечено достоверное повышение относительного содержания CD99+ лимфоцитов (57,65 (47,83–62,90)% – до лечения и 66,8 (61,0–67,6)% – на фоне терапии; $p = 0,001$).

Таким образом, во всех группах пациенток с АГ различного генеза на фоне антигипертензивной терапии отмечалось улучшение эластических свойств в основном в сосудах мышечного типа, наиболее подверженных изменениям. Улучшение указанных параметров отмечалось при применении однокомпонентной схемы лечения, причем не зависело от фармакологической группы антигипертензивного средства. На отдельные параметры вариабельности ритма сердца пациенток с гипертензивными расстройствами антигипертензивная терапия влияла незначительно. В группе с ХАГ на фоне терапии было достигнуто снижение до нормальных значений АМо – показателя, отвечающего за мобилизацию симпатической нервной системы, тем самым уменьшалась симпатикотония, а также при

применении комбинированной схемы лечения отмечалось увеличение влияния парасимпатического отдела ВНС. Наиболее подвержены изменениям были пациентки с умеренной ПЭ, у которых на фоне терапии отмечалось смещение активности отделов ВНС в сторону симпатического, что свидетельствовало о повышении компенсаторных и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, причем изменения отмечались при приеме одного антигипертензивного препарата и не зависели от его фармакологической группы. Изменением вегетативной регуляции в сторону равновесия парасимпатического и симпатического отделов нервной системы на проводимую терапию ответили беременные с ХАГ. В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ реакция на лечение проявлялась умеренной симпатикотонией, что можно расценить как дополнительную активацию компенсаторных механизмов регуляции.

Наибольшие изменения в изученных иммунологических показателях на пятые сутки антигипертензивной терапии отмечались в группах с ХАГ. Антигипертензивная терапия во всех группах приводила к снижению адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов, а в группах с ХАГ – и нейтрофилов. Остальные изменения параметров адгезии и хемотаксиса во всех группах в основном были характерны для популяции нейтрофилов, что в группах с ХАГ сочеталось со снижением сывороточного уровня IL-8, а при умеренной ПЭ – со снижением экспрессии его рецептора нейтрофилами. Большинство изменений параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности не зависели от схемы терапии.

5.3. Особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артерий, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и иммунологических показателей в венозной крови при различной тактике ведения беременных с преэклампсией

Тактика ведения беременных с различной степенью тяжести ПЭ имеет свои отличия. При умеренной степени тяжести гипертензивных нарушений

(ХАГ, ХАГ с присоединившейся ПЭ, умеренная ПЭ) возможно пролонгирование беременности в условиях отделения патологии беременных акушерского стационара 2–3-й группы с тщательным мониторингом состояния матери и плода на фоне антигипертензивной терапии. При тяжелой степени выраженности гипертензивных нарушений (ХАГ с присоединившейся ПЭ, тяжелая ПЭ) необходима стабилизация состояния в условиях ПИТ в акушерском стационаре 3-й группы с тщательным наблюдением за состоянием матери и плода на фоне антигипертензивной и магниезиальной терапии. При сроке беременности от 24 до 34 недель необходимо проведение профилактики РДС плода кортикостероидами. При ухудшении состояния матери или плода при любой степени тяжести гипертензивных нарушений показано родоразрешение.

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, обследованные с данным видом гипертензивных расстройств, получавшие лечение в условиях отделения патологии беременных (147 женщин), были разделены на две подгруппы: с эффектом от терапии – 92 (62,6%), и с отсутствием эффекта терапии, с утяжелением гипертензивных нарушений, потребовавших родоразрешения – 55 (37,4%); проведен ретроспективный анализ полученных клинических и лабораторных данных.

Пациентки с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, у которых наблюдалось отсутствие эффекта от антигипертензивной терапии, что потребовало досрочного родоразрешения, при поступлении в отделение патологии беременных характеризовались достоверно более высоким уровнем среднего АД (113,33 (110,0–116,67) мм рт. ст.) по сравнению с беременными с положительным эффектом от лечения (110,0 (110,0–113,33) мм рт. ст.; $p = 0,01$), наличием выраженных отеков нижних конечностей в 100,0 против 74,1% случаев ($p = 0,01$). На фоне проводимой антигипертензивной терапии в условиях отделения патологии беременных в первые сутки пребывания в стационаре среднее максимальное АД у женщин данной подгруппы сохранялось на достоверно более высоком уровне по сравнению с другой сравниваемой подгруппой –

126,67 (120,0–127,33) против 119,33 (113,33–123,17) мм рт. ст.; $p = 0,01$), как и уровень суточной протеинурии, который составил 3,0 (1,97–3,15) против 0,5 (0,19–0,89) г/сут ($p = 0,001$). Максимальный уровень протеинурии в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом в шесть часов, во время пребывания в стационаре составил при неэффективности терапии в среднем 1,65 (0,99–3,3) г/л против 0,66 (0,3–1,32) г/л в другой подгруппе ($p = 0,001$). Утяжеление гипертензивных нарушений проявлялось в появлении тяжелой АГ, не поддающейся комбинированной антигипертензивной терапии – у 41 (91,1%) пациентки, церебральной симптоматики в виде головных болей – у 21 (46,7%), появлении протеинурии в суточной порции мочи более 5 г/л – у 2 (4,4%) и более 3 г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом в шесть часов – у 20 (44,4%). Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, досрочное родоразрешение путем кесарева сечения потребовалось 55 (37,4%) пациенткам, у которых все роды были индуцированные в связи с утяжелением степени тяжести ПЭ. Средний срок родоразрешения у женщин с неэффективностью антигипертензивной терапии и утяжелением ПЭ составил 34,0 (30,4–35,5) недели, что было достоверно ниже относительно другой подгруппы – 35,4 (33,2–37,2) недели ($p = 0,001$).

При сравнительном анализе частоты встречаемости генных полиморфизмов в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, достоверных различий между подгруппами обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Ретроспективный анализ показателей, характеризующих эластические свойства артерий и вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, показал, что у пациенток с отсутствием эффекта антигипертензивной терапии умеренной ПЭ при поступлении в стационар до начала лечения отмечались достоверно более высокие СРПВэ и Еэ (7,26 (6,74–7,74) м/с и 7,12 (6,42–7,74) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ соответственно) по сравнению с женщинами с положительным эффектом от лечения (6,97 (6,46–7,14) м/с и 6,66 (5,60–7,01) $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ соответственно; $p = 0,04$

в обоих случаях); а также повышенный уровень Me – 0,79 (0,76–0,84) против 0,68 (0,61–0,77)% ($p = 0,001$).

При ретроспективном анализе при поступлении в стационар иммунологических параметров, определенных в венозной крови беременных с умеренной ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, при отсутствии эффекта от антигипертензивной терапии было выявлено достоверно более высокое относительное содержание CCR2+ клеток в популяции нейтрофилов – 51,50 (43,65–60,60)% относительно пациенток, у которых наблюдался положительный эффект от лечения – 25,0 (14,95–34,85)% ($p = 0,03$).

Остальные изученные иммунологические и функциональные показатели не имели статистически значимых различий в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии умеренной ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ ($p > 0,05$ во всех случаях).

При ведении беременных с тяжелой ПЭ в сроке до 34 недель использовалась активная тактика, заключающаяся в стабилизации состояния пациентки в течение 24–48 часов (проведение магниальной, антигипертензивной терапии, профилактика РДС плода) и последующем родоразрешении, и выжидательная, включающая магниальную, антигипертензивную терапию и профилактику РДС плода со строгим динамическим наблюдением за состоянием матери и плода с целью пролонгирования беременности.

Для сравнения активной и выжидательной тактики ведения тяжелой ПЭ обследованные нами 142 пациентки с ранней тяжелой ПЭ (в том числе на фоне ХАГ), получавшие лечение в ПИТ, были разделены на две подгруппы: с выжидательной тактикой – 98 (69,1%) женщин и с активной тактикой ведения – 44 (30,9%). Проведен ретроспективный анализ полученных данных. Антигипертензивную терапию получали все пациентки с тяжелой ПЭ, схемы были различны – применялась как однокомпонентная, так и комбинированная (двух- и трехкомпонентная схема) терапия, зависимости назначаемой схемы антигипертензивной терапии от выбранной тактики ведения выявлено не было. Магниальная терапия проводилась у всех пациенток с тяжелой ПЭ, независимо от вы-

бранной тактики ведения. Клиническая характеристика пациенток данных подгрупп представлена в главе 3, разделе 3.3.

У пациенток, потребовавших активной тактики ведения, при поступлении в стационар отмечено более высокое систолическое АД, чем в подгруппе с выжидательной тактикой – 164,5 (157,5–172,5) против 158,0 (148,8–166,3) мм рт. ст. ($p = 0,04$); церебральная симптоматика в виде головных болей при поступлении в ПИТ отмечалась в 35,7% случаев у беременных данной подгруппы против 12,5% при выжидательной тактике ведения ($p = 0,04$). Уровень среднего минимального АД во время первых суток пребывания в ПИТе на фоне проводимой антигипертензивной терапии в подгруппе с активной тактикой ведения был достоверно выше, чем в подгруппе с выжидательной: 106,7 (106,7–114,2) и 105,2 (96,7–107,1) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,01$). Значения протеинурии в разовой (при поступлении в стационар) и суточной порциях мочи были значительно выше в подгруппе с активной тактикой ведения и составили 4,13 (2,89–6,6) г/л и 6,29 (4,52–6,60) г/сут соответственно, а в подгруппе с выжидательной тактикой – 0,99 (0,33–3,30) г/л ($p = 0,001$) и 2,87 (1,19–5,07) г/сут соответственно ($p = 0,04$); максимальный уровень суточной протеинурии, зафиксированный за время пребывания в ПИТ, составил при активной тактике 6,60 (4,88–6,60) г/л и при выжидательной – 3,30 (1,32–6,60) г/л ($p = 0,04$). Срок поступления в стационар пациенток обеих подгрупп достоверно не различался и составил 30,0 (27,2–31,3) недель в подгруппе с выжидательной тактикой и 30,5 (28,4–32,1) недель – с активной тактикой ведения ($p > 0,05$). Средний период пролонгирования беременности у женщин с выжидательной тактикой ведения составил 7 (5–10) дней, с активной – 24 (6–42) часа (минимальное время до родоразрешения составило 3 часа, максимальное – 48 часов). Путем кесарева сечения были родоразрешены все женщины с активной тактикой ведения – 44 (100%) и 91 (92,9%) пациентка из другой подгруппы ($p = 0,01$); у 7 (7,1%) беременных из подгруппы с выжидательной тактикой ведения роды произошли через естественные родовые пути ($p = 0,01$ по сравнению с таковыми при активной тактике ведения); из них у трех пациенток произошло дородовое излитие околоплод-

ных вод, у остальных проводилась индукция родов и программированные роды на фоне эпидуральной анестезии. Показаниями к родоразрешению при активной тактике ведения было наличие тяжелой ПЭ (62,5%) и ухудшение внутриутробного состояния плода (37,5%), при выжидательной тактике: в 50,5% – неэффективность проводимой терапии, в 30,8% – ухудшение внутриутробного состояния плода, в 15,4% – утяжеление симптомов ПЭ и в 3,3% – ПОНРП.

Сравнительный анализ частоты встречаемости генных полиморфизмов в зависимости от выбранной тактики ведения беременных с тяжелой ранней ПЭ не выявил достоверных различий между подгруппами ($p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе иммунологических показателей достоверные изменения в исходных уровнях исследуемых молекул в периферической крови беременных с ранней тяжелой ПЭ были обнаружены в относительном содержании CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов. Так, уровень CD11b+ клеток в популяции нейтрофилов у пациенток с выжидательной тактикой ведения был достоверно выше, чем при активной тактике ведения беременных с тяжелой ПЭ (90,30 (84,10–92,80) против 82,70 (77,45–88,65)%; $p = 0,04$). Содержание CCR5+ лимфоцитов в венозной крови женщин, по отношению к которым была выбрана выжидательная тактика, было достоверно выше по сравнению с таковым у пациенток с активной тактикой ведения (36,10 (21,90–55,10) и 14,00 (8,05–21,60)% соответственно; $p = 0,001$). Остальные изученные иммунологические показатели не имели статистически значимых различий в зависимости от примененной тактики ведения беременных с тяжелой ранней ПЭ ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, отсутствие положительного эффекта от антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, ассоциировалось с увеличенной жесткостью артериальной стенки, повышенным напряжением симпатического отдела ВНС и с максимальным усилением исходных адгезивных свойств нейтрофилов и их рецепции MCP-1. Возможность выбора выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой ПЭ сочеталась с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Глава 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

6.1. Прогнозирование преэклампсии у пациенток, начиная с первого триместра беременности

Проведенные исследования показали, что факторами риска развития ПЭ является ряд анамнестических и клинических признаков (табл. 38).

Таблица 38 – Факторы риска развития преэклампсии, определяемые до 12 недель беременности

№	Фактор риска	Относительный риск ОР (95% ДИ)	Критерий Фи- шера
1.	ПЭ при предыдущей беременности	1,52 (1,34-1,72)	p=0,001
2.	Среднее АД выше 95 мм рт. ст. определенное до 12 недель беременности	1,49 (1,30-1,71)	p=0,001
3.	Диастолическое АД более 80 мм рт. ст. определенное до 12 недель беременности	1,41 (1,21-1,65)	p=0,01
4.	Перинатальные потери в анамнезе	1,40 (1,14-1,72)	p=0,04
5.	Хронический пиелонефрит	1,39 (1,20-1,61)	p=0,001
6.	ИМТ более 30 кг/м ² определенный до 12 недель беременности	1,33 (1,13-1,56)	p=0,01
7.	Угроза прерывания до 12 недель беременности	1,32 (1,13-1,54)	p=0,001
8.	Преждевременные роды в анамнезе	1,32 (1,09-1,59)	p=0,02
9.	Закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе	1,26 (1,04-1,53)	p=0,04
10.	Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	1,25 (1,04-1,51)	p=0,04
11.	Наследственность, отягощенная по гипертонической болезни	1,21 (1,03-1,42)	p=0,04

Высокая вероятность развития тяжелой ПЭ связана с наличием у беременной хронического пиелонефрита, диастолическим АД более 80 мм рт. ст. и средним АД выше 95 мм рт. ст., определенных до 12 недель беременности, и с наличием ПЭ при предыдущей беременности (рис. 29).

В развитии умеренной ПЭ у обследованных основную роль играют наличие ПЭ в анамнезе, уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст., определенного до 12 недель беременности, хронический пиелонефрит, перинатальные потери в анамнезе (рис. 29).

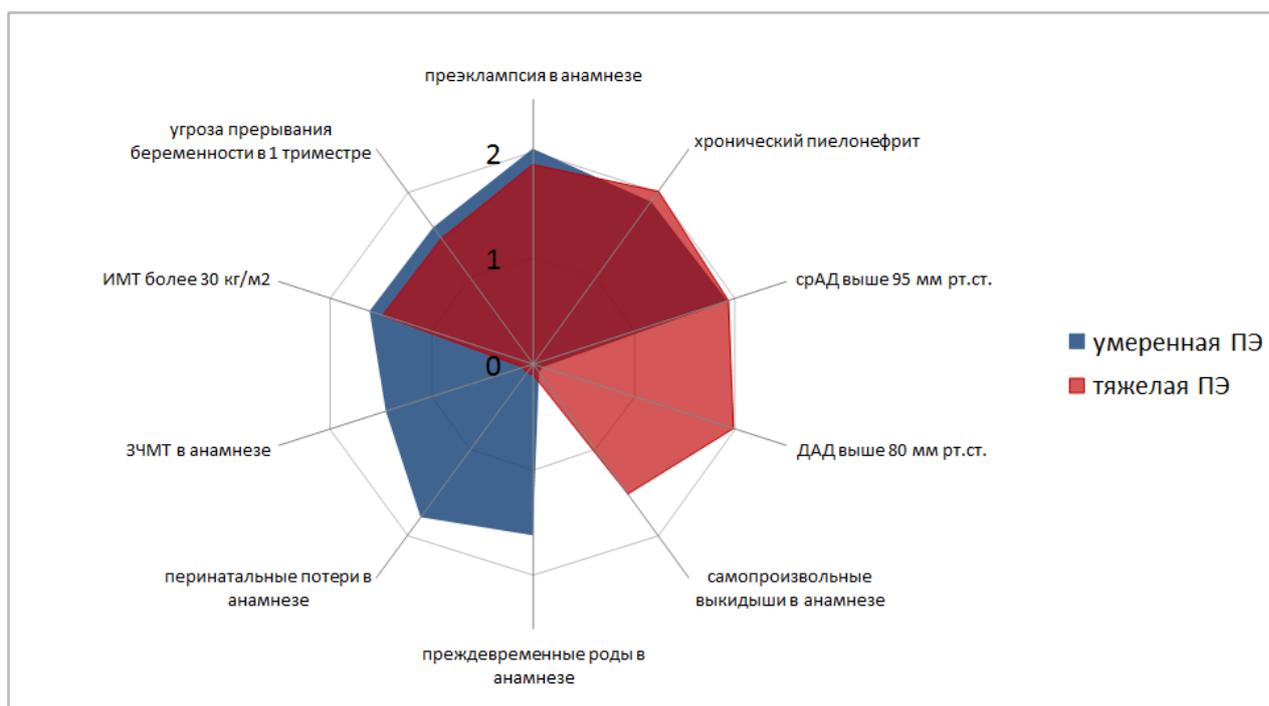


Рисунок 29 – Факторы риска развития преэклампсии различной степени тяжести у обследованных женщин, определяемые до 12 недель беременности

На основе выявленных клиничко-анамнестических факторов риска ПЭ с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена модель расчета индивидуального риска развития ПЭ, определяемого в первом триместре беременности. В результате пошагового включения в математическую модель выявленных предикторов развития ПЭ были определены наиболее значимые параметры предлагаемой модели. Ими стали: ПЭ и хронический пиелонефрит в анамнезе, угроза прерывания беременности в первом триместре, ИМТ более 30 кг/м^2 и среднее АД, равное или более 95 мм рт. ст. , определенные до

12 недель беременности. Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Коэффициенты математической модели с учетом клинико-анамнестических данных пациенток

	Показатель	Коэффициент регрессии
0	Константа	0,056
X1	Преэклампсия в анамнезе	3,261
X2	Индекс массы тела более 30 кг/м ² определенный до 12 недель беременности	0,976
X3	Среднее АД равное или более 95 мм рт. ст. определенное до 12 недель беременности	3,17
X4	Хронический пиелонефрит в анамнезе	1,116
X5	Угроза прерывания беременности в первом триместре	0,908

Применив метод бинарной логистической регрессии, на основании клинико-анамнестических данных определена вероятность развития ПЭ по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904;

$$z = 0,056 + 3,261 \times X1 + 0,976 \times X2 + 3,17 \times X3 + 1,116 \times X4 + 0,908 \times X5,$$

где X1 – ПЭ в анамнезе, X2 – ИМТ более 30 кг/м², определенный до 12 недель беременности, X3 – среднее АД, равное или более 95 мм рт. ст., определенное до 12 недель беременности; X4 – хронический пиелонефрит в анамнезе; X5 – угроза прерывания беременности в первом триместре.

Используя 90 и 10% перцентили, определены границы степеней вероятности развития ПЭ. Таким образом, нами были сформированы три группы пациенток, у которых при значении:

$z = 0-0,49$ – вероятность развития ПЭ низкая;

$z = 0,50-0,95$ – вероятность развития ПЭ средняя;

$z = 0,96-1,00$ – вероятность развития ПЭ высокая.

Оценка качества полученной математической модели в сравнении с индивидуальным вкладом в развитие ПЭ отдельно взятого фактора риска была получена с помощью расчета численного показателя площади под ROC-кривой – AUC (area under the curve) в результате проведения ROC-анализа (рис. 30). Согласно принятой экспертной шкале при значении AUC 0,9–1,0 качество модели является отличным; при 0,8–0,9 – очень хорошим; при 0,7–0,8 – хорошим; при 0,6–0,7 – средним; значения AUC от 0,5 до 0,6 считаются неудовлетворительными, качество модели плохое. Анализ полученных результатов показал, что максимальная площадь под кривой, соответствующая хорошему качеству модели, была получена только у математической модели прогнозирования развития ПЭ (AUC = 0,733); площади отдельно взятых факторов риска, включенных в данную модель, соответствовали неудовлетворительным показателям качества и составили от 0,555 до 0,583 (табл. 40).

Предлагаемая математическая модель прогнозирования риска развития ПЭ в первом триместре беременности имеет чувствительность – 64,7%, специфичность – 75,2% и точность – 68,3%.

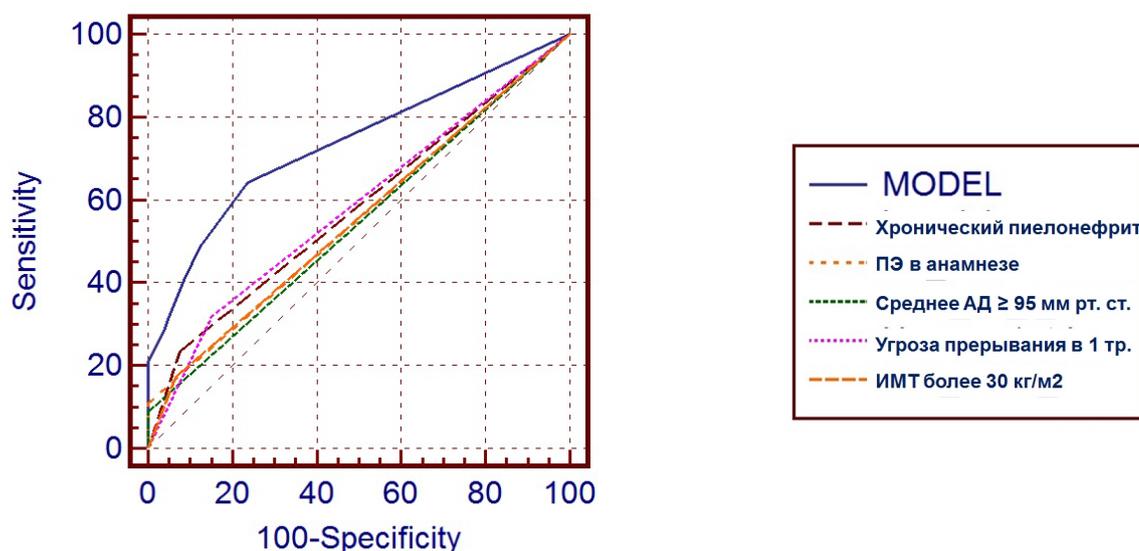


Рисунок 30 – ROC-кривые для прогнозирования риска развития преэклампсии с применением математической модели и отдельных предикторов в I триместре беременности

Таблица 40 – Площади под ROC-кривыми (AUC) отдельных предикторов и математической модели прогнозирования развития преэклампсии у беременных

Фактор риска / Математическая модель	AUC
Математическая модель прогнозирования развития преэклампсии у беременных	0,733
ПЭ в анамнезе	0,555
ИМТ более 30 кг/м ² определенный до 12 недель беременности	0,554
Среднее АД равное или более 95 мм рт. ст. определенное до 12 недель беременности	0,545
Хронический пиелонефрит в анамнезе	0,579
Угроза прерывания беременности в первом триместре	0,583

Для прогнозирования риска развития ПЭ в первом триместре беременности на основе программы Excel с учетом разработанной модели был создан калькулятор (рис. 31). Факторы риска вводятся в предлагаемые поля «Ваши данные» в соответствии с их наличием (0 – отсутствие фактора, 1 – фактор присутствует). Автоматически происходит расчет вероятности развития ПЭ, в соответствующем окне появляется значение от 0 до 1,0, по которому определяется низкий, средний или высокий риск развития ПЭ, согласно данным графы «Оценка результата».

Полученная математическая модель была положена в основу разработки компьютерной «Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019613074 от 6.03.2019. Программа предназначена для использования в амбулаторном звене врачами акушерами-гинекологами с целью определения вероятности развития ПЭ у беременных в I триместре гестации и выделения группы высокого риска развития данного осложнения беременности с целью проведения профилактических мероприятий и дополнительного обследования этой категории пациенток. Входящие параметры программы отражают данные анамнеза и обследования пациентки: хронический пиелонефрит и ПЭ в анамнезе, ИМТ более 30 кг/м² и среднее АД, равное

или более 95 мм рт. ст., определенные до 12 недель беременности, угроза прерывания беременности в I триместре. Интерфейс программы имеет поля для ввода указанных параметров. После заполнения полей выдается оценка риска развития ПЭ у беременной в I триместре гестации (рис. 32).

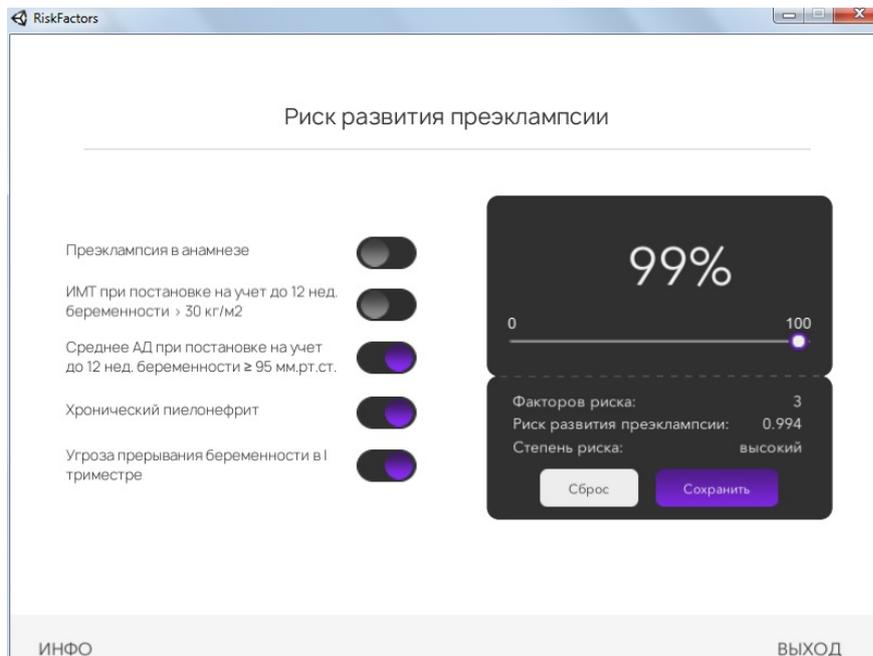
СПИСОК ФАКТОРОВ РИСКА		ВАШИ ДАННЫЕ	оценка
1	Преэклампсия в анамнезе	0	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА низкий риск развития преэклампсии $\leq 0,49$ средний риск развития преэклампсии $0,50-0,95$ высокий риск развития преэклампсии $\geq 0,96$
2	ИМТ при постановке на учет до 12 нед. беременности > 30 кг/м ²	0	
3	Среднее АД при постановке на учет до 12 нед. беременности ≥ 95 мм.рт.ст.	1	
4	Хронический пиелонефрит в анамнезе	1	
5	Угроза прерывания беременности в I триместре	0	
Вероятность развития преэклампсии		0,99	

а

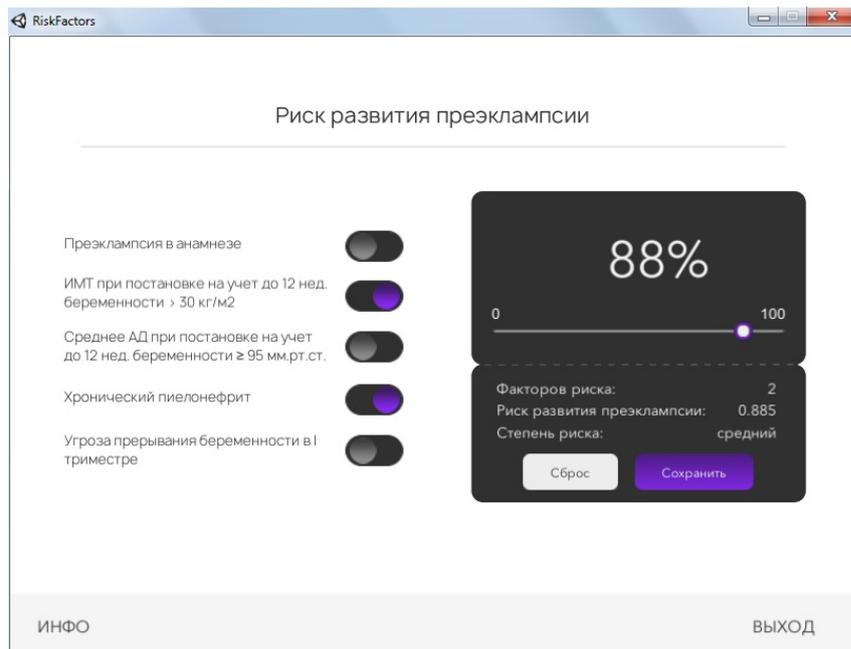
СПИСОК ФАКТОРОВ РИСКА		ВАШИ ДАННЫЕ	оценка
1	Преэклампсия в анамнезе	0	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА низкий риск развития преэклампсии $\leq 0,49$ средний риск развития преэклампсии $0,50-0,95$ высокий риск развития преэклампсии $\geq 0,96$
2	ИМТ при постановке на учет до 12 нед. беременности > 30 кг/м ²	0	
3	Среднее АД при постановке на учет до 12 нед. беременности ≥ 95 мм.рт.ст.	0	
4	Хронический пиелонефрит в анамнезе	1	
5	Угроза прерывания беременности в I триместре	1	
Вероятность развития преэклампсии		0,88	

б

Рисунок 31 – Пример модели формирования группы риска: а – высокий риск развития преэклампсии; б – средний риск развития преэклампсии



а



б

Рисунок 32 – Экранные формы автоматизированной программы прогнозирования риска развития преэклампсии у беременных: а – высокий риск развития преэклампсии; б – средний риск развития преэклампсии

К автоматизированной программе прогнозирования прилагается инструкция пользователя с подробным описанием порядка работы с программой.

Инструкция по работе с программой:

1. Запуск программы осуществляется активацией исполняемого файла PE Risk.exe в директории программы.

2. Для выполнения расчетов необходимо активировать переключатели, расположенные напротив имеющихся у исследуемой пациентки факторов риска. Расчет риска выполняется автоматически, по заданному в программном коде алгоритму.

3. В качестве результатов возможны три уровня вероятности развития преэклампсии: «низкий», «средний», «высокий».

4. Щелчок по кнопке «Сброс» переводит все переключатели в выключенное состояние.

5. Интерфейс программы позволяет вывести результат расчета индивидуального риска в отдельный файл. Щелчок по кнопке «Сохранить» выводит полученный результат в виде изображения с названием «Результат.png» на рабочий стол используемого компьютера.

Проверку устойчивости и работоспособности «Автоматизированной программы для прогнозирования развития ПЭ у беременных женщин» осуществляли методом скользящей экзаменационной выборки на 400 пациентках. Результаты экзамена представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Результаты классификации выборки

Группа		Предсказанная принадлежность к группе		Всего
		0	1	
Количество	0	145	55	200
	1	35	165	200
%	0	72,50	27,50	100
	1	17,95	82,50	100

Предлагаемая математическая модель по результатам экзаменационной выборки показала чувствительность – 82,5%; специфичность – 72,5%; точность – 77,5%; прогностическую ценность положительного результата – 75,0% и отрицательного результата – 80,6%, что оказалось выше исходных характеристик.

6.2. Прогнозирование присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией, начиная с первого триместра беременности

В отношении риска присоединения ПЭ у беременных с ХАГ была выявлена иная картина (табл. 42).

Таблица 42 – Факторы риска развития преэклампсии, у беременных с ранее существовавшей артериальной гипертензией, определяемые до 12 недель беременности

№	Фактор риска	Относительный риск ОР (95% ДИ)	Критерий Фишера
1.	Среднее АД выше 95 мм рт. ст. определенное до 12 недель беременности	3,18 (1,50-6,74)	p=0,001
2.	Гипертоническая ангиопатия сетчатки	2,07 (1,59-2,67)	p=0,000
3.	ИМТ более 30 кг/м ² определен до 12 недель беременности	1,79 (1,48-2,17)	p=0,04
4.	Табакокурение	1,75 (1,21-2,51)	p=0,02
5.	ГБ II стадии	1,69 (1,29-2,22)	p=0,001
6.	Хронический пиелонефрит	1,60 (1,22-2,11)	p=0,001
7.	Хронический гастрит	1,46 (1,09-1,96)	p=0,03
8.	Нерегулярная антигипертензивная терапия до беременности	1,45 (1,09-1,92)	p=0,01
9.	Диастолическое АД более 80 мм рт.ст.	1,37 (1,0-1,86)	p=0,03
10.	Первая беременность	1,34 (1,01-1,78)	p=0,04
11.	Наследственная предрасположенность по АГ	1,33 (1,01-1,83)	p=0,001

При этом в случае присоединения ПЭ, потребовавшей лечения в условиях ПИТ, существенным удельным весом обладали: хронический пиелонефрит в анамнезе, уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст., определенный до 12 недель беременности, наличие ГБ II стадии, ангиопатия сетчатки (рис. 33). При присоединении ПЭ с клиническими проявлениями, не требовавшими госпитализации

в ПИТ, основное значение имели среднее АД выше 95 мм рт. ст., определенное до 12 недель беременности, наличие хронического пиелонефрита в анамнезе, табакокурение, наличие ГБ II стадии (рис. 33).

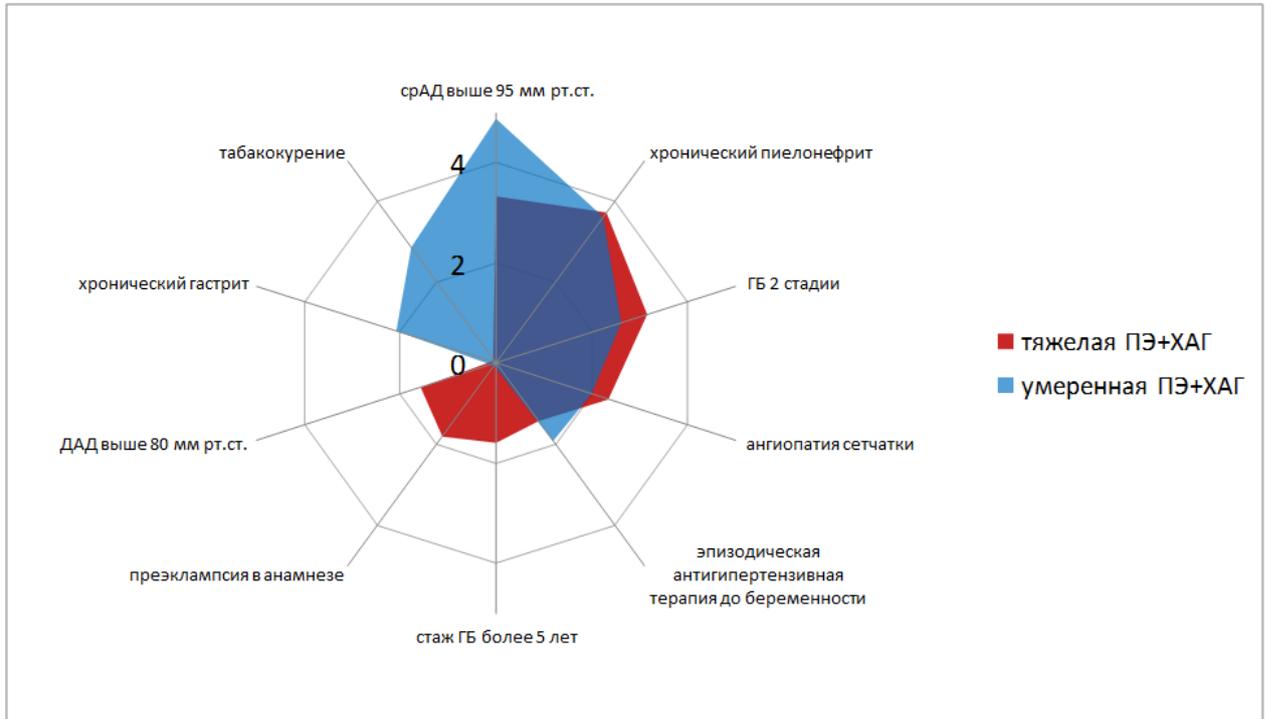


Рисунок 33 – Факторы риска присоединения преэклампсии с клиническими проявлениями различной степени тяжести у беременных с ранее существовавшей артериальной гипертензией

На основании полученных данных разработана нейросетевая программа для ЭВМ для определения вероятности присоединения ПЭ у беременных с ХАГ. Выделенные предикторы были использованы для обучения и тестирования нейросетевой программы для ЭВМ в виде образов, которые представляют собой последовательности чисел, отражающих клинико-анамнестические данные пациентки. При математическом анализе были получены входные параметры программы – это данные анамнеза и обследования беременной: ГБ II стадии, ангиопатия сетчатки, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, исходное ДАД выше 80 мм рт. ст., ИМТ более 30 кг/м², первая беременность, первые роды, наследственность, отягощенная по АГ, табакокурение.

Структура нейронной сети включает входной слой для распределения сигналов обучающих образов и два слоя сигмоидальных нейронов, являющихся соответственно ассоциативным (скрытым) и эффекторным (выходным) слоями (рис. 34).

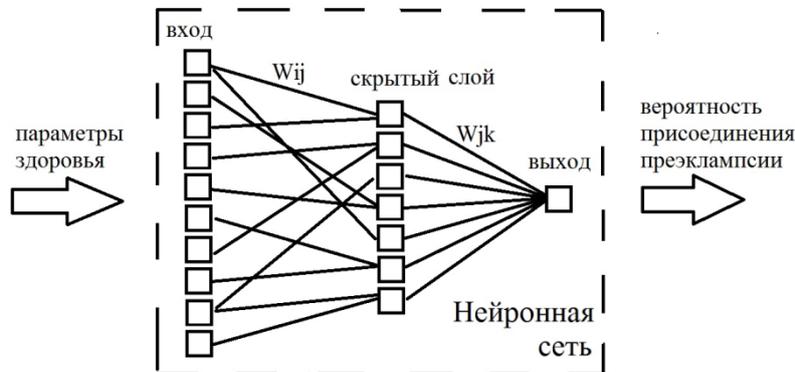


Рисунок 34 – Структура нейронной сети

Входной слой содержит десять клеток по числу параметров в каждом образе, на скрытом слое содержится семь нейронов. Благодаря меньшему количеству клеток скрытого слоя происходит сжатие данных посредством технологии нейросетевой воронки, что позволяет выделить главную некоррелированную информацию. Нейросетевое сжатие информации является предпочтительной заменой метода главных компонент, содержащего такие затратные операции, как отыскание собственных чисел и собственных векторов матриц. Выходной слой сети состоит из одного нейрона, определяющего вероятность развития осложнения.

Обучение нейронной сети заключается в нахождении оптимальных весовых коэффициентов связей между нейронами, при которых погрешность ответа сети стремится к нулю. Выполнены серии численных экспериментов по определению лучшего алгоритма обучения в данной задаче. Обучение производилось методом обратного распространения ошибки, случайного поиска, генетическим алгоритмом, однако наиболее эффективным зарекомендовал себя комбинированный метод глобальной оптимизации. При использовании этого алгоритма удалось достигнуть качества работы сети, составляющего более 90%

правильных ответов. По мере эксплуатации нейросети она имеет возможность дообучения.

Установлено, что введение подстроечного коэффициента по схеме Головкин для каждого нейрона на скрытом и выходном слоях позволяет сформировать реакцию нейрона на наиболее продуктивном участке кривой активационной функции. В общепринятых обозначениях это будет иметь вид:

$$T^{r+1}[j] = T^r[j] + \text{eta} \cdot O_i^r[i] \cdot \delta_j^{r+1}[j],$$

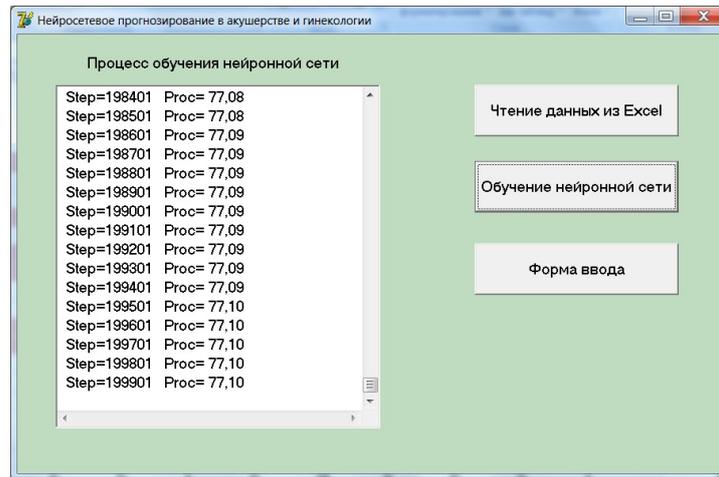
$$O_j^k[j] = 1 / (1 + e^{T^k[j] - S_j^k[j] / H_j^k}),$$

где S_j^k – сумма сигналов на входе j -го нейрона скрытого слоя, eta – константа обучения нейронной сети, O_i^k, O_j^k – значения сигналов на выходах нейронов слоев i и j соответственно.

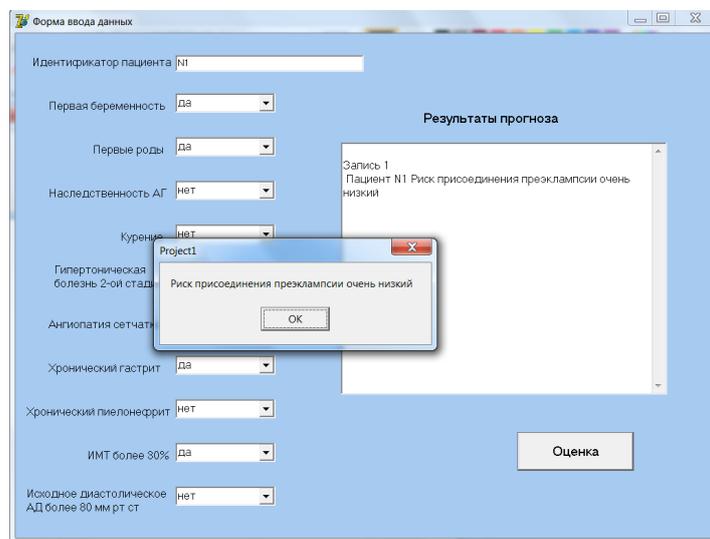
Данная мера позволяет ускорить процесс обучения нейронной сети и повысить уровень распознаваемости.

Разработана программная интеллектуальная система «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» (свидетельство о государственной регистрации № 2018612460 от 16.02.2018) для определения вероятности присоединения ПЭ у беременных с ХАГ, включающая два модуля. В первом модуле производится обучение программной модели нейронной сети на заданном множестве образов (рис. 6.2.3, а).

После обучения на интерфейсной форме активируется опция вызова рабочего режима программы (второй модуль). На интерфейсной форме рабочего режима предусмотрены поля для ввода соответствующих параметров, полученных при сборе анамнеза и обследовании беременной женщины с ХАГ. После их заполнения выдается вероятностная оценка развития ПЭ во время гестационного процесса у данной пациентки (рис. 35 б). В качестве результата возможны пять вариантов вероятности присоединения ПЭ – от очень низкой до очень высокой.



а



б

Рисунок 35 – Экранные формы программы: а – форма 1 – обучение нейронной сети; б – форма 2 – оценка риска присоединения преэклампсии

К интеллектуальной системе прогнозирования прилагается инструкция пользователя с подробным описанием порядка работы с программой.

Инструкция по работе с программой:

1. Запуск программы осуществляется активацией исполняемого файла Project1.exe в директории программы.

2. Для считывания данных, участвующих в обучении нейронной сети, из файла Tab1.xlsx предусмотрен путь, по которому расположено данное приложение, поэтому данный файл должен находиться по указанному адресу.

3. Чтение данных из файла производится при помощи кнопки «Чтение данных из файла» на Форме 1. В случае успешной загрузки данных открывается соответствующее окно табличного процессора и становится доступной кнопка «Обучение нейронной сети».

4. Щелчок на кнопке «Обучение нейронной сети» запускает работу алгоритма обучения. Оптимальные настройки алгоритма определены авторами, заданы в программном коде, их изменение не предусмотрено. Процесс обучения в виде шага обучения и процента правильных ответов нейронной сети отображается в окне типа Метод в левой области Формы 1. После обучения активируется кнопка открытия Формы 2, которая относится к тестовому режиму работы программы.

5. Интерфейс Формы 2 предусматривает возможность ввода идентификатора (номера/имени) пациентки и ряда показателей, отражающих состояние ее здоровья. Показатели подлежат выбору в элементах типа «открывающийся список», расположенных в левой области Формы 2.

6. После ввода известных параметров пациентки следует нажать на кнопку «Оценка», после чего результат анализа будет выдан в окне «Результаты прогноза» в правой части Формы 2, а также в виде сообщения с кнопкой «ОК».

7. В качестве результатов возможны пять уровней вероятности присоединения преэклампсии: «Риск присоединения преэклампсии очень низкий»/ «Риск присоединения преэклампсии низкий»/ «Риск присоединения преэклампсии средний»/ «Риск присоединения преэклампсии высокий»/ «Риск присоединения преэклампсии очень высокий».

Проверку устойчивости и работоспособности «Нейросетевой системы прогнозирования присоединения ПЭ у беременных с ХАГ «Neuro_Chronic» осуществляли методом скользящей экзаменационной выборки на 225 пациентках. Результаты экзамена представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Результаты классификации выборки

Группа		Предсказанная принадлежность к группе		Всего
		0	1	
Количество	0	117	48	165
	1	17	43	60
%	0	70,91	29,09	100
	1	28,33	71,67	100

Предлагаемая интеллектуальная система по результатам экзаменационной выборки показала чувствительность – 71,7%; специфичность – 70,9%; точность – 71,7%; прогностическую ценность положительного результата теста – 47,3% и отрицательного результата – 87,3%. Для уменьшения процента пропущенного риска развития ПЭ приоритет при принятии прогностического решения рекомендуется отдавать в пользу повышенного риска данного осложнения беременности.

Недостаточная предсказательная способность интеллектуальной системы, основанной на оценке только клинико-анамнестических данных у беременных с ХАГ определила необходимость поиска дополнительных предикторов присоединения ПЭ на основании изучения лабораторных показателей.

С помощью расчета дискриминантной функции на основании полученных данных о неблагоприятных полиморфных вариантах генов ангиотензиногена (*AGT* 704C) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2* (-344)T), а также дополнительных клинико-анамнестических сведений была получена модель оценки индивидуального риска развития ПЭ у женщин с ХАГ, определяемого в I триместре беременности. Коэффициенты данной модели, отражающие индивидуальный вклад каждого фактора, представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Коэффициенты математической модели с учетом генных полиморфизмов и клинико-анамнестических данных пациенток

	Показатель	Коэффициент
Ф1	Присутствие в генотипе женщины аллеля <i>AGT</i> 704C	0,21
Ф2	Присутствие в генотипе женщины аллеля <i>CYP11B2</i> (-344)T	0,18
Ф3	Среднее АД равное или более 95 мм рт. ст. при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности	0,31
Ф4	Отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности	0,29

Полученные данные вводятся в дискриминантную формулу и рассчитывается значение Y :

$$Y = 0,21 \times \Phi 1 + 0,18 \times \Phi 2 + 0,31 \times \Phi 3 + 0,29 \times \Phi 4,$$

где $\Phi 1$ – присутствие в генотипе женщины аллеля *AGT 704C*: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 2$ – присутствие в генотипе женщины аллеля *CYP11B2 (-344)T*: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 3$ – среднее АД выше 95 мм рт. ст., определенное до 12 недель беременности: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 4$ – отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности: да – 1 балл, нет – 0 баллов.

ROC-кривая полученной модели представлена на рисунке 36. Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $Y \geq 0,68$ (Cut-Off) прогнозируется повышенный риск развития ПЭ у женщин с ХАГ; при $Y < 0,68$ (CutOff) – отсутствие риска развития ПЭ у женщин с ХАГ. Чувствительность метода – 67,4%; специфичность – 75,5%; точность – 72,0%.

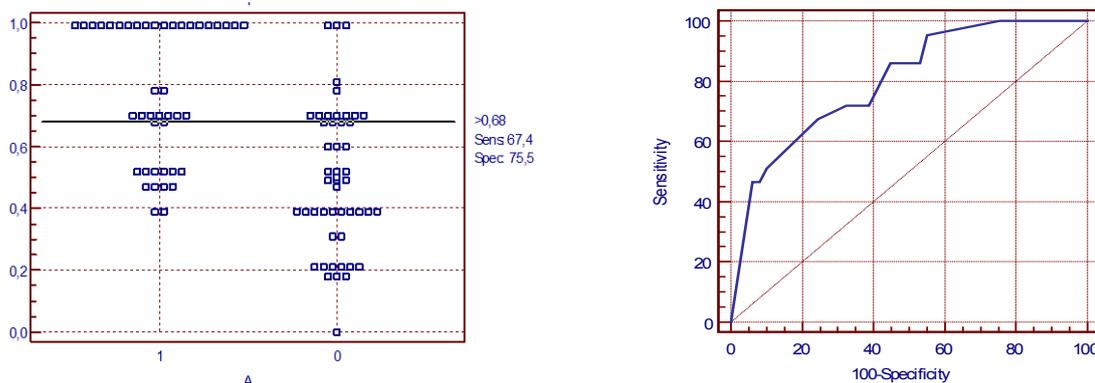


Рисунок 36 – ROC-кривая чувствительности и специфичности математической модели с учетом генных полиморфизмов и клиничко-анамнестических данных пациенток у беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ (1) и с ХАГ (0).

Оценка качества полученной математической модели в сравнении с индивидуальным вкладом в развитие ПЭ у женщин с ХАГ отдельного взятого предиктора была получена с помощью расчета численного показателя площади под ROC-кривой – AUC в результате ROC-анализа (рис. 37). Было выявлено, что максимальная площадь под кривой, соответствующая очень хорошему качеству

модели, была получена только у математической модели прогнозирования развития ПЭ у женщин с ХАГ ($AUC = 0,811$); значения площадей отдельно взятых показателей, включенных в данную модель, соответствовали неудовлетворительным показателям качества и составили от 0,570 до 0,600 (табл. 45).

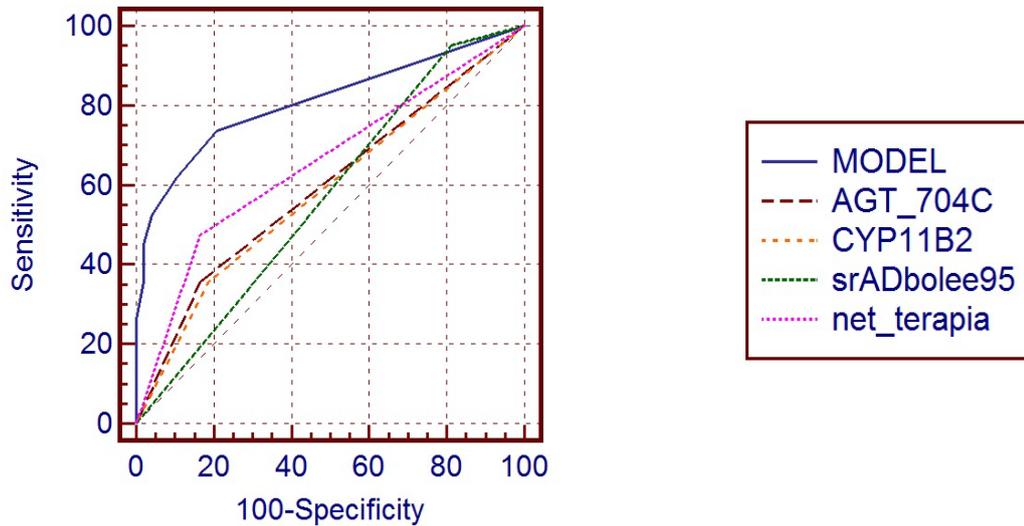


Рисунок 37 – ROC-кривые для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ с применением математической модели и отдельных предикторов в I триместре гестации

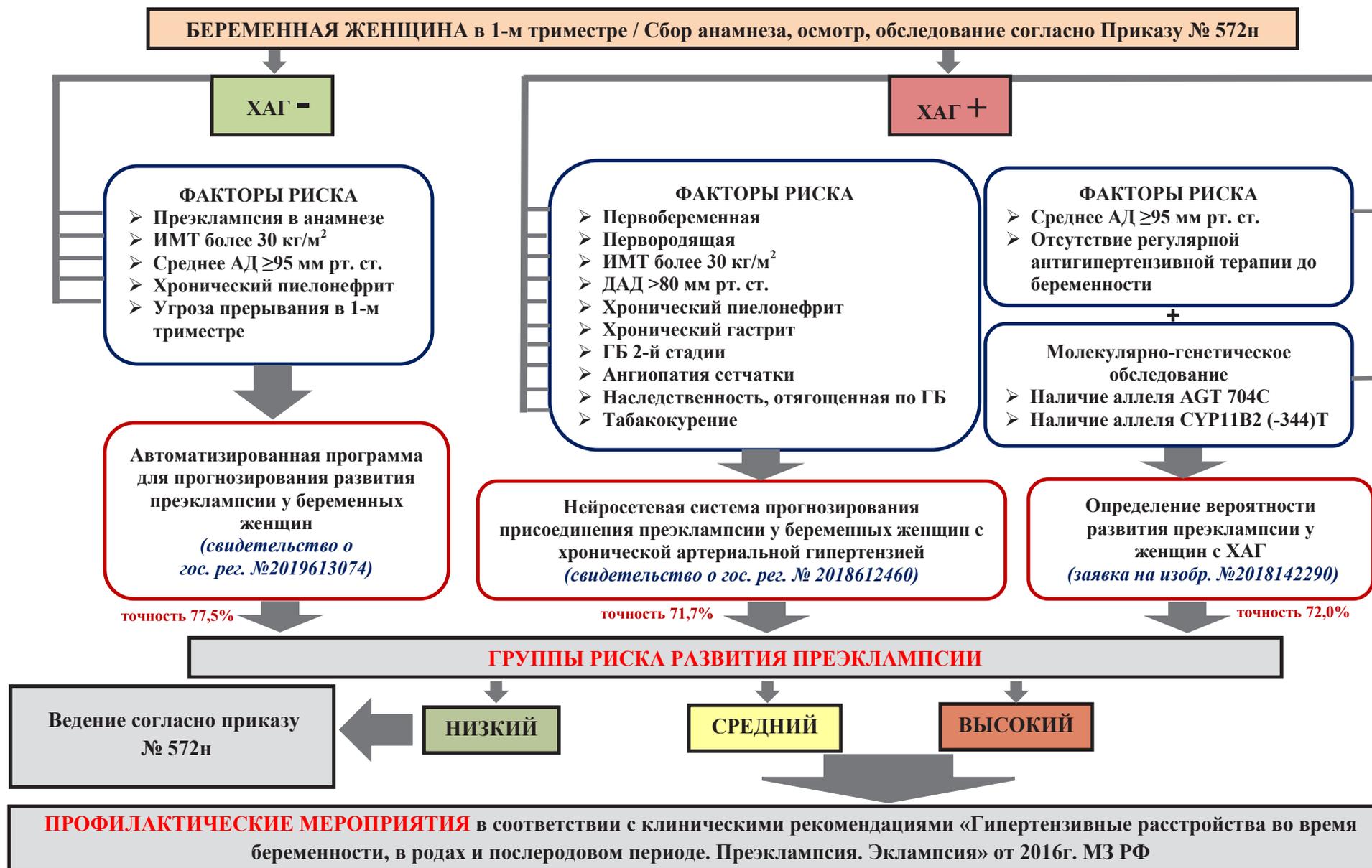
Таблица 45 – Площадь под ROC-кривыми (AUC) математической модели прогнозирования развития преэклампсии у беременных с ХАГ и отдельных предикторов

Фактор риска / Математическая модель	AUC
Математическая модель прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин с ХАГ	0,811
Присутствие в генотипе женщины аллеля <i>AGT 704C</i>	0,595
Присутствие в генотипе женщины аллеля <i>CYP11B2 (-344)T</i>	0,585
Среднее АД равное или более 95 мм рт. ст., определенное до 12 недель беременности	0,570
Отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности	0,600

На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ» (заявка на изобретение № 2018142290 от 30.11.2018).

Разработанные «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» и «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ» легли в основу I этапа программы персонафицированного ведения пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности (схема 1).

Схема 1 – I этап программы. Прогнозирование развития преэклампсии



6.3. Дифференциально-диагностические критерии различных гипертензивных расстройств при беременности

Понятие «артериальная гипертензия у беременных» является неоднородным и объединяет различные клинико-патогенетические формы гипертензивных состояний в периоде гестации. В практической работе у врача акушера-гинеколога зачастую возникают сложности в постановке диагноза беременной с гипертензивным синдромом. Для выбора индивидуального плана ведения пациентки, обеспечения персонифицированного подхода необходимо определить происхождение АГ у беременной, провести дифференциально-диагностический поиск и оценить тяжесть осложнений беременности, что без применения дополнительных критериев бывает затруднительно. Это определяет необходимость поиска параметров, которые могут использоваться в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев гипертензивных расстройств у беременных для обеспечения персонифицированного подхода к ведению данных пациенток.

Анализ результатов исследования эластических свойств сосудистой стенки, вегетативной регуляции сосудистого тонуса, иммунологических параметров позволил при помощи ROC-анализа выделить наиболее точные, чувствительные и специфичные пограничные критерии для дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств различного генеза у беременных. Качество выбранной модели определялось по площади под ROC-кривой – AUC согласно принятой экспертной шкале, приведенной выше.

В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между существовавшей ранее АГ и гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (ПЭ и ПЭ, присоединившаяся к ХАГ) наибольший уровень информативности был отмечен при определении относи-

тельного содержания CD11b+ моноцитов в венозной крови. На рисунке 38 представлена ROC-кривая по показателю относительного содержания CD11b+ моноцитов в венозной крови. Площадь под кривой составила 0,832, что свидетельствует об очень хорошем качестве выбранного маркера (табл. 46). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики существовавшей ранее АГ и гипертензивных расстройств, специфичных для беременности, было значение 80,0% (чувствительность – 74,2%, специфичность – 85,7%, точность – 83,2%). При относительном содержании CD11b+ моноцитов венозной крови, равном и более 80%, диагностируется ПЭ как у женщин с ХАГ, так и без таковой.

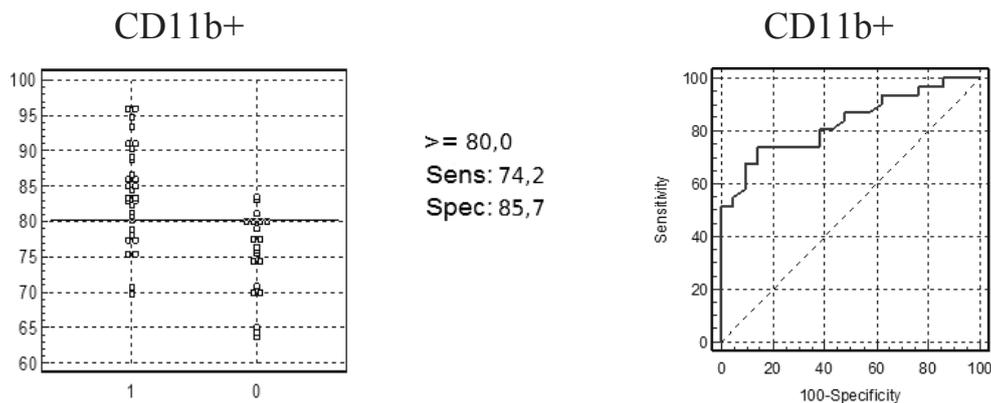


Рисунок 38 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD11b+ моноцитов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (1)

Для дифференциальной диагностики ПЭ и ПЭ, присоединившейся к ХАГ, наибольший уровень информативности имело определение уровня CD99+ нейтрофилов в периферической венозной крови. На рисунке 39 представлена ROC-кривая по показателю относительного содержания CD99+ нейтрофилов в венозной крови. Площадь под кривой составила 0,926, что соответствует отличному

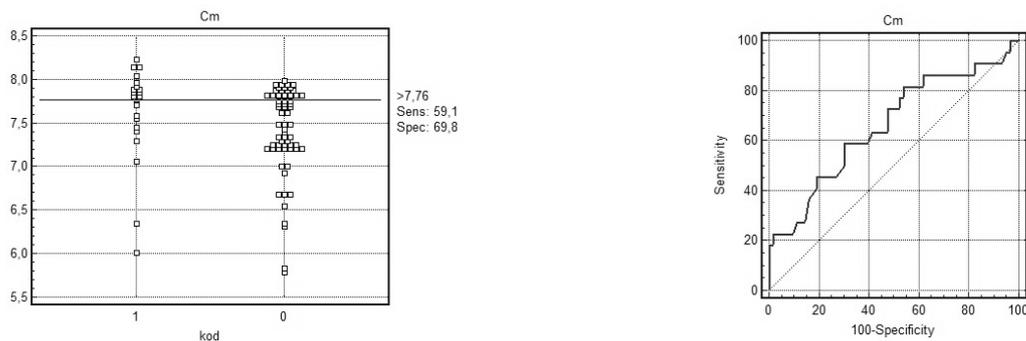
Таблица 47 – Показатели информационной ценности диагностических критериев присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией

Показатель	Нозологические формы		Чувстви- тельность	Специ- фич- ность	Точ- ность	AUC
	ХАГ	ХАГ с присоеди- нив- шейся ПЭ				
Ем	$\leq 5,38 \text{ 1000} \cdot \text{дин/см}^2$	$> 5,38 \text{ 1000} \cdot \text{дин/см}^2$	61,9%	67,2%	65,9%	0,651
СРПВм	$\leq 7,76 \text{ м/с}$	$> 7,76 \text{ м/с}$	59,1%	69,8%	65,9%	0,661
СХЗСR1+ моноциты	$\leq 51,2\%$	$> 51,2\%$	75,0%	75,0%	70,0%	0,771
CD49b+ нейтрофилы	$< 73\%$	$\geq 73\%$	88,2%	91,7%	90,2%	0,902
CD11b+ лимфоциты	$\leq 19,8\%$	$> 19,8\%$	88,2%	96,2%	91,7%	0,926

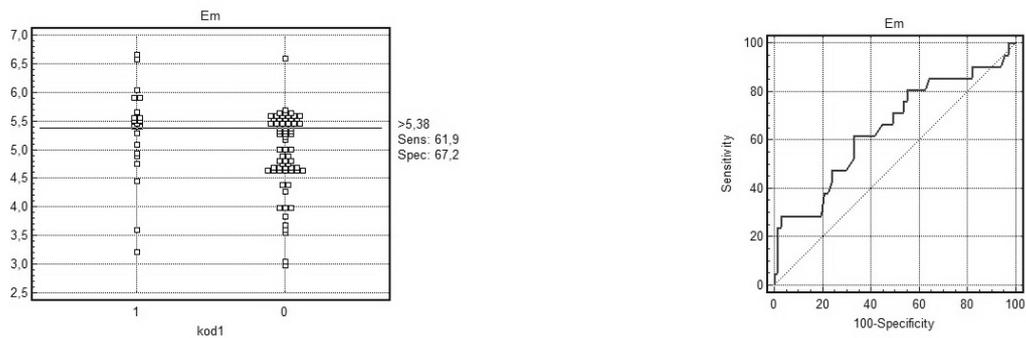
Существенное значение имеет диагностика ПЭ, присоединившейся к ХАГ, зачастую одних клинических данных бывает недостаточно для подтверждения диагноза и своевременного начала лечения данного осложнения беременности. В ряде случаев на фоне исходно высокого АД клинически не всегда удается отметить начало развития ПЭ, когда еще отсутствует протеинурия и церебральная симптоматика и лишь периодически отмечается нестабильность АД. Волнообразные изменения уровня АД в течение беременности – физиологическое снижение на протяжении первого и второго триместра, выраженный подъем в конце гестационного срока, влияние антигипертензивной терапии маскируют присоединение ПЭ. Исходя из этого, большую роль играют дополнительные диагностические критерии развития ПЭ у беременных женщин с ХАГ.

Значимыми диагностическими критериями присоединения ПЭ у беременных с ХАГ были рассчитанные с применением ROC-анализа функциональные параметры эластичности сосудистой стенки СРПВм и Ем, ROC-кривые которых

представлены на рисунке 40 (а, б). Площади под кривыми составили 0,661 и 0,651 соответственно (среднее качество критериев) (см. табл. 47). Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для диагностики присоединения ПЭ у женщин с ХАГ, было значение СРПВм более 7,76 м/с (чувствительность – 59,1%, специфичность – 69,8%, точность – 65,9%) и Ем более 5,38 $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ (чувствительность – 61,9%, специфичность – 67,2%, точность – 65,9%).



а



б

Рисунок 40 – ROC-кривые чувствительности и специфичности показателей скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (а) и модуля упругости артерий мышечного типа (б) у беременных с ХАГ и ПЭ (1) и с ХАГ (0)

Высокий уровень информативности в диагностике присоединения ПЭ у беременных с ХАГ был выявлен также при определении относительного содержания CX3CR1+ клеток в популяции моноцитов. На рисунке 41 представлена ROC-кривая по данному показателю. Площадь под кривой составила 0,771

(хорошее качество критерия) (см. табл. 47). Точкой разделения, соответствующей наилучшим показателям чувствительности и специфичности для диагностики присоединения ПЭ у женщин с ХАГ, было значение более 51,2% (чувствительность – 75,0%, специфичность – 75,0%, точность – 70,0%).

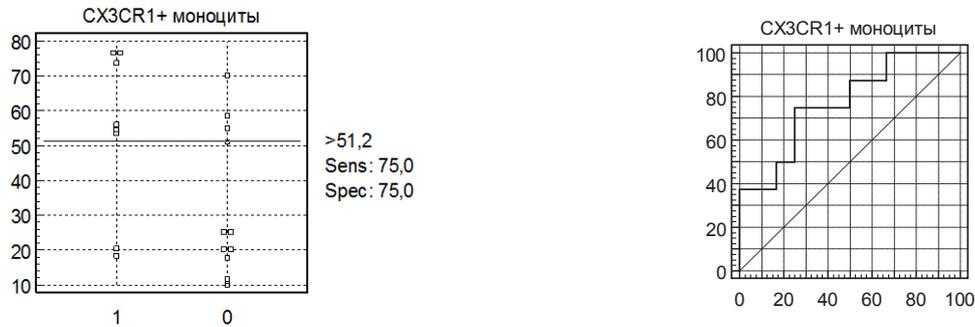
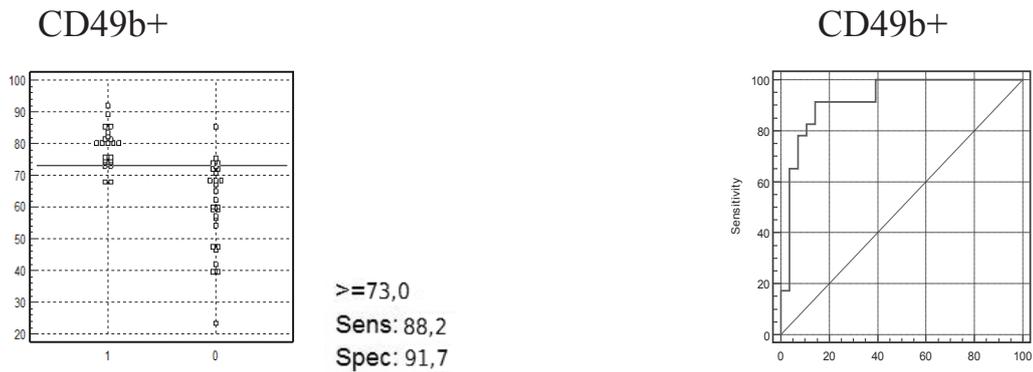


Рисунок 41 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CX3CR1+ моноцитов в венозной крови у беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ (1) и с ХАГ (0).

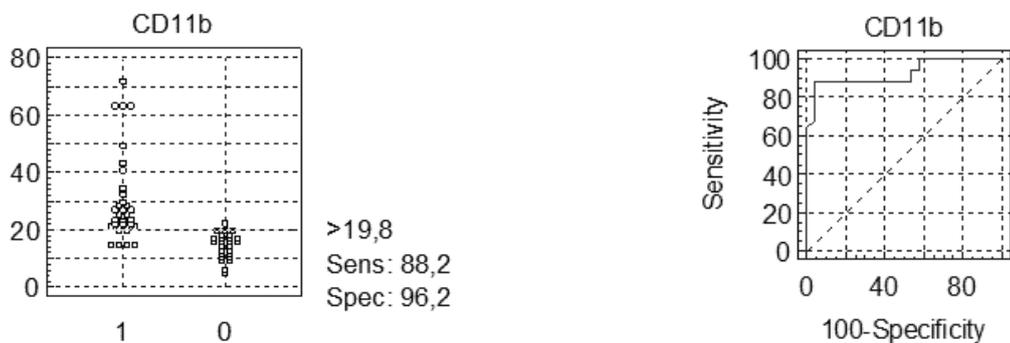
Наибольший уровень информативности при проведении одномерного ROC-анализа в диагностике присоединения ПЭ у беременных с ХАГ был отмечен при определении относительного содержания CD49b+ нейтрофилов и CD11b+ лимфоцитов. На рисунке 42 (а, б) представлены ROC-кривые по данным показателям. Площади под кривыми составили 0,902 и 0,926, что соответствует отличному качеству критериев (см. табл. 47). Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для диагностики присоединения ПЭ у беременных с ХАГ, были относительное содержание CD49b+ нейтрофилов, равное и более 73% (чувствительность – 88,2%, специфичность – 91,7%, точность – 90,2%), и относительное содержание CD11b+ лимфоцитов более 19,8% (чувствительность – 88,2%, специфичность – 96,2%, точность – 91,7%).

На основании определения беременных данных показателей в периферической крови были разработаны «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией» (патент № 2561060 от 27.07.2015) и «Способ диагностики присоединения преэклампсии у беремен-

ных с хронической артериальной гипертензией» (патент № 2652447 от 26.04.2018).



а



б

Рисунок 42 – ROC-кривые чувствительности и специфичности относительно содержания CD49b+ нейтрофилов (а) и относительного содержания CD11b+ лимфоцитов (б) в венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1)

С помощью многомерного анализа с применением логистической регрессии были проанализированы несколько диагностических критериев присоединения ПЭ к ХАГ. В результате пошагового включения в математическую модель всех полученных критериев была получена модель с наилучшими операционными характеристиками (табл. 48).

Таблица 48 – Характеристические параметры модели для диагностики присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией

Модель	Иммунологический маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cut Off	чувствительность	специфичность	точность	
1	CD49b+ нейтрофилы (%)	0,19	1,21 (1,06-1,39)	0,3	96,4%	89,7%	93,0%	0,969
	CD11b+ лимфоциты (%)	0,36	1,43 (1,13-1,82)					
	Константа	-21,78						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -21,783 + 0,359 \times X1 + 0,194 \times X2,$$

где X1 – относительное содержание CD11b+ лимфоцитов в крови (%);
X2 – относительное содержание CD49b+ нейтрофилов в крови (%).

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P > 0,3$ (CutOff) диагностируется присоединение ПЭ у пациенток с ХАГ; при $P \leq 0,3$ (CutOff) – отсутствие ПЭ у пациенток с ХАГ. Специфичность данной модели составила 89,7%, чувствительность – 96,4% и точность – 93,0%, AUC – 0,969, что превышает показатели информационной ценности отдельно опреде-

ленных показателей (рис. 43). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для диагностики присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ.

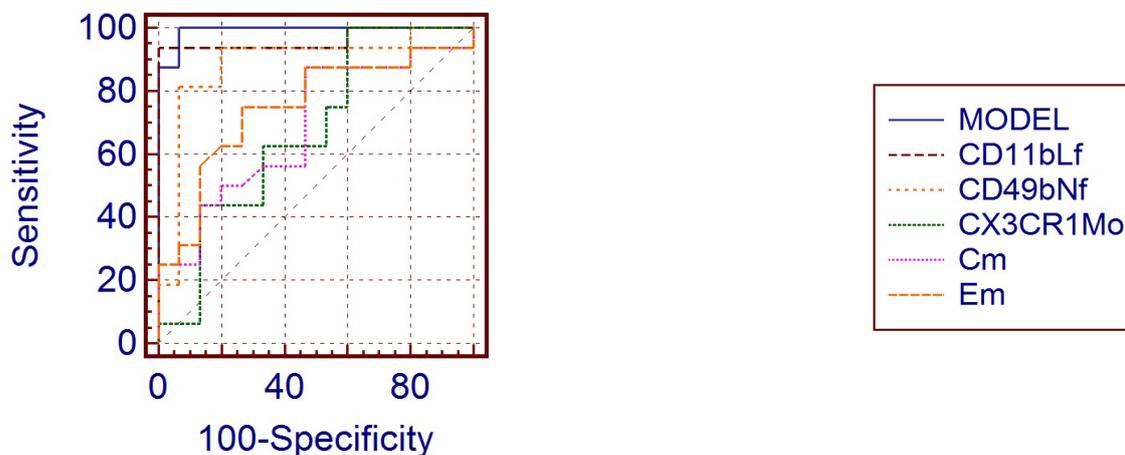


Рисунок 43 – ROC-кривые для диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией с применением модели логистической регрессии и отдельных диагностических критериев

На основе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью диагностики присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ, экранная форма которого представлена на рисунке 44. Числовые значения иммунологических показателей вводятся в предлагаемые поля. Автоматически происходит расчет математической формулы, определяется значение P от 0 до 1,0, которое появляется в соответствующем окне; затем оценивается результат: при $P > 0,3$ диагностируется присоединение ПЭ у пациенток с ХАГ; при $P \leq 0,3$ – отсутствие ПЭ у пациенток с ХАГ.

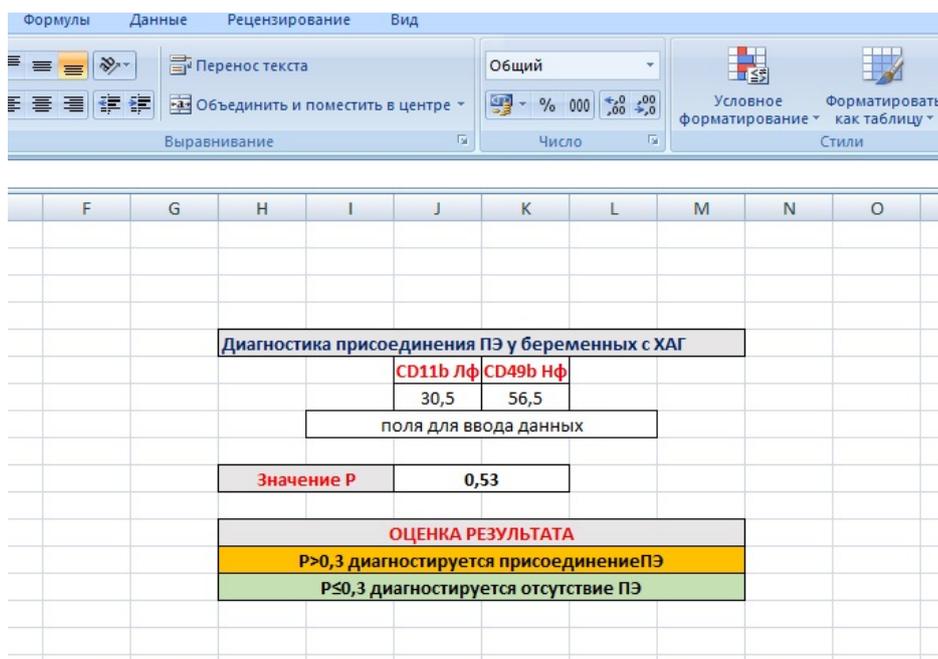


Рисунок 44 – Экранная форма калькулятора для диагностики присоединения ПЭ у беременных с ХАГ

Выделение двух степеней тяжести ПЭ необходимо для выбора адекватной тактики ведения данной категории пациенток. Согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г., при умеренной ПЭ необходима госпитализация для уточнения диагноза и исключения симптомов тяжелой ПЭ, а также для тщательного мониторинга за состоянием беременной и плода, при этом возможно пролонгирование беременности. При тяжелой ПЭ необходимо своевременно решить вопрос о родоразрешении после стабилизации состояния матери в акушерском стационаре 3-й группы. Оценка степени тяжести ПЭ в ряде случаев может быть затруднена, что определяется несколькими причинами. В последнее время в практике имеется тенденция к стертому, малосимптомному течению ПЭ, развитию «масок» тяжелой ПЭ, когда по общему состоянию, уровню АД и протеинурии, дополнительным клиническим критериям не удастся оценить истинную тяжесть ПЭ. Это может привести к недооценке истинной степени тяжести состояния, запоздалой диагностике и, как следствие, неэффективности лечебных мероприятий.

На основании проведения одномерного анализа показателей вегетативной регуляции сосудистого тонуса и ряда иммунологических параметров нами были

выявлены дополнительные дифференциально-диагностические критерии тяжелой и умеренной ПЭ.

Хороший уровень информативности показал параметр вегетативной регуляции ВПР, ROC-кривая которого представлена на рисунке 45. Площадь под кривой составила 0,704, что соответствовало среднему качеству критерия (табл. 49). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для диагностики умеренной ПЭ у беременных, было значение ВПР, менее или равное 6,3 у. е. (чувствительность – 63,6%, специфичность – 71,8%, точность – 65,3%, диагностическая ценность положительного результата – 65,6% и отрицательного – 65,1%).

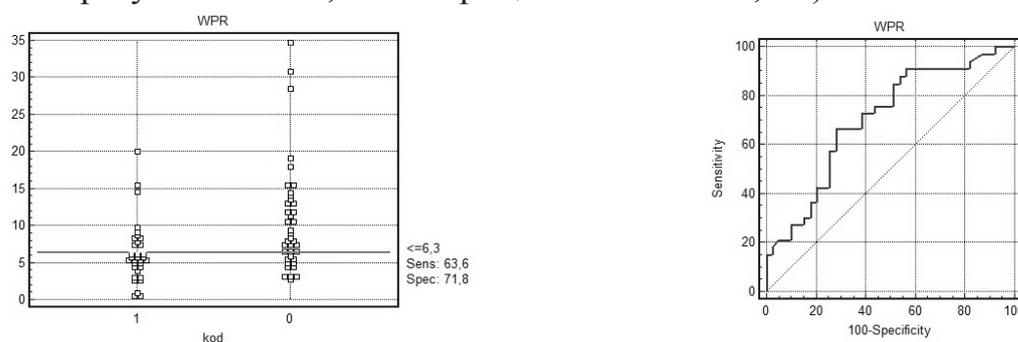


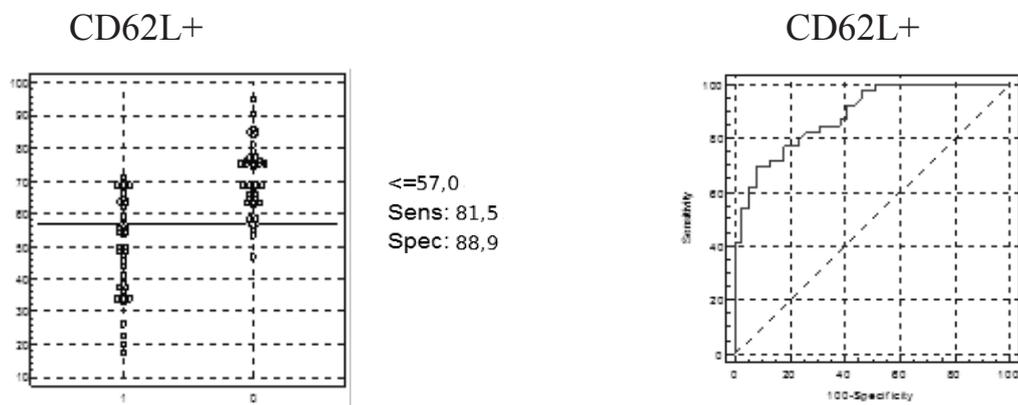
Рисунок 45 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения вегетативного показателя ритма у беременных с умеренной ПЭ (1)

Таблица 49 – Показатели информационной ценности диагностических критериев степени тяжести преэклампсии

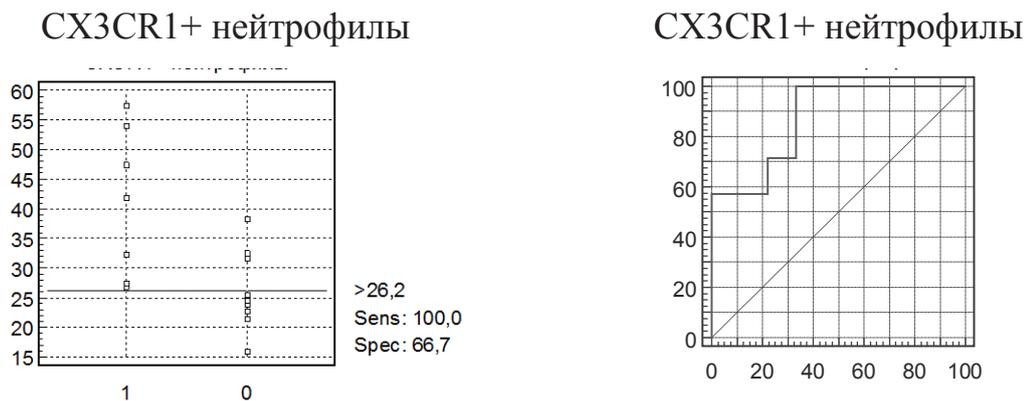
Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ				
Вегетативный показатель ритма	$\leq 6,3$ у.е.	$> 6,3$ у.е.	63,6%	71,8%	65,3%	0,704
CD62L+ нейтрофилы	$> 57\%$	$\leq 57\%$	81,5%	88,9%	85,2%	0,852
CX3CR1+ нейтрофилы	$\leq 26,2\%$	$> 26,2\%$	100,0%	66,7%	81,2%	0,873

Наибольший уровень информативности при проведении одномерного ROC-анализа в диагностике степени тяжести ПЭ имели иммунологические показатели относительного содержания CD62L+ нейтрофилов в венозной крови

и относительного содержания CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов, ROC-кривые которых представлены на рисунке 46 (а, б). Площади под кривыми составили 0,852 и 0,873 соответственно, что имело хорошее качество полученных критериев (см. табл. 49). Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для диагностики тяжелой ПЭ, было значение относительного содержания CD62L+ нейтрофилов равное и менее 57% (чувствительность – 81,5%, специфичность – 88,9%, точность – 85,2%) и уровень относительного содержания CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов более 26,2% (чувствительность – 100,0%, специфичность – 66,7%, точность – 81,2%).



а



б

Рисунок 46 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD62L+ нейтрофилов венозной крови (а) и показателя относительного содержания CX3CR1+ нейтрофилов (б) у женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой (1).

На основании выявленного критерия относительного содержания CD62L+ клеток в популяции нейтрофилов был разработан «Способ диагностики тяжелой преэклампсии» (патент № 2587781 от 27.05.2016).

Для диагностики степени тяжести ПЭ с помощью многомерного анализа построена модель логистической регрессии, включающая несколько диагностических критериев. В результате пошагового включения в математическую модель всех выявленных маркеров степени тяжести ПЭ была получена модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (таблица 50).

Таблица 50 – Характеристические параметры модели для диагностики тяжести преэклампсии у беременных

Модель	Иммунологический маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cu tOf f	чувствительность	специфичность	точность	
1	CD62L+ нейтрофилы (%)	-0,09	0,91 (0,84-0,99)	0,5	87,5%	88,9%	88,1%	0,926
	CX3CR1+ нейтрофилы (%)	0,14	1,16 (1,03-1,29)					
	Константа	1,99						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = 1,997 - 0,092 \times X1 + 0,144 \times X2,$$

где X1 – относительное содержание CD62L+ нейтрофилов в крови (%);
X2 – относительное содержание CX3CR1+ нейтрофилов в крови (%).

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P \geq 0,5$ (CutOff) диагностируется тяжелая ПЭ; при $P < 0,5$ (CutOff) диагностируется умеренная ПЭ. Специфичность данной модели составила 88,9%, чувствительность – 87,5% и точность – 88,1%, AUC – 0,926, что превышает отдельно определенные показатели (рис. 47). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для диагностики степени тяжести ПЭ.

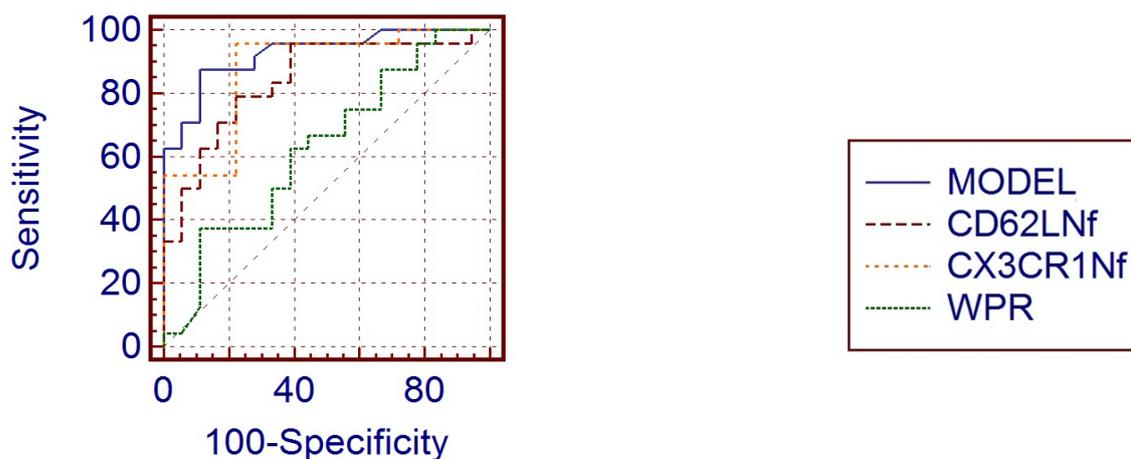


Рисунок 47 – ROC-кривые для диагностики степени тяжести преэклампсии у беременных с применением модели логистической регрессии и отдельных диагностических критериев

На основе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью определения степени тяжести ПЭ у беременных. Принцип работы калькулятора приведен выше.

Дополнительные дифференциальные критерии тяжелой и умеренной ПЭ, которые могут быть использованы для подтверждения клинического диагноза, разработаны на основании проведения одномерного анализа иммуногистохимических показателей (экспрессии митохондриального транскрипционного фактора, аннексина V и эритропоэтина), определенных в плацентах после родоразрешения женщин с ПЭ различной степени тяжести. Наибольший уровень инфор-

мативности при проведении одномерного ROC-анализа в диагностике степени тяжести ПЭ имел ИЭ митохондриального транскрипционного фактора, ROC-кривая которого представлена на рисунке 48. Площадь под кривой составила 0,965, что соответствует отличному качеству критерия. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для патоморфологической диагностики степени тяжести ПЭ у беременных, было значение ИЭ митохондриального транскрипционного фактора 0,31 у. е. При ИЭ более 0,31 у. е. при патоморфологическом исследовании подтверждается наличие умеренной ПЭ, при ИЭ, равном и менее 0,31 у. е., подтверждается наличие тяжелой ПЭ с чувствительностью 91,7%, специфичностью – 83,3%, точностью – 79,2%. Выявленная динамика ИЭ митохондриального транскрипционного фактора была положена в основу разработки «Способа морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии» (патент № 2682251 от 18.03.2019).

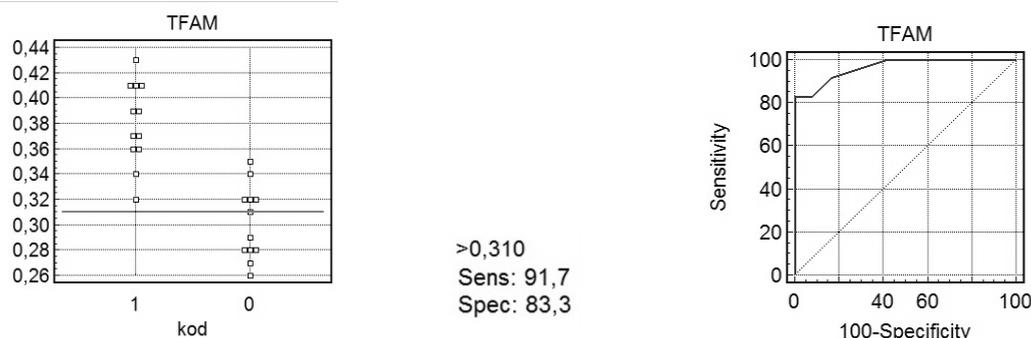
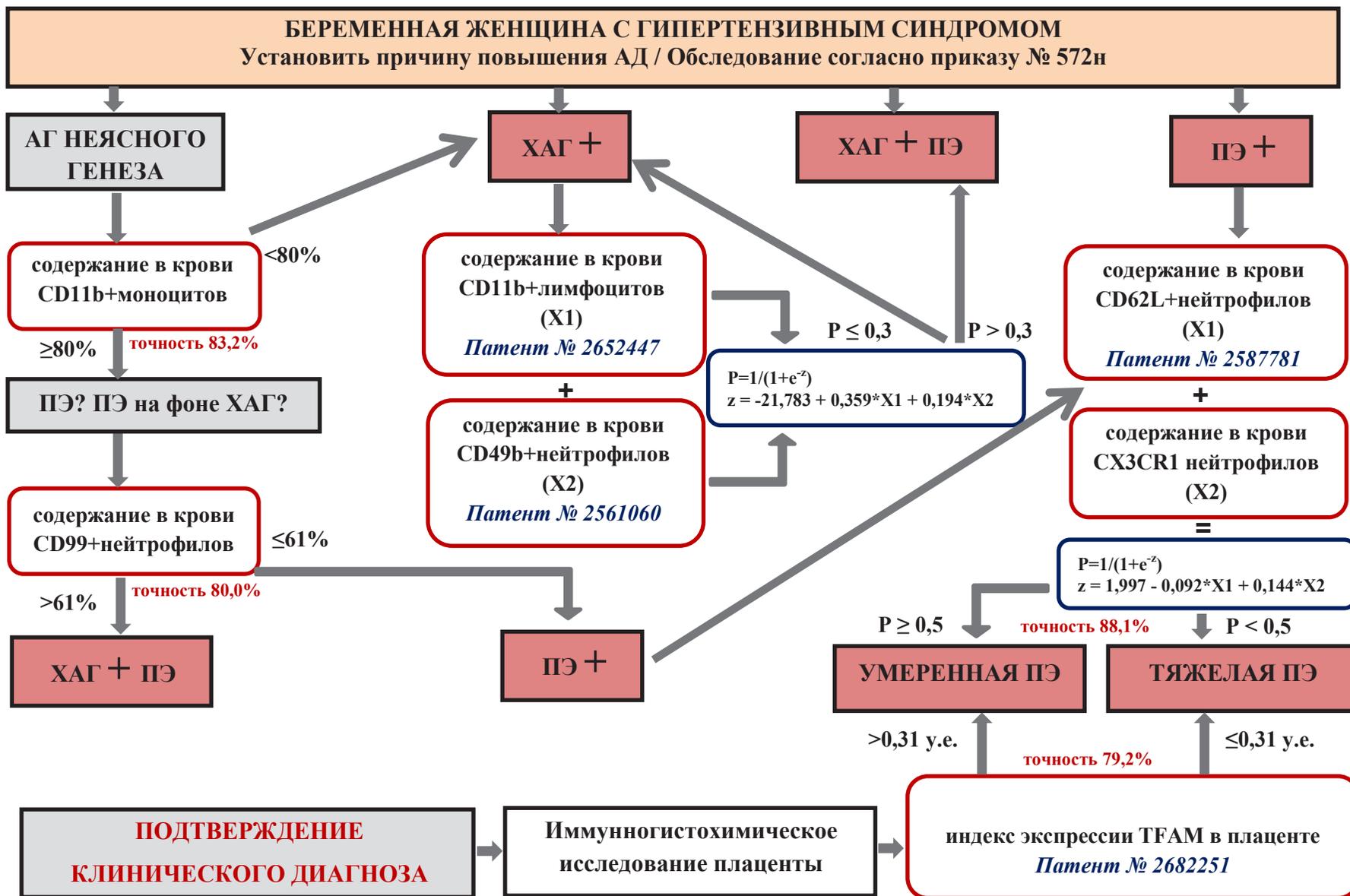


Рисунок 48 – ROC-кривая чувствительности и специфичности индекса экспрессии митохондриального транскрипционного фактора (TFAM) у беременных с умеренной (1) и тяжелой преэклампсией (0)

Разработанные дополнительные пограничные критерии и математические модели для дифференциальной диагностики различных видов гипертензивных расстройств, определения степени их тяжести, легли в основу II этапа программы персонализированного ведения пациенток с гипертензивными нарушениями при беременности (схема 2).

Схема 2. - II этап программы. Дифференциальная диагностика и определение степени тяжести преэклампсии



6.4. Прогностические критерии выбора персонифицированной терапии при различных видах гипертензивных расстройств у беременных

Согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г., утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации, все беременные с различными видами гипертензивных расстройств, включенные в исследование, получали антигипертензивную терапию. Доказано, что правильно подобранная во время гестационного процесса антигипертензивная терапия способствует снижению общего риска сердечно-сосудистых и церебрально-сосудистых заболеваний в последующей жизни женщины. Воздействие антигипертензивных препаратов при АГ различного генеза у беременных существенно снижает риск развития тяжелых осложнений гестации, тяжелой гипертензии, гипертонической энцефалопатии, геморрагических инсультов. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата.

С целью обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с гипертензивными нарушениями в условиях акушерской клиники был проведен ретроспективный анализ клинических данных (глава 3, раздел 3.3), исходных показателей эластичности сосудистой стенки, регуляции сосудистого тонуса (глава 4, раздел 4.2, 4.3), иммунологических параметров (глава 4, раздел 4.4) в зависимости от выраженности гипертензивных нарушений, которые обусловили необходимость назначения однокомпонентной или комбинированной (двух- и трехкомпонентной) антигипертензивной терапии для достижения целевого (безопасного для матери и плода) уровня АД – 130–150/80–95 мм рт. ст.

Среди обследованных с ХАГ для достижения целевого уровня АД у 42 (28,6%) пациенток на 2–3-и сутки была произведена коррекция антигипертензивной терапии путем добавления лекарственных средств второй линии, остальные 105 (71,4%) беременных получали однокомпонентную схему лечения, приведшую к достижению целевого уровня АД. У пациенток с ХАГ, потребовавших назначения комбинированной схемы лечения, среднее АД при поступлении в стационар было достоверно выше, чем у тех, кто достигал целевого уровня АД на фоне приема одного антигипертензивного средства.

При помощи одномерного математического анализа была рассчитана прогностическая ценность клинических данных, а также результатов специальных исследований в выборе схемы антигипертензивной терапии при поступлении в стационар у беременных с ХАГ (табл. 51).

Таблица 51 – Показатели информационной ценности прогностических критериев выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных женщин с ХАГ

Показатель	Схема антигипертензивной терапии		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Однокомпонентная схема лечения	Комбинированная схема лечения				
Математическое ожидание	≤0,66 сек	>0,66 сек	86,4%	61,2%	69,0%	0,731
Медиана	≤0,67 сек	>0,67 сек	63,6%	67,3%	66,2%	0,737
Среднее АД при поступлении в стационар	≤109,3 мм рт.ст.	>109,3 мм рт.ст.	78,6%	64,8%	70,0%	0,768

Наибольшие информационные характеристики среди клинических признаков при прогнозировании выбора схемы антигипертензивной терапии показало среднее АД, определенное при поступлении в стационар. Площадь под

ROC-кривой составила $AUC = 0,768$, что является признаком критерия хорошего качества (рис. 49). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ, было среднее АД более 109,3 мм рт. ст., при котором прогнозируется необходимость назначения комбинированной схемы антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ (чувствительность – 78,6%, специфичность – 64,8% и точность – 70,0%).

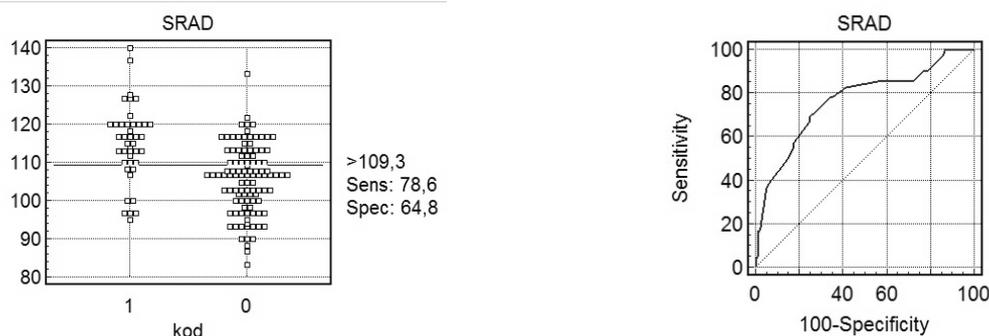


Рисунок 49 – ROC-кривая чувствительности и специфичности среднего артериального давления у беременных с однокомпонентной (0) и с комбинированной схемой антигипертензивной терапии (1) у пациенток с ХАГ

При применении одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса у беременных с ранее существовавшей АГ. Высокую информационную ценность в прогнозировании выбора схемы антигипертензивной терапии имели M и Me , ROC-кривые которых представлены на рисунке 50 (а, б). Площади под кривыми составили 0,731 и 0,737 соответственно, что свидетельствует о хорошем качестве полученных критериев (см. табл. 51). Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза выбора комбинированной схемы антигипертензивной терапии у беременных с ранее существовавшей АГ, были значения M более 0,66 с и/или Me более

0,67 с (чувствительность – 86,4 и 63,6%, специфичность – 61,2 и 67,3% и точность – 69,0 и 66,2% соответственно).

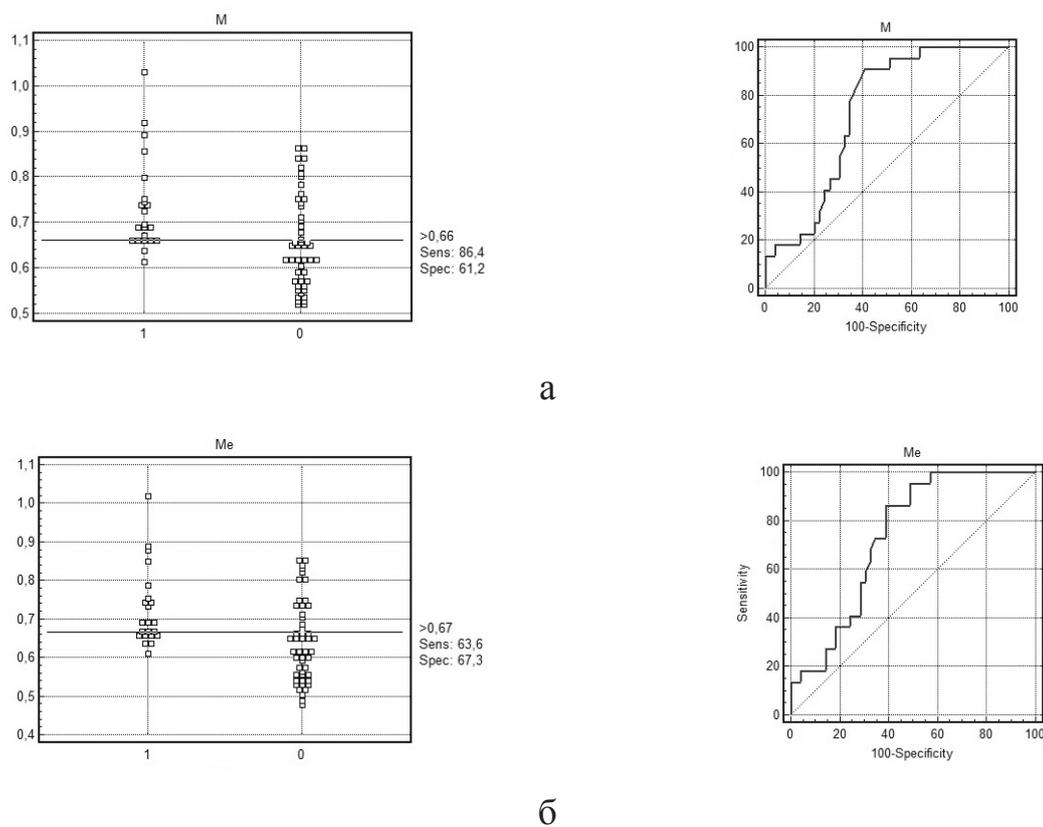


Рисунок 50 – ROC-кривая чувствительности и специфичности а - значения математического ожидания (М) и б - значения медианы (Me) у беременных с ХАГ с однокомпонентной схемой лечения (0) и с необходимостью комбинированной антигипертензивной терапии (1)

Для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ выявленные критерии были проанализированы при помощи многомерного анализа. В результате пошагового включения в математическую формулу всех прогностических критериев была получена модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (табл. 52).

Таблица 52 – Характеристические параметры модели для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ

Модель	Маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cu tOf f	чувствительность	специфичность	точность	
1	Среднее АД при поступлении в стационар (мм рт. ст.)	0,111	1,12 (1,06-1,18)	0,34	73,8%	79,0%	76,4%	0,831
	Медиана (с)	0,077	1,08 (1,04-1,13)					
	Константа	- 18,372						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -18,372 + 0,111 \times X1 + 0,077 \times X2 \times 100,$$

где X1 – среднее АД при поступлении в стационар (мм. рт. ст.); X2 – Медиана (с).

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P > 0,34$ (CutOff) прогнозируется необходимость назначения комбинированной терапии у пациенток с ХАГ; при $P \leq 0,34$ (CutOff) возможно применение одного антигипертензивного препарата. Специфичность данной модели составила

79,0%, чувствительность – 73,8%, точность – 76,4%, AUC – 0,831, что превышает отдельно определенные показатели (рис. 51). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ.

На основе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ. Калькулятор работает по принципу, изложенному выше.

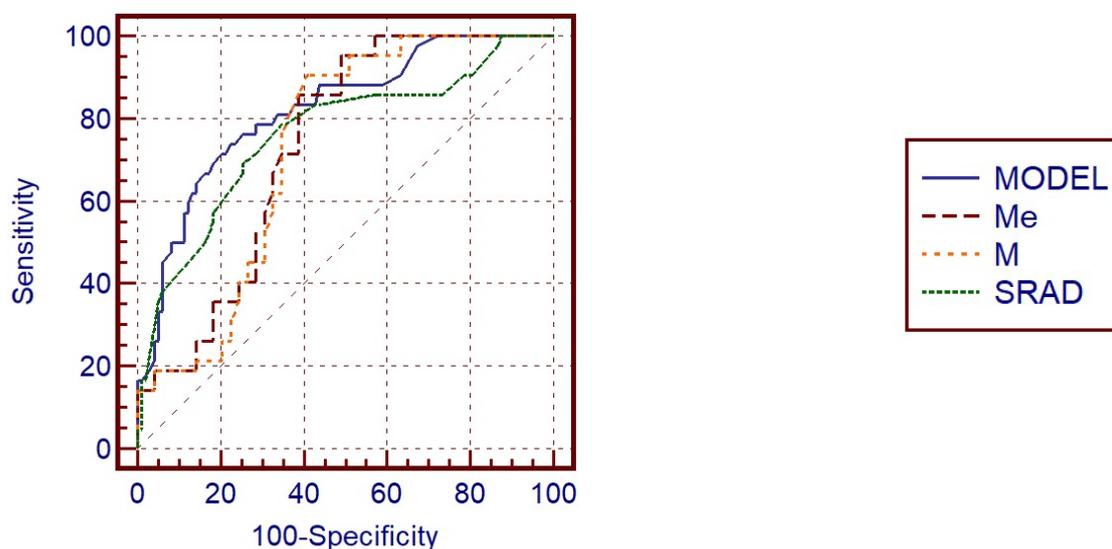


Рисунок 51 – ROC-кривые для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ с применением модели логистической регрессии и отдельных прогностических критериев

В группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема терапии, что было связано с более высокими цифрами среднего АД при поступлении в стационар, что в свою очередь затрудняло достижение целевого уровня АД при назначении одного лекарственного средства. Среднее максимальное АД в стационаре у пациенток этой группы, по-

требовавших назначения комбинации антигипертензивных средств, было значительно выше по сравнению с теми, кто достигал целевого уровня АД на фоне монотерапии. Назначение комбинированной схемы антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД потребовалось 89 (81,65%) пациенткам с ХАГ и присоединившейся ПЭ, 20 (18,35%) женщин получали однокомпонентную терапию с хорошим антигипертензивным эффектом.

Для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии при наличии у беременной ХАГ и присоединившейся ПЭ наилучшие информационные характеристики среди проанализированных клинических данных показало среднее АД, определенное при поступлении в стационар (табл. 53).

Таблица 53 – Показатели информационной ценности прогностических критериев выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ

Показатель	Схема антигипертензивной терапии		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Однокомпонентная схема лечения	Комбинированная схема лечения				
П-8	≤14,9 пкг/мл	>14,9 пкг/мл	85,7%	80,0%	84,2%	0,800
Среднее АД при поступлении в стационар	≤117,7 мм рт.ст.	>117,7 мм рт.ст.	68,5%	65,0%	66,1%	0,745

Площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,745$, что является признаком критерия хорошего качества (рис. 52). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, было среднее АД более 117,7 мм рт. ст., при котором прогнозируется необходимость назначения комбинированной схемы антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ с чувствительностью – 68,5%, специфичностью – 65,0% и точностью – 66,1%.

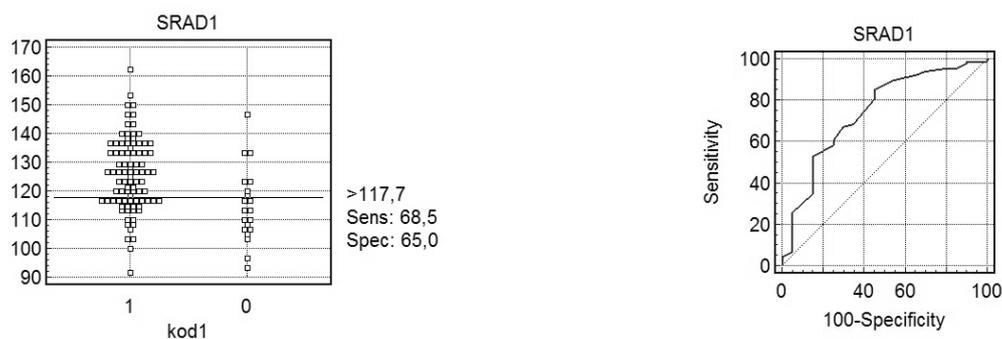


Рисунок 52 – ROC-кривая чувствительности и специфичности среднего артериального давления у беременных с однокомпонентной (0) и с комбинированной схемой антигипертензивной терапии (1) у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ

Анализ лабораторных показателей выявил пограничный критерий для прогноза необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии у беременных с ранее существовавшей АГ и присоединившейся ПЭ (см. табл. 53). Наибольшие показатели информационной ценности, определенные с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой, оказались у сывороточного уровня IL-8. Площадь под кривой составила 0,800, что соответствует очень хорошему качеству критерия (рис. 53). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии у беременных с ранее существовавшей АГ и присоединившейся ПЭ, был сывороточный уровень IL-8 более 14,9 пкг/мл. Чувствительность составила 85,7%, специфичность – 80,0% и точность – 84,2%.

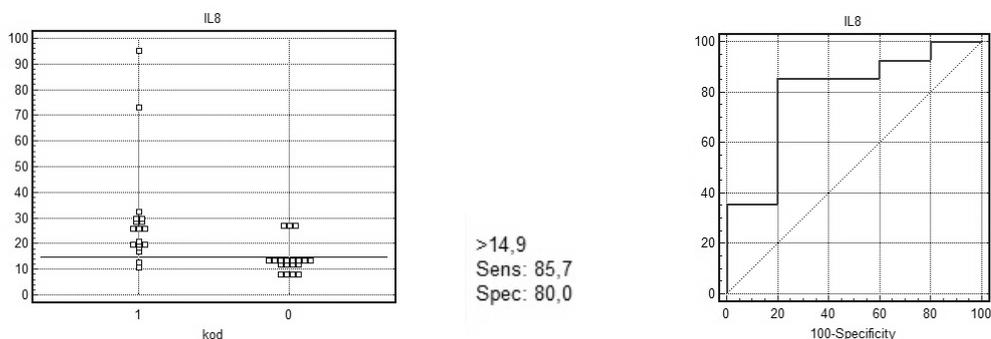


Рисунок 53 – ROC-кривая чувствительности и специфичности сывороточного уровня IL-8 у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ с однокомпонентной схемой лечения (0) и с необходимостью комбинированной антигипертензивной терапии (1)

Для обоснования персонафицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ полученные критерии были проанализированы при помощи многомерного анализа. В результате пошагового включения в расчет выявленных показателей была получена математическая модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (табл. 54).

Таблица 54 – Характеристические параметры модели для обоснования персонафицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ

Модель	Маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cut Off	чувствительность	специфичность	точность	
1	Среднее АД при поступлении в стационар (мм рт. ст.)	0,084	1,09 (1,03-1,15)	0,58	94,4%	80,0%	89,8%	0,908
	Сывороточный уровень IL-8 (пкг/мл)	0,240	1,27 (1,12-1,45)					
	Константа	- 12,91						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -12,910 + 0,084 \times X1 + 0,240 \times X2,$$

где X1 – уровень среднего АД при поступлении в стационар (мм. рт. ст.); X2 – значение сывороточного уровня IL-8 (пкг/мл).

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$P = 1/(1 + e^{-z})$, где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P > 0,58$ (CutOff) прогнозируется необходимость назначения комбинированной терапии у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ; при $P \leq 0,58$ (CutOff) возможно применение одного антигипертензивного препарата. Специфичность данной модели составила 80,0%, чувствительность – 94,4% и точность – 89,8%, AUC – 0,908, что превышает отдельно определенные показатели (рис. 54). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ.

На основе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, принцип работы которого приведен выше.

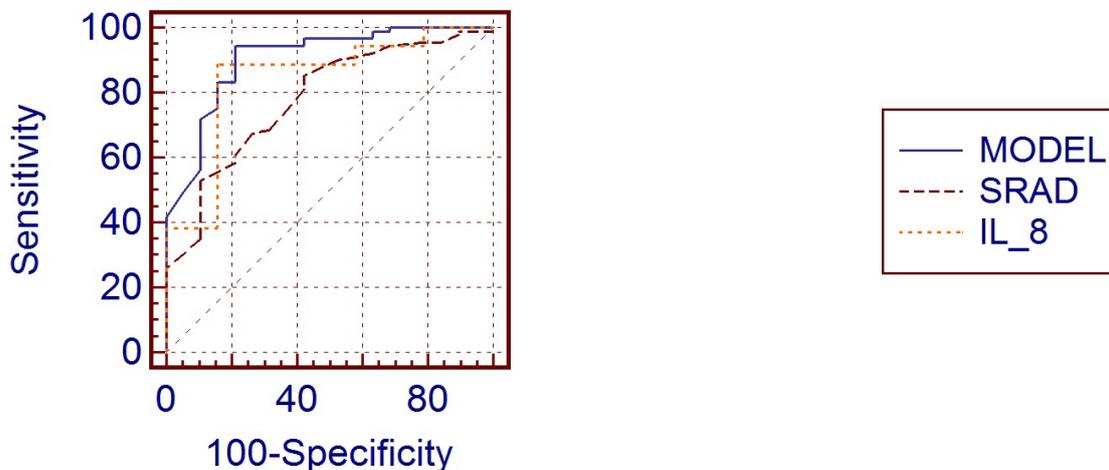


Рисунок 54 – ROC-кривые для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ с применением модели логистической регрессии и отдельных прогностических критериев

Части пациенток, чья беременность осложнилась умеренной ПЭ, потребовалось назначение комбинированной антигипертензивной терапии в связи с вы-

раженным гипертензионным синдромом. У них было отмечено более раннее развитие АГ и появление протеинурии во время гестации по сравнению с теми, кому достаточно было приема одного антигипертензивного препарата для достижения уровня целевого АД. Во время первых суток пребывания в стационаре уровень максимального систолического АД у данной категории пациенток был достоверно выше, чем у беременных с монотерапией. Среди беременных, поступивших в стационар по поводу умеренной ПЭ, 54 (50,47%) пациенткам была назначена однокомпонентная схема антигипертензивной терапии с хорошим антигипертензивным эффектом и 53 (49,53%) – комбинация антигипертензивных препаратов ввиду отсутствия достижения целевого уровня АД на фоне приема одного лекарственного средства.

Для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ наилучшие информационные характеристики среди проанализированных клинических данных показал максимальный уровень систолического АД, определенный в течение первых суток пребывания в стационаре (табл. 55).

Таблица 55 – Показатели информационной ценности прогностических критериев выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с умеренной преэклампсией

Показатель	Схема антигипертензивной терапии		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Однокомпонентная схема лечения	Комбинированная схема лечения				
CCR2+ моноциты	≤76,1%	>76,1%	76,9%	70,0%	73,9%	0,773
Максимальное САД в 1-е сутки в стационаре	≤151,0 мм рт.ст.	>151,0 мм рт.ст.	52,0%	69,6%	61,3%	0,641

Площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,641$, что соответствует среднему качеству критерия (рис. 55). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, было систолическое АД более 151,0 мм рт. ст., при котором прогнозируется необходимость назначения комбинированной схемы антигипертензивной терапии у пациенток с умеренной ПЭ с чувствительностью – 52,0%, специфичностью – 69,6% и точностью – 61,3%.

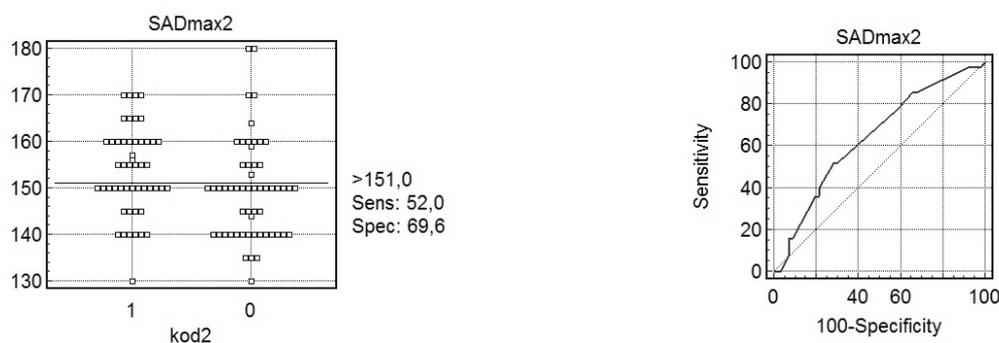


Рисунок 55 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения систолического артериального давления у беременных с однокомпонентной (0) и с комбинированной схемой антигипертензивной терапии (1) у пациенток с умеренной ПЭ

Одномерный ROC-анализ полученных функциональных и лабораторных данных выявил наиболее значимый прогностический критерий для выбора схемы антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ (см. табл. 55). Наибольшую информационную ценность имело относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов, ROC-кривая которого представлена на рисунке 56. Площадь под кривой составила 0,773, что является критерием хорошего качества. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, было относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов

более 76,1%. Чувствительность составила 76,9%, специфичность – 70,0% и точность – 73,9%.

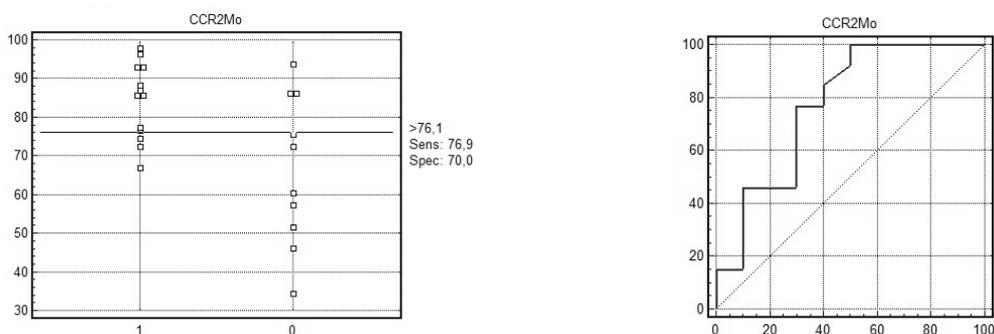


Рисунок 56 – ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания CCR2+ клеток в популяции моноцитов у беременных с умеренной ПЭ с однокомпонентной схемой лечения (0) и с необходимостью комбинированной антигипертензивной терапии (1)

Для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ при помощи многомерного анализа были проанализированы выявленные пограничные критерии. В результате пошагового включения в математический анализ всех прогностических критериев была получена модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (табл. 56).

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -12,190 + 0,074 \times X1 + 0,043 \times X2,$$

где X1 – относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов (%); X2 – максимальное систолическое АД в течение первых суток пребывания в стационаре (мм рт. ст.). Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Таблица 56 – Характеристические параметры модели для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ

Модель	Маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cut Off	чувствительность	специфичность	точность	
1	Максимальное САД в 1-е сутки в стационаре (мм рт. ст.)	0,043	1,04 (1,00-1,09)	0,34	80,0%	62,5%	73,7%	0,781
	ССР2+ моноциты (%)	0,074	1,08 (1,04-1,12)					
	Константа	- 12,19						

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P > 0,34$ (CutOff) прогнозируется необходимость назначения комбинированной терапии у пациенток с умеренной ПЭ; при $P \leq 0,34$ (CutOff) возможно назначение однокомпонентной терапии. Специфичность данной модели составила 62,5%, чувствительность – 80,0% и точность – 73,7%, AUC – 0,781, что превышает отдельно определенные показатели (рис. 57). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ.

На основе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью обоснования персонифицированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, принцип работы которого описан выше.

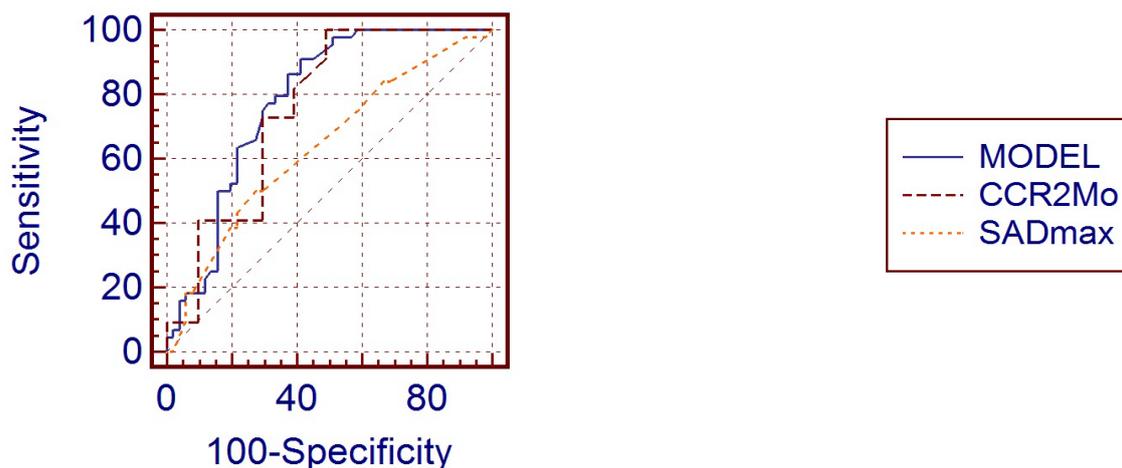


Рисунок 57 – ROC-кривые для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ с применением модели логистической регрессии и отдельных прогностических критериев

С целью определения прогностических критериев эффективности лечения ПЭ средней тяжести и ПЭ на фоне ХАГ в условиях отделения патологии беременных были систематизированы клинические данные, данные о функциональном состоянии эластических свойств сосудистой стенки, параметрах вегетативной регуляции, иммунологических показателей, определенные при поступлении в стационар, в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. Среди 147 пациенток у 92 (62,6%) имелся положительный эффект от проводимой терапии, беременность была пролонгирована; у 55 (37,4%) женщин имело место утяжеление гипертензивных нарушений, потребовавших родоразрешения. Показатели информационной ценности отдельных клинических, функциональных и лабораторных маркеров эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, определяемые при поступлении в стационар, представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Показатели информационной ценности критериев в прогнозе эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ

Показатель	Эффективность антигипертензивной терапии		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Положительный эффект	Отсутствие эффекта				
Еэ	$\leq 6,9 \cdot 1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$	$> 6,9 \cdot 1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$	62,5%	69,7%	67,3%	0,676
СРПВэ	$\leq 7,15 \text{ м/с}$	$> 7,15 \text{ м/с}$	64,3%	76,7%	72,7%	0,707
ССР2+ нейтрофилы	$\leq 38,8\%$	$> 38,8\%$	81,8%	81,5%	81,6%	0,754
Медиана	$\leq 0,72 \text{ сек}$	$> 0,72 \text{ сек}$	88,2%	66,7%	73,2%	0,766
Среднее АД при поступлении в стационар	$\leq 110 \text{ мм рт.ст.}$	$> 110 \text{ м рт.ст.}$	90,9%	74,1%	65,8	0,810

При помощи одномерного математического анализа была рассчитана прогностическая ценность клинических данных при поступлении в стационар у беременных с ПЭ средней тяжести, в том числе на фоне ХАГ. Наибольшие информационные характеристики при прогнозировании эффективности антигипертензивной терапии показал уровень среднего АД, определенный при поступлении в стационар. Площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,810$, что является признаком критерия очень хорошего качества (рис. 58, см. табл. 57). Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, было среднее АД более 110,0 мм рт. ст., при котором прогнозируется отсутствие эффекта от лечения умеренной ПЭ, в том числе у пациенток с ХАГ (чувствительность – 90,9%, специфичность – 74,1% и точность – 65,8%).

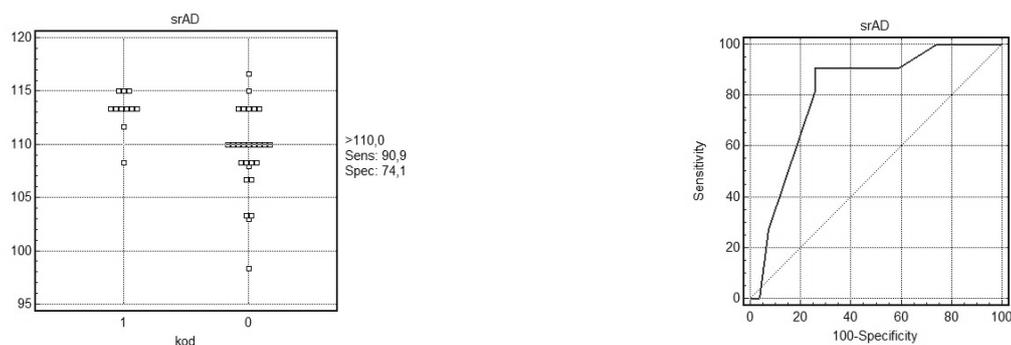
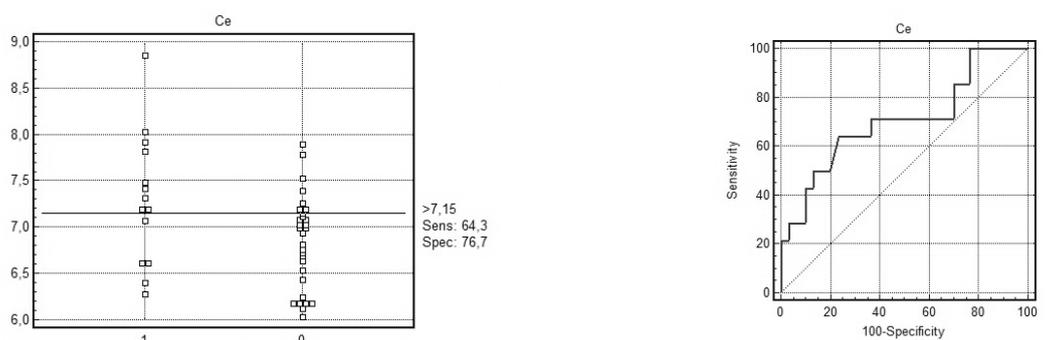
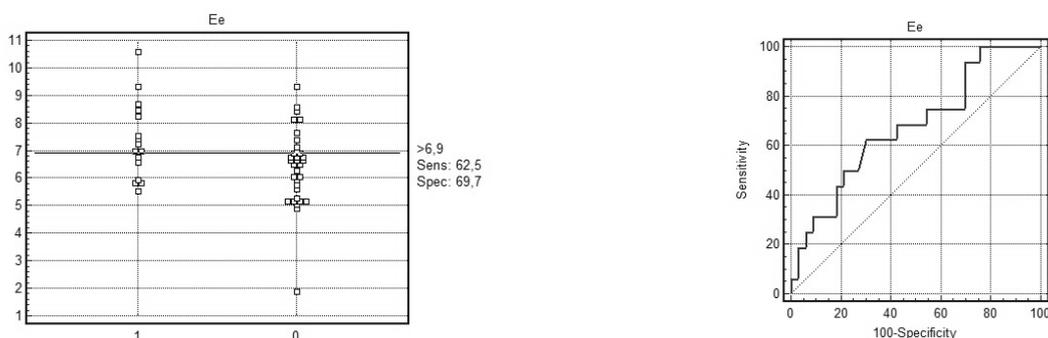


Рисунок 58 – ROC-кривая чувствительности и специфичности среднего артериального давления у беременных с положительным эффектом от лечения умеренной ПЭ (0) и с отсутствием эффекта терапии умеренной ПЭ (1)



а



б

Рисунок 59 – ROC-кривая чувствительности и специфичности скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (а) и модуля упругости артерий эластического типа (б) у беременных с положительным эффектом от лечения умеренной ПЭ (0) и с отсутствием эффекта терапии умеренной ПЭ (1)

С применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность параметров эластических свойств сосудистой стенки. Наибольший уровень информативности при прогнозировании эффективности антигипертен-

зивной терапии у беременных с умеренной ПЭ показали СРПВэ и Еэ, ROC-кривые которых представлены на рисунке 59 (а, б).

Площади под ROC-кривыми составили 0,707 и 0,676 соответственно, что соответствует хорошему и среднему качеству критериев. Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ были СРПВэ и/или Еэ: при значении более 7,15 м/с и/или более $6,9 \cdot 1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ прогнозируется отсутствие эффекта от проводимой антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ (чувствительность – 64,3 и 62,5%; специфичность – 76,7 и 69,7%; точность – 72,7 и 67,3% соответственно).

С помощью ROC-анализа определен параметр вегетативной регуляции сосудистого тонуса, имеющий высокие информационные характеристики для прогноза эффективности терапии умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, им стала Me, ROC-кривая которого показана на рисунке 60. Площадь под ROC-кривой составила 0,766, что соответствует хорошему качеству критерия. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, было значение Me более 0,72 с, при котором прогнозируется отсутствие эффекта от лечения умеренной ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ (чувствительность – 88,2%, специфичность – 66,7% и точность – 73,2%).

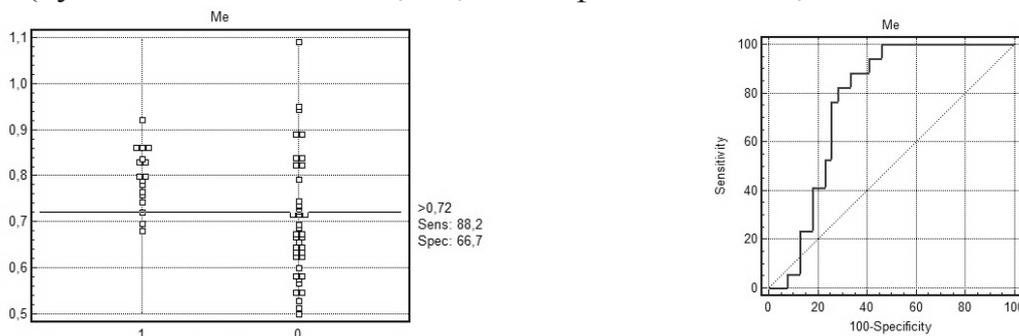


Рисунок 60 – ROC-кривая чувствительности и специфичности медианы у беременных с положительным эффектом от лечения умеренной ПЭ (0) и с отсутствием эффекта терапии умеренной ПЭ (1)

При одномерном математическом анализе с помощью построения ROC-кривой среди иммунологических параметров был выделен пограничный крите-

рий с наибольшими информационными характеристиками для прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ. Им стало относительное содержание CCR2+ клеток в популяции нейтрофилов, ROC-кривая которого отражена на рисунке 61. Площадь под кривой при этом составила 0,754, что свидетельствует о хорошем качестве критерия. Точкой разделения, соответствующей максимальным показателям чувствительности и специфичности для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, было относительное содержание CCR2+ клеток в популяции нейтрофилов, равное 38,8%. При его уровне, равном или менее 38,8%, прогнозируется положительный эффект от антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ; при значении более 38,8% – отсутствие эффекта. При этом чувствительность составила 81,8%, специфичность – 81,5% и точность – 81,6% соответственно.

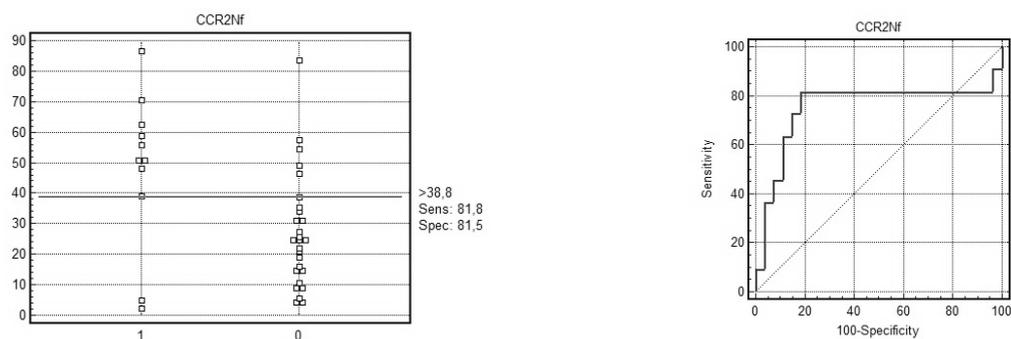


Рисунок 61 – ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания CCR2+ клеток в популяции нейтрофилов в венозной крови беременных с положительным эффектом от лечения умеренной ПЭ (0) и с отсутствием эффекта терапии умеренной ПЭ (1)

На основании полученных данных разработан объект интеллектуальной собственности «Способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести», имеющий чувствительность 93,5%, специфичность 78,6%, точность 90,0% (заявка на изобретение № 2019117007 от 31.05.2019).

Для обоснования прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, при помощи многомерного анализа были оценены все полученные пограничные критерии.

В результате пошагового включения в расчет выявленных маркеров была получена математическая модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (табл. 58).

Таблица 58 – Характеристические параметры модели для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ

Модель	Маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cut Off	чувствительность	специфичность	точность	
1	CCR2+ нейтрофилы (%)	0,06	1,06 (1,01-1,11)	0,5	66,7%	88,9%	82,1%	0,902
	Медиана (сек.)	0,95	2,59 (1,08-6,25)					
	Константа	-10,29						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -10,294 + 0,057 \times X1 + 0,953 \times (X2 \times 10),$$

где X1 – относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в крови (%);
X2 – значение Медианы (с).

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P \geq 0,5$ (CutOff) прогнозируется отсутствие эффекта от антигипертензивной терапии; при $P < 0,5$ (CutOff) прогнозируется положительный эффект от антигипертензивной терапии. Специфичность данной модели составила 88,9%, чувствительность – 66,7% и точность – 82,1%, AUC – 0,902, что превышает изолированно определенные показатели (рис. 62). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами

для прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ.

На базе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью оценки прогноза эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ. Порядок работы с калькулятором приведен выше.

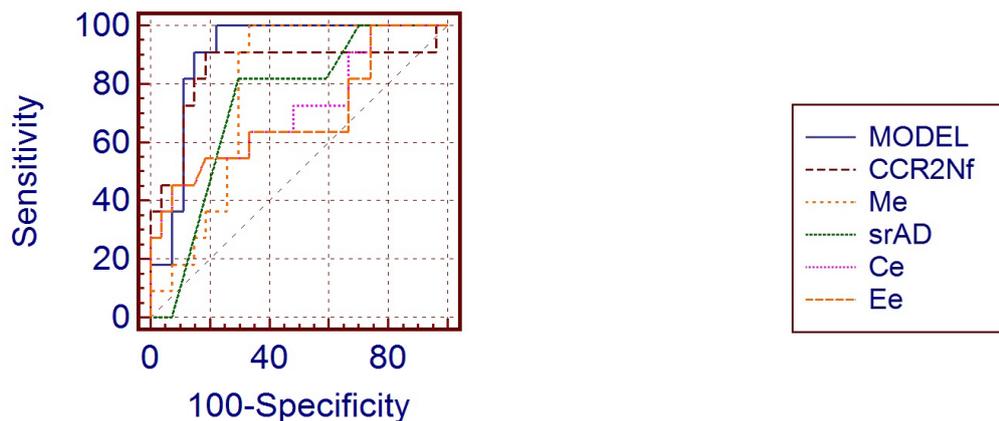


Рисунок 62 – ROC-кривые для прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии у беременных с умеренной преэклампсией с применением модели логистической регрессии и отдельных прогностических критериев

6.5. Прогностические критерии выбора персонифицированной тактики ведения беременных с ранней тяжелой преэклампсией

Выбор тактики ведения пациенток с тяжелой ПЭ в настоящее время определяется сроком беременности, дополнительными клиническими критериями, тяжестью состояния матери и плода. В сроке до 34 недель в последнее время имеют место два вида тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ – активная, заключающаяся в стабилизации состояния пациентки в течение 24–48 часов и последующим родоразрешении, и выжидательная, включающая магниальную, антигипертензивную терапию со строгим динамическим наблюдением за состоянием матери и плода. В настоящее время не существует четких критериев, позволяющих определить тактику ведения пациентки с ранней тяжелой ПЭ. С целью выявления параметров, которые могут служить дополнительными прогностическими критериями для выбора активной или выжидательной такти-

ки, нами были проанализированы клинические и иммунологические показатели у беременных с клинической картиной тяжелой ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, потребовавших лечения в условиях ПИТ; из которых 44 (30,9%) пациентки были родоразрешены в течение 24 (6–42) часов и 98 (69,1%) – через 7 (5–10) дней от момента поступления в стационар. Информационная характеристика выявленных параметров представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Информационная ценность прогностических критериев для выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ

Показатель	Тактика ведения		Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC
	Активная	Выжидательная				
CD11b+ нейтрофилы	≤82,9%	>82,9%	88,0%	63,6%	80,6%	0,727
CCR5+ лимфоциты	≤22,6%	>22,6%	68,0%	83,3%	71,0%	0,833
Протеинурия в разовой порции мочи при поступлении в стационар	>2,6 г/л	≤2,6 г/л	71,4%	75,0%	70,8%	0,788
Протеинурия в суточной порции мочи	>4,1 г/сут	≤4,1 г/сут	70,2%	80,0%	70,2%	0,848

При помощи одномерного математического анализа была рассчитана прогностическая ценность клинических данных при поступлении в стационар у беременных с ранней тяжелой ПЭ. Наибольшие показатели информативности в прогнозе выбора тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, показали уровни протеинурии в разовой порции мочи, определенной при поступлении в стационар, и протеинурии в суточной порции мочи. ROC-кривые по данным показателям представлены на рисунке 63 (а, б). Площади под кривыми составили 0,788 и 0,848 соответственно, что свидетельствовало о хорошем и очень хорошем качестве критериев. Точками деления, соответствующим максимальным показателям чувствительности и специфичности для

выбора тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ, были уровень протеинурии в разовой порции мочи 2,6 г/л и значение протеинурии в суточной порции мочи 4,1 г/сут. При их уровне, равном или менее 2,6 г/л и равном или менее 4,1 г/сут, соответственно прогнозируется возможность выжидательной тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ в сроке до 34 недель, в том числе на фоне ХАГ; при значениях, превышающих указанные точки разделения, рекомендуется активная тактика ведения. При этом чувствительность составила 71,4 и 70,2%, специфичность – 75,0 и 80,0% и точность – 70,8 и 70,2% соответственно.

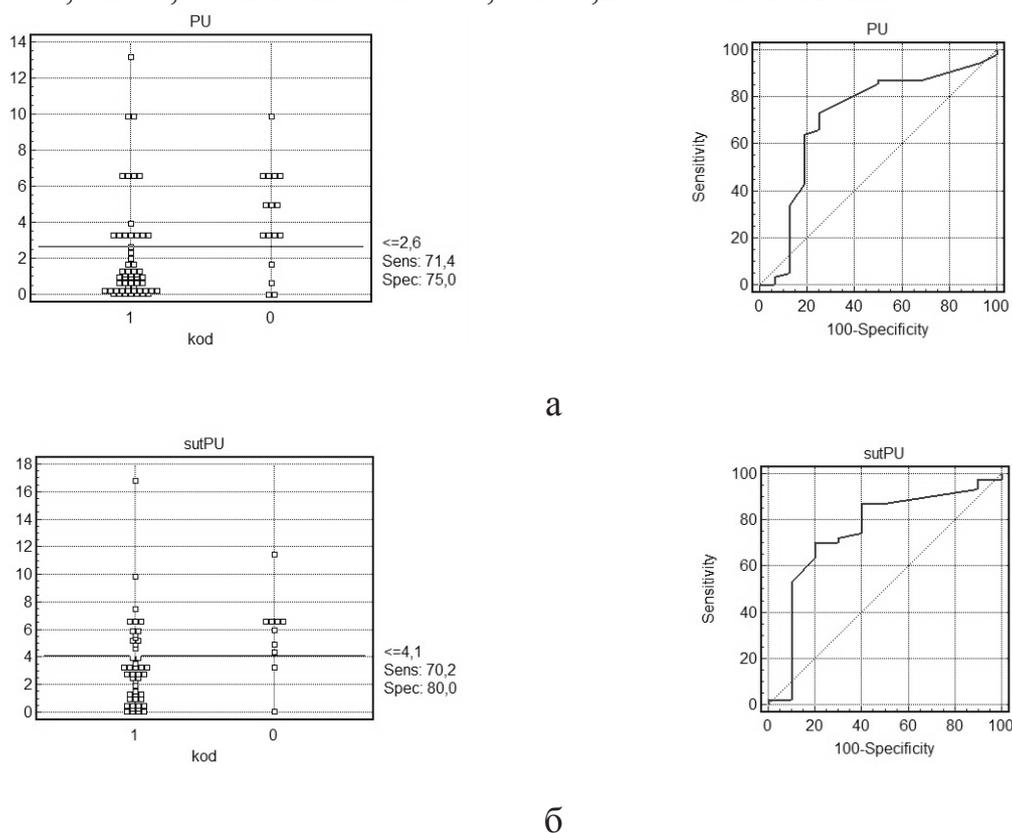
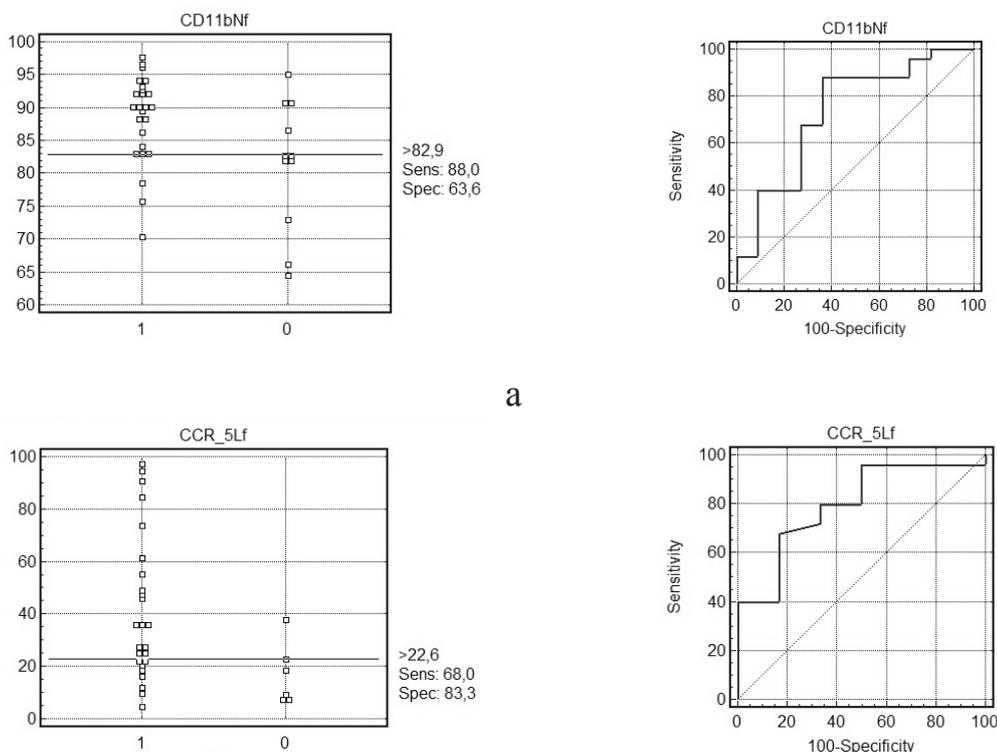


Рисунок 63 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня протеинурии в разовой порции мочи (а) и уровня протеинурии в суточной порции мочи (б) у беременных с выжидательной тактикой ведения ранней тяжелой ПЭ (1) и с активной тактикой ведения ранней тяжелой ПЭ (0)

Среди лабораторных показателей прогностическими критериями с наибольшими информационными характеристиками для выбора тактики ведения беременных с ранней тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, определенные с помощью одномерного анализа с построением ROC-кривых, стали относительное содержание CD11b⁺ клеток в популяции нейтрофилов и относительное содержание CCR5⁺ клеток в популяции лимфоцитов, ROC-кривые которых отражены на рисунке 64 (а, б). Площади под кривыми составили 0,727 и 0,833 со-

ответственно, что говорит о хорошем и очень хорошем качестве критериев. Точками разделения, соответствующими максимальным показателям чувствительности и специфичности для выбора тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, было относительное содержание CD11b+ нейтрофилов, равное 82,9%, и CCR5+ клеток в популяции лимфоцитов, равное 22,6%. При их уровнях более 82,9 и 22,6% соответственно прогнозируется возможность выжидательной тактики ведения беременных с тяжелой ПЭ в сроке до 34 недель, в том числе при наличии у пациентки ХАГ. При значениях, менее и равных указанным точкам разделения, рекомендуется активная тактика ведения. При этом чувствительность составила 88,0 и 68,0%, специфичность – 63,6 и 83,3% и точность – 80,6 и 71,0% соответственно.



а

б

Рисунок 64 – ROC-кривые чувствительности и специфичности относительного содержания CD11b+ клеток в популяции нейтрофилов (а) и относительного содержания CCR5+ клеток в популяции лимфоцитов (б) в венозной крови беременных с выжидательной (1) и с активной тактикой ведения ранней тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ (0)

Для обоснования персонифицированного подхода к выбору тактики ведения беременных с ранней тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, все полученные прогностические критерии были проанализированы при помощи многомерного анализа. В результате пошагового включения в математическую модель выявленных пограничных критериев методом логистической регрессии была получена модель, имеющая наилучшие операционные характеристики (табл. 60). Таблица 60 – Характеристические параметры модели для выбора тактики ведения беременных с ранней тяжелой преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ

Модель	Маркер	Параметры модели		Классификационная способность				AUC
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95%ДИ)	Cut Off	чувствительность	специфичность	точность	
1	CCR5+ лимфоциты (%)	0,0562	0,95 (0,91-0,98)	0,53	72,1%	70,0%	76,7%	0,856
	Суточная протеинурия (г/сут)	0,427	1,53 (1,19-1,97)					
	Константа	-0,325						

Алгоритм расчета модели имеет вид:

$$z = -0,325 - 0,0562 \times X1 + 0,427 \times X2,$$

где X1 – 1 – относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови $\leq 22,6\%$; 0 – относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови $> 22,6\%$; X2 – 1 – уровень суточной протеинурии $> 4,1$ г/сут; 0 – уровень суточной протеинурии $\leq 4,1$ г/сут.

Далее, исходя из значения z, осуществляется расчет значения по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-z}),$$

где e – основание натурального логарифма, имеющее значение 2,71828182845904.

Трактовка полученных результатов производится следующим образом: при $P \leq 0,53$ (CutOff) возможна выжидательная тактика при тяжелой ранней ПЭ; при $P > 0,53$ (CutOff) рекомендуется применение активной тактики ведения беременных

с тяжелой ранней ПЭ. Специфичность данной модели составила 70,0%, чувствительность – 72,1%, точность – 76,7%, AUC – 0,856, что превышает изолированно определенные показатели (рис. 65). Соответственно, данная модель, обладающая наилучшими операционными характеристиками, предлагается нами для выбора тактики ведения беременных с ранней тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ.

На базе программы Excel был создан калькулятор для быстрого расчета модели логистической регрессии с целью персонафицированного подхода к ведению беременных с ранней тяжелой ПЭ алгоритм работы которого описан выше.

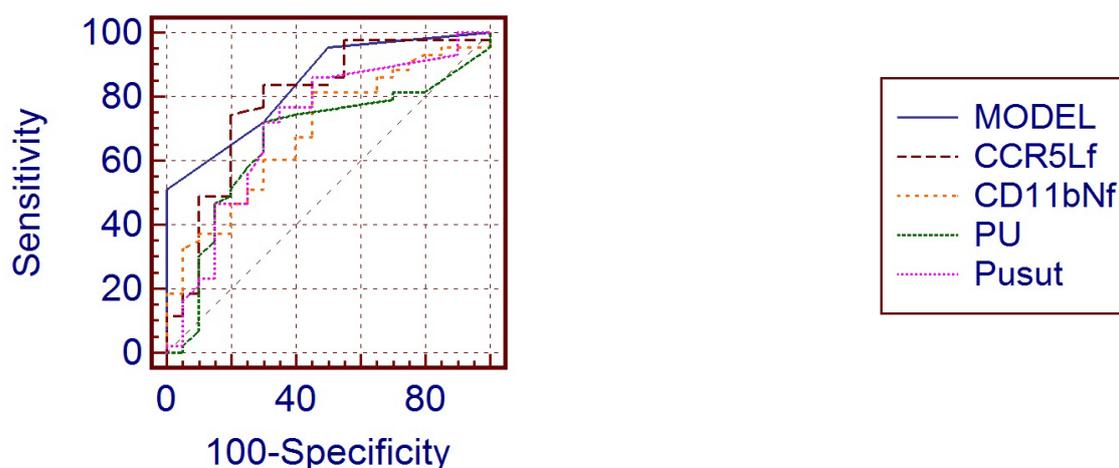


Рисунок 65 – ROC-кривые для обоснования персонафицированного подхода к ведению беременных с ранней тяжелой преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ с применением модели логистической регрессии и отдельных прогностических критериев

Разработанные математические модели для выбора персонафицированной схемы антигипертензивной терапии при различных видах гипертензивных расстройств; модели для прогноза эффективности антигипертензивной терапии у пациенток с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, а также для персонафицированной тактики ведения беременных с ранней тяжелой ПЭ легли в основу III этапа программы персонафицированного ведения пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности (схема 3 а, б).

Схема 3 (а). - III этап программы. Персонализированная антигипертензивная терапия

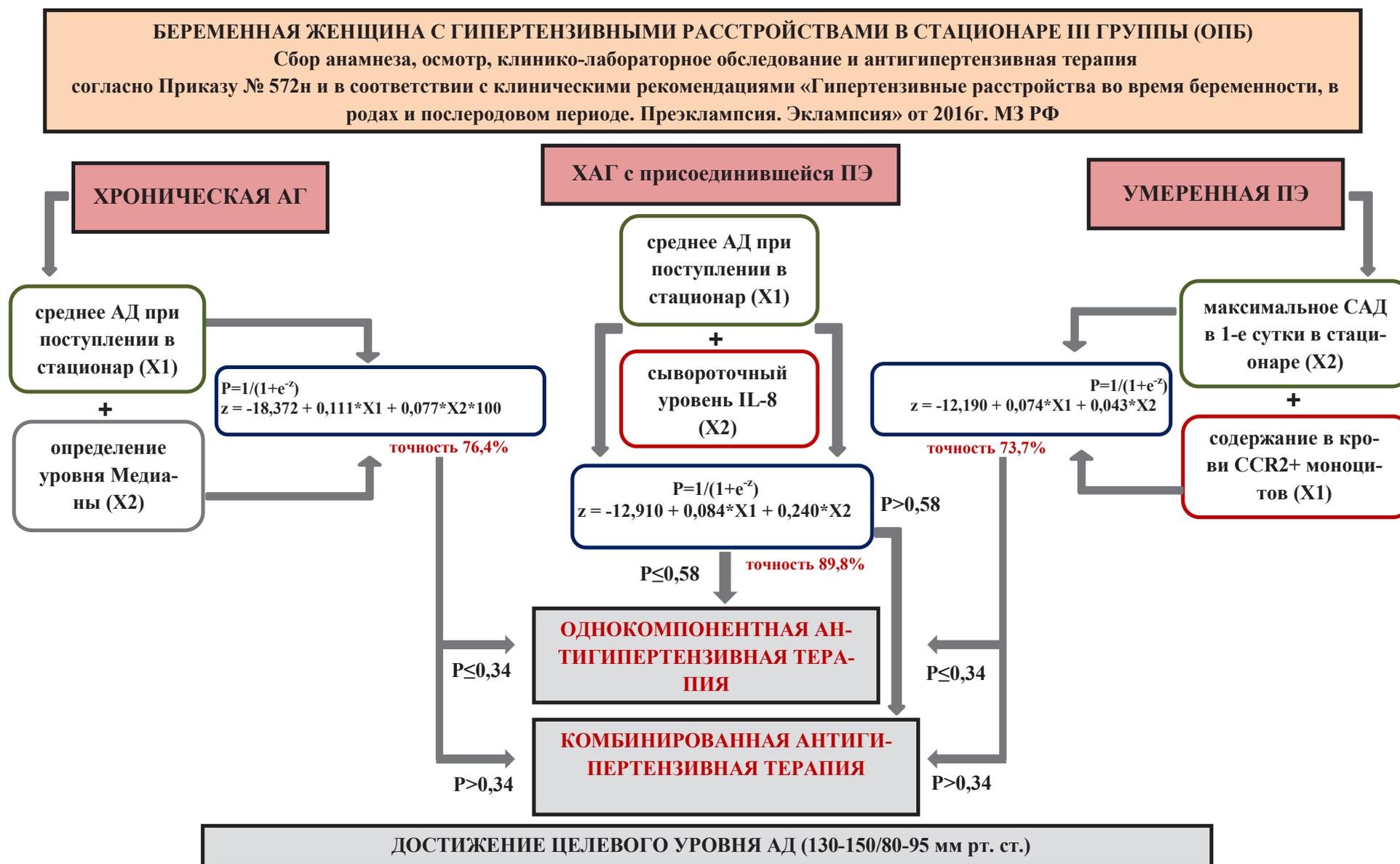
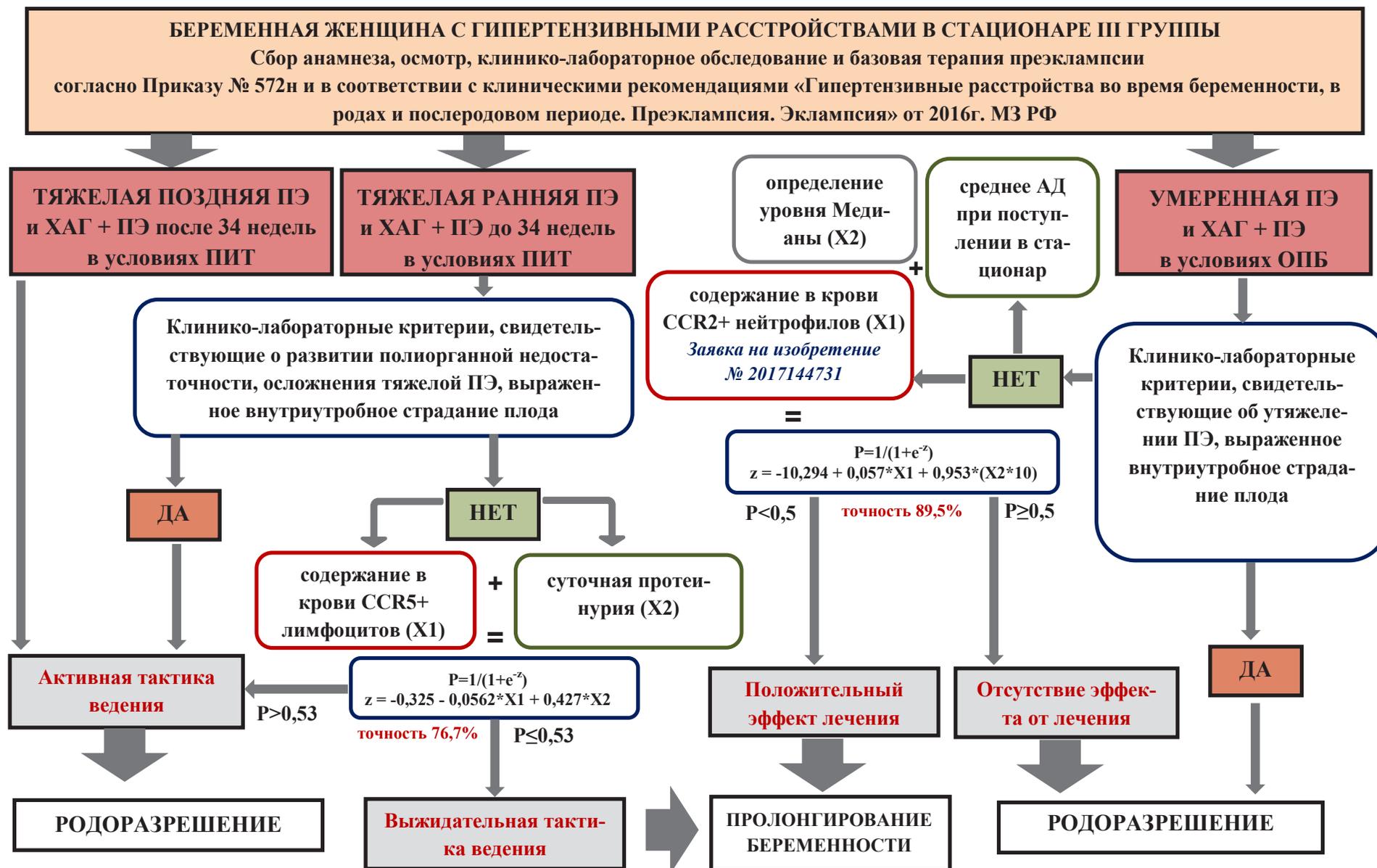


Схема 3 (б). - III этап программы. Персонализированная тактика ведения



Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема гипертензивных расстройств у беременных на протяжении последних лет не теряет своей актуальности, оставаясь важным медико-социальным вопросом и являясь одной из ведущих причин в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9, 92, 161]. Несмотря на достижения современной медицинской науки, в которой огромное внимание уделяется изучению этиологии, патогенеза, возможностей прогнозирования, подходов к терапии и профилактике различных видов АГ при беременности, на настоящий момент многие аспекты остаются до конца не ясными.

С целью выявления новых механизмов патогенеза различных гипертензивных нарушений, способов их прогнозирования, дифференциальной диагностики, поиска новых подходов к терапии и выбору тактики ведения при данной патологии в нашей работе было проведено обследование 457 беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, которые в зависимости от вида АГ были разделены на три группы: 1-я – 147 женщин с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0), 2-я – 109 пациенток с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11), 3-я – 201 обследованная с ПЭ (код по МКБ-Х О14), из них 107 беременных с ПЭ средней степени тяжести (код по МКБ-Х О14.0); 94 пациентки с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1). Контрольную группу составили 105 женщин с неосложненным течением беременности.

Возраст обследованных нами пациенток варьировал в пределах от 18 до 45 лет; в возрастной структуре возраст старше 36 лет чаще имели беременные с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ, по сравнению с группой контроля и ПЭ; соответственно средний возраст также был значимо выше у этих женщин. Это согласуется с данными литературы, где приводятся сведения о повышении среднего возраста беременных в последние 10–15 лет, именно с этим авторы связывают рост распространенности АГ во время беременности почти на 30–35% [300, 323, 337]. В Европе и России за последние десятилетия повы-

силы возрастной коэффициент рождаемости: у женщин 25–29 лет – в 1,4 раза, 30–34 лет – в 2 раза, старше 40 лет – в 1,6–2 раза [94, 138]. Одним из факторов риска развития ПЭ при беременности, описанном в литературе, является возраст старше 31 года [261], старше 40 лет [163, 458], моложе 18 лет [19, 163]; другие ученые не обнаруживают связи между возрастом беременной и риском развития ПЭ, что согласуется и с полученными нами данными.

Анализ социального статуса показал, что женщины с гипертензивными расстройствами достоверно чаще имели рабочую профессию и среднее профессиональное образование по сравнению с группой контроля, что увеличивало риск развития ПЭ у обследованных нами беременных (ОР 1,53, 95% ДИ 1,35–1,74); в группе с ПЭ чаще встречались неработающие пациентки, чем среди женщин с ХАГ. В литературных источниках встречаются сведения о влиянии низкой образованности населения на развитие АГ, что авторы связывают с недостатком физической активности, неправильным питанием, абдоминальным ожирением, недостаточным употреблением растительной пищи [166, 337]. В нерегистрированном браке достоверно чаще относительно остальных групп состояли обследованные из группы с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что увеличивало риск развития ПЭ у этой категории пациенток (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92). У них же была отмечена более высокая частота табакокурения по сравнению с другими беременными, по нашим данным, никотинозависимость увеличивала риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 1,75, 95% ДИ 1,21–2,51). Данные относительно табакокурения неоднозначны: одни авторы считают курение до беременности фактором риска развития ПЭ у пациенток с ХАГ, отмечая более высокую частоту курящих женщин среди пациенток с АГ [6, 115], другие говорят о снижении риска развития ПЭ у курящих женщин [361, 368, 381].

При анализе соматической патологии у обследованных выявлено, что экстрагенитальные заболевания чаще встречались в группах с гипертензивными нарушениями по сравнению с контрольной. Известно, что наличие у женщины экстрагенитальных заболеваний является неблагоприятным фоном для течения гестации, увеличивая риск возникновения различных осложнений беременности,

в том числе и ПЭ [7, 31, 194]. Для пациенток с гипертензивными нарушениями различного генеза, включенных в наше исследование, были характерны частые ОРЗ в анамнезе, в том числе грипп, они повышали риск развития ПЭ (ОР 3,46, 95% ДИ 1,78–6,73), что согласуется с данными литературы. Известно, что течение беременности при инфицировании вирусом гриппа сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений [59]. Выявлено, что частота развития осложнений беременности, родов и неблагоприятных перинатальных исходов увеличивается после перенесенных ОРЗ, что напрямую связывают с развивающейся эндотелиальной дисфункцией [260, 290].

Обращала на себя внимание высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ, повышая риск присоединения ПЭ при беременности у пациенток с ранее существовавшей АГ (ОР 2,09, 95% ДИ 1,31–3,33). Этот факт можно объяснить инфекционно-токсическим действием перенесенных инфекций, приводящих к развитию системного воспалительного ответа, что увеличивает риск развития различных осложнений беременности, в том числе и ПЭ [78, 363].

Во всех группах обследованных нами пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза была выявлена высокая распространенность заболеваний мочевыделительной системы (хронического пиелонефрита и цистита, мочекаменная болезнь) по сравнению с таковым у нормотензивных женщин; причем наибольший удельный вес этих нозологий отмечался у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Патология мочевыделительной системы значительно повышала риск развития ПЭ как у женщин, страдающих ХАГ (ОР 2,31, 95% ДИ 1,69–3,16), так и без таковой (ОР 1,54, 95% ДИ 1,33–1,78). Полученные данные согласуются с научными исследованиями и дополняют их: патология почек признается важным предиктором развития ПЭ, особенно с тяжелыми клиническими проявлениями и эклампсии, повышая риск развития данных осложнений, но не учитывается наличие ХАГ у пациентки [75, 152, 157, 158]. Заболевания мочевыделительной системы внесены в математическую модель прогнозирования тяжелой ПЭ и эклампсии как очень значимые факторы риска

[18]. Важен и тот факт, что при хронических заболеваниях почек развивается эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе развития гипертензивных нарушений при беременности [159, 236]. Почки активно задействованы в патологическом процессе при ПЭ, что подтверждается морфологической картиной изменений в этом органе при тяжелой ПЭ – наличием кортикальных некрозов, дистрофии и очаговых некрозов эпителиоцитов канальцевых структур [122]. Повреждение материнского эндотелия находит отражение в «клубочковом эндотелиозе», характеризующимся генерализованным отеком и вакуолизацией эндотелиоцитов почечных клубочков, окклюзией капиллярных просветов при ПЭ [123, 370].

Нарушение обмена веществ в виде ожирения (ИМТ более 30 кг/м²) при взятии на учет достоверно чаще встречалось у обследованных с гипертензивными расстройствами, чем у пациенток контрольной группы, особенно у женщин с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ. Наличие ожирения, по нашим данным, повышало риск развития ПЭ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,13–1,56), что согласуется с литературными источниками, в которых увеличенный ИМТ является предиктором ПЭ, в частности с поздним сроком манифестации [76, 182]. Данные одного из крупных исследований показывают, что ИМТ женщины от 25 до 30 кг/м² играет большую роль в развитии ПЭ при беременности [364]. Многими авторами ожирение рассматривается в качестве крайне значимого фактора риска развития АГ и тяжелой ПЭ у беременных, отмечается прямая взаимосвязь между увеличенной массой тела и частотой ПЭ [1, 108, 133]. Ассоциация метаболических нарушений и АГ ускоряет нарушения в органах-мишенях; так, скорость нарастания гипертрофии миокарда ЛЖ прямо коррелирует с выраженностью метаболического синдрома [190].

Одним из факторов риска развития ПЭ в нашем исследовании стали закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе (ОР 1,26, 95% ДИ 1,04–1,53), которые достоверно чаще встречались у пациенток с ПЭ (12,44% случаев) по сравнению с группой контроля (5,71%) и с группой с ХАГ (5,44%). Во время физиологической беременности в головном мозге осуществляются адаптаци-

онные процессы к возможным изменениям мозгового кровообращения [185, 365]. Одной из теорий развития ПЭ является кортико-висцеральная, в которой рассматривается роль нарушения функции ЦНС в манифестации ПЭ [185, 251]. Полученные нами данные подтверждают эти предположения, принимая во внимание возможные изменения ауторегуляции головного мозга при беременности у женщин, перенесших ранее закрытые черепно-мозговые травмы [185, 251].

Согласно проведенному нами исследованию у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще встречались болезни органов пищеварения (хронический гастрит и гастродуоденит) (33,03% случаев) по сравнению с контрольной группой (21,91%) и женщинами с ПЭ (22,39%). Неправильное питание приводится в качестве вероятного фактора риска развития ПЭ в ряде литературных источников [152]. Несомненно, что при хроническом гастрите нарушается процесс всасывания слизистой желудка необходимых питательных веществ и микроэлементов, что приводит к их дефицитному состоянию в организме беременной. Так, в эндемичных областях, в которых обнаруживается дефицит тех или иных микроэлементов и витаминов, отмечается большая частота ПЭ. Важную роль в развитии ПЭ играет кальций, однако результаты исследований противоречивы и говорят о том, что добавление кальция в пищевой рацион беременных эффективно только в тех регионах, где отмечается недостаточность этого микроэлемента [122]. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника имеет место дефицит витамина D, что, по данным ученых, в свою очередь является независимым фактором риска развития ПЭ, в том числе и тяжелой; выявлена связь между дефицитом витамина D и развитием гипертензии у беременных [89, 286]. Активная форма витамина D участвует в регуляции генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом [541]. Кроме того, данная форма микроэлемента подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы, опосредованно препятствуя развитию гипертензионного синдрома [89]. Заболевания желудочно-кишечного тракта могут служить причиной недостатка ионов магния в организме женщины, что, по мнению ряда авторов, повышает риск развития осложнений беременности, в том числе ПЭ

[155]. В группу риска развития дефицита данного элемента отнесены женщины с ГБ [67], в нашем исследовании риск развития ПЭ был повышен у пациенток, страдающих ХАГ и хроническими гастритом и дуоденитом (ОР 1,46, 95% ДИ 1,09–1,96), что представляет интерес как ранее неизвестный факт. Магний обладает антиоксидантным действием, препятствуя манифестации оксидативного стресса и развитию эндотелиальной дисфункции, лежащих в основе патогенеза гипертензивных нарушений у беременных [153]. Обследованные пациентки с ХАГ страдали другими сопутствующими заболеваниями: желчнокаменная болезнь и заболевания органов дыхания (хронический бронхит, пневмония, бронхиальная астма) у них встречались достоверно чаще (у 4,76 и 37,41% соответственно), чем у женщин группы контроля (у 0 и 26,67% соответственно) и группы с ПЭ (у 1,0 и 28,86% соответственно).

Полученные в ходе анализа данные акушерско-гинекологического анамнеза выявили более высокую частоту гинекологической патологии относительно группы контроля (76,19%) у женщин с ХАГ (87,07%) независимо от наличия ПЭ (88,07%), среди которых преобладали воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов (44,22%) и неинвазивная патология шейки матки (32,65%). Обращала на себя внимание более высокая встречаемость миомы матки у женщин с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля, что ассоциировалось с повышенным риском развития ПЭ (ОР 1,35, 95% ДИ 1,13–1,60). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез многими учеными считается одним из предрасполагающих факторов риска развития гипертензивных расстройств во время беременности [4, 84, 104]. По данным отечественных исследователей, предикторами тяжелой ПЭ и эклампсии являются перенесенный до беременности острый и рецидивирующий метроэндометрит, другие воспалительные заболевания гениталий, как правило, сочетающиеся с заболеваниями мочевыводящих путей [18]. Нарушение менструальной функции и бесплодие различного генеза достоверно чаще по сравнению с группой контроля и группой с ПЭ были отмечены нами в группе с ХАГ и с ХАГ с ПЭ. Нами выявлено, что наличие у женщин бесплодия в анамнезе ассоциируется с повышен-

ным риском развития умеренной ПЭ (ОР 1,40, 95% ДИ 1,05–1,87), что подтверждает данные ранее проведенных исследований [172]. Зачастую различные гинекологические заболевания (воспалительные заболевания органов малого таза, нарушение менструальной функции, невынашивание беременности, бесплодие) связаны с эндокринной патологией, аутоиммунными нарушениями, врожденными и приобретенными тромбофилиями, генетическими аномалиями, развитием синдрома системного воспалительного ответа, что объясняет их роль в качестве предикторов акушерских осложнений, в том числе ПЭ [23, 154].

Отсутствие родов в анамнезе, а также первая беременность многими учеными признается значимым фактором риска развития ПЭ, особенно тяжелой степени [4, 76, 84, 104, 157, 261]. В нашем исследовании первая беременность и первые роды чаще предстояли пациенткам из группы контроля (57,14%) и женщинам с ПЭ (56,22%), что согласуется с данными литературы. В то же время среди пациенток с ХАГ наиболее часто встречались повторнобеременные (76,87%), которые чаще имели в анамнезе искусственное прерывание беременности (38,09%). В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ нами было выявлено достоверно большее число первобеременных по сравнению с группой с ХАГ, что ассоциировалось с риском присоединения ПЭ у данной категории пациенток (ОР 1,34, 95% ДИ 1,01–1,78). Женщин с различными видами гипертензивных расстройств отличало от обследованных нами пациенток с нормотензией достоверно большее число самопроизвольных выкидышей, перинатальных потерь и преждевременных родов в анамнезе, что, по нашим данным, ассоциировалось с развитием ПЭ (ОР 1,25, 95% ДИ 1,04–1,51; ОР 1,40, 95% ДИ 1,14–1,72 и ОР 1,32, 95% ДИ 1,09–1,59 соответственно). Это согласуется с современными представлениями о роли отягощенного акушерского анамнеза в предикции ПЭ, особенно при ее ранней манифестации [75, 158, 172]. Так, отечественные авторы выделяют такие факторы риска развития ПЭ, как перинатальные потери, антенатальную гибель плода в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности в анамнезе; эти анамнестические особенности связывают в

основном с развитием ранней ПЭ, ассоциированной с первичным нарушением плацентации [5, 29, 172, 178, 182].

По нашим данным, наследственная предрасположенность к АГ чаще наблюдалась у женщин с различными гипертензивными расстройствами при беременности, имея самый высокий удельный вес в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, увеличивая риск развития ПЭ (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03–1,42) и присоединения ее при наличии у пациентки ХАГ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,01–1,83). У пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, достоверно чаще по сравнению с группой контроля имело место наличие ПЭ во время предшествующих беременностей, что повышало риск развития ПЭ как у женщин, страдающих ГБ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92), так и без таковой (ОР 1,52, 95% ДИ 1,34–1,72). Данный факт согласуется с имеющимися сведениями о важной роли ПЭ при предшествующей беременности в развитии гипертензивных нарушений во время настоящей гестации [76, 261, 340]. Семейная наследственность играет большую роль в этиологии и патогенезе ПЭ, семейный анамнез, отягощенный по АГ, является фактором риска развития ранней ПЭ, увеличивая его в 2–5 раз [157, 182, 459]. ХАГ и СД у родственников первой линии родства по материнской линии и у ближайших родственников по отцовской линии являются факторами риска развития тяжелой ПЭ у беременной [18]. Наследственность, отягощенная по АГ и по ранним сердечно-сосудистым угрожающим жизни заболеваниям, выделена учеными как фактор риска развития ПЭ у беременных, страдающих ГБ, что согласуется и с нашими данными [115]. По данным ряда авторов, наличие ПЭ в анамнезе у матери является предиктором гипертензивных нарушений при беременности у дочери: в систематическом исследовании было показано, что 28% дочерей от матерей с ПЭ также имели данное осложнение беременности [36, 261]. Гипертензивные нарушения во время беременности у родственников первой линии родства: у матери, сестры, по некоторым данным, даже наличие ПЭ у бабушки – имеют огромное значение в развитии тяжелых форм гипертензии беременных (тяжелая ПЭ, эклампсия) [157, 459]. Кроме того, если оба родителя родились от беременности, осложненной ПЭ, вероятность данного осложнения у дочерей

значительно возрастает; имеются сведения, что наследственная предрасположенность к ПЭ передается как по женской, так и по мужской линии [182].

Большинство включенных в исследование пациенток встали на диспансерный учет по беременности в женской консультации до 12 недель и регулярно ее посещали. При постановке на учет женщины с различными видами гипертензивных нарушений имели повышенный ИМТ, более высокий уровень среднего АД по сравнению с группой контроля; среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. у них фиксировалось значительно чаще, что по нашим данным, повышало риск развития ПЭ (ОР 1,49, 95% ДИ 1,30–1,71 и ОР 1,41, 95% ДИ 1,21–1,65 соответственно). Согласно литературным источникам, диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. при взятии на учет повышает риск развития ПЭ в 1,4 раза, а повышенное среднее АД увеличивает вероятность манифестации поздней ПЭ [182]. Наибольшая частота встречаемости этих признаков выявлялась нами в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, ассоциируясь с повышенным риском развития ПЭ у женщин с ГБ (ОР 1,37, 95% ДИ 1,0–1,86 и ОР 3,18, 95% ДИ 1,50–6,74 соответственно). По данным литературы, среднее АД выше 90–105 мм рт. ст., измеренное в I триместре, повышает риск развития ПЭ у пациенток с ранее существовавшей АГ в 1,8–4,6 раза, что не противоречит полученным нами данным [235].

Анализ течения беременности у обследованных нами женщин показал высокую частоту осложнений гестационного процесса в группах с различными гипертензивными нарушениями относительно группы контроля. Так, угроза прерывания беременности в I триместре в нашей работе ассоциировалась с повышенным риском развития ПЭ при дальнейшей беременности (ОР 1,32, 95% ДИ 1,13–1,54). По данным научной литературы, угроза прерывания беременности в I триместре обусловлена дефектом плацентации, нарушением инвазии хориона, что, по мнению большинства ученых, лежит в основе патогенеза ПЭ [28, 50, 401]. Согласно нашим данным, наличие у пациентки ГБ увеличивало риск угрозы прерывания на протяжении всех периодов гестации (в I триместре гестации ОР 1,64, 95% ДИ 1,36–1,99; во II – ОР 1,62, 95% ДИ 1,35–1,94; в III – ОР 1,46, 95% ДИ

1,17–1,84). Это уточняет сведения о том, что ГБ отягощает течение беременности у многих женщин [187, 388]. Ряд проведенных исследований показал более высокую частоту угрозы прерывания беременности, а также низкое расположение хориона в I триместре гестации у пациенток, страдающих ХАГ [6].

В проведенном нами исследовании была выявлена высокая частота гестационного пиелонефрита во II триместре беременности у пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ, что являлось риском развития ПЭ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,24–1,71), в том числе тяжелой (ОР 2,0, 95% ДИ 1,54–2,59), у обследованных. Полученные нами результаты существенно дополняют сведения о том, что заболевания мочевыделительной системы играют важную роль в развитии ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ [75, 157]. Наличие воспалительного компонента в почках является и провоцирующим и потенцирующим фактором возникновения и прогрессирования ПЭ, исследователями отмечается высокая частота гестационного пиелонефрита у пациенток с ПЭ, возрастающая по мере нарастания тяжести ПЭ [172].

Патологическая прибавка массы тела за беременность достоверно чаще отмечалась нами у женщин с ПЭ, независимо от наличия ранее существовавшей АГ, по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ, что ассоциировалось с увеличенным риском развития данного осложнения гестации как у пациенток с ГБ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,00–1,78), так и без таковой (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39). Это согласуется с немногочисленными данными литературы о патологической прибавке веса во время беременности как факторе риска ПЭ [65]. В свою очередь имеется мнение, что прибавка массы тела менее 50% от рекомендуемых показателей при наличии у беременной ХАГ снижает риск развития ПЭ [301].

Анализ течения беременности у обследованных нами женщин выявил более высокую частоту ПН с нарушением маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков во II и III триместрах с развитием ЗРП и маловодия у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза по сравнению с контрольной группой. Нами установлено, что наличие ХАГ у беременной повышает риск развития ПН во II и III триместрах гестации (ОР 1,63, 95% ДИ

1,35–1,98 и ОР 1,70, 95% ДИ 1,43–2,02 соответственно), ЗРП и маловодия (ОР 1,75, 95% ДИ 1,51–2,03 и ОР 1,53, 95% ДИ 1,15–2,03 соответственно); ПЭ увеличивает риск возникновения недостаточности плацентарного комплекса в III триместре беременности (ОР 2,52, 95% ДИ 2,06–3,07), маловодия и ЗРП (ОР 1,53, 95% ДИ 1,36–1,73 и ОР 2,13, 95% ДИ 1,84–2,48 соответственно), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 2,06, 95% ДИ 1,59–2,67). По данным научной литературы, патологические изменения при гипертензии во время беременности развиваются во всех элементах функциональной системы «мать – плацента – плод» и тесным образом связаны с внутриутробным развитием плода. ПН и ЗРП часто осложняют гестационный процесс, протекающий на фоне гипертензивных нарушений различного генеза, что подтверждается и результатами собственных исследований [6]. Некоторые авторы связывают более высокую частоту указанных осложнений с возможной ассоциацией с ДНК-полиморфизмами генов РААС, фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции при различных видах АГ во время гестационного процесса [6]. Наличие у женщины ГБ, по сведениям литературных источников, увеличивает риск развития ПН, ЗРП, ПОНРП, степени риска уточняются в нашей работе [6, 45, 138, 170]. Механизм развития нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков связан со значительным повышением ОПСС и снижением минутного объема кровотока у беременных с АГ [170]. Наиболее низкие цифры минутного объема кровотока определяются на 28–32-й неделях гестации, что приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты, нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии и проявляется внутриутробным страданием плода, его гипотрофией, дистрессом, антенатальной гибелью [45, 170]. В ряде работ показано, что при ранней ПЭ достоверно чаще выявляется аномальный кровоток в маточных артериях, что лежит в основе формирования тяжелых форм гипотрофии плода с критическими нарушениями кровотоков в артериях пуповины, обуславливая фенотипические особенности ПЭ с ранней манифестацией [93, 182, 262].

В рамках нашего исследования был проведен анализ течения существовавшей ранее АГ у обследованных, имевших данную патологию. Общий стаж

ГБ в 1-й и 2-й группах наблюдения составил 7 лет, однако число женщин, страдавших ХАГ более 5 лет, было достоверно больше в группе ХАГ с присоединившейся ПЭ (66,06 против 53,74%), что увеличивало риск развития ПЭ у данной категории пациенток (ОР 1,35, 95% ДИ 1,01–1,84). Среди обследованных с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще по сравнению с женщинами с ХАГ диагностировалась ГБ второй стадии с поражением органов-мишеней (42,20 против 21,09%) и АГ второй и третьей степеней (38,53 против 17,01% и 9,17 против 1,36% соответственно), что повышало вероятность присоединения ПЭ (ОР 1,69, 95% ДИ 1,29–2,22; ОР 1,77, 95% ДИ 1,35–2,31 и ОР 2,05, 95% ДИ 1,53–2,76 соответственно). Согласно данным литературы, ухудшение прогноза течения беременности у женщин, страдающих ХАГ, имеется при поражении органов-мишеней, при котором увеличивается риск развития ПЭ и неблагоприятных перинатальных исходов [319]. В нашей работе выявлено, что риск присоединения ПЭ при наличии у беременной ХАГ повышался прямо пропорционально увеличению стадии ГБ и степени АГ. Исследователи отмечают, что ХАГ является независимым предиктором возникновения тяжелой ПЭ, не уточняя зависимость степени риска от особенностей течения ГБ [157, 170, 459].

Поражение органов-мишеней при ГБ определяет высокую вероятность развития ПЭ при беременности. У обследованных нами пациенток группы ХАГ с присоединившейся ПЭ имелись признаки гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографического исследования, проведенного в первом триместре беременности (в 66,06 против 41,50% случаев в группе с ХАГ), что ассоциировалось с повышенным риском развития ПЭ (ОР 2,24, 95% ДИ 1,76–2,86). В исследованиях, посвященных изучению строения камер сердца во время беременности, было показано, что во II триместре индекс относительной толщины стенок в диастоле миокарда ЛЖ более 0,37 и масса миокарда ЛЖ более 130 г являются предикторами развития ПЭ, ЗРП, ПОНРП. Сочетание АГ и нарушений обмена веществ в виде ожирения может быть значимой причиной поражения органов-мишеней, в частности изменения функционального состояния миокарда. Отечественные ученые выявили признаки гипертрофии ЛЖ у беременных с

ХАГ и нормальным ИМТ и более выраженные изменения структурно-геометрических показателей ЛЖ при наличии ожирения, при этом тяжесть присоединившейся ПЭ коррелировала с ИМТ беременных и с массой миокарда ЛЖ [190]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы и дополняют их, указывая на процессы ремоделирования стенок ЛЖ у пациенток с ХАГ, связанные с повышением АД, которые свидетельствуют о структурной перестройке сердца в сторону гипертрофии, повышают риск развития осложнений гестации, в частности присоединения ПЭ [190].

Изменения на глазном дне в I триместре беременности в виде ангиопатии различной степени выраженности были отмечены у достоверно большего числа обследованных нами женщин группы с ХАГ и присоединившейся ПЭ, причем у них чаще встречалась ангиопатия Ib (41,28 против 13,61% в группе с ХАГ) и II степени (3,67 против 0% в другой группе), что повышало риск развития ПЭ у женщин с ХАГ (ОР 2,07, 95% ДИ 1,59–2,67 и ОР 1,92, 95% ДИ 1,21–3,05 соответственно). Тяжелой ретинопатии, свидетельствующей о развитии ассоциированных клинических состояний, являющихся критерием диагностики ГБ III стадии [45], в нашем исследовании выявлено не было.

До наступления беременности и с I триместра гестации женщины с ХАГ, включенные в исследование, чаще получали регулярную антигипертензивную терапию по сравнению с группой с ХАГ с присоединившейся ПЭ, которые в основном проводили терапию эпизодически, что, по нашим данным, явилось фактором риска развития ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09–1,92). Женщины с ХАГ достоверно чаще получали однокомпонентную терапию альфа2-адреномиметиками, успешно достигая целевого уровня АД при приеме одного лекарственного средства, в отличие от тех, у кого произошло присоединение ПЭ, им чаще назначалась комбинированная схема антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД. Вопрос о назначении антигипертензивной терапии пациенткам с ХАГ до сих пор остается предметом дискуссий, имеются разные взгляды на критерии ее начала, целевые уровни АД [39, 278, 328, 380]. Бесспорным остается то, что применение правильно подобранных ан-

тигипертензивных средств у беременных с АГ значительно снижает риск развития тяжелой гипертензии, присоединения ПЭ, острых нарушений кровообращения, ПОНРП, тем самым улучшает перинатальные исходы, что подтверждается и полученными нами данными [44, 171, 191]. По данным ряда авторов, достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. при индивидуально подобранной антигипертензивной терапии является независимым фактором, влияющим на снижение частоты осложнений беременности у пациенток с ХАГ, в частности на развитие ПЭ [114].

В нашем исследовании проведен анализ течения ПЭ у обследованных, в том числе страдающих ХАГ. В результате выявлено раннее начало ПЭ, медиана срока манифестации ПЭ составила 32,0 недели как у пациенток с ХАГ, так и без нее. Ранняя манифестация ПЭ встречалась в исследуемых группах достоверно чаще (66,06% случаев в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ и 72,64% – в группе с ПЭ), чем поздняя (33,94 и 27,36% случаев соответственно), при этом время начала зависело от степени тяжести ПЭ. Так, частота ранней ПЭ была значительно больше в подгруппе с тяжелой ПЭ (81,91%). Согласно современным представлениям, выделяют два фенотипических вида ПЭ по сроку возникновения: ранняя ПЭ с манифестацией до 34 недель и поздняя ПЭ с началом после 34 недель во время родов или в послеродовом периоде [293, 334, 367]. Ранняя ПЭ встречается в 5–20% всех случаев ПЭ; она протекает наиболее тяжело, сопровождается тяжелой гипертензией и протеинурией у матери, выраженным внутриутробным страданием плода, чаще ассоциируется с тяжелым течением ПЭ, что подтверждается и данными, полученными в нашей работе [93, 182]. Поздняя ПЭ составляет более чем 80% от всех случаев ПЭ; ее течение более благоприятно, клинические проявления соответствуют в основном средней степени тяжести ПЭ [182]. При поздней ПЭ достаточно редко развивается ПН и ЗРП; она ассоциируется с соматической патологией матери, является основной причиной поздних преждевременных родов [93, 182, 206]. Вопрос о влиянии ХАГ на сроки возникновения ПЭ остается открытым, одни авторы считают, что наличие ХАГ у женщины увеличивает риск развития поздней ПЭ, основываясь

на выявленных фенотипических особенностях поздней ПЭ [93, 182, 206, 390, 393], другие ученые отмечают более частую манифестацию ПЭ у беременных с ХАГ до 34 недель гестации [151, 258], что подтверждается и результатами собственных исследований.

При поступлении в стационар по поводу присоединения ПЭ обследованные нами женщины с ХАГ имели срок беременности 32,0 (29,0–35,0) недели, что было раньше, чем в группе с ПЭ – 33,0 (31,0–35,0) недели. При поступлении в стационар среднее АД беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ (123,3 (115,0–133,3) мм рт. ст.) был достоверно выше по сравнению с таковым в группе с ПЭ (116,7 (110,0–120,0) мм рт. ст.), как и максимальное среднее АД при дальнейшем наблюдении во время госпитализации (125,0 (119,0–133,3) и 116,7 (111,7–120,0) мм рт. ст. соответственно), что подтверждает мнение большинства ученых о крайне неблагоприятном сочетании ранее существовавшей АГ и присоединившейся ПЭ в плане прогноза как для матери, так и для плода [187, 252]. При этом уровень протеинурии в разовой и суточной порциях мочи у данной категории обследованных был достоверно ниже (1,16 (0,33–3,3) г/л и 1,13 (0,26–2,87) г/сут соответственно), чем у пациенток с ПЭ (3,30 (0,99–6,60) г/л и 1,90 (0,47–4,47) г/сут соответственно), в том числе с тяжелой степенью ПЭ (6,60 (3,30–6,60) г/л и 3,96 (1,58–6,60) г/сут соответственно). Среди результатов проведенных лабораторных обследований обращали на себя внимание повышенные уровни ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови пациенток с ПЭ (36,0 (27,0–54,1) и 22,0 (16,0–39,7) Ед/л соответственно) по сравнению с группой ХАГ с ПЭ (31,0 (27,5–35,3) и 17,5 (14,0–27,0) Ед/л соответственно). Оценка состояния плода с помощью ультразвукового сканирования и доплеровского исследования выявила более высокую частоту ЗРП у беременных с ПЭ (независимо от степени тяжести) по сравнению с группой с ХАГ и ПЭ; патология амниона в виде маловодия достоверно чаще диагностировалась у женщин с тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной. В группах с ХАГ с присоединившейся ПЭ (83,49%) и тяжелой ПЭ (81,92%) достоверно чаще по сравнению с подгруппой с умеренной ПЭ (71,96%) встречались нарушения маточно-плацентарно-плодового кро-

вотока по данным доплеровского исследования. В проведенном нами исследовании у основной части пациенток с ХАГ манифестация ПЭ была ранней, до 34 недель беременности, что объясняет высокую частоту нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока в этой группе [187]. Симптомы тяжелой ПЭ, требовавшие госпитализации пациенток в ПИТ при поступлении в стационар, достоверно чаще диагностировались у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (59,63%) по сравнению с общей группой с ПЭ (46,77%). Это согласуется и с данными литературы о прямой зависимости раннего начала ПЭ с тяжестью клинических проявлений этого осложнения, особенно при присоединении к ранее существовавшей АГ [93, 187]. При присоединении ПЭ к ХАГ значительно чаще отмечалась тяжелая АГ (98,46 против 40,80% в группе с ПЭ), хотя уровень разовой и суточной протеинурии был достоверно ниже относительно подгруппы с тяжелой ПЭ. По последним данным, согласно международным рекомендациям, протеинурия не является критерием ПЭ, поскольку не исключается фоновая патология мочевыделительной системы [48, 141, 338]. Другие критерии тяжелой ПЭ – церебральная симптоматика в виде головных болей, головокружения, тошноты, нарушения зрения, отек диска зрительного нерва, олигоурия, гиперферментемия чаще отмечались в подгруппе с тяжелой ПЭ по сравнению с женщинами с ХАГ и присоединившейся ПЭ.

В стационаре беременные с ПЭ, в том числе страдающие ХАГ, получали антигипертензивную терапию, с тяжелой степенью ПЭ – дополнительно магnezальную терапию. Для достижения целевого уровня АД пациенткам с ПЭ чаще было достаточно назначения одного антигипертензивного средства, особенно при средней степени тяжести ПЭ. Препаратом выбора при однокомпонентной терапии был метилдопа, относящийся к группе альфа2-адреномиметиков, являющийся в Российской Федерации средством первой линии [39]. По данным ВОЗ, нет однозначного мнения по поводу назначения антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ – не была доказана эффективность в предупреждении грозных осложнений ПЭ при ее применении [548]. Также не было выявлено различий при сравнении эффективности таких препаратов, как альфа2-адрено-

миметики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов при применении их у беременных с умеренной ПЭ [548]. Комбинированная схема антигипертензивной терапии чаще назначалась пациенткам с ХАГ и присоединившейся ПЭ (81,65%), а также при базовой терапии тяжелой ПЭ (68,09%), в большинстве случаев это была комбинация альфа2-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов, значительно реже – сочетание блокаторов кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторов, в небольшом числе случаев назначалась комбинация из трех антигипертензивных препаратов.

Использование комбинированной терапии при лечении пациенток с гипертензивными нарушениями связано с недостаточным эффектом одного антигипертензивного препарата в его максимальной дозе [45, 171]. Данный факт подтвердился собственными исследованиями: выраженность гипертензивного синдрома в группах обследованных обусловила необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД. Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии у беременных с ПЭ обозначен как 130–150/80–95 мм рт. ст. [39]. По данным зарубежных ученых, имеется достаточно большой разброс уровней целевого АД у беременных с различными гипертензивными нарушениями: так, в Канаде он должен составлять 130–155/80–105 мм рт. ст. [278], во Франции и Великобритании – менее 160/85–100 мм рт. ст. [387, 461]. При анализе эффективности антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ ряд исследователей предлагают строгий (85 мм рт. ст.) и менее строгий (100 мм рт. ст.) целевой уровень диастолического АД [547]. Показано, что при менее строгом уровне достигнутого АД чаще развивалась тяжелая АГ, нарушение функции печени, гипотрофия плода [380], в других работах не было найдено связи между неблагоприятными перинатальными исходами и целевым уровнем АД, однако также фиксировалась высокая частота тяжелой гипертензии при менее строгом целевом уровне диастолического АД [512]. Имеются данные, что достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. уменьшает риск неблагоприятных исходов беременности в 8 раз, снижает риск присоединения ПЭ у женщин

с ХАГ более чем в 2 раза [114, 253]. Применение антигипертензивной терапии с целью достижения целевого уровня АД в нашем исследовании позволило пролонгировать беременность у пациенток с различными видами гипертензивных расстройств, в том числе с тяжелой АГ. Период пролонгирования беременности у женщин с ХАГ и ПЭ составил 6,0 (3,0–12,0) дней, что было достоверно больше, чем в группе с ПЭ (5,0 (2,0–8,0) дней; $p = 0,001$), в том числе с тяжелой, где он был значительно меньше (3,0 (2,0–6,0) дней; $p = 0,001$) по сравнению с таковым при умеренной ПЭ (6,0 (3,0–10,0) дней). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, потребовавших госпитализации в ПИТ, ввиду тяжелых клинических проявлений ПЭ, беременность была пролонгирована в среднем до 5,0 (2,0–9,0) дней. Как правило, беременные с тяжелой ПЭ должны быть родоразрешены в самые короткие сроки, т. к. единственным патогномичным способом лечения ПЭ является родоразрешение, что необходимо для снижения тяжелых осложнений у матери [39, 491].

В последнее время имеются мест два подхода к ведению беременных с тяжелой ПЭ, развившейся до 34 недель беременности – активная и выжидательная тактика. По данным научной литературы, первые попытки применения выжидательной тактики у данной категории пациенток были направлены на проведение профилактики РДС плода, при этом состояние беременной не ухудшалось, оставалось стабильным, а в некоторых случаях было отмечено даже некоторое улучшение по сравнению с исходными параметрами [380]. Время пролонгирования беременности при этом колебалось от 7 до 14 дней. По данным отечественных ученых, при выжидательной тактике ведения при тяжелой ранней ПЭ беременность удалось пролонгировать до 3–16 дней, при активной тактике родоразрешение производилось в течение 2–29 часов [29]. Авторы отмечают, что исходно группы были сопоставимы по уровню АГ, объему проводимой терапии, лабораторным данным и показателям внутриутробного состояния плода. Однако в связи с длительным пролонгированием при выжидательной тактике тяжесть ПЭ постепенно нарастала, вследствие чего принималось решение об окончании выжидательной тактики и родоразрешении [29].

В собственном исследовании был проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток с тяжелой ранней ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, с активной и выжидательной тактикой ведения. Период пролонгирования беременности у обследованных нами женщин с выжидательной тактикой ведения составил 7 (5–10) дней, с активной – 24 (6–42) часа (минимальное время до родоразрешения составило 3 часа, максимальное – 48 часов). Все пациентки с тяжелой ранней ПЭ получали лечение в условиях ПИТ. В подгруппе с активной тактикой ведения при поступлении в стационар систолическое АД было достоверно выше, чем в подгруппе с выжидательной тактикой, чаще отмечалась церебральная симптоматика в виде головных болей. Значения протеинурии в разовой и суточной порциях мочи были значимо выше в подгруппе с активной тактикой ведения. По данным других лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальных обследований (осмотр глазного дна, ультразвуковое сканирование и доплерометрия), проведенных при поступлении в ПИТ, в обеих подгруппах не было обнаружено достоверных различий, пациентки были сопоставимы по этим признакам. Срок поступления в стационар женщин обеих подгрупп также не различался и был равен 30,0 (27,2–31,3) недели в подгруппе с выжидательной и 30,5 (28,4–32,1) недели – с активной тактикой ведения. Срок родоразрешения пациенток составил при выжидательной тактике ведения 31,1 (28,5–32,6) недели, при активной – 30,6 (28,6–32,3) недели. Согласно двум проведенным в 1990-х годах рандомизированным клиническим испытаниям, посвященным этой теме, при выжидательной тактике родоразрешение проводилось на 32,9 недели, а при активной – в 30,8 недели, что не противоречит полученным нами данным [203, 204].

Результаты проведенного исследования показали, что наличие у беременной гипертензивных расстройств различного генеза в разной степени повышает риск преждевременных родов: при ХАГ ОР составил 1,78 (95% ДИ 1,53–2,08); при ХАГ с ПЭ – 4,55 (95% ДИ 3,06–6,78); при ПЭ – 3,29 (95% ДИ 2,57–4,23), в том числе при умеренной ПЭ – 3,84 (95% ДИ 2,87–5,12) и при тяжелой – 12,16 (95% ДИ 6,49–22,77). Средний срок родоразрешения у беременных с различны-

ми видами гипертензивных расстройств был меньше, чем в контрольной группе, в которой он составил 39 (39,0–40,0) недель, у женщин с ХАГ роды наступали в среднем в 38 (37,0–39,0) недель. Пациентки с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, чаще были родоразрешены досрочно – медиана составила 34 недели; при этом самый ранний срок родов был в подгруппе с тяжелой ПЭ – 32,8 (30,1–34,6) недели, при умеренной – 35 (33,2–37,0) недель; соответственно доля сверхранных и ранних преждевременных родов в группах с тяжелой ПЭ и ПЭ, присоединившейся к ХАГ, была высока. По данным научной литературы, гипертензивные нарушения, вызванные беременностью, ассоциированы с высокой частотой преждевременных родов, неблагоприятными перинатальными исходами, это подтверждается и собственными исследованиями [173, 192]. Так, ПЭ примерно в 15% случаев является причиной преждевременных родов, приводя к рождению недоношенных детей, что повышает перинатальную заболеваемость и смертность [15, 93, 143, 182]. ХАГ, по данным ряда авторов, связана с повышенной частотой неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе с увеличенным риском преждевременных родов, что подтверждают результаты собственных исследований [187]. Присоединение ПЭ у беременных с ХАГ характеризуется крайне неблагоприятными исходами для новорожденного, частота досрочного родоразрешения при данной патологии возрастает в 3–4,5 раза, что показано и в нашей работе [187].

Отмечена большая частота индуцированных родов среди обследованных нами пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ: присоединение ПЭ при наличии ХАГ повышало вероятность индукции родов (ОР 6,27, 95% ДИ 3,85–10,2), при ПЭ средней тяжести ОР составил 4,98 (95% ДИ 3,53–7,03), а при тяжелой ПЭ – 52,9 (95% ДИ 13,41–208,9); самая низкая частота индуцированных родов отмечалась у беременных с ХАГ. Пациентки с гипертензивными нарушениями различного генеза достоверно чаще родоразрешались путем кесарева сечения по сравнению с контрольной группой (41,90%), при этом наиболее высокий показатель оперативного родоразрешения выявлялся в группах и ХАГ и ПЭ (80,73%) и в группе с ПЭ (83,58%), меньший – у рожениц с ХАГ (64,63%). Эти

данные не противоречат сведениям научной литературы, где показана высокая частота оперативного родоразрешения при гипертензивных расстройствах у беременных, в частности при умеренной и тяжелой ПЭ [192]. Характерным показанием к кесареву сечению в группах пациенток с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, являлись неэффективность терапии ПЭ и утяжеление ее симптомов. Так, по поводу неэффективности терапии тяжелой ПЭ были родоразрешены 59 (68,6%) рожениц с тяжелой ПЭ и 32 (36,4%) пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ, получавших лечение в условиях ПИТ. Нарастание симптомов тяжести ПЭ как показание к операции в группе с умеренной ПЭ было отмечено у 37 (45,1%) пациенток и у 18 (20,5%) беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, поступавших в отделение патологии беременных. Ухудшение состояния плода в антенатальном периоде как одно из показаний к индуцированным оперативным родам наиболее часто встречалось в группах с ПЭ (47 (28,0%) женщин), в том числе у женщин с ХАГ (23 (26,1%) случая), зависимости частоты данного признака от степени тяжести ПЭ выявлено не было; ПОНРП как показание к экстренному оперативному родоразрешению чаще была отмечена в группе с ПЭ (9 (5,4%) случаев), в том числе у беременных с ХАГ (5 (5,7%) пациенток). Полученные данные сопоставимы с результатами исследований отечественных ученых: при сравнении частоты перинатальных исходов при ранней и поздней ПЭ представлена структура показаний к кесареву сечению в изучаемых группах: при ранней ПЭ чаще отмечалось отсутствие эффекта от проводимой терапии (65 против 20% при поздней), ухудшение состояния плода наблюдалось в 30% случаев (при поздней – в 6,7%), ПОНРП – в 5% случаев при ранней ПЭ, 0% – при поздней [93].

Анализ состояния здоровья новорожденных показал, что у женщин с гипертензивными нарушениями, специфичными для беременности, чаще, чем в контрольной группе и группе с ХАГ, рождались недоношенные дети, нуждающиеся в интенсивной терапии по тяжести состояния и транспортировке из родильного зала в отделение реанимации новорожденных. Наличие у матери при беременности гипертензивных расстройств увеличивает риск рождения недоношенного ребен-

ка: при ХАГ ОР равен 1,78 (95% ДИ 1,53–2,08); при ХАГ с присоединившейся ПЭ – 4,55 (95% ДИ 3,06–6,78); при ПЭ – 3,29 (95% ДИ 2,57–4,23); при тяжелой ПЭ – 12,16 (95% ДИ 6,49–22,77); а также являются факторами риска рождения детей в асфиксии средней и тяжелой степени. Так, ХАГ увеличивает риск умеренной асфиксии у новорожденных (ОР 1,45, 95% ДИ 1,17–1,81), присоединение ПЭ также повышает риск развития умеренной (ОР 1,85, 95% ДИ 1,43–2,41) и тяжелой асфиксии (ОР 2,06, 95% ДИ 1,59–2,66); при наличии ПЭ ОР составляет 2,05 (95% ДИ 1,75–2,39) и 1,52 раза (95% ДИ 1,35–1,72) соответственно и напрямую зависит от степени ее тяжести. При оценке физического развития новорожденных установлено, что масса тела живорожденных доношенных детей от матерей с гипертензивными расстройствами была ниже, чем в контрольной группе, среди пациентов с гипертензией различного генеза наиболее высокие массо-ростовые показатели при рождении имели дети от родильниц с ХАГ.

При анализе состояния новорожденных от матерей с ранней тяжелой ПЭ с активной и выжидательной тактикой ведения выявлено, что массо-ростовые показатели детей при рождении достоверно не различались между подгруппами; частота встречаемости умеренной и тяжелой асфиксии при рождении была также сопоставима по средним значениям; однако все новорожденные от матерей, по отношению которых была выбрана активная тактика ведения, потребовали интенсивной терапии ввиду тяжести состояния. Структура перинатальной патологии новорожденных в обеих подгруппах была характерной для недоношенных детей, в подгруппе с активной тактикой ведения достоверно чаще отмечался РДС по сравнению с выжидательной тактикой, что соответствует данным отечественной и зарубежной научной литературы. В клинических испытаниях при выжидательной тактике были показаны лучшие исходы для новорожденных: более высокая масса тела при рождении; реже им была необходима интенсивная терапия по степени тяжести состояния; у них реже отмечались РДС и некротический энтероколит [203, 204]. В работе Д. Н. Водневой (2018) был проведен анализ состояния здоровья новорожденных от матерей с тяжелой ранней ПЭ с активной и выжидательной тактикой ведения: при выжидательной тактике ча-

ще отмечалась ЗРП, но реже диагностировался РДС, соответственно таким детям реже требовалось проведение ИВЛ в условиях детского реанимационного отделения, потребность в сурфактанте также была ниже [29]. Экспертами ВОЗ в 2018 году были опубликованы рекомендации по активной и выжидательной тактике ведения пациенток с тяжелой ПЭ, согласно которым основной целью выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ является снижение заболеваемости новорожденного и улучшение перинатальных исходов, что подтверждается данными собственных исследований [545].

Гипертензивные расстройства различного генеза неблагоприятно влияют на перинатальную заболеваемость и течение неонатального периода [93, 459]. По нашим данным, различные гипертензивные нарушения при беременности ассоциированы с повышенным риском заболеваемости в неонатальном периоде у новорожденного: при ХАГ у матери ОР составил 1,53 (95% ДИ 1,25–1,87), при присоединении ПЭ на фоне ХАГ – 3,19 (95% ДИ 2,01–5,09), при ПЭ – 3,56 (95% ДИ 2,54–4,99), в том числе при умеренной – 4,06 (95% ДИ 2,68–6,15), а при тяжелой ПЭ – 9,55 (95% ДИ 4,66–19,58). ЗРП чаще диагностировалась у новорожденных от матерей с гипертензией различного генеза по сравнению с контрольной группой, особенно часто наблюдалась при ПЭ тяжелой степени, имея наибольшую степень выраженности (2-ю и 3-ю). Таким образом, наличие ХАГ у матери увеличивает риск ЗРП у новорожденного (ОР 1,60, 95% ДИ 1,33–1,93); при ХАГ с ПЭ ОР составил 1,71 (95% ДИ 1,29–2,24); при беременности, осложненной ПЭ, – 1,73 (95% ДИ 1,53–1,96), в том числе умеренной П – 2,16 (95% ДИ 1,77–2,63) и тяжелой ПЭ – 2,75 (95% ДИ 2,17–3,48). В структуре перинатальной заболеваемости у новорожденных от матерей с различными гипертензивными расстройствами чаще по сравнению с контрольной группой отмечались перинатальные поражения ЦНС гипоксического, геморрагического и смешанного генеза; инфекции, специфичные для перинатального периода, врожденная пневмония. ПЭ, осложнившая беременность, ассоциировалась с повышенным риском развития некротизирующего энтероколита и тяжелой анемии у новорожденных. У недоношенных детей ОР развития РДС составил: при наличии у матери ХАГ

с присоединившейся ПЭ – 2,07 (95% ДИ 1,60–2,67); ПЭ – 1,78 (95% ДИ 1,58–2,01), в том числе умеренной – 2,27 (95% ДИ 1,89–2,72) и тяжелой – 2,94 (95% ДИ 2,34–3,69). Наличие патологии неонатального периода обусловило более частый перевод в другой стационар для дальнейшего обследования и лечения детей, рожденных от матерей с гипертензией различного генеза. Результаты исследований показали, что беременные с гипертензивными расстройствами различного генеза формируют группу повышенного риска по перинатальной патологии, что подтверждается и данными научной литературы [192, 432].

Случаи мертворождаемости отмечены только в группах с гипертензивными расстройствами: в 0,68% (1 случай) у пациенток с ХАГ, в 1,83% (2 случая) – у обследованных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, а также в 1,98% (4 случая) – у женщин с тяжелой ПЭ. По данным литературы, количество недоношенных детей и показатели перинатальной смертности при существовавшей ранее АГ в 2–3 раза выше по сравнению с таковыми у нормотензивных женщин, однако наибольший вклад в данный показатель вносит ХАГ с присоединившейся ПЭ и тяжелая ПЭ, особенно с ранней манифестацией [173, 209, 262]. При раннем развитии ПЭ (до 34 недель беременности) имеют место выраженные нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения с ранних сроков гестации, что приводит к увеличению частоты неблагоприятных перинатальных исходов [60]; в нашем исследовании все случаи мертворождаемости при тяжелой ПЭ зафиксированы при ее ранней манифестации.

Анализ случаев неонатальной смерти новорожденных в группах наблюдений показал, что наибольшие показатели летальности зарегистрированы в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, среди которых у большинства женщин была ПЭ с ранними тяжелыми клиническими проявлениями. В этой группе погибло 9 детей, летальность составила 8,41% (ОР 1,86 (95% ДИ 1,45–2,39)). Среди пациенток с ХАГ с тяжелой ранней ПЭ пятерым была выбрана активная тактика ведения, остальным – выжидательная. В группе женщин с тяжелой ПЭ было отмечено 4 случая летального исхода у новорожденных (двум пациенткам была выбрана активная тактика ведения тяжелой ранней ПЭ, двум другим – выжидательная), ле-

тальность составила 4,44%. В группе обследованных с умеренной ПЭ умерло 2 глубоконедоношенных новорожденных ребенка с ЭНМТ и НМТ при рождении, летальность составила 1,87%. Среди пациенток с ХАГ зарегистрирован один случай летального исхода: недоношенный новорожденный с гестационным возрастом 32 недели в позднем неонатальном периоде, летальность – 0,68%.

Проведенные исследования позволили уточнить и расширили представления об основных предикторах ПЭ, в том числе в зависимости от ее степени тяжести, а также в их ходе были выявлены медико-биологические факторы риска присоединения ПЭ у женщин, страдающих ХАГ. Гипертензивные нарушения различного генеза оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исходы, особенно ПЭ, присоединившаяся к существовавшей ранее АГ, а также тяжелая ПЭ. Установлено, что различные виды гипертензивных расстройств ухудшают исходы беременности и оказывают отрицательное влияние на состояние здоровья родившихся детей и наличие у них перинатальной патологии. Показано, что наибольший удельный вес при этом имеет ПЭ, независимо от существовавшей ранее АГ.

Контроль АД в организме человека осуществляется совокупным действием генов ряда систем (РААС, катехоламиновой и др.). В своей работе мы изучили полиморфизмы генов, контролирующих тонус сосудистой стенки. Под аллельным полиморфизмом понимают особенности в строении молекулы ДНК – единичные нуклеотидные замены, которые не приводят к грубым изменениям белковой молекулы, но могут осуществлять изменение физико-химических и функциональных свойств белковой молекулы, что проявляется негативным фенотипическим эффектом [140]. Генетический механизм регуляции АД определяется полигенным типом наследования, при котором степень выраженности признака зависит от суммарного воздействия разных аллельных вариантов (полиморфизмов) [140].

Одной из основных систем, участвующих в регуляции АД в организме, является РААС; подъем АД при активации ее компонентов осуществляется за счет увеличения объема циркулирующей крови и вазоконстрикторного эффекта

[124]. В данную систему входят ангиотензиноген, ренин, АПФ, ангиотензин II и рецепторы двух типов для ангиотензина II. Ангиотензиноген под влиянием ренина и АПФ преобразуется в ангиотензин II, который, воздействуя на рецепторы 1-го типа, реализует вазоконстрикторный и гипертензивный эффект [36, 127]; активация ангиотензином II рецепторов 2-го типа приводит к противоположному сосудорасширяющему действию [320]. Все компоненты РААС находятся под генным контролем, присутствие в генотипе соответствующих полиморфизмов непосредственно влияет на работу данной системы. Результаты собственного исследования показали более высокую частоту встречаемости аллеля 704С в гене ангиотензиногена по сравнению с аллелем 521Т как среди женщин контрольной группы, так и у всех пациенток с различными гипертензивными расстройствами, что согласуется с данными литературы [140]. Отличий в генных и генотипических частотах по полиморфным вариантам в гене ангиотензиногена между группами обследованных пациенток с гипертензивными нарушениями и без таковых найдено не было.

По данным литературы, роль полиморфизмов *AGT* 704С и *AGT*521Т в развитии ХАГ и ПЭ неоднозначна. Для разных этнических групп в мире, а также в Российской Федерации была показана взаимосвязь между присутствием в генотипе женщины негативных аллелей в гене ангиотензиногена и повышенным риском развития ПЭ: для аллеля *AGT*704С [80, 118, 140, 217] и *AGT*521Т [6, 140, 191, 217]. По данным отечественных исследователей, генетическими маркерами развития ПЭ являются оба указанных полиморфизма в гене ангиотензиногена, в то время как фактором риска возникновения ХАГ является только вариант *AGT* 704С [140]. В то же время существуют исследования, не подтверждающие участие полиморфизма *AGT*521Т в патогенезе ПЭ [217].

По нашим данным, у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в генотипе достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, присутствует полиморфный вариант 704С в гене ангиотензиногена (соответственно в 60,5 и 42,9%, $p = 0,03$, $OR = 2,03$ (1,13–3,69)). Таким образом, аллель 704С в гене ангиотензиногена является фактором риска развития ПЭ у женщин с ХАГ. Данный полиморфизм определяет

повышенную экспрессию гена *AGT*, что способствует усиленной продукции ангиотензиногена и развитию гипертензивного эффекта. Наши результаты согласуются с данными литературы, согласно которым частота встречаемости аллеля *AGT* 704C в европейской популяции составляет 41,0%. В научных источниках имеются указания на высокую частоту встречаемости негативных полиморфизмов в гене ангиотензиногена у лиц с АГ и гипертензивными расстройствами при беременности [80, 140, 217]. Так, исследования, проведенные в Северо-Западном регионе Российской Федерации, позволили отнести данный вариант к факторам риска развития и ХАГ, и ПЭ [140]. Следует отметить, что в основе развития ХАГ и ПЭ лежат единые генные сети и сходные патогенетические механизмы, поэтому присутствие в генотипах пациенток обеих групп единых негативных полиморфизмов вполне оправдано. Однако присоединение ПЭ к ранее уже существовавшей АГ отражает нарушение адаптивных механизмов в организме женщины, то есть более негативный фенотип, чем у пациенток, беременность которых протекает на фоне ХАГ, но не осложняется развитием ПЭ. Можно предполагать, что за формированием такого тяжелого фенотипического проявления, как ХАГ с присоединившейся ПЭ стоит накопление в генотипе пациентки большего количества негативных полиморфизмов в большем числе случаев; то есть более значимая отягощенность генотипа способствует более тяжелому клиническому проявлению патологии.

В гене рецептора к ангиотензину II 1-го типа аллель 1166C у женщин Центрального региона России была отмечена с несколько меньшей частотой (от 15,0 до 23,1%), чем в других европейских популяциях (27,0%). Достоверных различий в частотах гетерозиготного носительства варианта *AGTR1* 1166C между обследованными пациентками с гипертензивными нарушениями при беременности и без таковых нами выявлено не было. Многие авторы относят полиморфизм гена *AGTR1* 1166C к факторам повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии [82, 127], гипертензивных осложнений беременности [191], поскольку при воздействии на этот тип рецепторов проявляется вазоконстрикторный эффект ангиотензина II [127]. Наряду с этим существует мнение

о роли данного полиморфизма в генезе АГ только как о составляющей в совокупном влиянии всех негативных аллелей генов РААС без большого индивидуального значения.

Негативный аллель 1675А в гене рецептора к ангиотензину II 2-го типа, по нашим данным, показал более широкую распространенность у женщин Центра России, чем негативный аллель в гене *AGTR1*. Полученные результаты согласуются с данными о распространенности указанных аллелей в других европейских популяциях. Было установлено, что гетерозиготное носительство варианта *AGTR2* 1675А достоверно чаще встречалось у пациенток с ХАГ по сравнению с группой контроля (50,0 против 18,9%; ОР – 4,2, 95% ДИ 1,14–15,83; $p = 0,04$). Согласно данным литературы, присутствие в генотипе женщины низкофункционального аллеля 1675А ассоциируется с повышенным риском развития ПЭ [6]. Наибольший интерес среди полиморфных вариантов гена рецептора ангиотензина II 2-го типа в научном плане представляет полиморфизм А1675G, при присутствии которого экспрессия гена уменьшается, падает количество и функциональная активность рецепторов 2-го типа, что вызывает развитие АГ [466, 487]. Ряд авторов сообщает об увеличении частоты данного аллеля гена *AGTR2* у пациенток с ПЭ, а наличие G аллели в этом гене увеличивает риск развития эклампсии [264]. В то же время в одном из последних исследований, проведенных в популяции женщин Южной Африки, не было обнаружено связи между полиморфизмами в генах 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и осложненным течением беременности [226], это, вероятно, связано с тем, что значение данных полиморфизмов в генезе гипертензивных осложнений при беременности имеется при определенном их сочетании с другими полиморфными вариантами в генотипе.

По нашим данным, аллели *CYP11B2* (-344)С и *CYP11B2* (-344)Т в гене альдостеронсинтазы у женщин контрольной группы встречались в сходном проценте случаев, показано широкое распространение аллеля *CYP11B2* (-344)Т в исследуемой популяции. Это согласуется с данными других авторов, которые также выявляют частую встречаемость варианта (-344)Т в гене альдостеронсинтазы у лиц европеоидной расы. Превалирование частоты встречаемости негативного

аллеля по данному локусу было отмечено у пациенток, беременность которых осложнилась развитием ПЭ (как на фоне ХАГ, так и без таковой). Так, аллель *CYP11B2* (-344)Т у женщин с ХАГ встречался в 42,7% случаев, в то время как у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ и пациенток с ПЭ данный аллель был отмечен соответственно в 61,9 и 55,3% случаев, что было достоверно выше, чем у беременных с ХАГ ($p = 0,02$; ОР 2,17, 95% ДИ 1,19–3,97 и $p = 0,04$ соответственно). В немногочисленных научных источниках встречаются единичные сведения об ассоциации аллеля *CYP11B2* (-344)Т с развитием гипертензивных осложнений при беременности в сочетании с другими молекулярно-генетическими и медико-биологическими предикторами ПЭ [140]. Согласно результатам настоящего исследования, аллель *CYP11B2* (-344)Т является самостоятельным фактором риска развития ПЭ у пациенток, беременность которых протекает на фоне ХАГ; ген *CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, участвующую в синтезе альдостерона, который в свою очередь способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды, приводя к развитию АГ.

По результатам исследования, частота встречаемости негативного аллеля *ADD1* 1378Т у женщин Центрального региона России варьирует от 15,1 до 17,0% и не имеет статистически значимых различий у пациенток с гипертензивными расстройствами и без таковых при беременности. Аллель *ADD1* 1378Т обуславливает «аддуктиновый механизм» развития АГ. Аддуктин контролирует активность фермента (Na^+ , K^+)-АТФ-азы, которая регулирует баланса натрия в организме, при повышении активности в эпителии почечных канальцев увеличивается реабсорбция натрия и повышается АД. В настоящем исследовании генные и генотипические частоты по полиморфизму в гене аддуктина не были значимыми предикторами развития АГ у беременных.

В гене гуанинсвязывающего белка частота встречаемости аллеля «дикого» типа *GNB3* 825С существенно превалировала по сравнению с частотой негативного варианта *GNB3* 825Т во всех группах обследованных. Результаты исследования показали, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, в генотипе присутствует аллель *GNB3* 825Т в гомози-

готном состоянии (соответственно в 14,3 и 2,0% случаев; $p = 0,03$; ОР 7,8, 95% ДИ 1,09–188,8). Гуанинсвязывающие белки экспрессируются во всех клетках организма и играют главную роль в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки. Полиморфизм С825Т гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [36], однако его связь с ПЭ остается предметом дискуссий [52, 140]. В части ранних работ показано, что вариант *GNB3* 825Т является фактором риска развития ПЭ независимо от состава исследуемой популяции [482]. Вместе с тем имеются сведения об ассоциации данного полиморфизма с повышенным риском развития ПЭ только в совокупности с действием других негативных аллельных вариантов [52]. В настоящем исследовании была установлена ассоциация между повышенным риском развития ПЭ у пациенток с ХАГ именно с гомозиготным генотипом по указанному негативному аллелю.

В гене эндотелиальной синтазы оксида азота были изучены два полиморфизма: *NOS* T(-786)C и *NOS* G894T. Было установлено, что у женщин с ПЭ вне зависимости от наличия или отсутствия ХАГ в генотипе достоверно чаще, чем у женщин без гипертензивных расстройств при беременности, присутствует аллель *NOS* T(-786)C, причем частота его встречаемости у пациенток с ПЭ (40,5%) и пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (41,9%) практически идентична и достоверно превышает данный показатель в контрольной группе (26,4%; $p = 0,02$ (ОР 1,9, 95%ДИ 1,14–3,12) и $p = 0,03$ (ОР 2,0, 95%ДИ 1,09–3,69) соответственно). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS* T(-786)C был выявлен у 65,1% женщин с ХАГ и ПЭ и у 55,8% пациенток с ПЭ, что было достоверно выше по сравнению с контролем (34,5%; $p = 0,01$ (ОР 3,5, 95% ДИ 1,52–8,26) и $p = 0,02$ (ОР 2,4, 95%ДИ 1,21–4,60) соответственно). Установлено, что частота гетерозиготного носительства варианта *NOS* 894T была минимальной у женщин без гипертензивных расстройств (26,0%), повышалась в группе пациенток с ХАГ (38,8%) и с ПЭ (42,1%) и была максимальной и достоверно превышала данные контроля у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (48,8%; $p = 0,03$; ОР 2,7, 95% ДИ 1,13–6,57). Соответственно, среди женщин без гипертензивных расстройств при беременности достоверно чаще, чем среди па-

циенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, встречались гомозиготы по аллелю «дикого» типа *NOS* 894G/G (в 64,0 и 39,5% случаев соответственно; $p = 0,02$). В научных источниках существуют разноречивые мнения о влиянии неблагоприятных полиморфизмов в гене синтазы оксида азота на развитие гипертензивных осложнений во время беременности: одни авторы выявляют прямую связь между этими фактами [140, 191, 289, 528]; другие не подтверждают ее наличия [443, 486]. Полиморфные варианты *NOS* 894T и *NOS* (-786)C определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие, падение уровня оксида азота способствует развитию эндотелиальной дисфункции и формированию вазоспазма, что является ключевыми звеньями в патогенезе ПЭ [36] и согласуется с данными собственных исследований.

При анализе особенностей генотипа по генам, контролирующим тонус сосудистой стенки, у женщин с ПЭ различной степени тяжести выявлено, что статистически значимые различия между ними и пациентками контрольной группы имели место только относительно частот встречаемости генотипа *NOS* (-786)T/C. При изучении взаимосвязи между присутствием в генотипе пациентки данного полиморфизма и степенью тяжести ПЭ показано, что у женщин с различной выраженностью признака частота встречаемости генотипа *NOS* (-786)T/C идентична и достоверно превышает данный показатель в контрольной группе. Так, при умеренной ПЭ в генотипе обследованных статистически значимо чаще, чем у пациенток без гипертензивных расстройств при беременности, присутствует аллель *NOS* T(-786)C (45,1 против 26,4%; $p = 0,01$; ОР 2,3, 95% ДИ 1,29–4,10). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS* T(-786)C был выявлен у 54,9% беременных с умеренной ПЭ и у 56,8% пациенток с тяжелой ПЭ, что было достоверно выше по сравнению с контролем ($p = 0,04$ в обоих случаях; ОР 2,3, 95% ДИ 1,05–5,09 и ОР 2,5, 95% ДИ 1,09–5,68 соответственно). Полиморфный вариант *NOS* (-786)T/C определяет один из патогенетических механизмов развития ПЭ (снижение активности NO-синтазы, развитие эндотелиальной дисфункции и вазоспазма), что согласуется с литературными данными [36], но не влияет на степень тяжести клинических проявлений данного осложнения беременности.

В формировании наследственной предрасположенности к развитию мультифакториальной патологии, к которой относятся ХАГ и гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, играет роль не только присутствие в генотипе определенных полиморфизмов, но и сочетанное накопление негативных аллельных вариантов. При изучении сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов выявлено, что у беременных с ранее существовавшей АГ статистически значимо чаще относительно группы контроля в генотипе встречается одновременное присутствие аллеля *NOS3* (-786)С и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа (31,3 против 7,5%; $p = 0,02$; ОР 5,4, 95%ДИ 1,08–31,4). Соответственно, те аллели, частота которых у пациенток с ХАГ была выше, чем в контрольной группе, но не достигала уровня статистической значимости, при их сочетанном присутствии в генотипе обусловили статистически значимое повышение частоты встречаемости данного признака по сравнению с контролем. Данный факт подтверждает аддитивную модель при полигенном наследовании неблагоприятного фона генетической предрасположенности к развитию многофакторной патологии, который формируется в результате суммирования негативных эффектов отдельно взятых полиморфных вариантов разных групп генов. Выявленное сочетанное присутствие низкофункционального аллеля *AGTR2* 1675А, который определяет снижение количества и функциональной активности рецепторов 2-го типа для ангиотензина [320] и аллеля *NOS3* (-786)С, который способствует снижению уровня оксида азота в периферической крови [191, 528], является фактором риска развития АГ.

При изучении сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов у беременных с ПЭ показано, что достоверно чаще по сравнению с контрольной группой обнаруживалась ассоциация аллелей *NOS3* (-786)С и *NOS3* 894Т (31,58 и 16,67% соответственно; $p = 0,04$; ОР 2,3, 95%ДИ 1,01–5,55). В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ сочетание полиморфизмов *NOS* 894Т и *NOS* (-786)С также встречалось достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы (37,21 против 16,67% соответственно; $p = 0,04$; ОР 2,9, 95% ДИ 1,14–7,85). То есть повышенный риск развития ПЭ, в том числе у пациенток

с ХАГ, ассоциируется с одновременным присутствием в генотипе беременной двух негативных полиморфизмов в гене синтазы NO, которые сочетаются с пониженной функциональной активностью NO-синтазы, что вызывает снижение уровня NO, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и формированию вазоспазма, и является ключевыми звеньями в патогенезе ПЭ [36].

При анализе полученных данных установлено, что у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, в генотипе присутствуют негативные полиморфизмы в генах ангиотензиногена *AGT* 704C, альдостеронсинтазы *CYP11B2*, гуанинсвязывающего белка в гомозиготном состоянии *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так и в сочетании. В результате проведенного исследования частоты встречаемости одновременного присутствия в генотипе неблагоприятных полиморфизмов у женщин с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ выявлено, что только в группе женщин с ХАГ, беременность которых осложнилась развитием ПЭ, в 14,6% случаев в генотипе определялась комбинация *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T при отсутствии таковой у пациенток с ХАГ (0,0%; $p = 0,03$; OR 8,1, 95% ДИ 1,13–194,2). Полиморфный вариант 704C в гене ангиотензиногена определяет повышенную экспрессию гена *AGT*, что способствует усиленной продукции ангиотензиногена и развитию гипертензивного эффекта [80, 140, 217]. Полиморфизм гена *CYP11B2* (-344)T определяет усиление продукции фермента альдостеронсинтазы, а следовательно, и альдостерона, который способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах и к развитию синдрома АГ. Полиморфизм С825Т гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, играющей ключевую роль в патогенезе ПЭ [36]. Таким образом, сочетанное присутствие указанных полиморфизмов в генотипе у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ активизирует несколько звеньев патогенеза развития синдрома АГ и ПЭ, определяя манифестацию клинической симптоматики у данной категории пациенток. Следовательно, накопление в генотипе негативных аллелей, согласно полигенной модели наследования предрасположенности к мультифакториальной патологии,

приводит к их аддитивному действию, что определяет повышенный риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ.

Таким образом, молекулярно-генетическими предикторами развития ХАГ у женщин являются присутствие в генотипе женщины аллеля *AGTR2* 1675A и сочетание полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене рецептора ангиотензина II 2-го типа. Присутствие у женщины гетерозиготного генотипа по полиморфизму *NOS* T(-786)C и наличие аллели *NOS* (-786)C является фактором риска развития ПЭ и не зависит от степени тяжести данного осложнения беременности; сочетание двух негативных полиморфизмов *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894T ассоциируется с повышенным риском развития ПЭ независимо от наличия у беременной ХАГ. Повышенный риск развития ПЭ у пациенток, беременность которых протекает на фоне ХАГ, определяет присутствие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в сочетании.

Одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе гипертензивных нарушений у беременных, является нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилататорных механизмов, обеспечивающих поддержание сосудистого тонуса, в сторону его увеличения. Возникающий вследствие этого вазоспазм способствует развитию синдрома АГ [149]. Степень изменения сосудистого тонуса определяется снижением эластичности сосудистой стенки, что находит отражение в увеличении СРПВ и модуля упругости сосудистой стенки, значения которых можно определить с помощью простого, неинвазивного сфигмометрического метода в дистальном (каротидно-радиальном) и проксимальном (каротидно-фemorальном) участках артериального русла [250, 284, 453]. В нашем исследовании установлено, что при всех видах гипертензивных расстройств СРПВм, СРПВэ, Ем и Еэ были достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Максимальные значения данных параметров были зафиксированы пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, они были статистически значимо выше относительно женщин с ХАГ. Обращало на себя внимание, что показатели СРПВм и Ем у беременных с умеренной ПЭ были достоверно выше, а СРПВэ

ниже, чем у обследованных с ХАГ; значения $E_{\text{э}}$ достоверно не различались между двумя группами. Соотношение $\text{СРПВ} / \text{СРПВ}_{\text{м}} / \text{СРПВ}_{\text{э}}$ у женщин с ХАГ и умеренной ПЭ было снижено относительно контрольной группы; у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ данный показатель достоверно не различался по сравнению с остальными группами. Достоверно более высокое значение $E_{\text{о}}$ отмечено только у беременных с ранее существовавшей АГ по сравнению с контрольной группой.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у беременных с АГ снижена эластичность стенок артериальных сосудов и увеличена жесткость сосудистой стенки, что согласуется с данными литературы [106, 333]. По данным Е. А. Новичковой (2009), беременные с ГБ имеют повышенные значения $\text{СРПВ}_{\text{э}}$ и $E_{\text{э}}$ по сравнению с нормотензивными женщинами [106]. Эталонные значения для $\text{СРПВ}_{\text{э}}$ с учетом возраста и АД обозначил в своих исследованиях I. Farrо (2012) [464], однако данные по этому вопросу достаточно противоречивы [420, 465]. Ряд авторов выявляет наиболее высокую СРПВ при ПЭ, связывая это с ригидностью сосудистой стенки [479]. Другие ученые приводят сведения о высоких показателях СРПВ , E , общего и удельного периферического сопротивления сосудов у пациенток с ХАГ, причем изменения фиксируются с начала гестационного периода [106]. В научной литературе встречаются единичные данные о состоянии сосудистого русла у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, которые говорят о наиболее высокой ригидности артерий при данной патологии по сравнению с таковыми у пациенток с ХАГ и гестационной АГ [116]. По нашим данным, степень выраженности нарушений напрямую зависит от вида гипертензивных расстройств у беременных: так, максимальные изменения СРПВ и E были отмечены нами у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что свидетельствует о значительном повышении жесткости сосудистой стенки, дополнительной вазоконстрикции при присоединении ПЭ на фоне ранее существовавшей АГ. Интерес вызывает тот факт, что при умеренной ПЭ выраженные изменения эластичности определялись в сосудах мышечного типа, наиболее подверженных влиянию различных факторов. Однако грубых нарушений, проявляющихся в повышении

жесткости артерий эластического типа, у данной категории пациенток не отмечалось, это было характерно для беременных с ранее существовавшей АГ, независимо от присоединения ПЭ, что свидетельствует о хронизации процесса и длительном патологическом воздействии на сосудистую стенку при ХАГ.

В регуляции сосудистого тонуса большую роль играет ВНС, воздействуя на вегетативную иннервацию сосудов через адренергические и холинергические рецепторы. Симпатическая нервная система оказывает вазоконстрикторное действие; парасимпатические нервные окончания, напротив, обладают вазодилатирующим эффектом [72]. Одним из методов оценки состояния ВНС является исследование кардиоинтервалография [384]. Во время физиологически протекающей беременности нейровегетативная регуляция организма женщины претерпевает изменения, перестраивается, обеспечивая необходимый баланс, вегетативное равновесие. При осложненном течении гестационного процесса баланс нарушается и регуляторные механизмы расстраиваются [8, 106]. Роль ВНС при гипертензивных нарушениях во время гестации изучена недостаточно. Анализ полученных данных о вегетативной регуляции сосудистого тонуса обследованных показал, что наиболее значимые отличия от остальных групп в большинстве ключевых параметров имелись у пациенток с умеренной ПЭ. Значение одного из первичных показателей – М, обладающего наименьшей изменчивостью, в этой группе было достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой с ХАГ, как и M_0 и M_e . Математическое ожидание отражает конечный результат всех регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему, изменение параметра свидетельствует о повышенной нагрузке на аппарат кровообращения; значения M_e и M_0 указывают на доминирование синусового узла, повышение их уровней говорит о ваготонии [20]. Другой параметр, отражающий влияние парасимпатического отдела ВНС, – ВР, у женщин с умеренной ПЭ был достоверно выше, чем у пациенток с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, что подтверждает доминирующую роль парасимпатического отдела нервной системы в регуляции сосудистого тонуса при умеренной ПЭ. Значение AM_0 , отвечающего за мобилизацию симпатической нервной системы, были высокими при

АГ, максимальными в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ, что достоверно различалось с таковыми в контрольной группе и у беременных с умеренной ПЭ, что свидетельствует о симпатикотонии у обследованных с ранее существовавшей АГ независимо от наличия ПЭ.

Изучение вторичных параметров показало, что ВПР ($ВПР = 1/Mo \times ВР$), позволяющий судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса, имел самые низкие значения при умеренной ПЭ по сравнению с остальными группами наблюдений: чем меньше ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в парасимпатическую сторону [20]. Исходный ИВР ($ИВР = AMo/ВР$), указывающий на соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, у беременных с умеренной ПЭ был достоверно ниже, чем в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что, по нашим данным, свидетельствует о ваготонии у пациенток с ПЭ и симпатикотонии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ. При парасимпатической активности знаменатель увеличивается, числитель уменьшается, в результате чего ИВР резко снижается [20]. ПАПР ($ПАПР = AMo/Mo$) и ИН ($ИН = AMo/(2ВР \times Mo)$) в группе с умеренной ПЭ имели достоверно более низкие значения, чем в группах с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. ПАПР отражает соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и ведущим уровнем функционирования синусового узла, ИН позволяет судить о степени централизации управления сердечным ритмом, адаптационных возможностях организма. Уменьшение ИН у пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, говорит о снижении адаптационных возможностей организма при данной патологии в сравнении с пациентками, страдающими ХАГ, у которых выражено напряжение компенсаторных механизмов. У обследованных нами пациенток контрольной группы преобладало вегетативное равновесие парасимпатического и симпатического отдела ВНС, при ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ – симпатикотония, причем наиболее выраженная – при сочетании ранее существовавшей АГ и ПЭ; при умеренной ПЭ отмечено преобладание парасимпатического отдела ВНС.

Таким образом, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса активность симпатического отдела доминировала у беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, было выражено напряжение компенсаторных механизмов. В ряде научных источников имеются сведения о преобладании тонуса симпатического отдела ВНС при АГ во время беременности, что обеспечивает напряжение адаптивных реакций компенсаторных механизмов в организме женщины [20, 87, 106]. В то же время ряд ученых считает, что при хронической АГ вегетативная регуляция сосудистого тонуса не претерпевает изменений, а на фоне регулярного приема антигипертензивных препаратов отмечается снижение активности тонуса симпатического отдела ВНС [20, 180].

При умеренной ПЭ, по нашим данным, превалировал парасимпатический отдел ВНС, а адаптационные возможности организма были снижены, о чем косвенно свидетельствовало уменьшение ИН регуляторных систем. По данным ряда авторов, при ПЭ, в том числе тяжелой, происходит уменьшение вегетативного контроля симпатической нервной системы, что расценивается как угнетение адаптивных процессов и согласуется с полученными нами результатами [87]. Другие ученые считают, что при ПЭ увеличивается активность симпатического отдела ВНС по сравнению со здоровыми беременными, что напрямую связывают с напряжением процессов адаптации; исследователи демонстрируют значительный парасимпатический дефицит, симпатическую гиперактивность и вегетативный дисбаланс у беременных с ПЭ по сравнению с нормотензивными беременными, а также с небеременными пациентками [20, 180, 331]. Также существует мнение, что при ПЭ средней тяжести изменений в регуляции сосудистого тонуса со стороны ВНС не происходит, они нарастают с увеличением тяжести клинических проявлений ПЭ и срока гестации [20, 21, 180].

Проведенный корреляционный анализ между показателями эластичности артериальной стенки и вегетативной регуляции в группах наблюдения показал, что у нормотензивных женщин показатели, отражающие эластичность артерий мышечного типа, и параметры, отвечающие за симпатический отдел нервной системы и адаптационные возможности организма прямо коррелировали между

собой. Это подтверждает преобладание в контрольной группе вегетативного равновесия в регуляции сосудистого тонуса. У пациенток с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, были обнаружены прямые корреляционные связи между показателями жесткости артерий эластического типа и параметрами ВРС, отражающими активность симпатического отдела ВНС и напряжение компенсаторных механизмов, что свидетельствует о том, что повышение тонуса симпатической нервной системы напрямую сопряжено с увеличенной жесткостью артерий у беременных с ХАГ независимо от присоединения ПЭ.

У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ были обнаружены обратные корреляционные связи средней силы между максимальным средним АД во время пребывания в стационаре и уровнем протеинурии при поступлении и показателями эластичности артерий мышечного типа: СРПВм ($r = -0,53$; $r = -0,50$) и Ем ($r = -0,51$; $r = -0,50$), а также прямые корреляционные связи высокой и очень высокой силы между уровнем ЧСС во время регистрации сфигмограммы и параметрами variability ритма сердца: АМо ($r = 0,90$); ИВР ($r = 0,78$); ПАПР ($r = 0,79$). У пациенток с ПЭ – слабые обратные корреляционные связи между средним АД при поступлении в стационар и первичными показателями variability ритма сердца: М ($r = -0,37$) и Мо ($r = -0,35$).

Таким образом, выявленные корреляционные связи между функциональными параметрами жесткости сосудов, показателями вегетативной регуляции и клиническими данными косвенно подтверждают связь изученных параметров с патогенетическими механизмами формирования синдрома АГ и протеинурии во время беременности. Кроме того, нами было установлено, что показатели эластичности сосудов при всех типах гипертензивных расстройств у беременных коррелируют с параметрами миграционной активности различных фракций лейкоцитов периферической крови.

Исследованиями последних лет подчеркивается значимость изменения иммунологических процессов в патогенезе гипертензивных нарушений у беременных. Как известно, гипертензивные расстройства ассоциируются с активацией врожденного и адаптивного иммунитета [330, 344, 481]. Однако при беремен-

ности характер иммунных реакций определяется сочетанием ранее имевшихся активационных стимулов и приобретенных в результате формирования нового органа – плаценты и развивающегося плода [267]. Считается, что побуждающим событием является плацентарная ишемия, возникающая в результате нарушения инвазии и плацентации трофобласта, что приводит к смещению функции иммунной системы в сторону провоспалительного состояния [267].

По данным литературы, при гипертензивных расстройствах у беременных отмечаются усиление продукции провоспалительных цитокинов, активация лейкоцитов [267], повышение продукции белков острой фазы воспаления [272], что позволило ряду авторов провести аналогию с системной воспалительной реакцией [330], выраженной в сосудистом русле, периваскулярной жировой ткани и в органах-мишенях (почки, печень, ЦНС) [330, 351].

Полученные лабораторные данные свидетельствуют о том, что наибольшая выраженность воспалительного процесса характерна для групп женщин с ПЭ. Так, ранее проведенное нами исследование характеристик воспаления во всех анализируемых группах показало, что для женщин с ПЭ характерно достоверное повышение сывороточного содержания С-реактивного белка и относительного содержания нейтрофилов вне зависимости от того, существовала АГ ранее или выявлена впервые при беременности. Однако достоверное повышение абсолютного содержания лейкоцитов в периферической крови имелось только в группе женщин с ПЭ. При оценке степени зрелости нейтрофилов в исследуемых группах было отмечено более высокое содержание сегментоядерных зрелых форм нейтрофилов у женщин с ПЭ. Расчет ядерного индекса сдвига дифференцировки нейтрофилов, вычисляемого как отношение незрелых форм нейтрофилов к сегментоядерным клеткам (Даштаянц Г. А., 1978), выявил тенденцию к снижению данного показателя в группах женщин с ХАГ и с ПЭ [176].

Частью системного воспалительного ответа является эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся изменением взаимодействия циркулирующих клеток крови и пораженного эндотелия [17, 449]. Этот процесс сопровождается усилением проницаемости стенок сосудов, накоплением активированных клеток

преимущественно в периваскулярных тканях с развитием локальной воспалительной реакции и оксидантного стресса [330]. Сам процесс транссосудистой миграции клеток является многоступенчатым и обусловлен градиентом концентрации факторов хемотаксиса и экспрессией молекул адгезии, каждые из которых участвуют на определенном этапе взаимодействия клеток крови и эндотелиоцитов сосудистой стенки. В физиологических условиях клетки эндотелия практически не экспрессируют молекулы адгезии, а увеличение их концентрации возникает при действии повреждающих факторов. Активация эндотелиоцитов и лейкоцитов способствует замедлению движения клеток по венуле, переходящем в роллинг (качение) который опосредуется взаимодействием селектинов с соответствующими лигандами [17, 478]. Это позволяет клеткам пролонгировать контакт с сосудистой стенкой и взаимодействие с хемокинами и служит началом миграции лейкоцитов в участки воспаления. L-селектин, обеспечивающий роллинг лейкоцитов по эндотелию, конститутивно экспрессируется большинством лейкоцитов [17, 478]. Однако его экспрессия недостаточна для проникновения сквозь стенку сосуда и перемещения по внеклеточному матриксу. Более плотный контакт и остановка клетки осуществляется молекулами интегринов на поверхности лейкоцитов под влиянием хемокинов [17]. Лейкоцитарные β 2-интегрины, такие как Mac-1 (CD11b/CD18), обеспечивают плотную адгезию клеток к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [17]. Действие очень поздних интегринов семейства VLA, к которым относятся и CD49b молекулы, имеет решающее значение для проникновения клеток в очаг воспаления, так как они способствуют контакту лейкоцитов с компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, коллаген I–III типов) и мобилизации клеток в тканях, окружающих сосуды [17].

Проведенные нами исследования выявили некоторые однотипные изменения параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов, характерные для всех типов гипертензивных расстройств у беременных, и в то же время позволили определить особые изменения для каждого типа. Это свидетельствует о том, что меха-

низмы миграции лейкоцитов сквозь эндотелий при гипертензивных расстройствах у беременных несколько различаются, вероятно, в результате длительности течения воспалительного процесса, наличия различных компенсаторных реакций и интенсивности действия активирующего сигнала.

Для всех беременных с гипертензивными расстройствами было характерно повышение сывороточного уровня хемокинов MCP-1 и Fractalkine. Повышение сывороточного уровня MCP-1 ранее отмечалось у небеременных пациенток с эссенциальной гипертонией и эндотелиальной дисфункцией [242] и у женщин с ПЭ [254, 335, 355]. В литературе имеются данные об усилении продукции MCP-1 в результате стимуляции лейкоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов в ответ на гемодинамические стимулы, на стимуляцию ангиотензином II и эндотелином-1, в результате оксидативного стресса или при воздействии воспалительных цитокинов [374, 524]. MCP-1 является одним из основных хемоаттрактантов моноцитов, однако мы не выявили достоверных изменений в экспрессии его рецептора CCR2 в этой клеточной популяции при всех видах гипертензии у беременных. Аналогичные данные были получены и другими исследователями для беременных с ПЭ [100]. Более того, низкий уровень CCR2+ нейтрофилов прямо коррелировал с негативными параметрами жесткости сосудистой стенки у всех женщин с ХАГ. Возможно, роль данного хемокина в развитии гипертензивных расстройств у беременных определяется его более выраженной тканевой продукцией [374, 524] и избирательной миграцией CCR2+ клеток по градиенту концентрации. Так, по данным литературы, адипоциты периваскулярной жировой ткани человека экспрессируют высокие уровни MCP-1 [462], которые играют решающую роль в рекрутировании воспалительных клеток в жировую ткань, а при ХАГ отмечается повышение уровня макрофагов в адвентиции и в периваскулярной жировой ткани сосудов [330, 546].

Изменения в содержании Fractalkine у беременных отмечали в плаценте и в периферической крови при очень раннем начале ПЭ [495]. Продукция этого хемокина усиливается при воздействии воспалительных цитокинов TNF α , IFN γ и IL-1 [366], уровень которых значительно повышается при ПЭ и ХАГ [56].

По нашим данным, основной мишенью действия Fractalkine при гипертензивных расстройствах у беременных была популяция нейтрофилов. Несмотря на то что при всех формах гипертензивных расстройств у беременных снижалось содержание периферических CX3CR1+ нейтрофилов, анализ корреляционных связей показал, что существует прямая зависимость между уровнем CX3CR1+ нейтрофилов и суточной протеинурией у женщин с ПЭ. В то же время для беременных с ХАГ повышение содержания нейтрофилов и моноцитов с рецепторами к Fractalkine являлось критерием присоединения ПЭ.

Общим изменением в экспрессии молекул адгезии лейкоцитами для всех видов гипертензии у беременных было повышение уровня периферических CD11b+ нейтрофилов и снижение содержания CD49b+ лимфоцитов. Эти данные согласуются с результатами других авторов, выявивших большее количество нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы CD11b/CD18 в периферической крови женщин с ПЭ [3]. Молекулы CD11b после активации клетки хемотаксическими факторами быстро перемещаются на клеточную поверхность и определяют плотный контакт и остановку клетки на эндотелии [17], что служит началом процесса экстравазации. Кроме того известно, что для больных с ХАГ и для беременных с ПЭ характерно повышение экспрессии эндотелием основного лиганда CD11b – молекул ICAM-1. Следовательно, у беременных с гипертензивными расстройствами плотное присоединение нейтрофилов к эндотелию может определяться и активированным состоянием самих эндотелиальных клеток.

Проникновению нейтрофилов в более глубокие слои стенки сосудов при ХАГ, в том числе и с присоединившейся ПЭ, по нашим данным, может способствовать усиление экспрессии ими молекул CD99. Эти молекулы экспрессируются в участках соединения между эндотелиальными клетками и являются посредниками трансклеточной (трансэндотелиальной) миграции [517]. Последствием данной патогенетической реакции может быть развитие асептического периваскулярного воспаления, которое носит хронический характер и приводит к деструктивным изменениям коллагенового каркаса сосудистой стенки [249].

В популяции лимфоцитов при всех типах гипертензивных расстройств у беременных нами было отмечено снижение относительного содержания CD49b⁺ клеток в лимфоцитарном гейте. CD49b является хорошо известным маркером для рециркулирующих зрелых NK-клеток [382, 530], CD4⁺ Т-клеток памяти и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [243, 259]. Но в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами отмечается повышение уровня NK-клеток [56, 119, 267, 273] и терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции периферических Т-хелперов [34]. В то же время и при ХАГ, и при ПЭ в крови отмечается снижение уровня Treg [267]. Следовательно, отмеченное нами снижение уровня CD49b⁺ лимфоцитов при всех гипертензивных расстройствах у беременных могло определяться только низким уровнем высокоэффекторных регуляторных Т-лимфоцитов, осуществляющих функцию иммуносупрессии.

К индивидуальным особенностям изменений параметров адгезии хемотаксиса в группах женщин с ранее существовавшей гипертензией, по нашим данным, относились: снижение содержания CD62L⁺ моноцитов, CD11b⁺ лимфоцитов и моноцитов в отсутствие ПЭ; повышение содержания CD11b⁺ лимфоцитов и CD49b⁺ нейтрофилов при присоединении ПЭ. В группах женщин с ПЭ наблюдалось достоверное повышение сывороточного уровня RANTES и тенденция к повышению содержания IL-8, приобретающая в подгруппе с тяжелой ПЭ достоверный характер. Данные о повышении сывороточного уровня IL-8 при тяжелой ПЭ полностью совпадают с результатами других авторов [441, 522, 355]. Результаты исследования уровня RANTES в периферической крови женщин с ПЭ были неоднозначны [307], но наши данные более соответствуют отмеченному ранее повышению содержания CCL5 в плазме крови женщин с ПЭ [307]. В подгруппе с ПЭ, в том числе и на фоне ХАГ, это сочеталось со снижением относительного содержания CD49b⁺ моноцитов и CD62L⁺ нейтрофилов, а в группе с впервые развившейся гипертензией при беременности дополнительно со снижением уровня CD62L⁺ лимфоцитов. Таким образом, снижение содержания CD62L⁺ клеток при различных видах гипертензивных расстройств у беремен-

ных могло быть обусловлено шеддингом молекул L-селектина с клеточной мембраны под влиянием медиаторов воспаления [399] при переходе на новый этап плотной адгезии. Как показывают данные литературы, для женщин с ПЭ характерно повышение сывороточного содержания растворимой формы данной молекулы [159]. Тот факт, что уровень CD62L⁺ клеток снижался в популяции моноцитов при ХАГ, в популяции нейтрофилов у всех женщин с ПЭ и в популяции лимфоцитов при ПЭ без ХАГ, вероятно, отражал различную значимость этого механизма начальных этапов экстравазации в разных популяциях лейкоцитов. Следует отметить, что при ПЭ реакция воспаления сочеталась с более выраженным усилением продукции хемокинов, а снижение относительного содержания CD62L⁺ нейтрофилов было наиболее выражено при ТПЭ.

Отражением особых механизмов воспалительной реакции при каждой форме гипертензии у беременных, вероятно, служат корреляционные связи параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов с характеристиками СРПВ в сосудах мышечного и эластического типов. При ХАГ эти показатели взаимосвязаны с характеристиками адгезии и хемотаксиса лимфоцитов и нейтрофилов, в группе с ПЭ – с адгезивными свойствами нейтрофилов и продукцией хемокинов, при присоединении ПЭ на фоне ХАГ – с минимальной степенью изменений и только с рецепцией хемокинов нейтрофилами и моноцитами. По данным литературы, у небеременных пациенток с ХАГ в патологическую реакцию в большей степени вовлечены макрофаги, Т-лимфоциты и естественные киллеры. Уровень инфильтрации этих клеток в адвентиции, в периваскулярной жировой ткани сосудов, в почечных клубочках был значительно повышен [330, 546]. Особенностью ПЭ являлась высокая нейтрофильная инфильтрация стенки сосуда при отсутствии выраженной инфильтрации моноцитами и лимфоцитами [416]. По нашим данным, все виды гипертензивных расстройств у беременных в наибольшей степени связаны с изменением трансмиграционного потенциала нейтрофилов. Аналогичные выводы были сделаны В. А. Михайловой (2015), которая установила, что у женщин с беременностью, осложненной ПЭ, снижена функция транмиграции Т-лимфоцитов, CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток, моноци-

тов [100]. В то же время у женщин с ПЭ отмечена высокая степень инфильтрации сосудов нейтрофилами, вплоть до гладкомышечных слоев, по сравнению с неосложненной беременностью [416].

Патологические эффекты действия нейтрофилов в различных структурах сосудов и в периваскулярном пространстве определяются их свойством быстрой и высокой реактивности при контакте с активирующим агентом. Исследования функций нейтрофилов при ПЭ показали, что они находятся в активированном состоянии [378], продуцируют АФК (супероксид-анион, пероксид водорода) [534], обладают избыточной протеолитической активностью в результате нарушения баланса в синтезе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов [179], при этом изменяются параметры их апоптоза [73]. Наряду с этим для нейтрофилов характерен особый тип клеточной гибели – нетоз, при котором в клетках происходит деконденсация хроматина с последующим его выбросом во внеклеточное пространство и образованием сетей ловушек, насыщенных реактивными формами кислорода, гистонами, миелопероксидазой и другими молекулами, повреждающими окружающие ткани и вызывающими иммунное воспаление [415, 427].

Таким образом, в периферических сосудах беременных с гипертензивными расстройствами создаются предпосылки к развитию воспалительной реакции, обусловленной функциональной активностью нейтрофилов. Патологические эффекты нейтрофилов при гипертензии могут приводить к повреждению эндотелиоцитов, а вырабатываемые ими АФК – блокировать вазодилаторные эффекты NO. Сочетание супероксида и NO образует молекулу пероксинитрита ONOO- с разрушительным действием на клетки [419, 430]. Это нарушение эндотелиального гомеостаза может привести к эндотелиальной дисфункции, состоянию, которое характеризуется вазоконстриктивной, провоспалительной и протромботической тенденцией [418, 430, 507].

Иницирующим сигналом для таких изменений в трансмиграционной активности нейтрофилов могут служить выступающие в качестве пусковых факторов воспалительной реакции при хронической артериальной гипертензии молекулярные структуры DAMP [325], а также «неоантигены», возникающие в ре-

зультате патологических процессов [350, 472, 488], а при ПЭ – поступающие в кровотоки матери эндогенные антигены плацентарного происхождения [311, 386], представленные чрезмерным потоком микрочастиц синцитиотрофобласта с патологическим фенотипом [308, 423, 435, 490].

Отличительные черты, которые были дополнительно выявлены нами в реакциях различных популяций лейкоцитов, могли обуславливать компенсаторные механизмы при ХАГ (снижение уровня клеток, способных к плотной адгезии в популяциях лимфоцитов и моноцитов), которую ассоциируют с системным воспалением слабой степени [533], или усугубляющие патологический процесс при присоединении ПЭ к ХАГ (усиление адгезивных свойств лимфоцитов и возможностей взаимодействия нейтрофилов с компонентами экстрацеллюлярного матрикса).

Обобщение результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследования плацент от женщин с различными видами гипертензивных нарушений выявило следующие особенности структурной перестройки данного провизорного органа. При различных видах гипертензии у беременных имеет место своя патоморфологическая основа развития гипертензивных состояний, что согласуется с полученными нами результатами [122]. При всех вариантах гипертензивных нарушений преобладали плаценты округлой и овальной форм. Однако в каждой из исследуемых групп в единичных случаях определялись нарушения имплантации и плацентации в виде плацент неправильной формы (бобовидная, двудолевая, треугольная и окруженная ободком). Аномальная форма провизорного органа наиболее часто по сравнению с группой контроля выявлялась в группе пациенток с умеренной ПЭ (19,5%) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (17,2%). При доминирующем парацентральном и центральном прикреплении пупочного канатика в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами обнаружено и краевое приращение пуповины. Так, при ХАГ в 29,4% случаев выявлено краевое приращение пупочного канатика, что не имело достоверных различий с другими группами. Обращало на себя внимание увеличение частоты краевого приращения пуповины при тяжелой ПЭ – до

32,3% случаев и при ХАГ с присоединившейся ПЭ – до 34,5%, что было достоверно выше относительно группы контроля и группы с ХАГ. По данным литературы, краевое прикрепление пуповины необходимо расценивать как отсроченный риск развития патологии на этапе имплантации и ранней плацентации, что было отмечено у обследованных нами женщин при самых неблагоприятных формах гипертензивных нарушений (тяжелая ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ) [56, 101]. Данный факт подтверждается и тем, что только при тяжелой ПЭ в 32,7% случаев неправильная форма плацент (треугольная и двулобая) сочеталась с краевым прикреплением пупочного канатика.

При всех вариантах гипертензивных расстройств преобладали плацентки с умеренно извитой пуповиной без структурных эквивалентов нарушения пуповинного кровотока в виде ложных узлов пуповины с гиперплазией вартонова студня и извитым ходом сосудов в них, а также в виде варикозного расширения пуповинной вены в витках. Следует отметить, что выявленная гипоплазия вартонова студня с преимущественной локализацией в зоне отхождения пупочного канатика более чем в половине случаев (53,2%) определялась в группе плацент с умеренной ПЭ и была достоверно выше аналогичного показателя как в группе контроля, так и при остальных вариантах гипертензивных нарушений.

При анализе линейных размеров, массы и площади материнской поверхности плацент у женщин с разными гипертензивными нарушениями были выявлены следующие особенности. Органометрические параметры плацент при ХАГ в 59,0% случаев соответствовали сроку гестации, дефицит массы плаценты не превышал 30,0%, т. е. преобладали легкие формы гипоплазии. В плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ гипоплазия и снижение площади материнской поверхности диагностировались более чем в половине случаев (58,6%), причем преобладали плаценты с гипоплазией III ст.. При умеренной ПЭ снижение органомерических параметров плацент было выявлено в 51,6% случаев, в основном встречалась гипоплазия III степени. С наибольшей частотой по сравнению с другими вариантами гипертензивных нарушений снижение линейных параметров, массы и площади материнской поверхности плацент определялось

у женщин с тяжелой ПЭ (80,6%), причем в 64% диагностировалась гипоплазия III степени. Таким образом, тяжелые формы гипоплазии плаценты достоверно чаще встречались при ПЭ, особенно ее тяжелой форме и при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Выявленные особенности органометрических параметров плацент свидетельствуют о повреждающем воздействии патологических факторов на этапе раннего фетогенеза и, как показывают данные научной литературы, патогенетически связаны с нарушением ремоделирования миометриальных сегментов спиральных артерий, а также с воспалением в структурах ворсинчатого хориона [60, 126, 353]. Согласно ранее проведенным исследованиям, присоединение ПЭ на фоне ХАГ является крайне неблагоприятной формой гипертензивных нарушений и сопровождается диссоциацией развития плаценты в виде гипоплазии органа III степени, центральной локализацией хронических нарушений маточно-плацентарного кровотока, которые в сочетании с плацентарной гипертензией и недоразвитием компенсаторных процессов завершаются формированием ПН и ЗРП [83].

Среди патоморфологических изменений в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами ведущее место занимают острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения, которые представляют собой последовательные этапы замедления, остановки кровотока, организации форменных элементов крови с тромбозом межворсинчатого пространства [9, 33]. Многочисленными исследованиями доказано, что основным патогенетическим механизмом нарушений маточно-плацентарного кровообращения в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами является неполноценность гестационного ремоделирования спиральных артерий. Процесс ремоделирования спиральных артерий помимо инвазивного цитотрофобласта тесным образом связан с патоморфологическими особенностями базальной пластинки, структурные компоненты которой составляют стромально-клеточное окружение для внутрисосудистого цитотрофобласта и эндометриальных сегментов спиральных артерий [56]. В плацентах женщин с умеренной ПЭ выявлено достоверное по сравнению с группой контроля и ХАГ увеличение площади ба-

зальной пластинки за счет роста удельной площади цитотрофобласта, сосудистого компонента, децидуальных клеток и фибриноида. Аналогичная динамика изменений толщины, площади базальной пластинки и ее структурных компонентов определялась в плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ, а также при тяжелой ПЭ. Отличительной особенностью плацент при тяжелой ПЭ явились крупноочаговые некрозы базальной пластинки с повышенным отложением фибрина и фибриноида в ней. В плацентах женщин при беременности, осложненной ПЭ, достоверно чаще по сравнению с группой контроля и ХАГ диагностировалась незавершенная гестационная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий с развитием атероза при тяжелой ПЭ. Спазм и атероз маточно-плацентарных артерий при прогрессировании ПЭ сопровождалась обширными некрозами базальной пластинки с нарушением целостности стенки венозных сосудов и последующим развитием крупноочаговых интрадецидуальных кровоизлияний, клинически манифестирующих срыв компенсации и развитие острой и/или хронической суб- и декомпенсированной ПН. Согласно сведениям, приведенным рядом исследователей, подобные нарушения материнского кровообращения непосредственно связаны с перфузионно-диффузионной недостаточностью и влиянием синдрома АГ на фетоплацентарный комплекс [33]. Неоспорим тот факт, что нарушения материнского и плодового кровообращения, ярко выраженные при гипертензивных нарушениях, приводят к развитию ПН, ухудшая перинатальные исходы, что согласуется с данными собственных исследований [143, 157].

Обращало на себя внимание, что прогностически неблагоприятным в плане развития ПОНРП явилось сочетание ХАГ с присоединившейся ПЭ. Данный вариант гипертензивных расстройств достоверно чаще, по сравнению с группой контроля, сопровождался развитием ПОНРП, предрасполагающими факторами явились крупноочаговые некрозы и кровоизлияния в базальной пластинке. Хронические нарушения материнского кровообращения в виде геморрагических, ишемических инфарктов, тромбоза краевого синуса и межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон достоверно чаще диагности-

ровались при ПЭ и ее присоединении к ХАГ, причем зависимости от степени тяжести ПЭ не наблюдалось. Хотя, следует подчеркнуть, что при умеренной ПЭ, в отличие от плацент при тяжелой ПЭ, выявлена явная тенденция к увеличению частоты хронических геморрагических инфарктов (61,4 против 54,8%), но без достоверных различий. Аналогичная закономерность установлена и в отношении ишемических инфарктов, максимальная частота которых диагностирована при умеренной ПЭ (65,4%) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (55,2%), что, вероятно, связано с более длительным, по сравнению с тяжелой ПЭ, гестационным периодом влияния патогенетических факторов. Низкая частота указанных выше нарушений материнского и плодового кровообращения в плацентах женщин с ХАГ, возможно, связана как с особенностями структурной перестройки спиральных артерий (компенсаторная гипертрофия мышечного слоя), так и с положительным эффектом корректирующей терапии [277].

Неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий при гипертензивных нарушениях приводит к развитию материнской мальперфузии, основными морфологическими проявлениями которой является снижение удельного объема МВП в сочетании с гипоксическим повреждением эпителиального покрова ворсинчатого хориона и повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин. В патогенезе гипертензивных расстройств у беременных ведущую роль играют нарушения инвазии цитотрофобласта, недостаточность маточно-плацентарного кровотока, ишемия плаценты [49]. По нашим данным, достоверное по сравнению с группой контроля снижение объема МВП и увеличение удельной площади отложений материнского фибрина и фибриноида имело место в плацентах при ХАГ с присоединившейся ПЭ и при тяжелой ПЭ; при остальных видах гипертензивных нарушений статистически значимых изменений указанных параметров выявлено не было. Сближение терминальных и промежуточных ворсин в сочетании с повышенным отложением фибрина в зонах гипоксического повреждения синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона завершается формированием афункциональных зон, патогенетическая значимость которых определяется локализацией и размерами. Крупнооча-

говые афункциональные зоны в центральных и суббазальных отделах плаценты с максимальной площадью (более 20%) определялись при ПЭ, при ХАГ с присоединившейся ПЭ – 14% от общей площади плаценты.

Патогенез нарушений материнского и плодового кровообращения в плацентах у женщин с гипертензивными расстройствами тесным образом связан со структурными изменениями в магистральных сосудах стволовых ворсин I, II и III порядков. Выраженное уменьшение внутреннего диаметра артерий стволовых ворсин второго и третьего порядков при ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ приводит к снижению притока крови в капиллярное русло ворсинчатого хориона и к ишемии терминальных ворсин. Компенсаторно в ответ на ишемию формируется гиперплазия резервных капилляров и дилатация вен стволовых ворсин, подтверждением которой служит увеличение диаметра вен при умеренной ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Гипертрофия стенки и стеноз артерий стволовых ворсин, сочетающиеся с варикозным расширением и деформацией просвета вен, являются проявлением плодовой мальперфузии и свидетельствуют о хронической плацентарной гипертензии, которая достоверно чаще относительно группы контроля диагностировалась в плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Следует подчеркнуть, что II и III стадии плацентарной гипертензии в виде дилатационного расширения вен стволовых ворсин с формированием артерио-венозных анастомозов и гиповаскуляризацией терминальных ветвей в сочетании с деформацией пупочного канатика были выявлены в 34% случаев при ХАГ с присоединившейся ПЭ и в 28,5% – при умеренной ПЭ, что было достоверно чаще по сравнению с группой контроля.

Нарушения материнского и плодового кровотока при гипертензивных расстройствах сочетались с воспалением в плодных оболочках (базальный и париетальный децидуит) и элементах ворсинчатого дерева (пролиферативный виллузит). С воспалением и нарушением второй волны инвазии цитотрофобласта связано развитие в плацентах женщин при ПЭ вторичной гиповаскуляризации промежуточных и терминальных ворсин. Поствоспалительная гиповаскуляризация терминальных отделов ворсинчатого хориона с наибольшей частотой определя-

лась при тяжелой ПЭ. Данный факт является подтверждением приоритетности патогенетических механизмов ПЭ в развитии гиповаскуляризации ворсинчатого хориона. Гиповаскуляризация терминальных отделов ворсинчатого хориона сопровождалась нарушением трофической функции плаценты с развитием хронической внутриутробной гипоксии и привела к ЗРП, которая с наибольшей частотой по сравнению с группой контроля и ХАГ была диагностирована в группе женщин с тяжелой ПЭ (42,2%), с ХАГ и присоединившейся ПЭ (31,8%) и при умеренной ПЭ (29,9%).

Патоморфологические изменения в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами инициировали развитие процессов адаптации и компенсации, выраженность которых в плацентах сравниваемых групп отличалась вариабельностью. Гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин, а также гиперплазия синцитиокапиллярных мембран достоверно чаще по сравнению с группой контроля определялись в плацентах при ХАГ и умеренной ПЭ, а при ХАГ с присоединением ПЭ имело место достоверное снижение гиперплазии капилляров терминальных ворсин. При тяжелой ПЭ также слабо была представлена компенсация трофической функции плаценты. Известно, что для всех вариантов гипертензивных расстройств характерно недоразвитие компенсаторных реакций. В литературе имеются сведения о снижении компенсаторных и адаптационных процессов при ПЭ [33, 61]. Согласно полученным нами данным, несостоятельность компенсаторных процессов в плацентах у женщин с тяжелой ПЭ была обусловлена гестационной незрелостью плаценты, нарушениями дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона и повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин. Ведущими факторами недоразвития компенсаторных процессов при умеренной ПЭ явилось сочетание хронических нарушений материнского и плодного кровообращения с поствоспалительной гиповаскуляризацией промежуточных и терминальных ворсин.

Заключительным этапом нарушения трофической функции плаценты явилось развитие ПН, частота и степень выраженности которой напрямую зависели

от вида гипертензивных расстройств. Острая ПН определялась в единичных случаях при всех вариантах гипертензивных расстройств, но достоверно чаще – при тяжелой ПЭ. Все варианты гипертензивных нарушений осложнились развитием хронической ПН, которая чаще диагностировалась при тяжелой ПЭ. С учетом оценки компенсаторных процессов в плацентах при гипертензивных нарушениях определены следующие стадии ПН. Компенсированная ПН достоверно чаще определялась при ХАГ; субкомпенсированная – при ХАГ с присоединившейся ПЭ и при тяжелой ПЭ; декомпенсация ПН выявлена в небольшом числе случаев при тяжелой ПЭ (11,1%) и при ХАГ с присоединившейся ПЭ (7,4%).

По современным представлениям, одной из основных причин нарушений кровотока в межворсинчатом пространстве при гипертензивных расстройствах у беременных является сочетание облитерационной патологии спиральных артерий и местных сдвигов гемостаза на поверхности ворсинчатого дерева. С целью оценки гемостазиологической функции эпителия ворсинчатого хориона в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами были изучены особенности экспрессии и локализации аннексина V (плацентарного протеинового антикоагулянта) в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого цитотрофобласта (ЦТБ) и выявлены следующие особенности.

Не установлены топографические различия в образцах плаценты при различных вариантах гипертензивных нарушений. Так, в плацентах женщин с ХАГ экспрессия аннексина V определялась в трофобластическом эпителии терминальных ворсин, ЦТБ базальной пластинки и практически отсутствовала в цитоплазме синцитиотрофобласта (СТБ) стволых ворсин. Максимальная экспрессия аннексина V выявлена в СТБ плацент при ХАГ (ИЭ составил $4,26 \pm 0,23$ у. е.), что достоверно выше аналогичного показателя как в группе контроля, так и при остальных вариантах гипертензивных нарушений. Компенсаторное увеличение ИЭ аннексина V при ХАГ сочеталось с низкой частотой нарушений маточно-плацентарного кровообращения в виде инфарктов, стаза, тромбоза межворсинчатого пространства и сосудистого русла ворсинчатого хориона. В плацентах женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ выявлено двукратное по

сравнению с группой контроля и плацентами при ХАГ снижение ИЭ аннексина V ($2,38 \pm 0,14$ у. е.; $p = 0,001$). В плацентах с умеренной ПЭ ИЭ аннексина V составил $2,36 \pm 0,27$ у. е., при тяжелой ПЭ – $2,22 \pm 0,27$ у. е., что было значительно ниже, чем в группе контроля и при ХАГ. Выявленная динамика аннексина V сопровождалась тромбозом межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон, а также вен базальной пластинки с последующим развитием интрадецидуальных кровоизлияний в плацентах при ХАГ с присоединившейся ПЭ, а также при умеренной и тяжелой ПЭ. С данной особенностью экспрессии аннексина V связано доминирование хронических нарушений маточно-плацентарного кровообращения при умеренной и тяжелой ПЭ. Этот факт можно объяснить тем, что основной функцией аннексина-V является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности, что объясняется возможностью белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей [68]. Обладая мощными антикоагулянтными свойствами, аннексин V участвует в процессе имплантации, инвазии хориона, при достаточной его концентрации обеспечивается оплодотворение, адекватная плацентация и рост плода; в проведенных исследованиях показана высокая экспрессия этого протеина в плаценте [218]. Имеются данные, что более низкие уровни аннексина-V наблюдались в хорионе с гаплотипом M2/ANXA5; у пациенток – носителей данного полиморфизма обнаруживался высокий риск развития ЗРП и ПЭ во время беременности [265, 395]. Выявленная нами динамика экспрессии плацентарного протеинового антикоагулянта подтвердила его патогенетическую значимость в развитии гипертензивных расстройств, специфичных для беременности.

Одним из условий благоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными нарушениями является развитие адаптационных и компенсаторных реакций в плаценте. С целью оценки компенсаторного потенциала плацент у беременных с гипертензивными расстройствами проведено иммуногистохимическое исследование плацентарной экспрессии ЭПО при данном осложнении беременности. Известно, что в условиях ишемии плаценты опосредованно про-

исходит усиление секреции ЭПО, стимуляция эритропоэза и плацентарного неогенеза [95]. ЭПО оказывает влияние на апоптоз и пролиферацию клеток ЭПО-чувствительных тканей, его повышенные уровни в плаценте тормозят сокращение сосудов, что улучшает плацентарную перфузию [95].

Согласно результатам собственных исследований, DAB-позитивные включения ЭПО определялись в СТБ терминальных, промежуточных и стволовых ворсин, в эндотелии магистральных сосудов, в ЦТБ базальной пластинки и в макрофагах стромы ворсин. При умеренной ПЭ в тканях плаценты была выявлена достоверно более высокая экспрессия ЭПО (ИЭ – $5,08 \pm 0,13$ у. е.) по сравнению с группой контроля (ИЭ – $3,37 \pm 0,33$ у. е.) и группами с другими гипертензивными нарушениями. При ХАГ с присоединившейся ПЭ индекс экспрессии ЭПО составил $4,12 \pm 0,21$ у. е., что было достоверно выше, чем в группе контроля и ХАГ. В плацентах при ХАГ экспрессия ЭПО (ИЭ – $3,84 \pm 0,66$ у. е.) в синцитиотрофобласте терминальных ворсин была выше таковой при тяжелой ПЭ ($3,09 \pm 0,36$ у. е.) и достоверно не отличалась от экспрессии ЭПО при ХАГ с присоединением ПЭ. При тяжелой ПЭ экспрессия ЭПО была достоверно ниже аналогичных параметров как в группе контроля, так и при других вариантах гипертензивных нарушений. Это согласуется с данными научных источников, согласно которым при тяжелой ПЭ обнаруживается снижение синтеза ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин, что может свидетельствовать о запуске программ эритропоэза, угнетения эритропоэза [95, 96]. Уменьшение экспрессии ЭПО при тяжелой степени ПЭ может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей, что в сочетании с нарушениями плацентарной перфузии играет важную роль в патогенезе тяжелых клинических проявлений ПЭ. С другой стороны, обнаруженное нами увеличение ИЭ ЭПО в плаценте при умеренной ПЭ свидетельствует о хорошо развитых механизмах компенсации и адаптации при данном осложнении беременности и, как следствие, о более благоприятном прогнозе течения гестационного процесса и возможности пролонгирования беременности.

Как в группе контроля, так и при гипертензивных нарушениях экспрессия ЭПО в СТБ терминальных ворсин превышала таковую в эпителии и эндотелии магистральных сосудов стволовых ворсин, в ЦТБ базальной пластинки и в макрофагах стромы ворсин, что не противоречит литературным данным. Так, отечественными авторами было выявлено значительное увеличение экспрессии ЭПО в таких элементах плаценты, как СТБ, эндотелий капилляров и строма ворсин при развитии и нарастании степени тяжести ПЭ [95].

Согласно ранее проведенным исследованиям [74] значительная роль в формировании ПЭ отводится развитию оксидативного стресса в плаценте. Патогенез оксидативного стресса в плаценте в определенной степени связан с нарушениями морфофункционального состояния митохондрий вневорсинчатого цитотрофобласта, в частности с нарушениями процессов транскрипции и репликации митохондриальной ДНК. Одним из механизмов нарушения трофической функции плаценты является митохондриальная дисфункция. Митохондриальный биогенез – один из ключевых процессов, необходимых для клеточной адаптации и восстановления после стресса и повреждения. Он включает в себя процессы репликации митохондриального генома и координированной экспрессии ядерных и закодированных в митохондриях продуктов [493]. В настоящее время нет однозначного мнения о негативном влиянии роли мутаций в митохондриальной ДНК на функциональную активность белково-ферментативных комплексов дыхательной цепи, в которой осуществляется процесс окислительного фосфорилирования и образование активных форм кислорода.

Проведенное в нашей работе иммунопероксидазное исследование выявило следующие особенности экспрессии белка транскрипции А (TFAM) митохондриальной ДНК в образцах плаценты женщин с умеренной и тяжелой ПЭ. Так, специфические DAB-позитивные включения выявлены в цитоплазме клеток ЦТБ базальной пластинки и в периферическом ЦТБ плацент исследуемых групп. Минимальные DAB-позитивные включения определялись по ходу базальной мембраны СТБ промежуточных и терминальных ворсин. В ЦТБ базальной пла-

стинки плацент при умеренной ПЭ, в отличие от группы контроля, выявлено снижение ИЭ от $0,41 \pm 0,21$ до $0,32 \pm 0,02$ у. е.

Средние показатели ИЭ TFAM в периферическом ЦТБ плацент при умеренной ПЭ ($0,41 \pm 0,02$ у. е.) статистически значимо не отличались от аналогичного параметра в группе контроля ($0,42 \pm 0,03$ у. е.).

Минимальное значение ИЭ TFAM ($0,3 \pm 0,02$ у. е.) выявлено в ЦТБ базальной пластинки плацент при тяжелой ПЭ, что было достоверно ниже по сравнению с аналогичным параметром в группе контроля и при умеренной ПЭ.

С учетом выявленной динамики экспрессии TFAM установленный ИЭ при умеренной и тяжелой ПЭ может использоваться в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести данного осложнения беременности при подтверждении клинического диагноза.

Итак, ведущее место в структуре патоморфологических изменений, развивающихся в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами, занимают острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, наиболее часто встречающиеся при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Низкая частота нарушений материнского и плодового кровотока при ХАГ связана как с особенностями структурной перестройки спиральных артерий (компенсаторной гипертрофией мышечного слоя), так и с положительным эффектом антигипертензивной терапии. Важная роль в предотвращении нарушений материнского и плодового кровообращения при гипертензивных расстройствах у беременных принадлежит антикоагуляционной системе плаценты, в частности антикоагуляционному белку аннексину V, который обеспечивает реологию материнского кровотока в межворсинчатом пространстве. Снижение экспрессии аннексина V в плацентах при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ сопровождается нарушением гемостаза в межворсинчатом пространстве с развитием острых и хронических нарушений плацентарного кровотока. Компенсаторное увеличение ИЭ аннексина V при ХАГ профилаксирует нарушение циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве при данном варианте гипертензии. Заключительным этапом

патоморфологических изменений в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами является развитие ПН, степень тяжести которой определяется выраженностью компенсаторных процессов. Компенсаторные реакции на тканевом уровне и динамика иммуногистохимических маркеров компенсаторных процессов в плаценте обеспечивают компенсацию патоморфологических изменений в плаценте при ХАГ и умеренной ПЭ. Увеличение частоты суб- и декомпенсированных форм хронической ПН при тяжелой ПЭ и при ХАГ с присоединившейся ПЭ связано с недоразвитием и истощением компенсаторного резерва плаценты при острых и хронических расстройствах материнско-плодового кровообращения и при их сочетании с нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона как одного из причинных факторов неполноценной компенсации трофической функции плаценты, клинически манифестирующей в виде ПН и ЗРП.

Полученные результаты проведенных исследований о молекулярно-генетических факторах, изменении иммунологических параметров, местных и центральных регуляторных систем, контролирующих тонус сосудистой стенки, у беременных с различными видами гипертензивных расстройств позволили предположить участие изученных механизмов в патогенезе данной патологии (схема 5). По нашим данным, развитие у беременных гипертензивных расстройств ассоциируется с генами, контролирующими тонус сосудистой стенки, которые, опосредованно воздействуя на местные механизмы регуляции тонуса сосудов, приводят к увеличению СРПВ и модуля упругости артерий, что проявляется снижением эластичности сосудистой стенки, вазоконстрикцией, вазоспазмом и, как следствие, возникновением гипоксии, приводящей к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь также оказывает спастический эффект на сосудистую стенку, формируя «порочный круг». С другой стороны, на местном уровне манифестирует внутрисосудистая воспалительная реакция, напрямую связанная с увеличением жесткости сосудистой стенки, приводящая к дисфункции эндотелия и вазоспазму, развитию гипоксии, усугубляющей все патологические процессы. Клинические проявления, к которым приводят опи-

санные нарушения – артериальная гипертензия и протеинурия, проявляющиеся на уровне плацентарного комплекса острыми и хроническими нарушениями маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения.

По нашим данным, при различных видах гипертензивных расстройств у беременных в механизмах развития имеются патогенетические особенности. Так, при ХАГ среди особенностей генотипа отмечено наличие аллеля *AGTR2* 1675A и сочетание полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A, в результате воздействия которых снижается активность ангиотензина II 2-го типа и NO-синтазы, что ведет к уменьшению содержания NO в крови, которое влечет за собой повышение сосудистого тонуса и развитие эндотелиальной дисфункции. Со стороны вегетативной регуляции у данной категории отмечается высокая активность симпатического отдела ВНС, что, по нашим данным, напрямую коррелирует с повышением жесткости сосудистой стенки. Внутрисосудистая воспалительная реакция проявляется снижением трансмиграционной активности лимфоцитов и нейтрофилов, что в совокупности приводит к запуску «порочного круга» и развитию симптома АГ.

Предикторами ПЭ являются гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS3* (-786)T/C и аллель *NOS3* (-786)C, регуляторный эффект которых проявляется снижением активности NO-синтазы, содержания NO, дисфункцией эндотелия и вазоспазмом. Характерным для ПЭ изменением вегетативной регуляции тонуса сосудов является повышение активности парасимпатического отдела ВНС, отражающегося в нарушении вегетативного баланса. Изменения иммунологического статуса при ПЭ проявляются в основном в повышении трансмиграционного потенциала нейтрофилов, запускающих воспалительную реакцию, усугубляющую эндотелиальную дисфункцию и усиливающую жесткость сосудистой стенки, что в свою очередь приводит к вазоконстрикции и, как следствие, АГ и протеинурии.

В случаях присоединения ПЭ у женщин с ХАГ молекулярно-генетическими предикторами данной патологии являются, как по отдельности, так и в сочетании, аллели генов: *AGT* 704C, усиливающего синтез ангиотензиногена,

CYP11B2 (-344)T, активирующего продукцию альдостерона и реабсорбцию натрия в почках и *GNB3* 825T/T, отвечающего за внутриклеточную сигнальную трансдукцию. В результате их опосредованного влияния увеличиваются СРПВ и Е, значительно повышается жесткость сосудистой стенки, тонус сосудов, параллельно развивается эндотелиальная дисфункция, что в совокупности приводит к запуску «порочного круга» и развитию АГ и протеинурии. Активность симпатического отдела ВНС, регулирующего тонус сосудов, увеличивается, напрямую коррелируя с жесткостью сосудистой стенки. Внутрисосудистая воспалительная реакция проявляется при ХАГ с присоединившейся ПЭ повышением активности хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, напрямую влияя на жесткость артериальной стенки, усугубляя дисфункцию эндотелия, обеспечивая дополнительный вазоконстрикторный эффект.

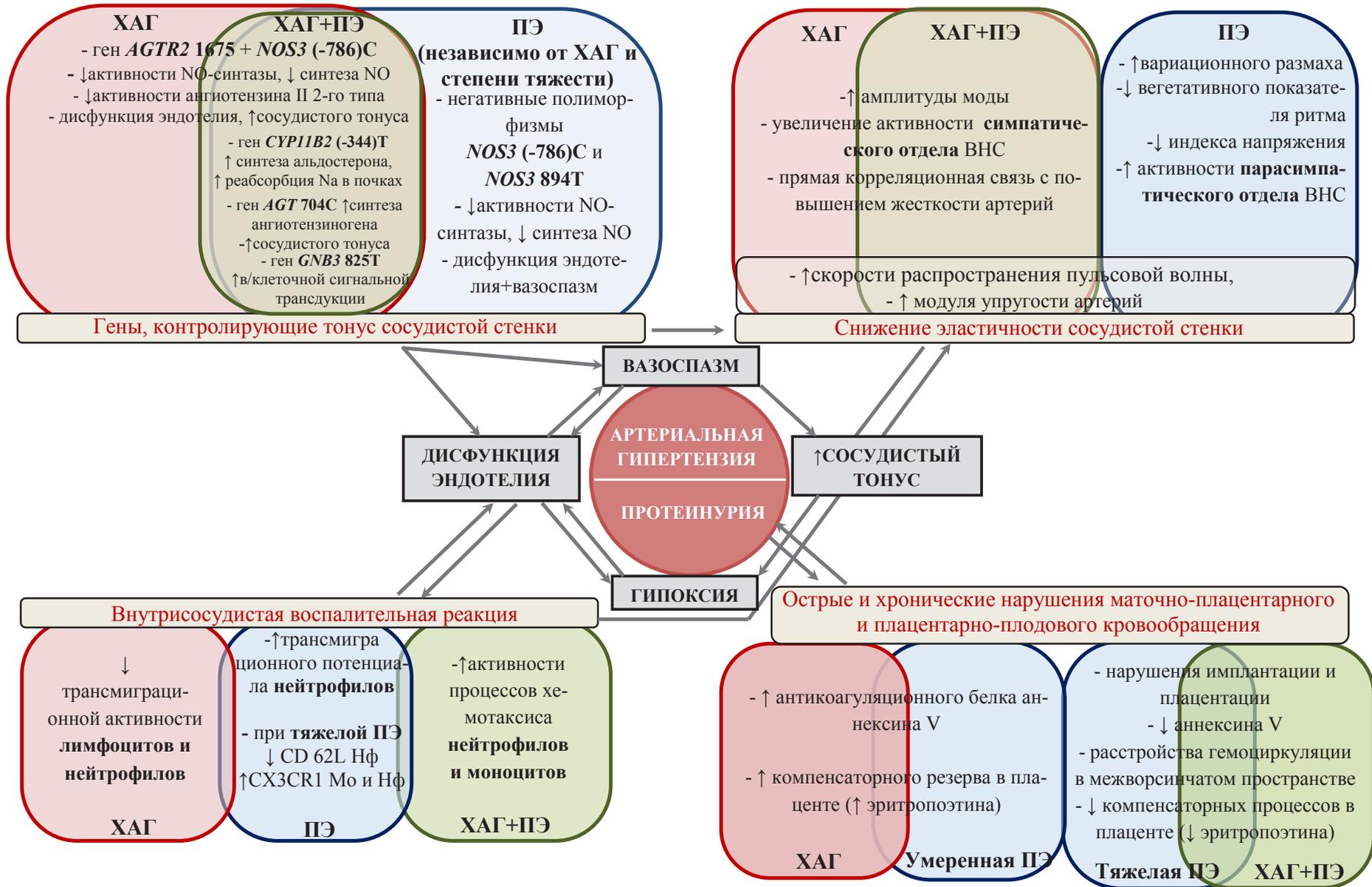
При всех видах гипертензивных расстройств финальным проявлением патоморфологических изменений в плацентах являются нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения, степень выраженности которых определяется наличием компенсаторных механизмов. При ХАГ и умеренной ПЭ компенсаторные процессы в плаценте обеспечиваются усиленной экспрессией антикоагуляционного белка аннексина V, который нейтрализует гиперкоагуляционный потенциал материнского кровотока, и ЭПО, усиливающего компенсаторный резерв плаценты и обеспечивающего соответствие антропометрических параметров новорожденного сроку гестации, а также снижение частоты перинатальной патологии. При тяжелой ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ нарушается имплантация и плацентация, что обусловлено сниженной экспрессией аннексина V и ЭПО, приводящей к расстройствам гемодинамики в межворсинчатом пространстве и снижением компенсаторных процессов в плаценте, клинически манифестирующая в виде суб- и декомпенсированных форм ПН, приводя к рождению детей с тяжелой перинатальной патологией.

Все обследованные беременные с различными видами гипертензивных расстройств получали антигипертензивную терапию, которая входит в базовую терапию ПЭ. Критерием начала антигипертензивной терапии при гипертензив-

ных расстройствах различного генеза у беременных является АД более или равное 140/90 мм рт. ст. Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении антигипертензивной терапии – 130–150/80–95 мм рт. ст. В зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии все обследованные пациентки с различными видами гипертензивных расстройств были разделены на подгруппы: получавшие в стационаре однокомпонентную и комбинированную (двух- и трехкомпонентную) терапию.

Согласно данным литературы, профилактика сердечно-сосудистых осложнений у беременных с АГ является одной из важных задач антигипертензивной терапии и определяет выбор лекарственного средства [169]. У пациенток с ХАГ при присоединении ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного АД [169]. В связи с этим у таких пациенток чаще применяется комбинированная антигипертензивная терапия с сочетанием нескольких препаратов. Выраженность клинической симптоматики обуславливала необходимость применения комбинированной схемы антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД. По данным исследователей, частота достижения целевого АД при приеме антигипертензивных препаратов у беременных не превышает 50% случаев [195, 426]. В последнее время внимание ученых привлекает поиск дополнительных критериев (кроме уровня АД) для назначения и анализа эффективности антигипертензивной терапии у беременных с различными видами АГ.

Схема 4. - Патогенез различных гипертензивных расстройств при беременности



Анализ зависимости достижения целевого АД при однокомпонентной или комбинированной антигипертензивной терапии от особенностей генотипа пациенток с различными видами гипертензивных нарушений по выявленным негативным локусам выявил достоверные различия только в группах с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ. Так, необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов в нашем исследовании у женщин с ХАГ сочеталась с присутствием в генотипе аллеля *AGT* 704С в 75,0% случаев против 35,7% при достижении целевого АД на фоне монотерапии – OR = 5,2 (1,17–28,49) ($p = 0,02$). В научных источниках имеются сведения о том, что у беременных с ХАГ без достижения целевого уровня АД выявляется высокая частота мутантных аллелей гена ангиотензин-превращающего фермента и *A1166C* гена рецептора ангиотензина 1-го типа, в то время как при достижении необходимых цифр АД указанных изменений в генотипе не отмечается [114]. Имеются работы, в которых показано, что изучение данных молекулярно-генетического анализа позволит улучшить акушерские и перинатальные показатели у беременных с ХАГ, основываясь на том, что носители определенных генотипов (389RR гена *ADRB1*) при лечении бисопрололом более чувствительны к нормализации автономной регуляции ритма сердца, а наличие генотипов 825СТ и 825ТТ гена *GNB3* ассоциировано с улучшением вазомоторной функции эндотелия при приеме метилдопы [140]. По мнению авторов, персонифицированный подход к лечению пациенток с ХАГ позволит снизить частоту присоединения ПЭ и необходимость досрочного родоразрешения [140].

По нашим данным, у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ необходимость применения комбинированной терапии ассоциировалась с генотипом *GNB3* 825Т/Т в 30,8% случаев, что было достоверно чаще, чем при достижении целевого АД при приеме одного антигипертензивного средства (3,6%, $p = 0,04$, OR = 1,4 (1,12–1,87)). Сочетанное присутствие в генотипе *AGT* 704С, *CYP11B2* (-344)Т и *GNB3* 825Т/Т было отмечено у 23,1% пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, не достигших уровня целевого АД на фоне монотерапии, что потребовало включения в комбинированную схему лечения гипертензионного

синдрома препаратов второй линии. Наличие в генотипе беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, неблагоприятных полиморфных вариантов в генах ангиотензиногена и гуанинсвязывающего белка, по нашим данным, сочетается с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии, что требует назначения комбинированной схемы лечения у данной категории пациенток.

При анализе показателей, определенных при поступлении в стационар, отражающих эластические свойства сосудистой стенки и вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, выявлено, что у обследованных с ХАГ, потребовавших назначения комбинированной антигипертензивной терапии, значения СРПВэ и Еэ при поступлении в стационар были достоверно выше (7,55 (7,08–7,87) м/с и 7,71 (6,77–8,37) 1000•дин/см² соответственно), чем у пациенток, получавших однокомпонентную схему лечения (7,15 (6,57–7,71) м/с и 6,85 (5,55–7,88) 1000•дин/см² соответственно; $p = 0,04$ во всех случаях), как и значения М и Ме (0,69 (0,67–0,75) и 0,69 (0,66–0,75) с против 0,64 (0,57–0,72) и 0,62 (0,56–0,71) с соответственно; $p = 0,001$ во всех случаях). При других гипертензивных расстройствах достоверных различий в изучаемых исходных функциональных показателях в зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с ХАГ, получавших комбинированную схему антигипертензивной терапии для достижения целевого АД, отмечалась более высокая жесткость сосудистой стенки и преобладание симпатического тонуса ВНС по сравнению с беременными, применявшими одно лекарственное средство. Выраженные изменения эластичности сосудистой стенки и симпатикотония проявились в значительном изменении тонуса сосудов, вазоконстрикции и синдроме АГ, трудно поддающейся коррекции монотерапией. Это дополняет литературные данные: известно, что при ХАГ сосудистая стенка ремоделируется, эластичность ее снижается, что проявляется повышением СРПВэ и Еэ[103]. При этом за счет вазоспазма просвет сосуда сужается, что служит компенсаторной реакцией, обеспечивающей поддер-

жание постоянного кровотока в тканях при АГ; при этом большую роль в регуляции тонуса сосудов играет симпатический отдел ВНС [87, 106.].

Анализ результатов иммунологического обследования, проведенного при поступлении в стационар, показал статистически значимые различия только в группах с ХАГ и присоединившейся ПЭ и с умеренной ПЭ. Необходимость назначения комбинированной терапии в группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ с выраженными гипертензивными нарушениями сочеталась с достоверно более высоким содержанием CD49b+ лимфоцитов (22,10 (12,70-38,30)%, чем у пациенток, применявших однокомпонентную схему лечения (13,75 (12,65-37,85)%; $p=0,01$); и более высоким сывороточным уровнем IL-8 – 20,86 (18,92-30,18) пкг/мл и 13,53 (13,91-28,05) пкг/мл соответственно ($p=0,04$). У беременных с умеренной ПЭ с клиническими проявлениями, которые обусловили назначение комбинированной антигипертензивной терапии, в венозной крови отмечался достоверно более высокий уровень CCR2+ клеток в популяции моноцитов по сравнению с беременными, получавшими однокомпонентную схему лечения – 86,0 (76,7-92,9)% и 66,35 (53,1-83,63)% соответственно ($p=0,02$). Как показали проведенные исследования, использование иммунологических показателей предоставляет дополнительные возможности в оценке состояния беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза с учетом особенностей развития воспалительной реакции, характерной для данной патологии [481]. Так, IL-8, являясь основным фактором хемотаксиса нейтрофилов, может способствовать развитию более выраженного нейтрофильного воспаления у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ на уровне эндотелия сосудов, тем самым определяя необходимость применения комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД. В группе с умеренной ПЭ наиболее значимым неблагоприятным эффектом обладал моноцитарный хемотаксический протеин – 1 (MCP-1), уровень которого достоверно повышался при умеренной ПЭ и коррелировал с параметрами АД, показателями функции почек и печени [496]. По нашим данным повышенная экспрессия его рецепторов моноцитами сочеталась с необходимостью применения комбинированной схемы лечения у пациенток с

умеренной ПЭ. Усиление экспрессии ССR2 моноцитами при ПЭ создает условия для интенсивной миграции клеток в органы-мишени, в том числе и в местах поврежденного эндотелия сосудистой стенки, обуславливая ее характерные нарушения, что приводит к выраженности клинической симптоматики.

При оценке влияния антигипертензивной терапии на исследуемые функциональные параметры выявлено, что независимо от применяемой схемы лечения у всех пациенток с различными гипертензивными нарушениями исходно повышенные показатели СРПВм и Ем достоверно снижались. Сосуды мышечно-го типа наиболее подвержены изменениям, более чувствительны к перепадам АД, в том числе к его снижению на фоне проводимой антигипертензивной терапии [149]. Статистически значимых изменений в средних значениях СРПВэ и Еэ, а также разницы в соотношении СРПВ артерий двух типов и интегрального показателя упругости сосудистого русла на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах наблюдений выявлено не было. В первую очередь снижение СРПВ на фоне антигипертензивной терапии связано с нормализацией уровня АД, с купированием симптома АГ [91]. По данным литературы, некоторые антигипертензивные препараты обладают свойством улучшать эластичность сосудистой стенки независимо от степени снижения АД, изменяя соотношение эластиновых и коллагеновых волокон в толще сосуда и оказывая вазодилатирующий эффект [91]. Блокаторы кальциевых каналов, которые часто применяются при комбинированной антигипертензивной терапии у беременных с различными гипертензивными нарушениями, обладают таким положительным эффектом. В некоторых источниках встречается информация о положительном влиянии небиволола и блокаторов кальциевых каналов на функциональные свойства эндотелия сосудов, повреждающегося при АГ у беременных [168].

При анализе показателей в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии на пятые сутки от начала лечения статистически значимые различия в параметрах, отражающих эластические свойства артерий, выявлены только в подгруппе с однокомпонентной терапией, зависимости от фармакологической группы применяемого лекарственного средства установлено не было.

В подгруппах с комбинированной терапией не было обнаружено достоверных изменений изучаемых параметров на пятые сутки от начала лечения. Данный факт положительного влияния лекарственных средств на эластические свойства артерий можно объяснить большей выраженностью изменений жесткости сосудистой стенки, которые меньше поддаются терапевтической коррекции, у пациенток, получавших комбинированную терапию для достижения целевого уровня АД.

Таким образом, во всех группах с АГ различного генеза на фоне антигипертензивной терапии отмечалось улучшение эластических свойств в основном сосудов мышечного типа, наиболее подверженных изменениям. Причем это отмечалось при применении однокомпонентной схемы лечения и не зависело от фармакологической группы антигипертензивного средства.

При оценке параметров вегетативной регуляции сосудистого тонуса на фоне терапии нами было отмечено достоверное снижение исходно повышенного уровня Амо у пациенток с ХАГ; при ХАГ с присоединившейся ПЭ достоверно повышалась М; у беременных с умеренной ПЭ повышались исходно низкие ИВР и ИН. Таким образом, в группе с ХАГ достоверно увеличилось число женщин с вегетативным равновесием и снизилась частота умеренной и выраженной симпатикотонии; в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ число пациенток с выраженной симпатикотонией достоверно уменьшилось; у обследованных с умеренной ПЭ достоверно повысилась частота встречаемости вегетативного равновесия, и уменьшилось число беременных с умеренной ваготонией. В литературе имеются немногочисленные сведения об изменениях параметров вегетативной регуляции при гипертензивных нарушениях у беременных под воздействием антигипертензивной терапии [69, 331]. По нашим данным, антигипертензивная терапия незначительно влияла на отдельные показатели вегетативной регуляции у беременных с гипертензивными расстройствами. Наиболее подвержены влиянию терапии были пациентки с умеренной ПЭ, у которых увеличивалась активность симпатического отдела ВНС, что свидетельствовало об усилении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Данные зарубежных ученых подтверждают наличие вегетативного дисбаланса у беременных с ПЭ

по сравнению с нормотензивными беременными [331]; антигипертензивная терапия, согласно собственным исследованиям, восстанавливает нарушенный баланс механизмов вегетативной регуляции тонуса сосудов у беременных с умеренной ПЭ. По мнению ряда авторов, при тяжелой ПЭ на фоне антигипертензивной терапии отмечается снижение повышенного ИН, что в нашей работе не было обнаружено, данный показатель был рассмотрен исследователями как индикатор степени тяжести метаболических нарушений при ПЭ [69]. По-видимому, такое несоответствие результатов объясняется различной степенью тяжести ПЭ у женщин, включенных в приведенные выше исследования.

Анализ показателей вегетативной регуляции в группах наблюдения в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии выявил, что у пациенток с ХАГ, применяющих комбинированную схему лечения, достоверно повышался вегетативный показатель ритма; в подгруппе с однокомпонентной схемой терапии статистически значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было. У беременных с умеренной ПЭ, получавших однокомпонентную терапию, через пять суток от ее начала достоверно повышались уровни АМо и ИВР; при этом изменения не зависели от фармакологической группы применяемого препарата; при комбинированной терапии достоверных изменений не отмечалось. В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ статистически значимых изменений изучаемых показателей в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии выявлено не было. Имеются немногочисленные сведения о корректирующем влиянии β -адреноблокаторов на параметры ВРС у небеременных пациенток: выявлены достоверные изменения в сторону снижения повышенной активности симпатического отдела ВНС и увеличения активности парасимпатического отдела у больных со стенокардией и АГ на фоне проводимой терапии [98, 131, 142, 422]. Вероятно, похожие изменения можно предполагать у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, что подтверждается собственными данными.

Таким образом, на отдельные параметры вегетативной регуляции пациенток с гипертензивными расстройствами антигипертензивная терапия влияла не-

значительно. В группе с ХАГ на фоне терапии было достигнуто снижение до нормальных значений Амо – показателя, отвечающего за мобилизацию симпатической нервной системы, тем самым уменьшалась симпатикотония, а также при применении комбинированной схемы лечения отмечалось увеличение влияния парасимпатического отдела ВНС. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациенток с умеренной ПЭ, у которых на фоне терапии отмечалось смещение активности отделов ВНС в сторону симпатического, что свидетельствовало о повышении компенсаторных и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, причем изменения отмечались при приеме одного антигипертензивного препарата и не зависели от его фармакологической группы. Изменением вегетативной регуляции в сторону равновесия парасимпатического и симпатического отделов нервной системы на проводимую терапию ответили беременные с ХАГ. В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ реакция на лечение проявлялась умеренной симпатикотонией, что можно расценить как дополнительную активацию компенсаторных механизмов регуляции.

Анализ изменений иммунологических параметров на фоне проводимой антигипертензивной терапии показал, что независимо от применяемой схемы в группе пациенток с ХАГ в популяции моноцитов достоверно снижалось относительное содержание CD49b⁺ клеток и CCR2⁺клеток; в популяции нейтрофилов повышались уровни CD62L⁺ и CD11b⁺ клеток и снижалось относительное содержание CD49b⁺ клеток и CD99b⁺ клеток; а также достоверно снижалось сывороточное содержание IL-8. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ на пятые сутки от начала терапии в периферической венозной крови достоверно снижался уровень CD49b⁺ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов; повышалось содержание CD62L⁺ нейтрофилов и снижался сывороточный уровень IL-8. В группе женщин с умеренной ПЭ антигипертензивная терапия обуславливала достоверное снижение содержания в крови CD49b⁺ и CXCR1⁺ моноцитов, а также CCR2⁺ нейтрофилов. В группе женщин с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ в качестве основного эффекта от проводимого лечения следует отметить повышение уровня CD62L⁺ нейтрофилов в периферическом кровотоке, что, воз-

можно, определялось подавлением воспалительной реакции на уровне эндотелия и снижением экспрессии молекул адгезии эндотелиоцитами. Полученные результаты позволяют оценить воздействие терапии на процессы инициации воспаления, определяемые адгезией клеток к эндотелию сосудов и последующему хемотаксису. Известно, что элюция L-селектина под действием медиаторов воспаления позволяет лейкоцитам разорвать связь с клетками эндотелия и мигрировать в подлежащие ткани. Отмеченные нами изменения могли определяться противовоспалительным эффектом альфа2-адреномиметиков, приводящим к ослаблению адгезии нейтрофилов при всех формах гипертензивных расстройств у беременных и ослаблению хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов при ПЭ.

При анализе данных в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии дополнительные изменения в исследуемых показателях на пятые сутки от начала лечения были выявлены только в подгруппе с однокомпонентной терапией. Так, у пациенток с ХАГ на фоне приема одного антигипертензивного препарата достоверно повышалось относительное содержание CD49b+ лимфоцитов и снижался уровень CD99+ нейтрофилов, что наблюдалось и независимо от вида терапии. У беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно повышалось содержание клеток, экспрессирующих CX3CR1, в популяции нейтрофилов и не зависело от группы лекарственного средства. У пациенток с умеренной ПЭ было отмечено статистически значимое понижение относительного содержания CCR2+ нейтрофилов в венозной крови, что было выявлено и независимо от схемы терапии; на фоне приема метилдопы отмечено достоверное повышение относительного содержания CD99+ лимфоцитов.

Наибольшие изменения в изученных иммунологических показателях на пятые сутки антигипертензивной терапии отмечались в группах с ХАГ. Антигипертензивная терапия во всех группах приводила к снижению адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов, а в группах с ХАГ – и нейтрофилов. Остальные изменения параметров адгезии и хемотаксиса во всех группах в основном были характерны для популяции нейтрофилов, что в группах с ХАГ сочеталось со снижением сывороточного уровня IL-8, а при умеренной ПЭ

– со снижением экспрессии его рецептора нейтрофилами. Большинство измененных параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности не зависели от схемы терапии.

Нами была проведена оценка тактики ведения беременных с ПЭ различной степени тяжести. Особое внимание ученых в последние годы обращено на тактику ведения пациенток с ПЭ средней тяжести [105, 110]. С целью оценки эффективности антигипертензивной терапии умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, обследованные, получавшие лечение в условиях отделения патологии беременных, в нашем исследовании были разделены на подгруппы: с эффектом от терапии – 92 (62,6%) и с отсутствием эффекта терапии – 55 (37,4%), с утяжелением гипертензивных нарушений, потребовавших родоразрешения. Пациентки с отсутствием эффекта от антигипертензивной терапии, что потребовало досрочного родоразрешения, при поступлении в отделение патологии беременных характеризовались достоверно более высоким средним АД, наличием выраженных отеков нижних конечностей по сравнению с беременными с положительным эффектом от лечения. На фоне проводимой антигипертензивной терапии в условиях отделения патологии беременных в первые сутки пребывания в стационаре среднее максимальное АД у женщин данной подгруппы сохранялось на достоверно более высоком уровне, как и суточная протеинурия. Утяжеление гипертензивных нарушений проявлялось в появлении тяжелой АГ, не поддающейся комбинированной антигипертензивной терапии, церебральной симптоматики в виде головных болей, появлении протеинурии в суточной порции мочи более 5 и 3 г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом шесть часов. Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, досрочное родоразрешение путем кесарева сечения потребовалось 55 (37,4%) пациенткам, у которых все роды были индуцированными в связи с утяжелением ПЭ. Средний срок родоразрешения у беременных с неэффективностью антигипертензивной терапии и утяжелением ПЭ составил 34,0 (30,4–35,5) недели, что было достоверно ниже относительно другой подгруппы – 35,4 (33,2–37,2) недели.

Анализ генотипа обследованных не выявил зависимости частоты встречаемости изученных полиморфизмов от эффективности терапии умеренной ПЭ. При исследовании показателей, характеризующих эластические свойства артерий и вегетативную регуляцию сосудистого тонуса, установлено, что у пациенток с отсутствием эффекта антигипертензивной терапии умеренной ПЭ отмечались достоверно более высокие значения СРПВэ и Еэ при поступлении в стационар и повышенный уровень М по сравнению с женщинами с положительным эффектом терапии. Данные иммунологического обследования до начала лечения выявили достоверно более высокое относительное содержание ССR2+ клеток в популяции нейтрофилов при отсутствии эффекта от антигипертензивной терапии относительно пациенток, у которых наблюдался положительный эффект от лечения.

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой жесткости сосудистой стенки и повышенной активности симпатического отдела ВНС при неэффективности антигипертензивной терапии умеренной ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ. По данным литературы, при ХАГ происходит ремоделирование сосудистой стенки, увеличивается ее жесткость, что проявляется повышением СРПВэ и Еэ [103]. Просвет сосуда сужается, что является компенсаторным механизмом для поддержания постоянного кровотока в тканях при гипертензии; при этом активируется симпатический отдел ВНС, осуществляющий регуляторную функцию тонуса сосудов [87, 106]. В ряде работ имеются сведения о более выраженных изменениях при присоединении ПЭ к существовавшей ранее АГ, что позволяет предположить дополнительное повреждающее воздействие патогенетических механизмов при ПЭ на уже измененную ранее сосудистую стенку, приводящее к утяжелению симптомов ПЭ. Преобладание симпатикотонии в регуляции сосудистого тонуса у этих пациенток можно расценить как напряжение компенсаторных возможностей при повышенной нагрузке на аппарат кровообращения. В ряде работ показано, что при ПЭ, в том числе тяжелой, происходит уменьшение симпатического контроля ВНС, что расценивается как угнетение адаптивных процессов [87].

По нашим данным, отсутствие положительного эффекта от антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, ассоциировалось с максимальным усилением исходных адгезивных свойств нейтрофилов и их рецепции MCP-1. Усиление экспрессии CCR2 нейтрофилами при ПЭ создает условия для интенсивной миграции клеток в органы-мишени, в том числе и в местах поврежденного эндотелия сосудистой стенки. CCR2 является основным рецептором MCP-1, а также некоторых других членов семейства хемотаксиса моноцитов человека, таких как MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5 [431]. Установлено, что у женщин с ПЭ давление крови, функции почек и печени коррелируют с повышением сывороточного уровня MCP-1 [496]. Продукция MCP-1 может быть индуцирована оксидативным стрессом, цитокинами и факторами роста [431]. Этот протеин синтезируется клетками кровеносных сосудов, сердечной мускулатуры и почек в ответ на гемодинамические стимулы или стимуляцию ангиотензином II и эндотелином-1 [524]. В физиологическом состоянии CCR2 в основном экспрессируется моноцитами и лимфоцитами, однако в последнее время было установлено, что CCR2 играет важную роль на всех основных этапах миграции нейтрофилов в периферические ткани, включая выход из костного мозга в периферическую кровь, движение из крови в периферические ткани и рекрутирование в места воспаления [245]. Возможность использования относительного содержания CCR2+ клеток в популяции периферических нейтрофилов для прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии ПЭ средней тяжести, вероятно, определяется балансом продукции MCP-1, его рецепции нейтрофилами и возможностью восприятия ингибирующего воздействия блокаторов рецептора ангиотензина и на данные показатели [406].

С целью сравнения активной и выжидательной тактики ведения пациентки с ранней тяжелой ПЭ (в том числе на фоне ХАГ), получавшие лечение в ПИТ, были разделены на две подгруппы: с выжидательной тактикой ведения – 98 (69,1%) женщин и с активной тактикой – 44 (30,9%). Анализ клинических данных показал, что при активной тактике ведения у пациенток при поступлении в стационар отмечено более высокое систолическое АД, чаще присутство-

вала церебральная симптоматика в виде головных болей, чем в подгруппе с выжидательной тактикой. Значения протеинурии в разовой и суточной порциях мочи были значимо выше в подгруппе с активной тактикой ведения. Срок поступления в стационар пациенток обеих подгрупп достоверно не различался и составил 30,0 (27,2–31,3) недели в подгруппе с выжидательной тактикой ведения и 30,5 (28,4–32,1) недели – с активной ($p > 0,05$). Средний период пролонгирования беременности у женщин с выжидательной тактикой ведения составил 7 (5–10) дней, с активной – 24 (6–42) часа (минимальное время до родоразрешения составило 3 часа, максимальное – 48 часов).

По данным литературы, клиническими и лабораторными критериями для выжидательной тактики при ранней тяжелой ПЭ являются: стабилизация состояния женщины (контролируемый уровень АД, протеинурии) на фоне комплексной терапии ПЭ, отсутствие внутриутробного страдания плода [29]. Показания для активной тактики ведения: срок беременности менее 24 или более 33 недель, неконтролируемая тяжелая АГ, неврологическая симптоматика, ДВС-синдром, тяжелая прогрессирующая тромбоцитопения (менее 100 тыс.), HELLP-синдром, олигурия (менее 500 мл/24 ч) или уровень сывороточного креатинина больше или равно 1,5 мг/дл, отек легких, приступ эклампсии, отслойка плаценты; тяжелая ЗРП и отсутствие роста плода в течение одной-двух недель, патологические изменения на кардиотокограмме, отрицательный кровоток в артерии пуповины, выраженное маловодие в двух исследованиях с интервалом в 24 часа при сроке более 30 недель [29]. Исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических аспектов, иммунологических показателей в периферической венозной крови у беременных с тяжелой ранней ПЭ в зависимости от выбранной тактики ведения в научной литературе не встретилось.

Проведенный нами сравнительный анализ частоты встречаемости генных полиморфизмов в зависимости от выбранной тактики ведения беременных с тяжелой ранней ПЭ не выявил значимых различий. Полученные данные иммунологического обследования обнаружили достоверные изменения в относительном содержании CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической кро-

ви беременных в зависимости от выбранной тактики ведения. Так, уровень CD11b+ клеток в популяции нейтрофилов у пациенток с выжидательной тактикой был достоверно выше, чем при активной тактике ведения беременных с тяжелой ПЭ, как и содержание CCR5+ лимфоцитов. Вероятно, повышенный уровень CCR5+ лимфоцитов в периферической крови при применении выжидательной тактики ведения женщин с тяжелой ПЭ определяется рекрутированием CCR5+ Treg в места повреждения органов-мишеней, предотвращая чрезмерную деградацию матрикса и ослабляя неблагоприятные эффекты воспалительных реакций [247]. Это представляет особый интерес, так как целью выжидательной тактики при тяжелой ранней ПЭ является улучшение перинатальных исходов путем пролонгирования беременности до срока жизнеспособного плода, при этом не допуская ухудшения состояния матери [548].

Таким образом, при гипертензивных расстройствах различного генеза на фоне антигипертензивной терапии имеет место улучшение эластических свойств артерий мышечного типа, что наблюдается при применении однокомпонентной схемы лечения, независимо от препарата. Незначительное влияние оказывает антигипертензивная терапия на отдельные параметры вегетативной регуляции у пациенток с гипертензивными расстройствами: в группе с ХАГ снизилась симпатикотония, а также при применении комбинированной схемы лечения отмечено увеличение влияния парасимпатического отдела ВНС, чем было достигнуто равновесие парасимпатического и симпатического отделов ВНС. Наиболее подвержены изменениям были пациентки с умеренной ПЭ, у которых на фоне терапии отмечено смещение активности отделов ВНС в сторону симпатического, что свидетельствует о повышении компенсаторных и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, причем изменения отмечены при приеме одного антигипертензивного препарата и не зависели от его фармакологической группы. В группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ реакция на лечение проявлялась умеренной симпатикотонией, что можно расценить как дополнительную активацию компенсаторных механизмов регуляции.

Наибольшие изменения изученных иммунологических показателей на пятые сутки антигипертензивной терапии отмечены в группах с ХАГ. Антигипертензивная терапия во всех группах приводит к снижению адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов, а в группах с ХАГ – и нейтрофилов. Остальные изменения параметров адгезии и хемотаксиса во всех группах в основном были характерны для популяции нейтрофилов, что в группах с ХАГ сочетается со снижением сывороточного уровня IL-8, а при умеренной ПЭ – со снижением экспрессии его рецептора нейтрофилами. Большинство изменений параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности не зависят от схемы терапии.

Отсутствие положительного эффекта от антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, ассоциируется с увеличенной жесткостью артериальной стенки, повышенным напряжением симпатического отдела ВНС и с максимальным усилением исходных адгезивных свойств нейтрофилов и их рецепции MCP-1. Возможность выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой ПЭ сочетается с исходно повышенным относительным содержанием CD11b⁺ нейтрофилов и CCR5⁺ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Полученные данные об особенностях патогенеза различных видов гипертензивных расстройств у беременных, разработанные прогностические, дифференциально-диагностические критерии, критерии выбора терапии и тактики ведения данной категории пациенток позволили научно обосновать программу ведения беременных с различными гипертензивными расстройствами (ХАГ, ПЭ, ХАГ с присоединившейся ПЭ), отличающуюся от существующих персонализированным подходом в зависимости от вида АГ.

I этап программы «Прогнозирование развития преэклампсии»

До 12 недель беременности проводится оценка клинико-anamnestических факторов. При отсутствии в анамнезе беременной ХАГ для прогнозирования ПЭ

предлагается использовать «Автоматизированную программу для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», которая позволяет при выявлении наиболее значимых факторов (ПЭ в анамнезе, ИМТ более 30 кг/м² и среднее АД, равное или более 95 мм рт. ст., определенные до 12 недель беременности, хронический пиелонефрит в анамнезе, угроза прерывания беременности в первом триместре – отнести беременную к группе среднего и высокого риска развития ПЭ. По результатам экзаменационной выборки показатели чувствительности составили 82,5%; специфичности – 72,5% и точности – 77,5%.

При наличии у женщины ХАГ предлагается «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», которая включает следующие факторы риска: наличие II стадии ГБ; ангиопатия сетчатки, хронический пиелонефрит и хронический гастрит в анамнезе, исходное диастолическое АД более 80 мм рт. ст., исходный ИМТ более 30 кг/м², первая беременность, первые роды, наследственность, отягощенная по ГБ, табакокурение. С показателями чувствительности – 71,7%; специфичности – 70,9% и точности – 71,7% беременную, страдающую ХАГ, можно отнести к группе среднего и высокого риска развития ПЭ.

Для повышения точности прогноза при наличии таких факторов риска, как среднее АД выше 95 мм рт. ст. и отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности, возможно проведение дополнительного генетического обследования – определение генетических полиморфизмов генов ангиотензиногена (*AGT 704C*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2 (-344)T*) в венозной крови. «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ» позволяет провести оценку индивидуального риска развития ПЭ у женщин с ХАГ (чувствительность – 67,4%, специфичность – 75,5% и точность – 72,0%) и отнести беременную с ХАГ к группе среднего и высокого риска присоединения ПЭ.

Определение индивидуального риска развития ПЭ у беременных, в том числе страдающих ХАГ, позволит своевременно назначить профилактические мероприятия и дополнительное обследование в соответствии с клиническими

рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 2016 г., утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации. Пациентки, отнесенные к группе с низким риском развития ПЭ, ведутся согласно приказу № 572н.

II этап программы «Дифференциальная диагностика и определение степени тяжести преэклампсии»

1. При наличии у беременной АГ неясного генеза для дифференциальной диагностики вида гипертензивных расстройств дополнительно рекомендуется определение относительного содержания CD11b⁺ моноцитов в венозной крови, что позволит провести дифференциальную диагностику между существовавшей ранее АГ и гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (ПЭ и ПЭ, присоединившаяся к ХАГ) с чувствительностью 74,2%, специфичностью – 85,7% и точностью – 83,2%. Для дифференциальной диагностики ПЭ и ПЭ, присоединившейся к ХАГ, рекомендуется определение относительного содержания CD99⁺ нейтрофилов в крови (чувствительность – 82,6%, специфичность – 90,6%, точность – 80,0%).

2. При установленном диагнозе «хроническая артериальная гипертензия» у беременной для диагностики присоединения ПЭ в неясных клинических случаях дополнительно рекомендуется определение в венозной крови относительного содержания CD11b⁺ лимфоцитов и CD49b⁺ нейтрофилов с последующим расчетом математической модели (специфичность – 89,7%, чувствительность – 96,4% и точность – 93,0%).

3. При установленном диагнозе «преэклампсия» при стертом, малосимптомном течении для определения степени тяжести ПЭ в неясных клинических ситуациях рекомендуется дополнительное определение относительного содержания CD62L⁺ нейтрофилов и CX3CR1⁺ нейтрофилов в венозной крови с последующим расчетом математической модели (специфичность – 88,9%, чувствительность – 87,5% и точность – 88,1%). Для подтверждения клинического диа-

гноза тяжелой и умеренной ПЭ предлагается использовать оценку иммуногистохимического ИЭ митохондриального транскрипционного фактора в плацентах родоразрешенных женщин (чувствительность – 91,7%, специфичность – 83,3%, точность – 79,2%).

III этап программы

«Персонализированная терапия и тактика ведения»

1. Для обоснования персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии беременным с различными гипертензивными расстройствами, находящимся в стационаре III группы, в условиях отделения патологии беременных наряду с клинико-лабораторным обследованием согласно приказу № 572н и клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» при поступлении в стационар рекомендуется при ХАГ определять среднее АД и М (специфичность – 79,0%, чувствительность – 73,8% и точность – 76,4%); при ХАГ и присоединившейся ПЭ – среднее АД и сывороточный уровень IL-8 (специфичность – 80,0%, чувствительность – 94,4% и точность – 89,8%); при умеренной ПЭ – относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов в венозной крови и максимальное систолическое АД в течение первых суток пребывания в стационаре (специфичность – 62,5%, чувствительность – 80,0% и точность – 73,7%) с последующим расчетом математических моделей. При указанном в программе значении P (CutOff) от 0 до 1,0 прогнозируется эффективность однокомпонентной антигипертензивной терапии либо отсутствие эффекта и необходимость назначения комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД.

2. Для прогнозирования эффективности терапии у беременных с умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, находящихся в условиях отделения патологии беременных наряду с обследованием и лечением согласно приказу № 572н и клиническим рекомендациям дополнительно рекомендуется определение

среднего АД, относительного содержания ССR2+ нейтрофилов в крови и М до начала антигипертензивной терапии с последующим расчетом математической модели (специфичность – 88,9%, чувствительность – 66,7% и точность – 82,1%). При указанном в программе значении Р (CutOff) от 0 до 1,0 прогнозируется положительный эффект от проводимой антигипертензивной терапии, при этом возможно пролонгирование беременности, либо отсутствие эффекта и утяжеление ПЭ, что требует родоразрешения.

3. Для выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, находящихся в условиях ПИТ, наряду с обследованием и лечением согласно приказу № 572н и клиническим рекомендациям при отсутствии клинико-лабораторных критериев полиорганной недостаточности, осложнений тяжелой ПЭ, выраженного внутриутробного страдания плода дополнительно рекомендуется определение уровня суточной протеинурии и относительного содержания ССR5+ лимфоцитов в крови до начала интенсивной терапии с последующим расчетом математической модели (специфичность – 70,0%, чувствительность – 72,1% и точность – 76,7%). При указанном в программе значении Р (CutOff) от 0 до 1,0 прогнозируется положительный эффект от лечения тяжелой ранней ПЭ, возможна выжидательная тактика, либо отсутствие эффекта терапии, рекомендуется применение активной тактики ведения и родоразрешение.

Выводы

1. Наиболее значимым сочетанием медико-биологических факторов риска развития преэклампсии, определяемым до 12 недель беременности, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, являются: хронический пиелонефрит (ОР 1,39 и 1,60), среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. (ОР 1,49 и 3,18), исходный индекс массы тела более 30 кг/м² (ОР 1,33 и 1,79), наследственность, отягощенная по гипертонической болезни (ОР 1,21 и 1,33), диастолическое артериальное давление более 80 мм рт. ст. (ОР 1,41 и 1,37). Дополнительными предикторами преэклампсии у женщин без хронической артериальной гипертензии являются: преэклампсия при предыдущей беременности (ОР 1,52) и угроза прерывания беременности в I триместре (ОР 1,32). Дополнительные факторы риска у женщин с хронической артериальной гипертензией: наличие гипертонической болезни II стадии (ОР 1,69), гипертоническая ангиопатия сетчатки Ib, II стадии (ОР 2,07 и 1,92), нерегулярная антигипертензивная терапия до беременности (ОР 1,45), хронический гастрит (ОР 1,46), первая беременность (ОР 1,34), табакокурение (ОР 1,75).
2. Преэклампсия, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности в III триместре (ОР 2,52 и 2,36 соответственно) и задержкой развития плода (ОР 2,13 и 2,06); повышает риск преждевременных родов (ОР 3,29 и 4,55); родоразрешения путем кесарева сечения (ОР 2,26 и 1,70); перинатальной патологии новорожденных (ОР 3,56 и 3,19).
3. Молекулярно-генетическими предикторами хронической артериальной гипертензии у женщин является сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A; преэклампсии, независимо от степени тяжести – гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS3* (-786)T/C и наличие аллели *NOS3*

- (-786)С; ПЭ у женщин с хронической артериальной гипертензией – наличие в генотипе аллелей *AGT* 704С, *CYP11B2* (-344)Т и полиморфизма *GNB3* 825Т/Т как по отдельности, так и в сочетании; преэклампсии независимо от наличия у беременной хронической артериальной гипертензии – сочетание аллеля *NOS3* (-786)С и полиморфизма *NOS3* 894G/Т.
4. При всех видах гипертензивных расстройств у беременных имеет место повышенная скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типов и увеличение модуля упругости данных типов артерий, наиболее выраженные при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсии. При умеренной преэклампсии имеет место изменение показателей, определенных методом кардиоинтервалографии – увеличение вариационного размаха и снижение вегетативного показателя ритма и индекса напряжения регуляторных систем, в группах с хронической артериальной гипертензией – повышение амплитуды моды, напрямую коррелирующее с увеличенной жесткостью артерий.
 5. Для всех видов гипертензивных расстройств у беременных характерно снижение относительного содержания CD49b⁺ лимфоцитов и CX3CR1⁺ нейтрофилов в периферической крови; для хронической артериальной гипертензии – CD11b⁺ лимфоцитов, CD11b⁺ и CD62L⁺ моноцитов; для преэклампсии, независимо от наличия хронической артериальной гипертензии – CD49b⁺ моноцитов и CD62L⁺ нейтрофилов; для преэклампсии – CD62L⁺ лимфоцитов. Повышение относительного содержания CD11b⁺ нейтрофилов и сывороточного уровня MCP-1 и Fractalkine характерно для всех видов гипертензивных расстройств; CD11b⁺ лимфоцитов – для хронической артериальной гипертензии с преэклампсией; CD99⁺ нейтрофилов – для всех женщин с хронической артериальной гипертензией; сывороточных RANTES и IL-8 – для преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Для женщин с тяжелой преэклампсией характерно снижение содержания в крови CD62L⁺ нейтрофилов, повышение от-

носительного содержания CD49b⁺ моноцитов и уровня моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine.

6. Острые и хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения являются основными патоморфологическими изменениями, развивающимися в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами. Снижение индексов экспрессии аннексина V в плацентах при преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, материнская мальперфузия, тромбоз межворсинчатого пространства и крупноочаговых интрадецидуальных кровоизлияний формируют морфологический субстрат суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Компенсаторное увеличение индекса экспрессии аннексина V при хронической артериальной гипертензии и эритропоэтина при умеренной преэклампсии, низкая частота инфарктов, стаза, тромбоза межворсинчатого пространства и сосудистого русла ворсинчатого хориона, составляют основу компенсированной плацентарной недостаточности.
7. На фоне антигипертензивной терапии при всех видах гипертензивных расстройств, независимо от применяемой схемы лечения, отмечено снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа и снижение модуля упругости артерий данного типа; адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов. При хронической артериальной гипертензии выявлено снижение уровня амплитуды моды, определенной методом кардиоинтервалографии, адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса нейтрофилов и сывороточного уровня IL-8; при хронической артериальной гипертензии и присоединившейся преэклампсии – повышение значения медианы определенной методом кардиоинтервалографии; при умеренной преэклампсии – повышение индекса вегетативного равновесия и индекса напряжения, чем достигнуто вегетативное равновесие, и снижение экспрессии рецептора IL-8 нейтрофилами.

8. Резистентность к однокомпонентной антигипертензивной терапии сочетается в группах с хронической артериальной гипертензией с наличием в генотипе полиморфизмов *AGT* 704Т/С и *GNB3* 825Т/Т, увеличенной скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типов и повышением модуля упругости данных типов артерий, высокими значениями математического ожидания и медианы; определенных методом кардиоинтервалографии, при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсии – с повышением сывороточного уровня IL-8 и относительного содержания CD49b+ лимфоцитов; при умеренной преэклампсии – с повышением относительного содержания CCR2+ моноцитов.
9. Отсутствие эффекта от терапии умеренной преэклампсии, в том числе у беременных с хронической артериальной гипертензией, сочетается с исходно высокой скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типов, повышением модуля упругости данных типов артерий, уровня медианы, определенной методом кардиоинтервалографии, и максимальным усилением рецепции нейтрофилами MCP-1. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.
10. Диагностическими критериями присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии у женщин в периферической венозной крови являются относительное содержание CD49b+ нейтрофилов $\geq 73\%$ (AUC – 0,902, Se – 88,2%, Sp – 91,7%); CD11b+ лимфоцитов $> 19,8\%$ (AUC – 0,926, Se – 88,2%, Sp – 96,2%); диагностическими критериями тяжелой преэклампсии являются относительное содержание CD62L+ нейтрофилов $\leq 57\%$ (AUC – 0,852, Se – 81,5%, Sp – 88,9%); индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте $\leq 0,31$ у. е. (AUC – 0,965, Se – 91,7%, Sp – 83,3%).

11. Прогностическими критериями положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, являются относительное содержание CCR2+ нейтрофилов $\leq 38,8\%$ в венозной крови и среднее артериальное давление ≤ 110 мм рт. ст. (AUC – 0,902, Se – 93,5%, Sp – 78,6%).
12. Разработана и обоснована программа персонализированного ведения беременных пациенток, состоящая из этапов прогнозирования преэклампсии; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств.

Практические рекомендации

1. Врачу акушеру-гинекологу при сборе анамнеза у беременных при постановке на учет рекомендуется дополнительно уточнить наличие факторов риска развития преэклампсии: наличие преэклампсии в анамнезе, хронического пиелонефрита, признаков угрозы прерывания беременности в первом триместре, рассчитать индекс массы тела, определить среднее артериальное давление и с использованием «Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин» выявить наличие у пациентки высокого риска развития преэклампсии.
2. У женщин с хронической артериальной гипертензией при постановке на учет для прогнозирования преэклампсии необходимо уточнить наличие следующих факторов риска: II стадии гипертонической болезни, гипертонической ангиопатии сетчатки, хронического пиелонефрита и хронического гастрита в анамнезе, исходного диастолического артериального давления – более 80 мм рт. ст., исходного индекса массы тела – более 30 кг/м², первая беременность, первые роды, наследственность, отягощенная по гипертонической болезни, табакокурение, и с применением «Нейросетевой системы прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» выявить наличие у пациентки высокого риска развития преэклампсии.
3. У беременных с хронической артериальной гипертензией для прогнозирования преэклампсии дополнительно рекомендуется оценивать клиничко-анамнестические данные (среднее артериальное давление при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст. и отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности), а также определение генетических полиморфизмов генов ангиотензиногена (*AGT 704C*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2 (-344)T*) в венозной крови с последующим расчетом дискриминантной формулы, при

значении Y , равном или более 0,68, беременная относится к группе высокого риска развития преэклампсии.

4. При наличии у беременной артериальной гипертензии неясного генеза для дифференциальной диагностики вида гипертензивных расстройств дополнительно рекомендуется определение относительного содержания в венозной крови CD11b⁺ моноцитов, при значении которого менее 80% диагностируется хроническая артериальная гипертензия, более или равном 80% – хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией, при уровне которых равном или менее 61% диагностируется преэклампсия, а более 61% – хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией.
5. У беременных с хронической артериальной гипертензией для диагностики присоединения преэклампсии рекомендуется определять в венозной крови относительное содержание CD11b⁺ лимфоцитов и CD49b⁺ нейтрофилов с последующим расчетом математической модели (схема 2), при значении P более 0,3 диагностируется присоединение преэклампсии; при P , равном или менее 0,3, – отсутствие преэклампсии.
6. Пациенткам с преэклампсией для определения степени ее тяжести рекомендуется дополнительное определение относительного содержания CD62L⁺ нейтрофилов и CX3CR1⁺ нейтрофилов в венозной крови с последующим расчетом математической модели (схема 2), при значении P , равном или более 0,5, диагностируется тяжелая преэклампсия; при P менее 0,5 – преэклампсия средней степени тяжести. Для подтверждения клинического диагноза тяжелой преэклампсии и преэклампсии средней тяжести предлагается оценивать индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в синцитиотрофобласте плацент родоразрешенных женщин, при значении которого более 0,31 у. е. подтверждается диагноз преэклампсии средней степени тяжести, при уровне, равном и менее 0,31 у. е. – тяжелой преэклампсии.

7. Для выбора схемы антигипертензивной терапии при поступлении в стационар беременным с хронической артериальной гипертензией рекомендуется определять среднее артериальное давление и медиану по данным вариабельности ритма сердца; пациенткам с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией – среднее артериальное давление и сывороточный уровень IL-8; при умеренной преэклампсии – относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов в венозной крови и максимальное систолическое артериальное давление в течение первых суток пребывания в стационаре с последующим расчетом математических моделей с применением Excel-калькулятора (схема 3а). При указанных в программе значениях P от 0 до 1,0 прогнозируется эффективность однокомпонентной антигипертензивной терапии либо отсутствие эффекта, что требует назначения комбинированной терапии.
8. Беременным с преэклампсией средней степени тяжести, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, для прогнозирования утяжеления преэклампсии дополнительно рекомендуется до начала антигипертензивной терапии определение среднего артериального давления, относительного содержания CCR2+ нейтрофилов в крови и медианы с последующим расчетом математической модели с применением Excel-калькулятора (схема 3б). При значении P , равном или более 0,5, прогнозируется нарастание симптомов преэклампсии, что требует родоразрешения, при P менее 0,5 – положительный эффект от проводимой терапии, возможно пролонгирование беременности.
9. Беременным с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, для выбора тактики ведения рекомендуется дополнительно определять относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови до начала интенсивной терапии и уровень суточной протеинурии с последующим расчетом математической модели с применением Excel-калькулятора (схема 3б). При значении P , равном или менее 0,53, возможна выжидательная тактика, при P более 0,53 рекомендуется применение активной тактики ведения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АФК – активные формы кислорода

ВНС – вегетативная нервная система

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЗРП – задержка роста плода

ЛЖ – левый желудочек

МВП – межворсинчатое пространство

МОК – минутный объем крови

ИМТ – индекс массы тела

ИН – индекс напряжения

ИЭ – индекс экспрессии

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ОР – относительный риск

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ – преэклампсия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РДС – респираторный дистресс-синдром

СМАД – суточное омниторирование артериального давления

СТБ – синцитиотрофобласт

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЦНС – центральная нервная система

ЦТБ – цитотрофобласт

ЭПО – эритропоэтин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакарова, А. К. Оптимизация прегравидарной подготовки и тактики ведения женщин с ожирением и высоким риском развития преэклампсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Абакарова Асли Кагировна. – М., 2016. – 24 с.
2. Абдуллаева, Н. К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии / Н. К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 18–21.
3. Айламазян, Э. К., Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М. : Медпресс-информ, 2008. – 272 с.
4. 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.
5. Акатьева, А. С. Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Акатьева Альбина Салаватовна. – М., 2015. – 26 с.
6. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицын // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33–39.
7. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 1088 с.
8. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови женщин при физиологическом и осложненном течении беременности / Е. О. Самоделкина [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 6. – С. 64–68.
9. Анализ причин материнской смертности: руководство для врачей / под ред. А. П. Милованова. – М., 2008. – 228 с.

10. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с внутричерепным кровоизлиянием различной этиологии / Р. Р. Арустамян [и др.] // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 30–33.
11. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н. В. Башмакова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 7–12.
12. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 11–15.
13. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии / М. М. Зиганшина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 24–31.
14. Ахтамьянов, Р. Р. Состояние окислительного стресса, системы антиоксидантной защиты и уровня эндогенной интоксикации у беременных с преэклампсией различной степени тяжести / Р. Р. Ахтамьянов, С. А. Леваков, Н. А. Габитова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 1317.
15. Барановская, Е. И. Преэклампсия в современных условиях / Е. И. Барановская // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 5–9.
16. Барсуков, А. В. Артериальная гипотензия (актуальные вопросы диагностики и профилактики и лечения) / А. В. Барсуков, И. А. Васильева, А. М. Каримова. — СПб. : ЭЛБИ, 2012. – 144 с.
17. Белоцкий, С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М. : Бином пресс, 2008. – 240 с.
18. Буштырева, И. О. Прогностические критерии преэклампсии / И. О. Буштырева, М. П. Курочка, О. В. Гайда // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 59–63.
19. Вавина, О. В. Клинико-патогенетические варианты тяжелой преэклампсии на основании структурно-функционального анализа митохондрий плаценты : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Вавина Ольга Владимировна. – М., 2017. – 26 с.

20. Вариабельность сердечного ритма на различных этапах гестационного процесса / С. Л. Дмитриева, С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, Г. Н. Ходырев. – Киров, 2013. – 124 с.
21. Вариабельность сердечного ритма у женщин на различных этапах репродуктивного процесса / Г. Н. Ходырев [и др.] // Вестник СПбГУ. Сер. 3. – 2013. – Вып. 2. – С. 70–86.
22. Великорецкая, О. А. Прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии у беременных с ранней эндотелиальной дисфункцией : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Великорецкая Ольга Александровна. – М., 2016. – 24 с.
23. Вереина, Н. К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.04, 14.01.01 / Вереина Наталья Константиновна. – Челябинск, 2012. – 46 с.
24. Верткин, А. Л. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 18. – С. 708–710.
25. Виноградова, Н. Г. Влияние различных тактик гипотензивной терапии на течение беременности и родов у женщин с хронической артериальной гипертензией / Н. Г. Виноградова, И. В. Фомин // Осложненная беременность и преждевременные роды : от вершин науки к повседневной практике : материалы Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса. – М., 2012. – С. 42–43.
26. Влияние неинвазивной респираторной терапии у беременных с ранней тяжелой преэклампсией на уровни маркеров преэклампсии и митохондриальных DAMPs / Т. В. Сковородина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 52–58.

27. Влияние растворимых продуктов ткани плаценты на экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками EA HU926 / О. И. Степанова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 589–596.
28. Воднева, Д. Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д. Н. Воднева, Р. Г. Шмаков, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 9–12.
29. Воднева, Д. Н. Клинико-патогенетические особенности, акушерская тактика и перинатальные исходы при гипертензивных расстройствах, ассоциированных с беременностью : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Воднева Дарья Николаевна. – М., 2018. – 26 с.
30. Волкова, Е. В. Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Волкова Елена Вячеславовна. – М., 2013. – 46 с.
31. Волошина, И. М. Взаимосвязь характера течения беременности и наличия в анамнезе соматической и стоматологической патологии / И. М. Волошина // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 43–47.
32. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : автореф. дис.... канд. мед. наук : 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 24 с.
33. Гамзаева, С. Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока / С. Э. Гамзаева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 14–18.
34. Гасанова, Д. Д. Дифференцировка и функциональная активность Т-хелперов при гипертензивных расстройствах у беременных : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гасанова Джанет Дямуровна. – Иваново, 2012. – 24 с.
35. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы) / С. Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – № 5. – С. 98–101.

36. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
37. Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития / Л. Н. Сивицкая, Н. Г. Даниленко, Е. И. Барановская, О. Г. Давыденко // Медицинская генетика. – 2014. – № 10. – С. 3–9.
38. Гиниатуллин, Р. У. Особенности экспрессии эритропоэтина на эритроцитах плода в зависимости от степени тяжести преэклампсии и перинатальных исходов / Р. У. Гиниатуллин, Е. Г. Сундюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26307>.
39. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : клинические рекомендации (протокол лечения) / под ред. Л. В. Адамян [и др.]. – М., 2016. – 72 с.
40. Глазко, В. И. Экология XXI века (словарь терминов): справочно-энциклопедическая литература / В.И. Глазко. – М. : КУРС, НИЦ ИНФРА-М., 2016. – 992 с.
41. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности / Е. А. Трифонова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
42. Демин, Г. С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии : автореф. дис... канд. биол. наук : 03.00.03 / Демин Григорий Сергеевич. – СПб., 2008. – 25 с.
43. Диагностика и лечение артериальной гипертензии : (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов, Д. В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
44. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (клинические рекомендации) / Ю. А. Карпов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 5–31.

45. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности : национальные рекомендации / Р. И. Стрюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3(155). – С. 91-134.
46. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т. Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 129–133.
47. Дифференциальная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / С. В. Кинжалова, Л. А. Пестряева, Р. А. Макаров, Н. С. Давыдова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 36–40.
48. Дифференциальная диагностика гипертензивных состояний во время беременности при помощи анализа пептидомного профиля мочи / К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 66–75.
49. Долгушина, В. Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сяндюкова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 12–19.
50. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 47–51.
51. 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.
52. Заварин, В. В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии / В. В. Заварин, М. Н. Калинин, О. В. Радьков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 36–38.
53. Значимость полиморфизма генов системы детоксикации при преэклампсии / Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 8–13.

54. Изменение вариабельности сердечного ритма накануне срочных родов и в послеродовом периоде / С. Л. Дмитриева, Г. Н. Ходырев, С. В. Хлыбова, В. И. Циркин // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 112–115.
55. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов / В. С. Попова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4(39). – С. 49–51.
56. Иммунные механизмы развития гестоза / Л. В. Посисеева [и др.]. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2008. – 240 с.
57. Истомина, Т. В. Применение нейросетевых технологий для анализа электрокардиосигнала / Т. В. Истомина, Б. А. Истомин // Нейрокомпьютеры. – 2010. – № 11. – С. 11–17.
58. Калачин, К. А. Неинвазивная респираторная поддержка в комплексе интенсивной терапии ранней преэклампсии / К. А. Калачин, А. В. Пырегов, Р. Г. Шмаков // Экстренная медицина. – 2018. – № 2. – С. 271–279.
59. Киндалова, Е. С. Сравнительная характеристика пандемического гриппа АН1N1 и гриппа типа В у беременных / Е. С. Киндалова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1(115). – С. 51–55.
60. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 25–31.
61. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии / Д. Н. Воднева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 35–40.
62. Клиническая фармакология в кардиологии / А. Г. Опарин, А. А. Опарин, Н. В. Лаврова, И. П. Кореновский; под ред. А. А. Опарина. – Харьков : Факт, 2013. – 80 с.
63. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

64. 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.
65. Клиническое значение предикторов преэклампсии, возможности прогнозирования / А. Е. Николаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 30–36.
66. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 114–120.
67. Кнышева, И. Г. Роль дефицита магния в патогенезе гестоза / И. Г. Кнышева, Э. М. Джобава, Ю. Э. Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 30–35.
68. Кодзасова, З. А. Основные принципы профилактики тромботических и геморрагических осложнений у беременных с тромбоцитопенией, обусловленной антифосфолипидным синдромом : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Кодзасова Залина Анатольевна. – М., 2006. – с.28.
69. Козлов, В. С. Оптимизация комплексной интенсивной терапии преэклампсии тяжёлой степени : автореф дис.... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.37 / Козлов Владимир Степанович. – Алматы, 2010. – 28 с.
70. Количественная оценка экспрессии микроРНК в плазме крови беременных с преэклампсией / К. Н. Прозоровская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 47–52.
71. Критерии артериальной гипертензии и начала гипотензивной терапии у беременных с позиции акушера / В. М. Гурьева, В. А. Петрухин, Н. Ф. Башакин, Ю. Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 59–63.
72. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – 2-е изд. – М. : ЛЕНАНД, 2016. – 496 с.

73. Кудряшова, А.В. Роль нейтрофилов в патогенезе преэклампсии / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, Е.А. Рокотьянская // Российский иммунологический журнал. – 2019.
74. Кулида, Л. В. Патоморфологические параметры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта плаценты при преэклампсии / Л. В. Кулида, А. И. Майсина, Л. П. Перетятко // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 185–186.
75. 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.
76. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушения // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 52–59.
77. Лечение артериальной гипертензии у беременных / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, И. Н. Винокурова, Л. С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 87–92.
78. Ломова, Н. А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н. А. Ломова, Н. В. Орджоникидзе, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23–27.
79. Лоскутова Т. А. Выбор тактики ведения беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией [Электронный ресурс] / Т. А. Лоскутова // Universum : Медицина и фармакология : электронный научный журнал. – 2013. – № 1(1). URL: Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/321>. (дата обращения: 23.03.2019).
80. Лоскутова, Т. А. Прогноз осложнений гестации у беременных с преэклампсией / Т. А. Лоскутова, К. В. Воронин, В. Н. Турчин // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 81–84.
81. Лукина, Н. С. Значение определения инфекционного и цитокинового статуса у женщин в прогнозе развития осложнений беременности и перинаталь-

- ной патологии : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.36 / Лукина Надежда Сергеевна. – Иваново, 2008. – 27 с.
82. Лямина, Н. П. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии. [Электронный ресурс] / Н. П. Лямина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – Режим доступа: www.science-education.ru/ru/article/view (дата обращения: 24.02.2017).
83. Майсина, А. И. Патоморфологические особенности плацент при преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии / А. И. Майсина, Е. В. Смирнова, Л. В. Кулида // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : XII областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области : межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Т. 1. – Иваново, 2016. – С. 10–11.
84. Макаров, О. В. Клинические аспекты преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
85. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.
86. Макаров, О. В. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 93–97.
87. Макаров, Р. А. Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами / Р. А. Макаров, С. В. Кинжалова, Н. С. Давыдова // Кардиология. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 19–23.
88. Маланина, Е. Н. Клиническая и этиопатогенетическая роль интраабдоминальной гипертензии и кардиоваскулярной дезадаптации в развитии преэклампсии [Электронный ресурс] / Е. Н. Маланина, Л. Ю. Давидян, Д. Т.

- Хаитова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8267> (дата обращения: 25.01.2019).
89. Мальцева, Л. И. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 120–125.
90. Масленникова, О. М. Характеристика эластических свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии, диагностика и коррекция их нарушений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Масленникова Ольга Михайловна. – Иваново, 2008. – 33 с.
91. Масленникова, О. М. Эластичность артерий : физиология, методы оценки и коррекции / О. М. Масленникова, под ред. О. А. Назаровой. – Иваново : ИвГМА, 2008. – 129 с.
92. 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.
93. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47.
94. Машина, М. А. Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции / М. А. Машина, Е. И. Шарапова, В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 22.
95. Медведев, Б. И. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюдюкова, С. Л. Сашенков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 4–8.
96. Медведев, Б. И. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюдюкова, С. Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 47–53.

97. Меркушева, Л. И. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии / Л. И. Меркушева, Н. Л. Козловская // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 12–17.
98. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями / В. А. Григин [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 4. – С. 21–26.
99. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В. М. Михайлов. — Иваново, 2002. — С. 26—35.
100. Михайлова, В.А. Фенотипические и функциональные характеристики лейкоцитов периферической крови и их микрочастиц при преэклампсии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03, 14.03.09 / Михайлова Валентина Анатольевна . – Санкт-Петербург, 2015. – 19 с.
101. Морфометрические параметры плаценты и пуповины при доношенной беременности / А. Л. Карпова, Н. Ю. Карпов, А. В. Мостовой, Н. Н. Кондакова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 38–41.
102. Муминова, К. Т. Возможности неинвазивных постгеномных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / К. Т. Муминова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 5–10.
103. Назарова, О. А. Поражение сосудов при артериальной гипертензии / О. А. Назарова, А. В. Назарова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 60–66.
104. Неотложные состояния в акушерстве : руководство для врачей / В. Н. Серов [и др.]. – М. : ГЕОТАР – Медиа, 2011. – 784 с.
105. Никитина, Н. А. Клинические и иммуноморфологические особенности преэклампсии в обосновании предиктивной, превентивной, персонифицированной системы ведения беременных : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Никитина Наталья Александровна. – М., 2017. – 48 с.
106. Новичкова, Е. А. Характеристика эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у женщин с артериальной гипертензией в период бере-

- менности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Новичкова Елена Александровна. – Иваново, 2009. – 22 с.
107. О возможностях использования некоторых аутоантител в диагностике преэклампсии / А. А. Мальсагова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 27–32.
108. Ожирение и репродуктивная система женщины : пособие для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2010. – 68 с.
109. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90–94.
110. Оптимизация тактики ведения беременных с преэклампсией / Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк, И. Н. Винокурова, Л. С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 63–68.
111. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / под ред. А. В. Поликарпова [и др.]. – М., 2018. – 170 с. (С. 73-85).
112. Особенности изменений про- и антиангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией / Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк, Л. С. Джохадзе, О. В. Макаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 9–13.
113. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И. С. Сидорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 4–10.
114. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын, В. Ф. Долгушина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 23–27.
115. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С.

- П. Сеницын // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 4–8.
116. 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. – № 12. – С. 15–19.
117. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия / И. С. Сидорова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 4–8.
118. Павлова, Т. В. Клиническое значение генетически опосредованного риска развития гестоза у первобеременных женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Павлова Татьяна Валерьевна. – Казань, 2012. – 24 с.
119. Панова, И. А. Иммуные механизмы развития гестоза у беременных женщин : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.00.36, 14.00.01 / Панова Ирина Александровна. – М., 2007. – 46 с.
120. Пат. 2408259 Российская Федерация, МПК А 61В 5/0295. Способ доклинической диагностики преэклампсии / Абрамова Р. М., Альпин А. Л.; заявитель и патентообладатель Абрамова Р. М., Альпин А. Л. – № 2008102775; заявл. 24.01.08; опубл. 10.01.11. Бюл. № 1.
121. Пат. 2477481 Российская Федерация, МПК G 01N 33/49. Способ выбора тактики ведения беременных с преэклампсией средней степени тяжести / Макаров О. В., Волкова Е. В., Джохадзе Л. С., Винокурова И. Н., Лысюк Е. Ю., Кибардин А. В.; заявитель и патентообладатель Закрытое акционерное общество «Протеинсинтез». – № 2011141357; заявл. 13.10.11; опубл. 10.03.13. Бюл. № 7.
122. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 35–40.

123. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии / И. С. Сидорова, А. П. Милованов, Н. А. Никитина, А. А. Рзаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 4–9.
124. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3–4(24). – С. 21–24.
125. Петунов, С. Г. Регуляторные механизмы транспорта лимфы / С. Г. Петунов, Р. С. Орлов, А. И. Кривченко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 4–14.
126. Плацентарное ложе и преэклампсия / З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 10–15.
127. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией / Л. И. Колесникова [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – № 2(96). – С. 32–35.
128. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии, у женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области / И. Н. Фетисова [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии. Сборник научных трудов. Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова. Иваново: Издательство МИК, 2015. – с.22–27.
129. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах / Ю. А. Волчек, О. Н. Шишко, О. С. Спиридонова, Т. В. Мохорт // Медицинские науки. – 2017. – № 9. – С. 4–9.
130. Полянская, О. В. Мониторинг нейровегетативных и ЭКГ-изменений у рожениц, его значение в прогнозировании течения, исходов родов : автореф. дис.... канд. мед. наук : 05.13.01 / Полянская Ольга Васильевна. – Воронеж, 2009. – 28 с.
131. Прасолов, А. В. Эластические свойства сосудистой стенки и вариабельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения / А. В. Пра-

- солов // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. – № 1. – С. 53–59.
132. Предикторы тяжелой преэклампсии в III триместре беременности по данным перiorбитальной доплерометрии / Н. В. Храмченко, С. М. Воеводин, Н. В. Зарецкая, Н. В. Андропова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 44–48.
133. Преэклампсия : руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
134. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 25–32.
135. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции / А. М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 74–84.
136. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа / А. М. Холин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 56–65.
137. Прозоровская, К. Н. Особенности профиля микроРНК при преэклампсии различной степени тяжести : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Прозоровская Ксения Николаевна. – М., 2018. – 24 с.
138. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией (обзор) / Л. В. Боровкова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6. – С. 60–64.
139. Радченко, А. Д. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии: за и против / А. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 91–117.
140. Радьков, О. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертензии у беременных : автореф.

- дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01, 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 48 с.
141. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. – Geneva : Всемирная организация здравоохранения, 2014. – 48 с.
142. Розанов, А. В. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии / А. В. Розанов, Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 88–90.
143. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64–70.
144. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии / Т. В. Сквородина, П. А. Вишнякова, Р. Г. Шмаков, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 5–9.
145. Роль митохондриальных молекул, ассоциированных с повреждением, в манифестации гипертензивных осложнений беременности / Т. В. Сквородина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 84–88.
146. Роль сонного апноэ в развитии преэклампсии / В. В. Романова, В. К. Горшинова, Р. Г. Шмаков, Е. М. Шифман // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 4–9.
147. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Ю. Иванец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 37–42.
148. Россиев, Д. А. Медицинская нейроинформатика. Глава 5. Отдел Медицинской нейроинформатики. [Электронный ресурс] / Д. А. Россиев. Режим доступа: <http://www.gotai.net/documents/doc-art-003-08.aspx>.

149. Рябоконтъ, Н. Р. Особенности жесткости сосудов при преэклампсии и после родов / Н. Р. Рябоконтъ, И. Е. Зазерская, О. О. Большакова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, № 5. – С. 49–55.
150. Сандерс, Дж., Кэндрот Э. Технология CUDA в примерах : введение в программирование графических процессоров: пер. с англ. А. А. Слинкина / Дж. Сандерс, Э. Кэндрот; науч. ред. А. В. Боресков. – М. : ДМК Пресс, 2011. – 232 с.
151. Сендюкова, Е. Г. Оценка эффективности анамнестической модели прогноза развития преэклампсии [Электронный ресурс] / Е. Г. Сендюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. Режим доступа: URL: <http://www.scienceeducation.ru/article/view?id=26298> (дата обращения: 10.04.2017).
152. Серов, В. Н. Преэклампсия / В. Н. Серов, В. В. Ветров, В. А. Воинов. – СПб. : Алина, 2011. – 312 с.
153. Серов, В. Н. Применение препаратов магния в акушерской практике / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник, М. А. Твердикова // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 352–355.
154. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : ООО «Мед. информ. агенство», 2010. – 536 с.
155. Сидорова, И. С. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 12–14.
156. Сидорова, И. С. Гестоз или преэклампсия? / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 67–73.
157. 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.

158. Сидорова, И. С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 4–9.
159. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72–78.
160. Сидорова, И. С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 55–61.
161. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112.
162. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А. М. Холин, Т. Ю. Иванец, З. С. Ходжаева, А. И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 42–48.
163. Слободина, А. В. Возможности прогнозирования тяжелой преэклампсии : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Слободина Анна Владимировна. – Омск, 2015. – 23 с.
164. Смирнова, Е. В. Клинико-иммунологические факторы формирования гипертензивных расстройств при беременности : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Смирнова Елена Владимировна. – Иваново, 2016. – 23 с.
165. Соломаха, А. А. Нейросетевая диагностика и прогнозирование риска осложнений в клинической медицине / А. А. Соломаха, В. И. Горбаченко, А. Н. Митрошен. – Пенза, 2010. – 166 с.
166. Сопряженность функционирующих систем в патогенезе артериальной гипертензии / И. В. Логачева, И. В. Брук, Е. А. Гуничева, С. Б. Пономарев // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 3. – С. 325–332.

167. Состояние вегетативной нервной системы у женщин со слабостью родовой деятельности / С. Л. Дмитриева, С. В. Хлыбова, Г. Н. Ходырев, В. И. Циркин // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 76–79.
168. Сосудистые изменения у беременных на фоне артериальной гипертензии и возможности их коррекции / Н. А. Кравченко, Л. Е. Мурашко, А. В. Мурашко, Л. З. Файзуллин // Врач. – 2010. – № 5. – С. 84–88.
169. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Н. А. Чухарева, Н. В. Шарашкина // Фарматека. – 2012. – Т. 4, № 237. – С. 20–26.
170. Стрижаков, А. Н. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией / А. Н. Стрижаков, И. В. Добровольская, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 56–66.
171. Стрюк, Р. И. Артериальная гипертензия при беременности : диагностика, особенности лечения, прогноз / Р. И. Стрюк // Лечебное дело. – 2014. – № 3. – С. 4–11.
172. Сюдюкова, Е. Г. Преэклампсия: особенности патогенеза, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование, профилактика : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.01 / Сюдюкова Елена Геннадьевна. – Челябинск, 2017. – 44 с.
173. Туманова, У. Н. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) [Электронный ресурс] / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8–1. – С. 78–82. Режим доступа: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=11764> (дата обращения: 19.03.2019).
174. Туманян, С. С. Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек у женщин с алиментарным ожирением : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Туманян Сергей Сергеевич. – Волгоград, 2017. – 23 с.

175. Фармакотерапия артериальной гипертензии беременных. [Электронный ресурс] / Р. Т. Рахманова [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – № 1. – С. 89–94. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/105/24892/> (дата обращения: 07.03.2019).
176. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии / И.А. Панова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8; № 3 (17). – С. 360–364.
177. Хлестова, Г. В. Регуляция водно-электролитного гомеостаза при преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 5–9.
178. Хлестова, Г. В. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Хлестова Галина Владимировна. – М., 2018. – 34 с.
179. Хлипунова, Д.А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Хлипунова Дарья Александровна. – Иваново, 2015. – 23 с.
180. Хлыбова, С. В. Симпатическая активность (по данным кардиоинтервалографии) у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности / С. В. Хлыбова, В. И. Циркин // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 1. – С. 7–11.
181. Ховхаева, П. А. Современные технологии в диагностике и прогнозировании преэклампсии : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ховхаева Петимат Ахмедовна. – М., 2018. – 25 с.
182. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.

183. Холин, А. М. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре / А. М. Холин, З. С. Ходжаева, А. И. Гус // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 5. – С. 12–19.
184. Холин, А. М. Трехмерная энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре / А. М. Холин, З. С. Ходжаева, А. И. Гус // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 2. – С. 36–43.
185. Храмченко, Н. В. Изменение церебральной гемодинамики при различных формах артериальной гипертензии в третьем триместре беременности / Н. В. Храмченко, С. М. Воеводин, Н. В. Андропова // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 4. – С. 81–86.
186. Хромылев, А. В. Метаболический синдром и беременность / А. В. Хромылев // *Ожирение и метаболизм*. – 2014. – № 2. – С. 3–7.
187. 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.
188. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови беременных и формирование у них клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии / Л. С. Логутова, О. В. Радьков, М. Н. Калинин, В. В. Заварин // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 18–21.
189. Цхай, В. Б. 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.
190. Чичерина, Е. Н. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у беременных с хронической артериальной гипертензией при наличии и в отсутствие ожирения / Е. Н. Чичерина,

- А. В. Падыганова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 48–52.
191. Чулков, В. С. Прогнозирование и профилактика осложнений при различных формах артериальной гипертензии у беременных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Чулков Василий Сергеевич. – Екатеринбург, 2016. – 23 с.
192. Шахбазова, Н. А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н. А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 20–26.
193. Шахбазова, Н. А. Прогностическая значимость различных маркеров гипертензии при беременности / Н. А. Шахбазова, Д. Ф. Курбанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 27–33.
194. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2011. – 896 с.
195. Эффективность гипотензивной терапии у беременных / В. М. Гурьева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2(6). – С. 77–82.
196. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
197. Ясинский, И. Ф. О применении параллельных вычислений и нейросетевых технологий в медицине / И. Ф. Ясинский, Н. В. Харламова, Т. В. Чаша // Актуальные вопросы научных исследований : сб. науч. тр. по матер. IX Международной научно-практической конференции. – Иваново, 2017. – С. 23–24.
198. A novel role for type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes to limit target organ damage in hypertension / J. D. Zhang [et al.] // Circ Res. – 2012. – Vol. 110, № 12. – P. 1604–1617.
199. A Tool for Classifying Individuals with Chronic Back Pain: Using Multivariate Pattern Analysis with Functional Magnetic Resonance Imaging Data / D. Callan [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 1–12.

200. 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.
201. Abalos, E. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D. W. Steyn // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – № 2. – CD002252.
202. Aggregated transthyretin is specifically packaged into placental nano-vesicles in preeclampsia / M. Tong [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 6694.
203. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks gestation: a randomized controlled trial / H. J. Odendaal [et al.] // *Obstetrics and Gynecology.* – 1990. – Vol. 76. – P. 1070–1075.
204. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial / B. M. Sibai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 171. – P. 818–822.
205. AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis / S. Ni [et al.] // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 379–386.
206. Aksornphusitaphong, A. Risk factors of early and late onset preeclampsia / A. Aksornphusitaphong, V. Phupong // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 627–631.
207. Alladin, A. A. Preeclampsia: systemic endothelial damage leading to increased activation of the blood coagulation cascade / A. A. Alladin, M. Harrison // *J. Biotech. Res.* – 2012. – № 4. – P. 26–43.
208. Altered placental glutathione peroxidase mRNA expression in preeclampsia according to the presence or absence of labor / L. Roland-Zejly, V. Moisan, I. St-Pierre, J. F. Bilodeau // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 161–167.
209. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension / X. L. Li [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2016. – Vol. 6. – P. 47–52.

210. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension / S. R. Mirhafez [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 614–623.
211. An untargeted approach for the analysis of the urine peptidome of women with preeclampsia / A. S. Kononikhin [et al.] // *J. Proteomics.* – 2016. – Vol. 149. – P. 38–43.
212. Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia / R. M. Coral-Vázquez [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46, № 7–8. – P. 627–632.
213. Angiogenic properties of the chemokine RANTES/CCL5 / N. Suffee [et al.] // *Biochemical Society Transactions.* – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1649–1653.
214. Angiotensin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes / F. J. Schneuer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, № 4. – 345.e1-345.e9.
215. Angiotensin II induces inflammatory response partly via toll-like receptor 4-dependent signaling pathway in vascular smooth muscle cells / Y. Ji, J. Liu, Z. Wang, N. Liu // *Cell Physiol Biochem.* – 2009. – Vol. 23. – P. 265–276.
216. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon-gamma-driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells / S. Kossmann [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1313–1319.
217. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis / R. Lin [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 76, № 5. – P. 377–386.
218. Annexin-A5 organized in 2D-network at the plasmalemma eases human trophoblast fusion / Severine A. Degrelle [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42173.
219. Antibodies in the Pathogenesis of Hypertension / C. T. Chan [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014 – Vol. 2014. – P. 504045.

220. Aortic stiffness in normal and hypertensive pregnancy / B. Avni [et al.] // *Blood Press.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 11–15.
221. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, p53, caspase-3, and Fas, Fas ligand in placentas complicated by preeclampsia / I. Mendilcioglu [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 38–42.
222. Apostolakis, S. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway / S. Apostolakis, D. Spandidos // *Acta Pharmacol Sin.* – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 1251–1256.
223. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 613–622.
224. Assessment of placental oxidative stress in pre-eclampsia / B. Das [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 39–42.
225. Association between the CCR5 Δ 32 polymorphism and preeclampsia / B. P. Telini, T. D. Veit, P. Vianna, J.A. Bogo Chies // *BMC Proceedings.* – 2014. – Vol. 8, Suppl. 4. – P. 70.
226. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women / M. Aung, T. Konoshita, J. Moodley, P. Gathiram // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – № 215. – P. 180–187.
227. Association of monocyte chemotactic protein-1 and CC chemokine receptor 2 gene variants with preeclampsia / B. Agachan [et al.] // *Interferon Cytokine Res.* – 2010. – Vol. 30, № 9. – P. 673–676.
228. Association of the CC chemokine receptor 5 (CCR5) polymorphisms with preeclampsia in Turkish women / F. Gurdol, L. M. Yurdum, B. Cakmakoglu, U. Ozturk // *Archives of Gynecology.* – 2012. – Vol. 286, № 1. – P. 51–54.
229. Banno, A. Integrin activation / A. Banno, M. H. Ginsberg // *Biochemical Society Transactions.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 229–234.
230. Biochemical markers to predict preeclampsia / U. D. Anderson [et al.] // *Placenta.* – 2012. – Vol. 26, 33(Suppl. A). – S 42-47.

231. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women / L. T. Petla, R. Chikkala, K. S. Ratnakar, V. Kodati // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138. – P. 60–67.
232. Blockade of CCR2 reduces macrophage influx and development of chronic renal damage in murine renovascular hypertension / S. Kashyap [et al.] // *Am. J. Physiol Renal Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 5. – F372–384.
233. Blood pressure and heart rate variability complexity analysis in pregnant women with hypertension / E. Tejera [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 91–106.
234. Blood pressure and TNF- α act synergistically to increase leucocyte CD11b adhesion molecule expression in the BELFAST study: implications for better blood pressure control in ageing. / I. M. Rea, S. E. McNerlan, D. H. Alexander, M. E. Armstrong // *Age.* – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 197–205.
235. Boriboonhirunsarn, D. Incidence of superimposed preeclampsia among pregnant Asian women with chronic hypertension / D. Boriboonhirunsarn, A. Pradyachai-pimol, B. Viriyapak // *Hypertens Pregnancy.* – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 226–231.
236. Burger, D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells / D. Burger, R. M. Touyz // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 85–99.
237. Burton, G. J. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset preeclampsia / G. J. Burton, H. W. Yung // *Pregnancy Hypertens.* – 2011. – Vol. 1. – P. 72–78.
238. Burwick, R. M. Eculizumab fails to inhibit generation of C5a in vivo / R. M. Burwick, N. R. Burwick, B. B. Feinberg // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, № 23. – P. 3502–3503.
239. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia; a case control study / M. W. C Jansen [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* – 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 211–218.

240. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia / C. S. Evans [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 57–62.
241. CD14⁺⁺ CD16⁺ HLA-DR⁺ monocytes in peripheral blood are quantitatively correlated with the severity of pre-eclampsia / M. X. Tang [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74. – P. 116–122.
242. CD4⁺ T-helper cells stimulated in response to placental ischemia mediate hypertension during pregnancy / K. Wallace [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 949–955.
243. CD49b defines functionally mature Treg cells that survey skin and vascular tissues / X. Fan. [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 5, № 215(11). – P. 2796–2814.
244. C/EBP transcription factors regulate NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells / S. A. Manea, A. Todirita, M. Raicu, A. Manea // *J. Cell. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 1467–1477.
245. CCR2 expression in neutrophils plays a critical role in their migration into the joints in rheumatoid arthritis / J. Talbot [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 1751–1759.
246. CCR5 deficiency does not reduce hypertensive end-organ damage in mice / C. Krebs [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 479–486.
247. CCR5 Signaling Suppresses Inflammation and Reduces Adverse Remodeling of the Infarcted Heart, Mediating Recruitment of Regulatory T Cells / M. Dobaczewski [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176, № 5. – P. 2177–2187.
248. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin / D. S. Tannetta [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 2. – P. 8.
249. Christiane, Y. Involvement of matrix metalloproteinases in obstetrics: from implantation to delivery / Y. Christiane, V. Emonard, H. Emonard // *Rev Med Liege*. – 2014. – № 69 (1). – P. 46-50.

250. Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities / C. M. Huang [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – № 29. – P. 454–459.
251. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy / T. R. Van Veen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 4. – P. 513.
252. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – g2301.
253. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age / D. Nzelu, D. Dumitrascu-Biris, K. H. Nicolaides, N. A. Kametas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 3. – P. 337–344.
254. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / Szarka A. [et al.] // *BMC Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 59.
255. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia / E. Zulfikaroglu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 37, № 9. – P. 1198–2002.
256. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia / Z. S. Khodzhaeva [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, № 18. – P. 2980–2986.
257. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy / F. J. Park [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 53, № 6. – P. 532–539.
258. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / Pia M. Villa [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 3. – e0174399.
259. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells / N. Gagliani [et al.] // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1217.
260. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC / E. Jantus-Lewintre [et al.] // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 326–331.

261. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review / Y. Giguere [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 361–375.
262. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia / R. Madazli [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 290, № 1. – P. 53–57.
263. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 8–15.
264. Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran / Z. Rahimi, A. Vaisi-Raygani, Z. Rahimi, A. Parsian // *Nephrology (Carlton)*. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 175–181.
265. Contribution of fetal ANXA5 gene promoter polymorphisms to the onset of preeclampsia / S. Ota [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 1202–1210.
266. Contribution of regulatory T cells to immune tolerance and association of microRNA-210 and Foxp3 in preeclampsia / J. Chen [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 1150–1158.
267. Cornelius, D. C. 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, № 12. – P. 1914–1921.
268. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, and preeclampsia / C. Bamberg [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 812–817.
269. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth / M. R. Peltier [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 111–116.

270. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M. D. Turner [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. – 2014. – Issue 11. – P. 2563–2582.
271. Danisik, H. Micromolar Zinc in Annexin A5 Anticoagulation as a Potential Remedy for RPRGL3-Associated Recurrent Pregnancy Loss / H. Danisik, N. Bogdanova, A. Markoff // *Send to Reprod Sci*. – 2018. – Jan Vol. 1. – P. 1933719118773497.
272. David, A. Calcium-to-Creatinine Ratio in a Spot Sample of Urine, for Early Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Prospective Study. / A. David, P. Padmaja // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2016. – Vol. 66, Suppl 1. – P. 94–97.
273. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis / A. S. Laganà [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2017 – Vol. 295, № 4. – P. 867-872.
274. De la Sierra, A. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension / A. De la Sierra, M. Larrousse // *J Hum. Hypertens*. – 2010. – Vol. 24. – P. 373–379.
275. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption / J. K. Ranta [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2011. – Vol. 157, № 1. – P. 48–52.
276. Dekker, G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P. Y. Robillard, C. Roberts // *J Reprod. Immunol*. – 2011. – Vol. 89, № 2. – P. 126–132.
277. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy / I. G. Fabry [et al.] // *Acta Clin. Belg*. – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 229-236.
278. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee [et al.] // *Pregnancy Hypertens*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 105–145.

279. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy / H. D. Mistry [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 401–408.
280. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies / X. Zhu [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 661.
281. Differential phenotypes of tissue-infiltrating T cells during angiotensin II-induced hypertension in mice / Z. Wei [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – e114895.
282. Discovery of the serum biomarker proteins in severe preeclampsia by proteomic analysis / J. Park [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 43, № 7. – P. 427–435.
283. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia / L. H. Tangerås [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2478–2485.
284. Distribution of brachial – ankle pulse wave velocity values and optimal cut – off in distinguishing subjects with clinical condition in Chinese Population / L. Wu [et al.] // *Int Angiol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 252 – 259.
285. Down-regulation of chemokine Ccl5 gene expression in the NTS of SHR may be pro-hypertensive / S. S. Gouraud [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, № 4. – P. 732–740.
286. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia / H. Mirzakhani [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 12. – P. 4702–4715.
287. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn / R. F. Hallstensen [et al.] // *Immunobiology.* – 2014. – Vol. 220, № 4. – P. 452–459.
288. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, № 11. – P. 1243–1262.

289. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in pre-eclampsia / V. C. Sandrim [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 506–510.
290. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine staining in placenta is associated with maternal serum uric acid levels and gestational age at diagnosis in pre-eclampsia / K. Fukushima [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 829–834.
291. Eiland, E. Preeclampsia / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *J. Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 586578.
292. Elevated amniotic fluid F₂-isoprostane: a potential predictive marker for preeclampsia / C. N. Wang [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50, № 9. – P. 1124–1130.
293. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early-onset preeclampsia / C. Qiao [et al.] // *PloS One.* – 2013. – Vol. 7, № 11. – e48937.
294. Elevated inflammatory markers in preeclamptic pregnancies, but no relation to systemic arterial stiffness / M. E. Estensen [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 325–329.
295. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress / L. C. Sinchez-Aranguren [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1–11.
296. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A. S. Kvehaugen [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 63–69.
297. English, F. A. Risk factors and effective management of preeclampsia / F. A. English, L. C. Kenny, F. P. McCarthy // *Integr Blood Press Control.* – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 7–12.
298. eNOS14 and EPHX1 polymorphisms affect maternal susceptibility to preeclampsia: analysis of five polymorphisms predisposing to cardiovascular disease in 279 Caucasian and 241 African women / T. Groten [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, № 3. – P. 581–593.

299. Epelman, S. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair / S. Epelman, P. P. Liu, D. L. Mann // *Nat Rev Immunol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 117–129.
300. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
301. Evaluation of institute of medicine guidelines for gestational weight gain in women with chronic hypertension / A. M. Siegel [et al.] // *AJP Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 145–150.
302. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia / D. Mi-hu, C. Razvan, A. Malutan, C. Mihaela // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 54, № 2. – P. 160–166.
303. Evers, K. S. Arginine vasopressin and copeptin in perinatology / K.S. Evers, S. Wellmann // *Front. Pediatr.* – 2016. – № 4. – P. 75.
304. Exosomal miR-142-3p is increased during cardiac allograft rejection and augments vascular permeability through down-regulation of endothelial RAB11FIP2 expression / I. Sukma Dewi [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2017. – Vol. 113. – P. 440–452.
305. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus / A. C. Stenqvist, O. Nagaeva, V. Baranov, L. Mincheva-Nilsson // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 5515–5523.
306. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / J. Marusic [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, № 7. – P. 680–685.
307. Expression of RANTES (CCL5) in maternal plasma, fetal plasma and placenta in pre-eclampsia and normotensive controls / M. R. Hentschke [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 263.

308. Extracellular vesicles and reproduction-promotion of successful pregnancy / D. Tannetta, R. Dragovic, Z. Alyahyaei, J. Southcombe // *Cell Mol. Immunol.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 548–563.
309. Faas, M. M. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats / M. M. Faas, P. de Vos // *Send to J Reprod Immunol.* –2017. – Vol. 119. – P. 91–97.
310. Farina, A. Biophysical markers for abnormal placentation: first and/or second trimester / A. Farina // *Prenat. Diagn.* – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 628–634.
311. Fetal-maternal communication via extracellular vesicles e Implications for complications of pregnancies / S. Adam [et al.] // *Placenta.* – 2016. – Vol. XXX. – P. 1–6.
312. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes / Messerli M. [et al.] // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31. – P. 106–112.
313. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction / I. Cetin [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88, № 7. – P. 846–849.
314. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk / A. Khalil [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 671–679.
315. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia / S. Demers [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 32, № 10. – P. 920–926.
316. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia / A. O. Odibo [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 598–602.
317. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 500–507.

318. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, promote hypertensive interstitial fibrosis in the kidney / K. Shimizu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 747–752.
319. Frequency and consequences of ventricular hypertrophy in pregnant women with treated chronic hypertension / A. M. Ambia [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 4. – P. 467.
320. Gabriel, F. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor / F. Gabriel, A. Moreira, T. Henriques-Coelho // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* – 2014. – Vol. 33, № 07. – P. 439–449.
321. Gebb, J. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / J. Gebb, P. Dar // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 355–366.
322. Genetic and Pharmacologic Inhibition of the Chemokine Receptor CXCR2 Prevents Experimental Hypertension and Vascular Dysfunction / L. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, № 18. – P. 1353-1368.
323. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review / E. Abalos [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 1–7.
324. Goulopoulou, S. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia / S. Goulopoulou, S. T. Davidge // *Trends Mol Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 88–97.
325. Goulopoulou, S. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within / S. Goulopoulou, C. G. McCarthy, R. C. Webb // *Pharmacol Rev.* – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 142–167.
326. Griffith, J. W. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity / J. W. Griffith, C. L. Sokol, A. D. Luster // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 659–702.
327. Groome Up-regulation of miR-203 expression induces endothelial inflammatory response: potential role in preeclampsia / Y. Wang, Q. Dong, Y. Gu, J. Lynn // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 6. – P. 482–490.

328. Guidelines for the management of hypertension disorders of pregnancy 2008 / S. A. Lowe [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 242–246.
329. Ha, M. Regulation of microRNA biogenesis / M. Ha, V. N. Kim // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 509–524.
330. Harrison, D. G. Vascular Inflammatory Cells in Hypertension / D. G. Harrison, P. J. Marvar, J. M. Titze // *Front Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 128.
331. Heart Rate Variability and Cardiovascular Reflex Tests for Assessment of Autonomic Functions in Preeclampsia / M. Chaswal [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 8163824.
332. Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans / B. S. Holder [et al.] // *Biol. Reproduction.* – 2012. – Vol. 86, № 4. – P. 103.
333. Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension / K. Tihtonen [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2007. – Vol. 26. – P. 315 – 328.
334. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia / J. C. Peracoli [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 100. – P. 129–134.
335. Hill, J. A. Muscle fundamental biology and mechanisms of disease / J. A. Hill, E. N. Olson. – Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012. – P. 1329–1337.
336. Hiroshi, M. Clinical Assessment of Central Blood Pressure / M. Hiroshi // *Curr Hypertens Rev.* – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 80–90.
337. Hutcheon, J. A. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J. A. Hutcheon, S. Lisonkova, K. S. Joseph // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 391–403.
338. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122–1131.

339. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks / L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 34, № 5. – P. 497–502.
340. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Y. Robillard // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 123. – P. 12–16.
341. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia / A. V. Timofeeva [et al.] // *Placenta.* – 2018. – Vol. 61. – P. 61–71.
342. Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes / M. Pöyhönen-Alho [et al.] // *Diabet. Med.* – 2010. – Vol. 27, № 9. – P. 988–994.
343. Immune cell activation by trophoblast-derived microvesicles is mediated by syncytin 1 / B. S. Holder [et al.] // *Immunology.* – 2012. – Vol. 136. – P. 184–191.
344. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension / U. Wenzel [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 677–686.
345. Immune mechanisms in hypertension / C. De Ciuceis [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 227–234.
346. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt sensitive hypertension / H. Pons [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2013. – Vol. 304. – F289–F299.
347. Immunomodulatory molecules are released from the first trimester and term placenta via exosomes / S. K. Kshirsagar [et al.] // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 982–990.
348. Increased circulating levels of the antiangiogenic factor endostatin in early-onset but not late-onset preeclampsia / A. K. Wikström, A. Larsson, H. Akerud, M. Olovsson // *Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 16, № 10. – P. 995–1000.
349. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia / T. Cotechini [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211. – P. 165–179.

350. Inflammation, immunity, and hypertension / D.G. Harrison [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 132–140.
351. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage / W. G. McMaster, A. Kirabo, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 1022–1033.
352. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases / I. Mozos [et al.] // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1058.
353. Inflammatory markers in preeclamptic patients / M. Can [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2011. – Vol. 49, № 9. – P. 1469–1472.
354. Infliximab, a TNF-alpha inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients / S. Yoshida [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 165–169.
355. Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of preeclamptic Mexican women / M. A. Moreno-Eutimio [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 413249.
356. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia / Y. Wang [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2015. – Vol. 15, № 309 (12). – P. 1009–1017.
357. Inflammation in hypertension: current therapeutic approaches / E. Androulakis [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2011. – Vol. 17, № 37. – P. 4121–4131.
358. Integrated proteomics pipeline yields novel biomarkers for predicting preeclampsia / J. E. Myers [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1281–1288.
359. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins alpha5 and beta1 / M. Jovanovic, I. Stefanoska, L. Radojicic, L. Vicovac // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 139. – P. 789–798.
360. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIX. Update on the Extended Family of Chemokine Receptors and Introducing a New Nomenclature

- ture for Atypical Chemokine Receptors / F. Bachelierie [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 1–79.
361. Interpregnancy change in smoking habits and risk of preeclampsia: a population-based study / U. C. Perni [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 372–378.
362. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation / D. Churchill [et al.] // *Send to Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 5, № 10. – CD003106.
363. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez [et al.] // *J. Leukocyte Biol.* – 2010. – Vol. 80. – P. 1–9.
364. Itoh, H. Obesity and risk of preeclampsia / H. Itoh, N. Kanayama // *Med. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 1024.
365. Johnson, A. C. The cerebral circulation during pregnancy: adapting to preserve normalcy / A. C. Johnson, M. J. Cipolla // *Physiology (Bethesda)*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 139–147.
366. Jones, B. A. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases / B. A. Jones, M. Beamer, S. Ahmed // *Mol Interv.* – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 263–270.
367. Karahasanovic, A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia / A. Karahasanovic, S. Sørensen, L. Nilas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – № 1. – P. 1–5.
368. Karumanchi, S. A. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? / S. A. Karumanchi // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 1100–1101.
369. Khalil, A. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy / A. Khalil, E. Jauniaux, K. Harrington // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 646–654.
370. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review / G. B. Piccoli [et al.] // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120, № 4. – P. 412–427.

371. Kim, H. Y. Effect of CCL5 on dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats / H. Y. Kim, J. H. Kim, H. S. Kim // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 227–233.
372. Kim, H. Y. IL-10 up-regulates CCL5 expression in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats / H. Y. Kim, H. S. Kim // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 40–49.
373. Kim, H. Y. CCL5 upregulates IL-10 expression and partially mediates the anti-hypertensive effects of IL-10 in the vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats / H. Y. Kim, H. J. Cha, H. S. Kim // *Hypertens Res*. – 2015. – Vol. 38, № 10. – P. 666–674.
374. Kolattukudy, P. E. Inflammation, ER Stress, Autophagy and MCP-1/CCR2 Pathway / P. E. Kolattukudy, J. Niu // *Circ Res*. – 2012. – Vol. 6, № 110(1). – P. 174–189.
375. Lakhno, I. Autonomic imbalance captures maternal and fetal circulatory response to pre-eclampsia / I. Lakhno // *Clin Hypertens*. – 2017. – Vol. 23. – P. 5.
376. LaMarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. LaMarca // *Minerva Ginecol*. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 309–320.
377. Lang, F. Physiology and pathophysiology of eryptosis / F. Lang, E. Lang, M. Föller // *Transfus Med Hemother*. – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 308–314.
378. Laresgoiti – Servitje, E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia / E. Laresgoiti-Servitje // *J. Leukoc. Biol*. – 2013. – Vol. 94, № 2. – P. 247–257.
379. Laubli, H. Selectin-mediated activation of endothelial cells induces expression of CCL5 and promotes metastasis through recruitment of monocytes / H. Laubli, K. S. Spanaus, L. Borsig // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 20. – P. 4583–4591.
380. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy / L. A. Magee [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 5. – P. 407–417.

381. Lisonkova, S. Left Truncation Bias as a Potential Explanation for the Protective Effect of Smoking on Preeclampsia / S. Lisonkova, K. S. Joseph // *Epidemiology*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 436–440.
382. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation / H. Peng [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 1444–1456.
383. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies / C. S. Kronborg [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 7. – P. 791–796.
384. Low, P. A. Autonomic Function Tests: some Clinical Applications / P. A. Low, V. A. Tomalia, K. Park // *Journal of Clinical Neurology*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 1.
385. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions / M. Osada-Oka [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40. – P. 353–360.
386. Macrophage Exosomes Induce Placental Inflammatory Cytokines: A Novel Mode of Maternal–Placental Messaging / B. Holder [et al.] // *Traffic*. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 168–178.
387. Management of arterial hypertension before 20 weeks gestation in pregnant women / F. Seguro, B. Duly Bouhanick, B. Chamontin, J. Amar // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45, № 7–8, Pt. 1. – P. 627–630.
388. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: a retrospective analysis of a national register / K. Broekhuijsen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2015. – Vol. 94, № 12. – P. 1337–1345.
389. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia / C. Kaihura [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 2. – P. 759–764.
390. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia / S. Sohlberg, O. Stephansson, S. Cnattingius, A. K. Wikstrom // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 120–125.

391. Maternal Heart Rate Variability during the First Stage of Labor / S. M. Musa [et al.] // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 774.
392. Maternal lipid profile six years after a gestational hypertensive disorder / L. Benschop [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 428–436.
393. Maternal morbidity associated with earlyonset and lateonset preeclampsia / S. Lisonkova [et al.] // *Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 771–781.
394. Maternal plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy / R. Akolekar [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 934–938.
395. Maternal carriers of the ANXA5 M2 haplotype are exposed to a greater risk for placenta-mediated pregnancy complications / F. Aranda [et al.] // *Send to J Assist Reprod Genet.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 921–928.
396. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks gestation in pre-eclampsia / J. M. Foidart [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 680–687.
397. Maternal serum cytokines at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia / B. Mosimann [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 823–830.
398. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women / N. Vitoratos [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 908649.
399. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension / J. Ab Hamid [et al.] // *Singapore Med J.* – 2012. – Vol. 53, №10. – P. 681–683.
400. Maynard, S. E. Angiogenic factors and preeclampsia / S. E. Maynard, S. A. Karumanchi // *Semin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 33–46.
401. MBL Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia / C. Agostinis [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 484321.

402. McCarthy, C. M. Immunostimulatory role of mitochondrial DAMPs: alarming for pre-eclampsia? / C. M. McCarthy, L. C. Kenny // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 5. – P. 341–347.
403. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells / N. F. Jufri, A. Mohamedali, A. Avolio, M. S. Baker // *Vasc. Cell.* – 2015. – Vol. 7. – P. 8.
404. Metabolic modulation of cytokine-induced brain endothelial adhesion molecule expression / G. V. Chaitanya [et al.] // *Microcirculation.* – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 155–165.
405. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, A1298C polymorphisms and pre-eclampsia risk: a meta-analysis / X. Li [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 8. – P. 5435–5448.
406. Mian, M. O. Innate immunity in hypertension / M. O. Mian, P. Paradis, E. L. Schiffrin // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 413.
407. 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, № 5. – P. 440–457.
408. Mitochondrial respiratory supercomplex association limits production of reactive oxygen species from complex I / E. Maranzana [et al.] // *Antioxidants & redox signaling.* – 2013. – № 13(19). – P. 1469–1480.
409. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia / P. A. Vishnyakova [et al.] // *Scientific reports.* – 2016. – Vol. 6, № 32410. – P. 2045–2322.
410. Monisha, B. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus / B. Monisha, P. Vats // *Indian J. of Human Genetics.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 10–19.
411. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation via SAPK/JNK and ERK1/2 / H. L. Yao [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 366. – P. 355–362.

412. Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF-kappaB in endothelial cells / N. Tang [et al.] // *FASEB J.* – 2016. – Vol. 30. – P. 3097–3106.
413. Musa, S. M. Heart Rate Variability and Autonomic Modulations in Preeclampsia / S. M. Musa, I. Adam, M. F. Lutfi // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0152704.
414. Nakayama, T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective / T. Nakayama, T. Yamamoto // *Endocrine J.* – 2009. – Vol. 56, № 8. – P. 921–934.
415. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview / V. Delgado-Rizo [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 81.
416. Neutrophils, but not Lymphocytes or Monocytes, Infiltrate Maternal Systemic Vasculature in Women with Preeclampsia / A. Kristen, M. S. Cadden, W. Scott, Ph. D. Walsh // *Hypertens. Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 396–405.
417. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia / S. Verlohren [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 346–352.
418. Nitrate Stress Participates in Endothelial Progenitor Cell Injury in Hyperhomocysteinemia / Y. Dong [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 7. – e0158672.
419. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia / J. Hodzic [et al.] // *Med. Glas. (Zenica).* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 211–217.
420. Norms and reference values for pulse wave velocity: one size does not fit all / M. Elias [et al.] // *Journal of Bioscience and Medicine.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 4.
421. Nosalski, R. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease / R. Nosalski, T. J. Guzik // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, № 20. – P. 3496–3513.
422. Nur-Mammadova, G. Study of influence of bisoprolol, nebivolol and carvedilol on the heart rate variability in men with arterial hypertension / G. Nur-

- Mammadova, I. Mustafayev // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Supple 33. – e195.
423. O'Brien, M. Endothelial Dysfunction in Severe Preeclampsia is Mediated by Soluble Factors, Rather than Extracellular Vesicles / M. O'Brien, D. Baczyk, J. C. Kingdom // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 5887.
424. OPA1 (dys) functions / T. Landes [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 593–598.
425. OPA1 links human mitochondrial genome maintenance to mtDNA replication and distribution / G. Elachouri [et al.] // *Genome Res.* – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 12–20.
426. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review / T. Firoz [et al.] // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121, № 10. – P. 1210–1218.
427. Ortmann, W. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation / W. Ortmann, E. Kolaczowska // *Cell Tissue Res.* – 2018. – Vol. 371, № 3. – P. 473–488.
428. Osellame, L. D. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function / L. D. Osellame, T. S. Blacker, M. R. Duchon // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 711–723.
429. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Kindler syndrome / E. Zapatero-Solana [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2014. – № 9. – P. 321–331.
430. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function / D. Mannaerts [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 9. – e0202919.
431. Palomino, D. C. T. Chemokines and immunity / D. C. T. Palomino, L. C. Marti // *Einstein (São Paulo)*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 469–473.
432. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? / M. G. Tuuli [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 6. – P. 508–515.

433. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy / R. Lampe [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 107. – P. 26–30.
434. Pivotal role of the CCL5/CCR5 interaction for recruitment of endothelial progenitor cells in mouse wound healing / Y. Ishida [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 2. – P. 711–721.
435. Placental apoptosis in health and disease / A. N. Sharp, A. E. P. Heazell, I. P. Crocker, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64. – P. 159–169.
436. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor / R. Vega-Sanchez [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 100–110.
437. Placental fractalkine is up-regulated in severe early onset preeclampsia / M. Sitewetz [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185, № 5. – P. 1334–1343.
438. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in lateonset preeclampsia / G. Ogge [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 641–652.
439. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes / O. Odibo [et al.] // *J. Perinatol.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 186–191.
440. Plasma biomarkers for the identification of women at risk for early-onset preeclampsia / A. Kolialexi [et al.] // *Expert Rev. Proteomics.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 269–276.
441. Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon- γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight / D. Cemgil Arıkan, M. Aral, A. Coskun, A. J. Ozer // *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 1569–1573.
442. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men / H. D. Sesso [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2015. – Vol. 4, № 9. – e001802.
443. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study / T.-A. Hawkins [et al.] // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 484–492.

444. Polsani, S. Emerging new biomarkers of preeclampsia / S. Polsani, E. Phipps, B. Jim // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 271–279.
445. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and glutathione s-transferase genes in Turkish population and risk for preeclampsia / M. A. Atalay [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 466–469.
446. Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population / A. Sandoval-Carrillo [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 2160–2165.
447. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in preeclampsia: a candidate-gene association study / N. Zdoukopoulos [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2011. – Vol. 11. – P. 89.
448. Poon, L. C. Early prediction of preeclampsia / L. C. Poon, K. H. Nicolaides // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 297–397.
449. Possomato-Vieira, J. S. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia / J. S. Possomato-Vieira , Raouf A. K. // *Adv. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 361–431.
450. Postpartum Circulating Markers of Inflammation and the Systemic Acute-Phase Response After Early-Onset Preeclampsia / B. B. van Rijn [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 404-414.
451. Potential markers of preeclampsia—a review / S. Grill [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2009. – № 7. – P. 70.
452. Powe, C. E. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / C. E. Powe, R. J. Levine, S. A. Karumanchi // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1–27.
453. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 15. – P. 1865–1871.
454. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 66–74.

455. Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients / S. Husse [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2014. – Vol. 218, № 1. – P. 34–41.
456. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374, № 1. – P. 13–22.
457. Preeclampsia / Ben W. J. Mol [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 999–1011.
458. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk groupspecific abnormalities in serum biomarkers / T. D. Metz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 5, № 211. – P. 512.
459. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management / J. Uzan [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 467–474.
460. Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats / B. N. Melgert [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – e45229.
461. Prescription of antihypertensive medications during pregnancy in the UK / L. Cea Soriano, B. T. Bateman, L. A. García Rodríguez, S. Hernández-Díaz // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2014. – Vol. 23, № 10. – P. 1051–1058.
462. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes / A. Omar [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 1631-1636.
463. Pulse wave analysis in normal pregnancy: a prospective longitudinal study / A. Khalil, E. Jauniaux, D. Cooper, K. Harrington // *PloS ONE.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – P. 134.
464. Pulse Wave Velocity as Marker of Preclinical Arterial Disease: Reference Levels in a Uruguayan Population Considering Wave Detection Algorithms, Path Lengths, Aging and Blood Pressure / I. Farro [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 169359.
465. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese / L. Joly [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 421–426.

466. Rahimi, Z. AT2R-1332 G:A polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A:C, ACE I/D and MMP-9-1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia / Z. Rahimi, A. Aghaei, A. Vaisi-Raygani // *Gene*. – 2014. – Vol. 15, № 538(1). – P. 176–181.
467. Ramma, W. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? / W. Ramma, A. Ahmed // *Biochem. Soc. Trans.* – 2011. – Vol. 1, № 39(6). – P. 1619–1627.
468. Raz, E. Chemokine signaling in embryonic cell migration: a fisheye view / E. Raz, H. Mahabaleshwar // *Development*. – 2009. – Vol. 136, № 8. – P. 1223–1229.
469. Redman, C. W. Preeclampsia: a multi-stress disorder / C. W. Redman // *Rev. Med. Interne.* – 2011. – Vol. 32. – P. 41–44.
470. Reglero-Real, N. Endothelial membrane reorganization during leukocyte extravasation / N. Reglero-Real, B. Marcos-Ramiro, J. Millán // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012. – Vol. 69, № 18. – P. 3079–3099.
471. Relationship of circulating cell-free DNA levels to cell-free fetal DNA levels, clinical characteristics and laboratory parameters in preeclampsia / L. Lazar [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 120–126.
472. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. / B. Rodriguez-Iturbe [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2012. – Vol. 39. – P. 96–103.
473. Reparixin, an inhibitor of CXCR1 and CXCR2 receptor activation, attenuates blood pressure and hypertension-related mediators expression in spontaneously hypertensive rats / H. Y. Kim [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2011. – Vol. 34. – P. 120–127.
474. Reslan, O. M. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia / O. M. Reslan, R. A. Khalil // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 8. – P. 204–226.

475. Reversal of vascular macrophage accumulation and hypertension by a CCR2 antagonist in deoxycorticosterone / salt-treated mice / C. T. Chan [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 1207–1212.
476. Review Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review / H. Ahn, J. Park, A. Gilman-Sachs, J. Kwak-Kim // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 65, № 4. – P. 377–394.
477. Risk factors associated to preeclampsia / M. J. López-Carbajal, M. E. Manríquez-Moreno, D. Gálvez-Camargo, E. Ramírez-Jiménez // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2012. – Vol. 50, № 5. – P. 471–476.
478. Rivera-Nieves, J. Leukocyte Adhesion Molecules in Animal Models of Inflammatory Bowel Disease / J. Rivera-Nieves, G. Gorfú, K. Ley // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 12. – P. 1715–1735.
479. Robb, A. O. The influence of the menstrual cycle, normal pregnancy and preeclampsia on platelet activation / A. O. Robb, M. Nicholas // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 372–378.
480. Roberts, J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease / J. M. Roberts // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38. – P. 139–145.
481. 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.
482. Role of C825T polymorphism of GNbeta3 gene in preeclampsia / X. Tang [et al.] // *Hypertens. Pregnancy*. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 93–101.
483. Role of CX3C-chemokine CX3C-L/fractalkine expression in a model of slowly progressive renal failure / M. J. Koziolok [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 684–698.
484. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension / T. P. Mikołajczyk [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2016. – Vol. 30, № 5). – P. 1987-1999.

485. Roles of Exosomes Derived From Immune Cells in Cardiovascular Diseases / Wu. Runda, G. Wei, Y. Kang, Ge. Junbo // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 648.
486. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia / A. Singh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 3. – P. 244–251.
487. Role of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and hypertension-induced end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease / G. Ramanathan, R. Elumalai, S. Periyasamy, B. Lakkakula // *Iran J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 265–277.
488. Role of the Adaptive Immune System in Hypertension / D. G. Harrison, A. Vinh, H. Lob, M. S. Madhur // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 203–207.
489. Rudemiller, N. P. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage / N. P. Rudemiller, S. D. Crowley // *Pharmacol. Res.* - 2017. – Vol. 119. – P. 404–411.
490. Sargent, I. Microvesicles and pre-eclampsia / I. Sargent // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 58.
491. Satarug, S. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes / S. Satarug, S. H. Garrett, M. A. Sens, D. A. Sens // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 2. – P. 182–190.
492. Scallan, J. Capillary fluid exchange: regulation, functions and pathology / J. Scallan, V. H. Haxley, R. J. Korthuis. – San Rafael (CF) : Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 86 p.
493. Scarpulla, R. C. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis / R. C. Scarpulla, R. B. Vega, D. P. Kelly // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – Vol. 23, № 9. – P. 459–466.
494. SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy

- study / J. E. Myers [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 120, № 10. – P. 1215–1223.
495. Search for an association between V249I and T280M CX3CR1 genetic polymorphisms, endothelial injury and preeclampsia: the ECLAXIR study / A. Stepanian [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – e6192.
496. Serum cytokine profile in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia / A. Molvarec, A. Szarka, L. Lazar, J. Jr. Rigo // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 77.
497. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state / M. B. Pinheiro [et al.] // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 165–173.
498. Shenoy, V. Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways / V. Shenoy, K. Kanasaki, R. Kalluri // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 529–536.
499. Siddiqui, A. H. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity / A. H. Siddiqui, R. A. Irani, S. C. Blackwell // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 386–393.
500. Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of pre-eclamptic patients *Hypertens* / W. Chen [et al.] // *Pregnancy.* – 2015. – № 34. – P. 486–494.
501. Single administration of ultra-low-dose lipopolysaccharide in rat early pregnancy induces TLR4 activation in the placenta contributing to preeclampsia / P. Xue [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0124001.
502. Smartphone-based diagnostic for preeclampsia: an mHealth solution for administering the Congo Red Dot (CRD) test in settings with limited resources / S. M. Jonas [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 166–173.
503. 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.

504. Systematic Review of Micro-RNA Expression in Pre-Eclampsia Identifies a Number of Common Pathways Associated with the Disease / A. M. Sheikh, H. Y. Small, G. Currie, C. Delles // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – e0160808.
505. Suppression of Mitochondrial Electron Transport Chain Function in the Hypoxic Human Placenta: A Role for miRNA-210 and Protein Synthesis Inhibition / F. Colleoni [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 1, № 8(1). –e55194.
506. Tantrakul, V. Continuous positive airway pressure as a potential treatment for preeclampsia / Tantrakul, J. H. Kim, C. Guilleminault // Open Sleep J. – 2013. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 37–43.
507. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training / A. B. Gevaert, K. Lemmens, C.J. Vrints, E. M. Van Craenenbroeck // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4865756.
508. Tellides, G. Inflammatory and Immune Responses in the Arterial Media / G. Tellides, J. S. Pober // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116. – P. 312-322.
509. The Ala-9Val (Mn-SOD) and Arg213Gly (EC-SOD) polymorphisms in the pathogenesis of preeclampsia in Romanian women: association with the severity and outcome of preeclampsia / L. M. Procopciuc [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, № 7. – P. 895–900.
510. The annexin A5 protective shield model revisited: inherited carriage of the M2/ANXA5 haplotype in placenta as a predisposing factor for the development of obstetric antiphospholipid antibodies / N. Bogdanova, M. Baleva, I. Kremensky, A. Markoff // Send to Lupus. – 2012. – Vol. 21, № 7. – P. 796–798
511. The association between preeclampsia and arterial stiffness / A. Hausvater [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 17–33.
512. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? / L. A. Magee [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1153–1159.

513. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia / A. Bajnok, M. Ivanova, J. Rigó, Jr., G. Toldi // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8045161.
514. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms / S. Salimi [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 6. – P. 1303–1312.
515. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension / N. Jiang [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, № 1. – P. 79–81.
516. The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia / W. Ramma [et al.] // *Angiogenesis.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 333–340.
517. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways / C.R. Triggle [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2012. – №90 (6). – P. 713-738.
518. The functions of microparticles in pre-eclampsia / Joris A.M. van der Post [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2011. – Vol. 37. – P. 146–152.
519. The GNB3 C825T polymorphism influences platelet aggregation in human whole blood / F. Dusse [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 43–49.
520. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193–201.
521. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles / J. Southcombe, D. Tannetta, C. Redman, I. Sargent // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6. – e20245.
522. The impact of platelet functions and inflammatory status on the severity of preeclampsia / S. Sahin [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 643–648.

523. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes" / N. Docheva [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, № 13. – P. 2113-2136.
524. The role of chemokines in hypertension department and clinic of internal and occupational diseases and hypertension / H. Martynowicz, A. Janus, D. Nowacki, G. Mazura // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 319–325.
525. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies / P. C. Klatsky [et al.] // *Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 6, № 116. – P. 1387–1392.
526. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: Genetic polymorphisms and microRNA / J. Yang [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 50, № 2. – R53–66.
527. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients / S. Verlohren [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 1. – P. 58.
528. The significance of –786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 432–436.
529. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta / T. Hata, H. Tanaka, J. Noguchi, K. Hata // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 105–115.
530. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. / D. K. Sojka [et al.] // *eLife.* – 2014. – Vol. 3. – e01659.
531. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff / A. K. Wikström, [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 1254–1259.
532. Toll-like receptor 4 signaling mediates inflammatory activation induced by C-reactive protein in vascular smooth muscle cells / N. Liu, J. Liu, Y. Ji, P. Liu // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – P. 467–476.

533. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: Novel links between inflammation and hypertension / C. G. McCarthy [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306. – H184–H196.
534. Tsukimori, K. Neutrophil-derived reactive oxygen species can modulate neutrophil adhesion to endothelial cells in preeclampsia / K. Tsukimori // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, № 5. – P. 587–591.
535. Type 1 angiotensin receptors on macrophages ameliorate IL-1 receptor-mediated kidney fibrosis / J. D. Zhang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 5. – P. 2198–2203.
536. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia / D. M. Carty [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 561–569.
537. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study / C. Inan [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 16. – P. 1–8.
538. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk / Y. Yinon [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, № 18. – P. 1846–1853.
539. Vaughan, J. E. Activation of NF- κ B in placentas of women with preeclampsia / J. E. Vaughan, S. W. Walsh // *Hypertens. Pregnancy.* – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 243–251.
540. Viridis, A. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension / A. Viridis, U. Dell'Agnello, S. Taddei // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 78, № 3. – P. 179–183.
541. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta / J. S. Shin, M. Y. Choi, M. S. Longtine, D. M. Nelson // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 1027–1034.
542. Voisin, M. B. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls / M. B. Voisin, S. Nourshargh // *J. Innate. Immun.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 336–347.

543. Wade, B. Role of immune cells in salt-sensitive hypertension and renal injury / B. Wade, J. M. Abais-Battad, D. L. Mattson // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 22–27.
544. White, G. E. Fractalkine: a survivor's guide: chemokines as antiapoptotic mediators / G. E. White, D. R. Greaves // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 589–594.
545. WHO recommendations: Policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. – Source Geneva: World Health Organization, 2018. – 32 p.
546. Williams, P. J. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions / P. J. Williams, L. Morgan // *Pharmacogenomics. Pers. Med.* – 2012. – Vol. 5. – P. 37–51.
547. Women's views and postpartum follow-up in the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) / M. Vidler [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 206. – P. 105–113.
548. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva, 2011. – 40 p.
549. Yan, J. Relationships between concentrations of free fatty acid in serum and oxidative-damage levels in placental mitochondria and preeclampsia / J. Yan, X. Xu // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 412–417.
550. Zhang, J. Z. Risk factors of recurrent preeclampsia and its relation to maternal and offspring outcome / J. Z. Zhang, J. He // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 258–263.