

ХЛИПУНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ФАГОЦИТОВ В РАЗВИТИИ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

доктор биологических наук

Кудряшова Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
ФГБУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Цахилова Светлана Григорьевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. Артериальная гипертензия, осложняющая от 5% до 30% всех беременностей, является одной из ведущих причин материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов во всем мире [Сидорова И.С. и соавт., 2014; Chen C.W. et al., 2014; Gillon T.E. et al., 2014]. Несмотря на постоянное внимание к данной проблеме, вопросы этиологии и патогенеза гипертензивных процессов остаются дискуссионными. В клинической практике на сегодняшний день есть ряд несогласованных аспектов: отсутствие единой терминологии, использование различных классификаций и критериев тяжести данной патологии, а так же сложности с проведением дифференциальной диагностики и определения генеза артериальной гипертензии у беременных.

Известно, что в основе гипертензивных расстройств беременных, а в частности преэклампсии, лежит нарушение процессов в иммунной системе [Макаров О.В. и соавт., 2012; Посисеева Л. В. и соавт., 2008; Catarino C. et al., 2012; Ramma W. et al., 2011; Virdis A. et al., 2014] и генерализованная эндотелиальная дисфункция [Макулова М.В., 2014; Wang P.H. et al., 2015; Prochazka M. et al., 2015]. Усиление продукции провоспалительных цитокинов, активация лейкоцитов и повышение белков острой фазы воспаления при гипертензии у беременных позволяет провести аналогию между преэклампсией и системной воспалительной реакцией [Catarino C. et al., 2012; Mihu D. et al., 2015; Ramma W. et al., 2011]. Эндотелиальная дисфункция, как часть системного воспалительного ответа, сопровождается изменением взаимодействия циркулирующих клеток крови и эндотелия с усилением проницаемости стенок сосудов. Процесс транссосудистой миграции клеток является многоступенчатым и обусловлен участием молекул адгезии различных классов [Rea I.M. et al., 2013; Androulakis E. et al., 2011]. Поэтому изучение особенностей экспрессии молекул адгезии лейкоцитами на фоне эндотелиальной дисфункции позволит уточнить механизмы, определяющие развитие гипертензивных расстройств различного генеза при беременности, и разработать новые критерии их дифференциальной диагностики.

Цель исследования: разработка дифференциально-диагностического алгоритма гипертензивных расстройств различного генеза у беременных на основании изучения особенностей экспрессии молекул клеточной адгезии периферическими фагоцитами и выраженности дисфункции эндотелия.

Задачи исследования.

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности, определить факторы риска их развития.
2. Определить содержание в периферической крови маркеров дисфункции эндотелия (десквамированных эндотелиоцитов, тканевого активатора плазминогена, С-реактивного белка, гомоцистеина, суммарных нитратов и нитритов) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.
3. Выявить особенности экспрессии молекул клеточной адгезии моноцитами и нейтрофилами периферической крови (CD11b, CD11c, CD31, CD49b, CD56, CD62L, CD99) у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
4. Установить характер синтеза моноцитами и нейтрофилами периферической крови матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.
5. Выявить новые критерии диагностики генеза, степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных и разработать дифференциально-диагностический алгоритм данной патологии.

Научная новизна исследования.

Выявлены факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией: среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. и диастолическое – выше 80 мм рт. ст. в I триместре беременности, заболевания мочевыделительной системы, хронический эндомиометрит; позднее начало или отсутствие антигипертензивной терапии при беременности и на предгравидарном этапе, артериальная гипертензия 3 степени.

Впервые показано, что гипертензивные расстройства различного генеза у беременных ассоциируются с увеличением экспрессии молекул адгезии L селектина и PECAM-1 нейтрофилами, развитие преэклампсии – с увеличением экспрессии молекул $\alpha\beta 1$ -интегрина нейтрофилами.

Впервые у беременных отмечено повышение уровня экспрессии молекул адгезии NCAM нейтрофилами при всех гипертензивных расстройствах и моноцитами при преэклампсии.

Гипертензивные расстройства различного генеза при беременности сочетаются с повышением протеолитической активности нейтрофилов, проявляющейся усилением синтеза ими MMP-9, и подавлением протеолитической активности моноцитов, выражающимся в усилении синтеза ими TIMP-1 и TIMP-2.

Впервые установлено, что относительное содержание в периферической крови беременных CD49b⁺ нейтрофилов позволяет диагностировать преэклампсию у женщин с хронической артериальной гипертензией, а содержание CD62L⁺ нейтрофилов – диагностировать преэклампсию тяжелой степени.

Практическая значимость.

В клиническую практику предложены новые способы диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией на основании определения относительного содержания CD49b⁺ нейтрофилов в периферической крови (патент 2561060 Российская Федерация, МПК G01N 33/53) и диагностики преэклампсии тяжелой степени, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, на основании определения относительного содержания CD62L⁺ нейтрофилов в периферической крови женщин (приоритетная справка №2014125409 от 24.06.2014г). Разработан дифференциально-диагностический алгоритм гипертензивных расстройств различного генеза у беременных.

Положения, выносимые на защиту.

Развитие гипертензивных расстройств у беременных различного генеза связано с усилением трансмиграционной активности нейтрофилов, проявляющейся повышением их адгезивных и протеолитических свойств, что лежит в основе развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Показатель относительного содержания CD49b⁺ нейтрофилов является диагностическим критерием присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии, а уровень CD62L⁺ нейтрофилов - диагностическим критерием тяжелой преэклампсии, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией.

Внедрение результатов в практику. Разработанные способы диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией и диагностики тяжелой преэклампсии прошли предрегистрационные испытания в акушерской клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации используются в учебной

работе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены на 93-й ежегодной научной конференции студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2013» с международным участием, посвящённой 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Е.С. Мясоедова (г. Иваново, 2013г.); на объединенном иммунологическом форуме (г. Нижний Новгород, 2013 г.); на I и II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 2014, 2015 гг.); на межрегиональном проекте популяризации науки «Только умная молодежь» (Иваново, 2014 г.); на научно-практической конференции молодых ученых ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (г. Иваново, 2013, 2014, 2015 гг.); на XIV и XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2013, 2014 гг.); на молодежном научно-инновационном конкурсе «УМНИК» (г. Ярославль, 2015 г.); на VII ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), на III национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.).

Публикации: по теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, из них 9 в рецензируемых журналах, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

Личное участие автора. Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Автором лично проводился набор материала для исследований, динамическое наблюдение за пациентами, прослежены исходы беременности у обследованных, заполнялись индивидуальные карты наблюдений, проводилась статистическая обработка данных и написание глав диссертации.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации традиционна, ее текст изложен на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 312 источников. Работа проиллюстрирована 43 таблицами и 50 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор д.м.н., доц. А.И. Ма-

льшкина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии (зав. лаб. д.м.н. проф. Н.Ю. Сотникова), в лаборатории клинической биохимии и генетики (зав. лаб. д.м.н., проф. С.Б. Назаров).

Основную группу составили 258 женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от генеза артериальной гипертензии были разделены на 3 группы: 1 группа – 94 беременных с существовавшей ранее артериальной гипертензией (шифр МКБ-Х О10.0); 2 группа – 65 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (шифр МКБ-Х О11), 3 группа – 99 женщин с преэклампсией (МКБ-Х О14), из них 45 женщин с преэклампсией средней тяжести (О14.0) и 54 – с тяжелой (О14.1).

Контрольную группу составили 80 женщин без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Методы исследования.

Клинические методы: все женщины обследованы согласно приказу МЗ РФ №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и стандарту специализированной медицинской помощи при отеках, протеинурии, гипертензивных расстройствах во время беременности, родов и в послеродовом периоде (зарегистрирован в Минюсте России 26.02.2013, №27344).

Лабораторные методы.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь.

- Определение содержания моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCanto (Becton Dickinson, USA). В нейтрофильном (CD14-CD45+) и моноцитарном (CD14+CD45+) гейтах определяли относительное содержание CD62L+, CD11b+, CD11c+, CD49b+, CD31+, CD56+, CD99+ клеток.
- Уровень синтеза матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-9 и их ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 моноцитами и нейтрофилами периферической крови определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) на амплификаторе iCycler iQ (BIO-RAD, США). В качестве гена домашнего хозяйства использовали β 2-микроглобулин. Результаты представлены как нормализованное значение специфического гена $\times 10^3$ /мкл.

- Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ, кл/мкл) определяли методом Hladovec J. (1978) с применением фазово-контрастной микроскопии и подсчетом количества клеток эндотелия в камере Горяева на аппарате МИКМЕД-1 (Россия).
- Уровень тканевого активатора пламиногена (t-РА, нг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере ELx808™ (BioTek, США) с использованием реагентов фирмы «Asserachrom» (Франция).
- Содержание С-реактивного высокочувствительного белка (hsCRP, мг/л) и гомоцистеина (мкмоль/мл) определение методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Immulite® 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем фирмы Siemens (США).
- Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx, мкмоль/л) определяли путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (Miranda K.M., 2001) с использованием спектрофотометра PV 1251C (Solar, Белоруссия).

Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ “Microsoft Office 2010”, “Statistica for Windows 6.0.”, “Open Epi”, “MedCalc 7.4.4.1”. Проверка рядов данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро-Уилка. Количественное описание величин производилось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me , C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями выборок оценивалась по t-критерию (Стьюдента) и по непараметрическому критерию U (Манна-Уитни). Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился в программе “Open Epi” с определением 95%-го доверительного интервала (ОР, 95% ДИ). Для оценки диагностической значимости показателей применялся ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а так же уровня чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и их обсуждение.

Возраст обследованных беременных колебался от 17 до 43 лет. Беременные старше 35 лет достоверно чаще встречались в группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ для 1 и 2 групп, $p < 0,02$ для 3 группы соответственно) и преобладали в группе женщин с ХАГ ($p < 0,02$ по сравнению с 3

группой). Возраст женщины старше 35 лет повышал риск развития преэклампсии в 1,76 раза (95% ДИ 1,41-2,17).

Все женщины с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля достоверно чаще имели черепно-мозговые травмы в анамнезе ($p < 0,05$ во всех случаях), что повышало риск ПЭ в 1,66 раза (95% ДИ 1,27-2,18). Вероятно, это обусловлено нарушениями процессов нейрогуморальной регуляции при черепно-мозговых травмах и развитием гипертензивных расстройств в последующем.

У всех беременных с гипертензивными расстройствами отмечена высокая частота встречаемости заболеваний мочевыводящих путей в анамнезе от ($p < 0,02$ для 1 группы, $p < 0,001$ для 2, 3 групп по сравнению с группой контроля), что позволило выделить их в факторы риска преэклампсии, в том числе на фоне ХАГ (ОР 1,80, 95% ДИ 1,43-2,27 и ОР 1,75, 95% ДИ 1,21-2,52 соответственно). Мочекаменная болезнь достоверно чаще выявлялась у беременных с гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ для 1 группы, $p < 0,001$ для 2, 3 групп по сравнению с группой контроля соответственно) и ее наличие в 1,72 повышало риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,38-2,15) и в 1,68 раза риск развития преэклампсии у женщин с ХАГ (95% ДИ 1,15-2,47). Хроническим пиелонефритом чаще страдали женщины 2 (ОР 1,86, 95% ДИ 1,32-2,64) и 3 групп (ОР 1,64, 95% ДИ 1,30-2,07) в отличие от женщин 1 ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно) и контрольной групп ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). Обострение хронического пиелонефрита при беременности в отличие от группы контроля чаще отмечалось у женщин 2 и 3 групп (ОР 1,84, 95% ДИ 1,61-2,11), а гестационный пиелонефрит достоверно чаще встречался у женщин с преэклампсией (ОР 1,66, 95% ДИ 1,27-2,18). Полученные результаты согласуются с литературными данными о роли патологии мочевыводящих путей в развитии преэклампсии [Гурьева В.М., 2010; Фадеева Н.И. и соавт, 2014; Conde-Agudelo, A. et al., 2008], поскольку воздействие инфекционных агентов при воспалительных процессах мочевыводящих путей может обладать повреждающим воздействием на стенки артерий с развитием дисфункции эндотелия и системной воспалительной реакции [Hill J.A. et al., 2012].

У всех беременных с гипертензивными расстройствами отмечена высокая частота встречаемости ожирения: у 68,1% женщин 1 группы, у 50,8% беременных 2 группы, у 16,2% женщин 3 группы (ОР 1,62, 95% ДИ 1,27-2,08), у женщин с неосложненной беременностью данная патология встречалась в 3,8% случаев ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). Известно, что женщины, которые страдают ожире-

нием, имеют больше шансов на развитие преэклампсии при беременности [Фадеева Н.И. и соавт., 2014; Bobić M.V. et al., 2015], поскольку адипокины и провоспалительные цитокины, синтезируемые жировой тканью, способствуют формированию системного воспалительного ответа [Cancello R. et al., 2006].

Все женщины с гипертензивными расстройствами при беременности отличались от группы контроля более высокой частотой встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе, что ассоциировалось с риском развития ПЭ (ОР 1,69, 95% ДИ 1,18-2,43). Эндомиометрит в анамнезе в 1,64 повышал риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,10-2,45), в том числе и у женщин с ХАГ (ОР 1,56, 95% ДИ 1,17-2,09), что согласуется с данными других авторов о том, что группу повышенного риска по развитию ПЭ составляют женщины с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе [Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2000].

Отмечено, что 25,5% беременных с ХАГ, 26,2% с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и 29,3% женщин с преэклампсией вставали на диспансерный учет после 12 недель, что повышало риск развития преэклампсии (ОР 1,54, 95% ДИ 1,21-1,96). Среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. и диастолическое – выше 80 мм рт. ст. при постановке беременных на диспансерный учет повышали риск развития ПЭ в 1,94 и 1,88 раз соответственно (95% ДИ 1,67-2,25 и 1,63-2,16 соответственно), в том числе у женщин с ХАГ – в 1,55 и 1,52 раз соответственно (95% ДИ 1,01-2,38 и 1,03-2,24 соответственно). Регулярная гипотензивная терапия на предгравидарном этапе отсутствовала у 75,4% женщин 2 группы (ОР 1,91, 95% ДИ 1,20-3,03) и у 52,1% женщин 1 группы ($p < 0,01$). Повышало риск присоединения преэклампсии к ХАГ и отсутствие антигипертензивной терапии при беременности (ОР 2,05, 95% ДИ 1,44-2,93) и ее начало с III триместра (ОР 1,72, 95% ДИ 1,10-2,69), наличие гипертонической болезни II стадии (ОР 1,69, 95% ДИ 1,19-2,42) и АГ 3 степени (ОР 1,89, 95% ДИ 1,25-2,86), что согласуется с данными литературы [Nakhai-Pour H.R. et al., 2009].

В структуре осложнений беременности угроза прерывания в I и II триместрах достоверно чаще встречалась у женщин с преэклампсией ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля), что повышало риск ее развития в 1,36 (95% ДИ 1,10-1,75) и 1,49 раза (95% ДИ 1,17-1,91) соответственно. Заболеваемость ОРЗ при беременности была достоверно выше у женщин с преэклампсией в отличие от женщин с неосложненной беременностью и являлась фактором, повышающим риск развития преэклампсии в 1,35 раза (95% ДИ 1,04-1,73), что согласуется данными проведенных ранее исследова-

ний [Conde-Agudelo A. et al., 2008]. Плацентарной недостаточностью осложнялась беременность у 42,6% женщин с ХАГ (ОР 1,79, 95% ДИ 1,40-2,29), у 86,2% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 4,08, 95% ДИ 2,18-7,65), у 86,9% женщин с преэклампсией (ОР 5,60, 95% ДИ 3,38-9,25). Задержка роста плода имела место у 53,5% беременных с преэклампсией (ОР 2,67, 95% ДИ 2,11-3,37), у 53,8% беременных с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,27, 95% ДИ 1,58-3,25) и у 20,2% женщин с ХАГ (ОР 1,95, 95% ДИ 1,61-2,36).

Анализ исходов беременности у обследованных показал, что средний срок беременности на момент родоразрешения в контрольной группе составил $39,13 \pm 0,09$ недель, группе ХАГ – $37,45 \pm 0,25$ недель, в группе ХАГ с присоединившейся преэклампсией – $33,14 \pm 0,43$ недель, в группе женщин с преэклампсией – $33,20 \pm 0,31$ недель ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с группой контроля). Преждевременными родами закончилась беременность у 81,5% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 7,67, 95% ДИ 4,52-12,99) и у 85,9% женщин с преэклампсией (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89), что было достоверно выше, чем в группе женщин с ХАГ (21,3%) и в контрольной группе, где все роды были своевременными ($p < 0,001$ во всех случаях). Индуцированными были 84,6% родов у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 7,10, 95% ДИ 4,03-12,50) и 88,9% родов у женщин с преэклампсией (ОР 8,27, 95% ДИ 4,75-14,40), что достоверно чаще, чем в группе женщин с существовавшей ранее гипертензией (11,7% родов) и в группе женщин с неосложненной беременностью, где индуцированные роды не встречались ($p < 0,001$ во всех случаях). Полученные данные о том, что наличие гипертензивных расстройств во время беременности является фактором риска преждевременных родов согласуются с данными литературы [Андросова О.В. и соавт., 2012; Tuuli M.G. et al., 2011]. Достоверно чаще женщины с гипертензивными расстройствами при беременности родоразрешались путем операции кесарева сечения и в большинстве случаев это были женщины с преэклампсией (ОР 2,89, 95% ДИ 1,86-4,48) и с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,17, 95% ДИ 1,22-3,87) в отличие от беременных с ХАГ ($p < 0,01$ в обоих случаях) и контрольной группы ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В группе беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией 81,5% новорожденных были недоношенными (ОР 5,64, 95% ДИ 3,19-9,96), в группе женщин с преэклампсией – 85,9% (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89), что было достоверно чаще чем в группе контроля и в группе ХАГ ($p < 0,001$ во всех случаях). Мертворождение встре-

чалось только у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и с преэклампсией – 4,6 и 6,1% случаев соответственно (ОР 2,52, 95% ДИ 2,07-3,05; ОР 1,86, 95% ДИ 1,62-2,14). Количество детей с перинатальной патологией преобладало у женщин с преэклампсией, в том числе с преэклампсией на фоне ХАГ, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с 1 группой. Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза диагностировались у 67,7% женщин с преэклампсией (ОР 4,22, 95% ДИ 2,81-6,34) и у 79,6% женщин с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,86, 95% ДИ 1,87-4,39), что было достоверно чаще, чем группе контроля и у женщин с ХАГ ($p < 0,001$ во всех случаях). Аналогичная закономерность прослеживалась в отношении распределения частоты геморрагических поражений ЦНС новорожденных: их достоверно чаще имели дети от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности, в особенности во 2 (ОР 3,1, 95% ДИ 2,15-4,47) и 3 группах (ОР 2,78, 95% ДИ 2,20-3,51) ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной и 1 группами). Полученные данные согласуются с литературными источниками о том, что группу повышенного риска по перинатальной патологии составляют беременные с гипертензивными расстройствами, в особенности – с ПЭ [Андросова О.В. и соавт., 2012; Nabli M. et al., 2007; Tuuli M.G. et al., 2011].

Клинические проявления преэклампсии рассматриваются как результат развития эндотелиальной дисфункции в организме женщины [Prochazka M. et al., 2015], в основе которой лежит деструкция эндотелия, изменение его вазодилататорной, антиагрегантной и барьерной функций [Demir B. et al., 2012]. Проведенные нами исследования показали, что у всех женщин, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, отмечено более высокое содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови в отличие от группы контроля ($p < 0,001$ во всех случаях), что свидетельствует о выраженном повреждении эндотелия [Зарубенко Н.Б., 2011; Prochazka M. et al., 2015]. Повышение содержания десквамированных эндотелиоцитов у женщин с преэклампсией напрямую коррелировало со степенью выраженности клинических проявлений данного осложнения – уровнем среднего артериального давления ($r = 0,80$, $p = 0,0001$) и суточной протеинурии ($r = 0,88$, $p = 0,0001$).

Результаты наших исследований показали, что женщины с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ, отличались достоверным повышением содержания t-РА от женщин с неосложненной беременностью ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно) и женщин с ХАГ без преэклампсии ($p < 0,02$ в обоих случаях). Поскольку t-РА является ос-

новным активатором фибринолитической системы в крови, то обнаруженное нами усиление выброса t-PA в кровь при преэклампсии может отражать изменение гемостатического потенциала эндотелия и согласуется с данными некоторых, проведенных ранее, исследований [Sucak G.T. et al., 2006; Hale S.A. et al., 2012].

При исследовании уровня С-реактивного белка в венозной крови у обследованных женщин, нами было установлено, что более высокое содержание данного показателя по сравнению с группой контроля было характерно и для женщин с ХАГ ($p < 0,01$), и для беременных с преэклампсией ($p < 0,01$) и преэклампсией на фоне ХАГ ($p < 0,001$). Полученные нами данные согласуются с другими исследованиями [Derzsy Z. et al., 2010; Kashanian M. et al., 2013] и подтверждают значимость воспалительного фона, а, следовательно, и высокой концентрации С-реактивного белка [Kashanian M. et al., 2013].

Все женщины с гипертензивными расстройствами при беременности, вне зависимости от их генеза, имели достоверно более высокий уровень гомоцистеина в венозной крови по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения данного показателя отмечались у беременных с преэклампсией и ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p < 0,001$, $p < 0,02$ по сравнению с группой контроля). Известно, что гомоцистеин при повышенных концентрациях может обладать выраженным токсическим эффектом на эндотелиальные клетки за счет образования супероксидных радикалов при окислении, а так же способен угнетать продукцию оксида азота и простаглицлина [Мурашко Л.Е. и соавт., 2010; Vaggott J.E. et al., 2015], что напрямую связано с нарушением вазоактивных свойств и развитием эндотелиоза при гипергомоцистеинемии.

При анализе данных о содержании суммарных нитратов и нитритов в венозной крови у обследованных выявлено, что только женщины с преэклампсией имели достоверно более высокий уровень данного показателя в отличие от группы контроля и от группы женщин с ХАГ ($p < 0,02$, $p < 0,01$ соответственно), что может иметь компенсаторное значение и свидетельствовать о стимуляции продукции оксида азота в результате развившейся при артериальной гипертензии гипоксии. Выявленное нами повышение уровня метаболитов оксида азота у беременных с ПЭ согласуется с данными Demircan S.S. et al. (2015), Noorbakhsh M. (2015), но противоречит ряду других исследований [Laskowska M. et al., 2015; Pimentel A. M. et al., 2013].

Известно, что активация эндотелия при преэклампсии – ключевая часть воспалительной реакции, которая сопровождается повышением проницаемости сосудов,

образованием лейкоцитарных агрегатов, выбросом факторов хемотаксиса, усилением адгезии лейкоцитов [Комилова М.С. 2015; Holthe M.R. et al., 2004].

По результатам исследования нейтрофилов, экспрессирующих молекулы раннего этапа активации и миграции клеток, выявлено, что основным отличием женщин с преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, от женщин контрольной группы было снижение в периферическом кровотоке уровня CD62L+ клеток ($p < 0,05$ в обоих случаях) (таблица 1) за счет группы женщин с тяжелой ПЭ.

Таблица 1

Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Нейтрофилы, %					
	CD62L+ (M ± m)	CD11b+ (M ± m)	CD11c+ (Me(C ₂₅ -C ₇₅))	CD49b+ (M ± m)	CD99+ (M ± m)	CD31+ (M ± m)
Контрольная группа	70,54±2,99	81,22±2,18	86,00 (77,40-92,40)	54,72±3,08	41,87±4,45	30,45±1,01
Существовавшая ранее гипертензия (ХАГ)	63,39±3,29	84,25±1,89	89,90 (81,85-93,95) ^x	60,36±2,62	54,75±3,94 ^x	36,35±2,22 ^x
ХАГ с присоединившейся ПЭ	61,25±2,93 ^x	82,29±1,85	85,35 (80,23-89,95) ^y	75,48±2,29 ^{xxxx yyyz}	62,20±4,63 ^{xxx yyyz}	39,23±2,22 ^{xxx}
Преэклампсия	61,63±2,53 ^x	82,67±1,65	86,80 (80,40-91,00)	67,87±2,34 ^{xx}	39,49±3,44 ^{yy}	36,75±1,80 ^{xxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xx} - $p < 0,02$; ^{xxx} - $p < 0,01$; ^{xxxx} - $p < 0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - $p < 0,05$; ^{yy} - $p < 0,02$; ^{yyy} - $p < 0,01$; ^{yyyy} - $p < 0,001$), ^z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ (^{zz} - $p < 0,02$; ^{zzzz} - $p < 0,001$).

Однако по данным MFI уровень экспрессии молекул CD62L (L-селектина) нейтрофилами у женщин с преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ, достоверно повышался ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно по сравнению с группой контроля). Отмеченное снижение относительного содержания CD62L+ нейтрофилов при преэклампсии на фоне усиления плотности экспрессии ими молекул L-селектина могло определяться их повышенной адгезионной способностью к эндотелию и быстрым рекрутированием CD62L-позитивных клеток из свободного кровотока [Sabatier F. et al., 2000]. Снижение содержания CD62L+ нейтрофилов коррелировало с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции – десквамированных эндотелиоцитов ($r = -0,82$, $p = 0,0001$) и t-PA ($r = -0,83$, $p = 0,0001$), что отражает патогенетическую взаимосвязь иммунологических нарушений и эндотелиальной дисфункции при ПЭ.

На основании полученных данных об изменении содержания CD62L+ нейтрофилов нами был разработан способ диагностики тяжелой преэклампсии. У женщин с преэклампсией, вне зависимости от наличия ХАГ, в 24-37 недель беременности при

относительном содержании CD62L+ нейтрофилов периферической венозной крови равном или менее 57% диагностируют тяжелую преэклампсию (приоритетная справка №2014125409 от 24.06.2014г). Точность способа – 85,2%, чувствительность – 81,5%, специфичность – 88,9%.

Только в группе женщин с ХАГ (без присоединившейся ПЭ) в периферической крови отмечался более высокий уровень CD11c+ нейтрофилов. В литературе имеются данные, что экспрессия молекул интегрина CD11c лейкоцитами значительно увеличивается у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [Caimi G., 2000], следовательно, выявленное нами повышение содержания CD11c+ нейтрофилов у беременных с ХАГ не является ассоциированным с беременностью процессом, а отражает особый механизм формирования эссенциальной гипертензии.

Анализ содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии показал, что у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности выявлено повышение уровня CD31+ нейтрофилов по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$ для 1 группы, $p < 0,01$ для 2 и 3 групп соответственно), сочетающееся и с повышенной экспрессией клетками CD31 молекул по данным MFI ($p < 0,02$ для 1 группы, $p < 0,05$ для 2 группы, $p < 0,01$ для 3 группы). При этом повышение уровня CD31+ нейтрофилов в группе ХАГ с присоединившейся ПЭ имело выраженную корреляционную связь со снижением содержания CD62L+ нейтрофилов ($r = -0,85$, $p < 0,001$), с уровнем среднего давления ($r = 0,75$, $p < 0,001$) и выраженностью протеинурии ($r = 0,81$, $p < 0,001$). В группе беременных с ХАГ было отмечено повышение содержания CD99+ нейтрофилов ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой), что может отражать способность к более активной миграции данных клеток из сосудистого русла с развитием асептического периваскулярного воспаления – одного из ключевых механизмов развития гипертензии [Schenkel A.R. et al., 2002].

При преэклампсии и преэклампсии на фоне ХАГ было выявлено повышение уровня относительного содержания CD49b+ клеток по сравнению с контрольной группой ($p < 0,02$, $p < 0,001$ соответственно), сочетающееся с повышенной экспрессией клетками CD49b молекул по данным MFI ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно). Наиболее высокое содержание CD49b+ нейтрофилов было характерно для беременных с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, и напрямую коррелировало с уровнем t-РА ($r = 0,82$, $p < 0,001$). Уровень CD49b+ нейтрофилов у женщин с преэклампсией на фоне хронической гипертензии был достоверно выше и по сравнению с группой ХАГ

($p < 0,0001$), у которых данный показатель практически не отличался от группы контроля. На основании полученных данных об изменении содержания CD49b+ нейтрофилов нами был разработан способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией (патент 2561060 Российская Федерация. МПК G01N 33/53). По данным способа у беременных с ХАГ в 22-37 недель при значении содержания CD49b+ нейтрофилов 73% и более диагностируется присоединение ПЭ. Точность способа – 90,2%, чувствительность – 88,2%, специфичность – 91,7%.

Анализ содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы CD56+ показал, что повышение их содержания было характерно для всех беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп соответственно). При этом наиболее высокий уровень CD56+ нейтрофилов отмечен у женщин с преэклампсией ($p < 0,001$) и преэклампсией на фоне ХАГ ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2

Экспрессия молекул CD56+ нейтрофилами и моноцитами венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	CD56+ нейтрофилы, % (M ± m)	CD56+ моноциты, % (Me (C25–C75))
Контрольная группа	7,99±0,96	11,10 (6,80-20,10)
ХАГ	11,76±1,29 ^x	10,20 (6,90-20,50)
ХАГ с присоединившейся ПЭ	14,23±1,82 ^{xxx}	22,60 (13,95-36,70) ^{xx yy}
Преэклампсия	14,69±1,49 ^{xxxx}	26,70 (10,70-38,20) ^{xx yyy}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xx} - $p < 0,02$; ^{xxx} - $p < 0,01$; ^{xxxx} - $p < 0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p < 0,02$; ^{yyy} - $p < 0,01$).

Повышение уровня CD49b+ и CD56+ нейтрофилов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности может обеспечивать более плотный контакт клеток с белками внеклеточного матрикса и способствовать последующей инфильтрации сосудистой стенки активированными клетками с развитием выраженной местной воспалительной реакции [Heerkens E.H. et al., 2007; Leik C.E. et al., 2004; Cadden K.A. et al., 2015]. Данный процесс стимулирует мощный эндотелиоз и, выявленное в нашем исследовании, повышение уровня десквамированных эндотелиоцитов у беременных с преэклампсией подтверждает это.

В популяции моноцитов у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности – с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ, изменений относительного содержания клеток, экспрессирующих молекулы ранних и

поздних этапов адгезии и миграции, по сравнению с группой контроля нами не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Уровень экспрессии молекул CD62L, CD11b, CD99, CD49b, CD31 моноцитами по данным MFI по сравнению с неосложненной беременностью не изменялся. Только экспрессия молекул CD11c по данным MFI у всех женщин с гипертензивными расстройствами снижалась ($p < 0,02$, $p < 0,02$, $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп соответственно по сравнению с группой контроля).

Анализ уровня CD56+ моноцитов в венозной крови показал, что данный показатель был достоверно выше у женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ ($p < 0,02$ в обоих случаях по сравнению с группой контроля), а у женщин с существовавшей ранее гипертензией – не изменялся ($p > 0,05$ по сравнению с группой контроля) (таблица 2). Особенностью молекул гликопротеина NCAM (CD56) является их преимущественная экспрессия на нейрональных клетках. Повышение уровня CD56+ моноцитов и нейтрофилов в периферической крови женщин с ПЭ могло способствовать усилению контактного взаимодействия NCAM лейкоцитов с молекулами NCAM нейронов, повышенной миграции лейкоцитов и последующему повреждению периферических нервных волокон активированными макрофагами и нарушению регуляции тонуса сосудов.

Исследование синтеза матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов позволяет оценить протеолитическую активность лейкоцитов, так как именно эти ферменты обеспечивают деградацию компонентов внеклеточного матрикса, облегчая миграцию клеток и их прохождение в экстрацеллюлярное пространство [Woodfin A. et al., 2010]. Согласно полученным нами результатам, у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза отсутствовали изменения в синтезе мРНК MMP-2, TIMP-1, TIMP-2 нейтрофилами по сравнению с показателями контрольной группы ($p > 0,05$ во всех случаях) что согласуется с данными литературы [Galewska Z. et al., 2008; Lavee M. et al., 2009].

Синтез MMP-9 нейтрофилами, согласно нашим данным, был повышен у всех женщин с гипертензивными расстройствами, вне зависимости от их генеза ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой). Учитывая, что уровень TIMP-1, TIMP-2 у женщин данных групп не изменялся ($p > 0,05$ во всех случаях), можно судить об избыточной протеолитической активности нейтрофилов и отсутствии соответствующего подавляющего ингибирующего влияния на них. Вероятно, что сочетание

усиленной экспрессии молекул адгезии нейтрофилами с повышенной их протеолитической активностью за счет синтеза ими MMP-9 способствует повышению сосудистой проницаемости и миграции активированных лейкоцитов в периваскулярное пространство. Кроме того, участие синтезируемых MMP в расщеплении большого эндотелина, моноцитарного хемотаксического белка-3 [Van den Steen P.E. et al., 2003] и в инактивации вазодилатирующих пептидов, связанных с геном кальцитонина так же способствуют формированию гипертензии [Fernandez-Patron C. et al., 1999].

Анализ синтеза мРНК MMP-2 и MMP-9 популяцией моноцитов венозной крови у обследованных женщин не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях). Уровень экспрессии мРНК TIMP-1 в популяции моноцитов имел достоверное повышение у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности в отличие от группы контроля ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,02$ для 1, 2, 3 группы соответственно по сравнению с группой контроля). При анализе экспрессии мРНК TIMP-2 моноцитами венозной крови отмечено, что данный показатель имел достоверно более высокие значения у женщин с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля). Вероятно, выявленное усиление синтеза TIMP-1, -2 при отсутствии выраженных изменений в продукции MMP-2, -9, позволяет контролировать миграционную и протеолитическую активность моноцитов при ПЭ.

Таким образом, нами установлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами основные изменения маркеров миграционной активности выявлялись в популяции нейтрофилов и были минимальными в популяции моноцитов. Усиление миграционного потенциала нейтрофилов у всех беременных с гипертензивными расстройствами обусловлено повышением экспрессии адгезионных молекул CD31, CD56 и CD62L и продукции MMP-9. При преэклампсии в этот процесс включаются дополнительные механизмы, обусловленные усилением экспрессии нейтрофилами молекул CD49b, в то время как при существовавшей ранее гипертензии – ростом фракции CD11c+ и CD99+ нейтрофилов. Вероятно, эти различия определяют особый характер миграции клеток при ХАГ и ПЭ. Кроме того, усиленная экспрессия молекул NCAM лейкоцитами у женщин с гипертензивными расстройствами может усугублять вазоспазм и дисфункцию сосудов еще и со стороны вегетативной регуляции.

По результатам проведенного ROC-анализа определено, что ряд исследуемых показателей может являться дополнительными дифференциально-диагностическими

критериями различных нозологических форм гипертензивных нарушений у беременных женщин. Так, относительное содержание CD11b+ моноцитов и уровень t-PA в венозной крови позволяет провести дифференциальную диагностику между ХАГ и гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности – преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ (таблица 3).

Таблица 3

Дифференциально-диагностические критерии существовавшей ранее гипертензии и гипертензивных расстройств, специфичных для беременности

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	ХАГ	ПЭ, в том числе присоединившаяся к ХАГ			
CD11b+ моноциты	< 80%	≥ 80%	74,2%	85,7%	0,832
t-PA	≤ 7 нг/мл	> 7 нг/мл	80,0%	72,2%	0,853

При проведении дифференциальной диагностики преэклампсии и ХАГ с присоединившейся преэклампсией в качестве дополнительных критериев может быть использовано определение содержания CD49b+ и CD99+ нейтрофилов в венозной крови (таблица 4).

Таблица 4

Дифференциально-диагностические критерии преэклампсии и преэклампсии, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	ПЭ	ХАГ с присоединившейся ПЭ			
CD49b+ нейтрофилы	≤ 70,5%	> 70,5%	88,9%	61,5%	0,770
CD99+ нейтрофилы	≤ 61%	> 61%	82,6%	90,6%	0,926

В качестве маркеров развития преэклампсии у беременных с существовавшей ранее гипертензией могут быть использованы показатели содержания CD49b+ нейтрофилов, CD11b+ моноцитов и уровень t-PA в венозной крови (таблица 5).

Таблица 5

Дифференциально-диагностические критерии хронической артериальной гипертензии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	ХАГ	ХАГ с присоединившейся ПЭ			
CD49b+ нейтрофилы	< 73%	≥ 73%	88,2%	91,7%	0,902
CD11b+ моноциты	< 80,5%	≥ 80,5%	69,2%	76,2%	0,801
t-PA	< 8 нг/мл	≥ 8 нг/мл	70,8%	80,0%	0,803

Дополнительными критериями оценки степени тяжести преэклампсии могут являться уровень десквамированных эндотелиоцитов и содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови (таблица 6).

Таблица 6
Дифференциально-диагностические критерии преэклампсии средней тяжести и тяжелой

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	ПЭ средней тяжести	ПЭ тяжелая			
CD62L+ нейтрофилов	> 57%	≤ 57%	81,5%	88,9%	0,852
Десквамированные эндотелиоциты	≤ 11 кл/мкл	> 11 кл/мкл	77,3%	72,2%	0,830

Используя наиболее точные, чувствительные и специфичные показатели относительного содержания нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии, мы разработали дифференциально-диагностический алгоритм определения генеза и степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных женщин (рисунок 1).

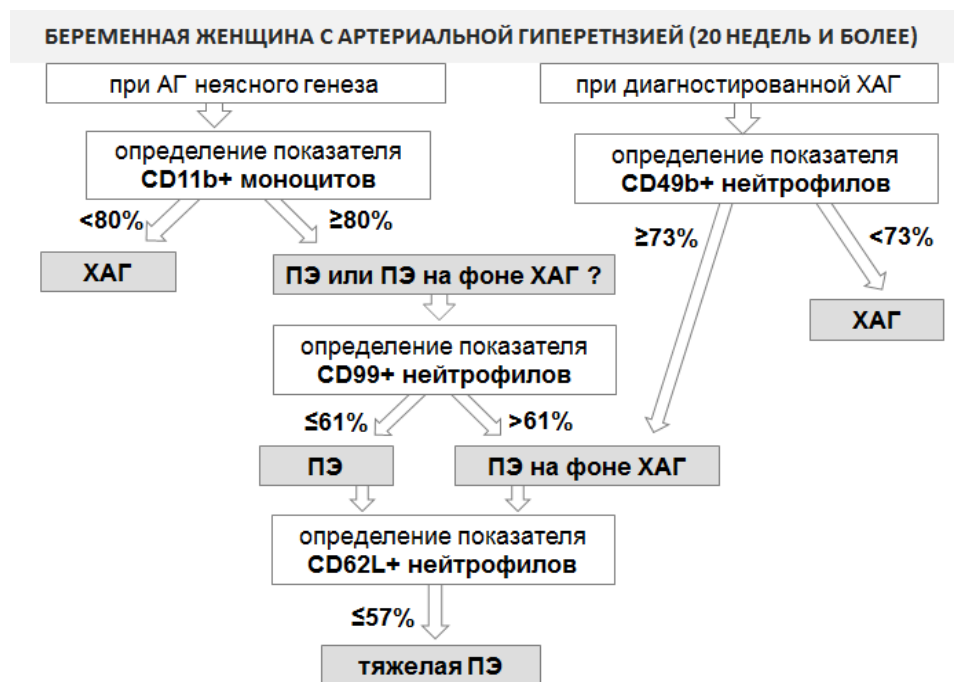


Рис.1. Алгоритм дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных. АГ - артериальная гипертензия, ХАГ - хроническая артериальная гипертензия, ПЭ - преэклампсия.

ВЫВОДЫ

1. Медико-биологическими факторами риска преэклампсии являются: среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. (ОР 1,94) и диастолическое – выше 80 мм рт. ст. (ОР 1,88) в I триместре беременности, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях (ОР 1,92), хронический пиелонефрит и его обострение при беременности (ОР 1,84), возраст старше 35 лет (ОР 1,76), черепно-мозговые травмы в

анамнезе (ОР 1,65), ожирение (ОР 1,62), хронический эндомиометрит (ОР 1,56), постановка на учет после 12 недель беременности (ОР 1,54), угроза прерывания беременности в I-II триместрах (ОР 1,36 и 1,49), ОРЗ при беременности (ОР 1,35). Факторами риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией являются: отсутствие антигипертензивной терапии при беременности (ОР 2,05) и на предгравидарном этапе (ОР 1,91), артериальная гипертензия 3 степени (ОР 1,89), хронический пиелонефрит (1,86), начало гипотензивной терапии с III триместра беременности (ОР 1,72), хронический эндомиометрит (1,64), среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. (ОР 1,55) и диастолическое - выше 80 мм рт. ст. (ОР 1,52) в I триместре беременности.

2. Наличие преэклампсии у женщин с исходно нормальным уровнем артериального давления и с хронической артериальной гипертензией повышает риск индуцированных (ОР 8,27 и 7,10 соответственно) и преждевременных (ОР 6,71 и 7,67) родов, фетоплацентарной недостаточности (ОР 5,60 и 4,08) и задержки роста плода (ОР 2,67 и 2,27); оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (ОР 2,89 и 2,17); перинатальных поражений ЦНС новорожденных гипоксического и/или геморрагического генеза (ОР 4,22 и 3,1); мертворождения (ОР 1,86 и 2,52) и неонатальной смертности (ОР 1,90 и 2,19).

3. Гипертензивные расстройства у беременных, независимо от генеза, по сравнению с группой контроля отличаются повышением в периферической крови содержания десквамированных эндотелиоцитов, С-реактивного белка, гомоцистеина; гипертензивные нарушения, специфичные для беременности, – с ростом уровня тканевого активатора плазминогена; преэклампсия без хронической артериальной гипертензии – с увеличением содержания оксида азота.

4. В популяции нейтрофилов у беременных с гипертензивными расстройствами, независимо от генеза, по сравнению с группой контроля повышается содержание CD31+, CD56+ клеток; при хронической артериальной гипертензии – увеличивается уровень CD99+ и CD11c+ клеток; при преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, – повышается уровень CD49b+ клеток, при тяжелой преэклампсии – снижается содержание CD62L+ клеток.

5. В популяции моноцитов при хронической артериальной гипертензии снижается уровень CD11b+ и CD62L+ клеток, при гипертензивных расстройствах, специфичных

для беременности, повышается содержание CD56+ клеток по сравнению с группой контроля.

6. При гипертензивных расстройствах у беременных, независимо от генеза, по сравнению с группой контроля повышена экспрессия CD31 и CD62L молекул нейтрофилами, снижена экспрессия CD11c молекул моноцитами; при гипертензивных нарушениях, специфичных для беременности, – усилена экспрессия молекул CD49b нейтрофилами.

7. У беременных женщин с гипертензивными расстройствами, независимо от генеза, отмечается усиление синтеза MMP-9 нейтрофилами и повышение синтеза TIMP-1 моноцитами, только при хронической артериальной гипертензии усиливается синтез TIMP-2 моноцитами по сравнению с группой контроля.

8. Показатель содержания CD62L+ нейтрофилов равный или меньший 57% является диагностическим критерием тяжелой преэклампсии (точность 85,2%, чувствительность 81,5%, специфичность 88,9%). Показатель содержания CD49b+ нейтрофилов равный и больший 73% является диагностическим критерием присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией (точность 90,2%, чувствительность 88,2%, специфичность 91,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу высокого риска на развитие преэклампсии при беременности следует относить женщин, имеющих в I триместре среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. и диастолическое – выше 80 мм рт. ст., с гипертензивными расстройствами при предыдущих беременностях, хроническим пиелонефритом, возрастом старше 35 лет; в группу высокого риска присоединения преэклампсии к ХАГ: пациентки, не получавшие регулярную антигипертензивную терапию при беременности и на пердгравидарном этапе, с артериальной гипертензией 3 степени.

2. Для определения генеза и степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных (после 20 недель), рекомендуется применение дифференциально-диагностического алгоритма, включающего определение уровня CD11b+ моноцитов и CD99+, CD62L+ CD49b+ нейтрофилов. У женщин с гипертензией неясного генеза при содержании CD11b+ моноцитов <80% диагностируют ХАГ, а при сочетании показателей содержания CD11b+ моноцитов $\geq 80\%$ и CD99+ нейтрофилов $\leq 61\%$ - диагностируют преэклампсию. При сочетании показателей CD11b+ моноцитов $\geq 80\%$ и CD99+ нейтрофилов $>61\%$ - диагностируют преэклампсию на фоне ХАГ. При уровне

CD62L+ нейтрофилов $\leq 57\%$ диагностируется преэклампсия тяжелой степени. Дополнительным критерием диагностики присоединения преэклампсии у женщин с диагностированной ранее ХАГ является показатель CD49b+ нейтрофилов $\geq 73\%$.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кудряшова, А.В. Экспрессия молекул ранних этапов адгезии моноцитами и нейтрофилами у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, **Д.А. Хлипунова** // Российский иммунологический журнал. - 2013. - Т.7(16), №2-3. - С.277
2. Продукция провоспалительных цитокинов и изменение экспрессии молекул адгезии у беременных с гипертензивными нарушениями / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, **Д.А. Хлипунова**, Е.В. Смирнова // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, №1. – С.103.
3. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии / И.А.Панова, А.В.Кудряшова, **Д.А.Хлипунова**, Е.В.Смирнова, Е.А. Рокотянская // Российский иммунологический журнал. - 2014. -Т.8(17), №3. - С.360-363.
4. Экспрессия молекул межклеточной адгезии и эндотелиальная дисфункция у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / **Д.А. Хлипунова**, И.А. Панова, А.В. Кудряшова, И.Г. Попова // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2014. – №2. – С. 123-126.
5. Иммунологические критерии дифференциальной диагностики гипертензии беременных / И.А. Панова, А.И. Малышкина, **Д.А.Хлипунова**, Е.А.Рокотянская [и др.]// *Современные технологии в медицине*. – 2015. – Т. 7, №3. – С. 103-108.
6. Синтез матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов периферическими фагоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.И. Малышкина, А.В. Кудряшова, **Д.А. Хлипунова** [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – №3. – С.26-32.
7. Хлипунова, Д.А. Показатели адгезивных свойств лейкоцитов в диагностике гипертензивных расстройств беременных / **Д.А. Хлипунова** // *Трансляционная медицина*. – 2015. – №2. – С.105-106.
8. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, А.И. Малышкина, **Д.А. Хлипунова**[и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – №7. – С.33-37.
9. Патент 2561060 Российская Федерация. МПК G01N 33/53. Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Кудряшова А.В., Панова И.А., **Хлипунова Д.А.**, Рокотянская Е.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. - № 2561060; заявл. 24.06.2014; опубл. 20.08.2015. Бюл. №15. -8 с.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:

1. Гипертензивные нарушения у беременных как фактор риска преждевременных родов / И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.В. Кузнецова, **Д.А. Хлипунова** // *Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике*. - Тезисы II Всероссийского Международного образовательного конгресса - Москва.- 2013. – С.101-103.
2. Гипертензивные расстройства у беременных: факторы риска, критерии дифференциальной диагностики / И.А.Панова, А.В. Кудряшова, **Д.А. Хлипунова**, Е.А. Рокотянская // *Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* - Москва. - 2013. - С.150-151.
3. Панова, И.А. Особенности экспрессии L-селектина клетками иммунной системы в периферической крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Д.А. Хлипунова** // *Сборник тезисов VII Международного конгресса по репродуктивной медицине*. -2013. - С.192-193.

4. Факторы риска развития преэклампсии у женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией / И.А.Панова, Е.А. Рокотянская, **Д.А. Хлипунова**, Е.В. Смирнова // Бюллетень ФЦСКЭ им В.А. Алмазова. – 2013. - С.63
5. **Хлипунова, Д.А.** Изменение экспрессии молекул адгезии периферическими фагоцитами на фоне эндотелиальной дисфункции у беременных с гипертензивными расстройствами / Д.А. Хлипунова // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва.- 2013.- С.217-218
6. **Хлипунова, Д.А.** Показатели дисфункции эндотелия и экспрессия L-селектина моноцитами и нейтрофилами периферической крови у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / Д.А. Хлипунова // Материалы 93-й ежегодной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Неделя науки- 2013» - Иваново.- 2013.- С. 180
7. **Хлипунова, Д.А.** Динамика маркеров эндотелиоза и экспрессия молекул CD49b периферическими фагоцитами у женщин с преэклампсией / Д.А. Хлипунова, И.А. Панова, А.В. Кудряшова // Бюллетень ФЦСКЭ им В.А.Алмазова. – 2013. - С.84
8. Эндотелиальная дисфункция у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Г.Н. Кузьменко, **Д.А. Хлипунова** // Тезисы IX Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология». – 2013. – Ярославль. - С.142-143
9. Клинико-диагностическое значение определения экспрессии молекул клеточной адгезии фагоцитами беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Д.А. Хлипунова**, Е.А. Рокотянская // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва. – 2014.- С.143-144.
10. Предикторы преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, беременность которых завершилась преждевременными родами / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, **Д.А. Хлипунова**, Е.А. Смирнова // Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года»: сборник научных статей под ред. д.м.н. Малышкиной А.И. – Иваново. – 2014. – С.69-72.
11. Кудряшова, А.В. Адгезивные свойства фагоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами / А.В. Кудряшова, **Д.А. Хлипунова** // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – №2. – С. 161-162.
12. **Хлипунова, Д.А.** Изменение маркеров эндотелиоза и межклеточного взаимодействия лейкоцитов у беременных в зависимости от тяжести преэклампсии / Д.А. Хлипунова // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново. – 2015. – с.149.
13. Кудряшова, А.В. Изменение адгезивных свойств моноцитов и нейтрофилов после родов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, **Д.А. Хлипунова** // Медицинская иммунология. - 2015. -Т.17. - Спец.выпуск. - С.181-182.

Список сокращений.

- ДИ – доверительный интервал
 ОР – относительный риск
 ОРЗ – острое респираторное заболевание
 ПЭ – преэклампсия
 ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
 ЦНС – центральная нервная система
 CD – кластер дифференцировки клеток
 MFI – средняя интенсивность флюоресценции