

На правах рукописи

СМИРНОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново 2016

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
доктор биологических наук

**Панова Ирина Александровна
Кудряшова Анна Владимировна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Макаров Олег Васильевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий акушерским наблюдательным
отделением ФГБУ «Научный центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

Кан Наталья Енкиновна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 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 и на сайте: www.niimid.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблема артериальной гипертензии у беременных не теряет актуальности и остается в центре внимания в связи с широкой распространенностью и высокой частотой ассоциированных осложнений как для матери, так и для ребенка (Сидорова И.С. и др., 2014; Chen C.W. et al., 2014; Gillon T.E. et al., 2014). До сих пор нет однозначного мнения в вопросах патогенеза, классификации, терминологии и диагностики данной патологии (Савельева Г.М. и др., 2013; Сидорова И.С. и др., 2014; Макаров О.В. и др., 2015; Кан Н.Е. и др., 2015).

Известно, что оксидантный стресс, эндотелиоз, повреждение свободными радикалами эндотелия всех сосудов микроциркуляторного русла лежат в основе гипертензивных расстройств, приводя к развитию системного воспалительного ответа и генерализованной эндотелиальной дисфункции (Межирова Н. М., 2011; Сюдюкова Е. Г., 2015). Показано, что воспаление контролируется множеством внеклеточных медиаторов и регуляторных факторов, при этом существует сложная сеть регуляции перемещения клеток в очаги воспаления (Harrison D.G. et al., 2012). В трансмиграции важную роль играют хемокины, определяющие продвижение клеток по градиенту концентрации в зону максимальной концентрации. Физиологическое значение хемокинов определяется специфичностью их действия на определенные популяции лейкоцитов и вносит существенный вклад в процессы васкуляризации и ангиогенеза, инициации адаптивного иммунного ответа и иммунного надзора, регуляции экспрессии молекул адгезии (Raz E. et al., 2009).

Изучение особенностей хемотаксиса лейкоцитов периферической крови и оценка эндотелиальной дисфункции позволит уточнить механизмы, лежащие в основе гипертензивных расстройств при беременности и разработать новые критерии их диагностики.

Степень разработанности темы

Для оценки вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у больных с заболеваниями, имеющими в своем патогенезе эндотелиальную дисфункцию, используют реакции плечевой артерии на пробу с ишемией/реперфузией (Иванова О. В., 1997; Fabry I. G., 2010). Функциональная проба позволяет судить об активности эндотелия и прогнозировать развитие преэклампсии (ПЭ) (Куликов С.А., 2011; Иванова О.Ю., 2013). Однако проведенные исследования проводились без

учета генеза гипертензивных расстройств при беременности. Несмотря на многочисленные работы, касающиеся вопросов особенностей гемодинамики, эндотелий-зависимой вазодилатации у беременных, взаимосвязь с маточно-плацентарным кровообращением (Бухонкина Ю. М., 2010; Куликов С. А., 2011), проблема далека от своего окончательного решения.

Вопросы системной продукции хемокинов и экспрессии рецепторов к хемокинам клетками иммунной системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности остаются мало изученными. В большинстве работ было показано увеличение сывороточного уровня CXCL8 (IL-8) и MCP-1 у женщин с ПЭ (Molvarec A., 2011; Cemgil A.D. et al., 2012; Mosimann B. et al., 2013). Выявлено, что у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности в периферической крови снижался уровень лейкоцитов, экспрессирующих мРНК CXCR4 (Dahistrom B. et al., 2010), возрастал уровень естественных киллеров, экспрессирующих CXCR4 и снижалась интенсивность экспрессии CCR6 (Михайлова В.А. и др., 2011). Особенности рецепции CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2 и продукция их хемокинов при гипертензивных расстройствах у беременных не изучались.

Цель исследования: на основании изучения состояния эндотелий-зависимых сосудистых реакций, параметров хемотаксиса лейкоцитов выявить новые патогенетические механизмы гипертензивных расстройств у беременных женщин и разработать диагностические критерии артериальной гипертензии различного генеза.

Задачи исследования

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности, определить факторы риска преэклампсии разной степени тяжести.
2. Оценить функцию эндотелия на основании проведения функциональной пробы с ишемией/реперфузией и определения уровня десквамированных эндотелиоцитов, суммарных нитратов и нитритов в периферической крови у женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности.
3. Установить особенности экспрессии CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2 лейкоцитами периферической крови и сывороточного уровня MCP-1, RANTES,

Fractalkine, IL-8 у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

4. Дать сравнительную характеристику патоморфологических особенностей плацент у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

5. Выявить новые диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза у беременных.

Научная новизна исследования

Показано, что у женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией средней степени тяжести при проведении окклюзионной пробы в фазу реперфузии повышается уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья по сравнению с исходным уровнем.

Установлено более высокое отношение финального уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к исходному у женщин с гипертензивными расстройствами, вызванными беременностью, в отличие от пациенток с хронической артериальной гипертензией.

Выявлен высокий сывороточный уровень хемокинов (MCP-1 и Fractalkine) у беременных с гипертензивными расстройствами независимо от генеза и степени тяжести по сравнению с показателями контрольной группы.

Показано, что гипертензивные расстройства у беременных сочетаются со снижением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine: в популяции нейтрофилов - независимо от генеза артериальной гипертензии, в популяции моноцитов и лимфоцитов – только при хронической артериальной гипертензией.

У беременных женщин с хронической артериальной гипертензией отмечен высокий уровень нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к RANTES.

Впервые установлено, что показатель отношения исходного уровня к финальному уровню оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья по результатам пробы с ишемией/реперфузией позволяет диагностировать преэклампсию у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Теоретическая и практическая значимость работы

В современных условиях получены новые теоретические данные о ранжировании факторов риска преэклампсии разной степени тяжести. Наиболее значимыми факторами риска преэклампсии средней степени тяжести являются: гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях (ОР 2,63), среднее арте-

риальное давление в I триместре выше 95 мм рт. ст. (ОР 2,56), перинатальные потери в анамнезе (ОР 2,49); тяжелой преэклампсии - инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов в анамнезе (ОР 2,76), перинатальные потери в анамнезе (ОР 2,49), рабочая профессия (ОР 2,43).

В клиническую практику предложен новый способ диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией на основании определения показателя отношения исходного уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к финальному по результатам пробы с ишемией/реперфузией (регистрационный номер заявки №2015137369 от 01.09.2015).

Установлены нормативные значения содержания лейкоцитов, экспрессирующих рецепторы к MCP-1, Fractalkine, RANTES и IL-8 у беременных женщин в 22-37 недели гестации.

Предложены новые диагностические критерии гипертензивных расстройств при беременности, преэклампсии, ее степени тяжести, присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор д.м.н., доц. А.И. Малышкина). Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях: клинической иммунологии (зав. лаб. д.м.н. проф. Н.Ю. Сотникова), клинической биохимии и генетики (зав. лаб. д.м.н., проф. С.Б. Назаров), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лаб. д.м.н., проф. Л.П. Перетятко).

Основную группу составили 210 женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от генеза артериальной гипертензии были разделены на 3 группы: 1 группа – 60 беременных с существовавшей ранее артериальной гипертензией (шифр МКБ-Х О10.0); 2 группа – 50 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) с присоединившейся ПЭ (шифр МКБ-Х О11), 3 группа – 100 женщин с ПЭ (шифр МКБ-Х О14.0), из них 50 женщин с ПЭ средней тяжести (шифр МКБ-Х О14.0) и 50 – с тяжелой (шифр МКБ-Х О14.1).

Контрольную группу составили 70 женщин без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Клинические методы: все женщины обследованы согласно приказу МЗ РФ №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинеко-

логия» 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).

Функциональные методы: проба с ишемией/реперфузией для оценки уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья проводилась при помощи неинвазивного спектрофотометрического комплекса для контроля объемного капиллярного кровенаполнения мягких биологических тканей «Спектротест» (ФГУ «НПП "Циклон-Тест"», Россия ТУ 9441-001-07614596-2006, регистрационный номер ФСР 2009/05181). По результатам обследования выделялись фазы: ишемии - искусственно вызванная непроходимость плечевой артерии (момент создания дополнительного положительного давления в манжетке); реперфузии - восстановление кровотока в артерии (после резкого сбрасывания давления в манжетке). Согласно фазам определялись уровни оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья: исходный – до проведения пробы с ишемией/реперфузией; на фоне ишемии – минимальное значение оксигенации во время компрессии плечевой артерии; в фазу реперфузии – максимальное значение оксигенации после компрессии плечевой артерии; финальный – средние показатели оксигенации за последние 10 секунд исследования.

Лабораторные методы:

Определение моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, экспрессирующих CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2 в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Сывороточный уровень MCP-1 (eBioscience, Австрия), RANTES (eBioscience, Австрия), Fractalkine (Ray Biotech, США), IL-8 (ООО «Цитокин», Россия) определяли с использованием набора реагентов с помощью микропланшетного ридера Multiscan EX (Labsystems, Финляндия) методом иммуноферментного анализа. 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). 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).

Морфологическое исследование плаценты включало: макроскопическое описание, органометрию и обзорную гистологию.

Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «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 ($Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$). 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 с помощью системы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Гипертензивные расстройства различного генеза у беременных определяются взаимодействием факторов гипоксии, системного воспаления с нарушением трансмиграции лейкоцитов и генерализованной эндотелиальной дисфункции, которые в большей степени проявляются при преэклампсии.
2. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации в микрососудах при гипертензивных нарушениях у беременных определяются недостаточными компенсаторными возможностями микроциркуляторного русла, максимально выраженными при преэклампсии.
3. Воспалительная реакция и нарушение трансмиграции лейкоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности характеризуются изменением параметров хемотаксиса периферических лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов при хронической артериальной гипертензии и нейтрофилов при преэклампсии. Усиление хемотаксиса лейкоцитов определяется высоким сывороточным уровнем MCP-1 и Fractalkine при всех формах гипертензивных расстройств и IL-8 - при преэклампсии.

4. Показатель отношения исходного уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к финальному, определенный с помощью пробы с ишемией/реперфузией, является диагностическим критерием присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы доложены на молодежном научно-инновационном конкурсе «УМНИК» (Ярославль, 2013); межрегиональном проекте популяризации науки «Только умная молодежь» (Иваново, 2014); XV и XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014, 2015); межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2014, 2016); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2014, 2015, 2016); II Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2015); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Городковские чтения» (Иваново, 2015); Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2015); III национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2015); международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых-2016» (Санкт-Петербург, 2015).

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Разработанный способ прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 9 в рецензируемых журналах, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста; содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных

исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 282 источника. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 35 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных беременных колебался от 18 до 48 лет. Женщины с ХАГ и с ХАГ с ПЭ достоверно реже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$; $p < 0,01$, соответственно) и с женщинами с ПЭ ($p < 0,001$; $p < 0,01$, соответственно) были в возрастном интервале 21-25 лет и чаще в возрасте 36 лет и старше ($p < 0,001$ во всех случаях).

По профессиональной принадлежности беременные с гипертензивными расстройствами всех групп достоверно чаще женщин контрольной группы были рабочими ($p < 0,001$ во всех случаях), что повышало риск ПЭ средней степени тяжести в 1,67 раза (95% ДИ 1,36-2,05). При сравнении уровня образования установлено, что женщины с ХАГ, с ХАГ с присоединившейся ПЭ и с ПЭ средней степени тяжести по сравнению с пациентками контрольной группы чаще имели среднее образование ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,02$, соответственно). Данный факт повышал риск развития ПЭ средней степени тяжести в 1,66 раза (95% ДИ 1,06-2,62). По данным литературы известно, что развитие гипертензивных расстройств при беременности связано с влиянием возраста и низкой образованностью населения (Логачева И. В. и др., 2010; Hutcheon J. A. et al., 2011).

Оценивая семейное положение выявлено, что в группах с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по сравнению с контролем чаще встречались женщины, состоявшие в незарегистрированном браке ($p < 0,01$; $p < 0,05$, соответственно), что повышало риск ПЭ средней степени тяжести в 1,59 раза (95% ДИ 1,02-2,49), тяжелой - в 1,51 раза (95% ДИ 1,01-2,41).

Перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов (отит, ангина, тонзиллит) достоверно чаще встречались у женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и повышали риск развития ПЭ тяжелой степени в 2,76 раза (95% ДИ 1,69-4,49). Инфекционно-токсическое действие перенесенных инфекций способствует возникновению системной воспалительной реакции, что может привести к различным осложнениям беременности, в том числе и ПЭ (Ломова Н. А. и др., 2012; Gomez-Lopez N. et al., 2010).

Во всех группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля чаще встречались заболевания мочевыделительной системы, причем наибольшая их частота отмечена в группе с ПЭ ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$ по сравнению с женщинами с ХАГ), что повышало риск развития ПЭ в 1,88 раза (95% ДИ 1,49-2,36), ПЭ средней степени тяжести - в 2,27 раза (95% ДИ 1,56-3,31), тяжелой – в 2,85 раза (95% ДИ 1,93-4,22). Установлено, что наличие мочекаменной болезни являлось фактором риска развития ПЭ, повышая риск развития ПЭ средней степени тяжести в 2,20 раза (95% ДИ 1,51-3,22), тяжелой - в 2,28 раза (95% ДИ 1,60-3,24). Хронический пиелонефрит увеличивал риск развития ПЭ средней степени тяжести в 1,91 раза (95% ДИ 1,29-2,85), тяжелой - в 2,22 раза (95% ДИ 1,54-3,19). Наши данные согласуются с результатами исследований, в которых отмечается значение патологии мочевыводящих путей в развитии ПЭ (Курочка М. П., 2013; Никольская И. Г. и др., 2015).

При проведении ретроспективной оценки данных акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что перинатальные потери в анамнезе ассоциировались с риском развития ПЭ средней и тяжелой степени (ОР 2,49, 95% ДИ 1,99-3,11 в обоих случаях), а гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях - с риском развития ПЭ средней степени тяжести (ОР 2,63, 95% ДИ 2,08-3,33).

Оценивая течение настоящей беременности, установлено, что уровень среднего АД выше 95 мм рт. ст. в I триместре являлся фактором риска развития ПЭ средней степени тяжести, повышая риск ее возникновения в 2,56 раза (95% ДИ 2,04-3,21). В структуре осложнений беременности у женщин с ХАГ чаще встречались угроза прерывания, гестационный диабет, многоводие ($p < 0,02$; $p < 0,05$; $p < 0,02$, соответственно по сравнению с контролем); с ХАГ с присоединившейся ПЭ – гестационный диабет, маловодие, плацентарная недостаточность в третьем триместре ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,001$, соответственно по сравнению с группой контроля); с ПЭ - гестационный пиелонефрит, анемия ($p < 0,01$; $p < 0,02$, соответственно по сравнению с группой с ХАГ с ПЭ), маловодие ($p < 0,001$; $p < 0,01$ по сравнению с контролем и с ХАГ), плацентарная недостаточность во втором и третьем триместрах ($p < 0,02$; $p < 0,001$, соответственно по сравнению с контрольной группой).

Анализ исходов беременности показал, что у женщин с ХАГ (71,7%), с ПЭ на фоне ХАГ (26,0%) и с ПЭ (17,0%) по сравнению с контрольной группой (98,6%) бе-

ременность реже завершилась своевременными родами ($p < 0,001$ во всех случаях). У обследованных с ПЭ вне зависимости от степени ее тяжести и наличия ХАГ по сравнению с контрольной группой и с ХАГ беременность чаще завершилась индуцированными преждевременными оперативными родами ($p < 0,001$ во всех случаях), что согласуется с данными литературы по исходам беременности при гипертензивных расстройствах (Сюндюкова Е. Г. и др., 2013; Шахбазова Н. А. и др., 2015; Tuuli M. G. et al., 2011). Наименьший средний гестационный срок на момент родоразрешения имели женщины группы тяжелой ПЭ - $32,7 \pm 0,43$ недель ($p < 0,001$ по сравнению с женщинами с ХАГ и с ПЭ средней степени тяжести в обоих случаях).

Неблагоприятное влияние гипертензивных расстройств при беременности на внутриутробное состояние плода и течение неонатального периода не вызывает сомнений (Ходжаева З. С. и др., 2013; Uzan J. et al., 2011). По нашим данным у детей пациенток основной группы по сравнению с контрольной чаще встречалась перинатальная патология: задержка роста плода ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп, соответственно), перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза (церебральная ишемия и нетравматические внутричерепные кровоизлияния) ($p < 0,001$ во всех случаях), инфекции, специфичные для перинатального периода ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп, соответственно). У детей от матерей с ПЭ чаще диагностировались нарушения сердечно-сосудистой системы, в том числе ОФК (ООО), врожденная пневмония ($p < 0,001$ во всех случаях). Наиболее неблагоприятные исходы отмечены в группе женщин с тяжелой ПЭ.

Одним из патогенетических механизмов развития гипертензивных нарушений у беременных является системная воспалительная реакция с повреждением и нарушением функции эндотелия (Серов В. Н. и др., 2011). Наиболее специфичным маркером повреждения эндотелия считается уровень десквамированных эндотелиоцитов (Петрищев Н.Н. и др., 2001). По нашим данным повышение их количества отмечено во всех группах с гипертензивными расстройствами, не зависимо от генеза ($p < 0,001$ во всех случаях). При этом максимальное повышение данного показателя отмечалось при ПЭ тяжелой степени ($p < 0,01$ по сравнению с ПЭ средней степени тяжести). Это показывает, что явления эндотелиоза у беременных с ПЭ прогрессируют при утяжелении данного состояния, что создает условия для нарушения барьерного слоя эндотелия (Петрищев Н.Н. и др., 2003). Уровень суммарных нитратов и нитритов был повышен только у женщин с ПЭ

($p < 0,02$ по сравнению с контрольной группой и пациентками с ХАГ) вне зависимости от степени тяжести, что возможно является компенсаторным механизмом адаптивного расширения сосудов микроциркуляторного русла для улучшения оксигенации тканей (Virdis A. et al., 2013).

При патоморфологическом исследовании плацент женщин с гипертензивными расстройствами при беременности проявлениями эндотелиальной дисфункции явились выявленные нами острые и хронические нарушения материнского и плодового кровообращения в виде хронических геморрагических инфарктов ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ у женщин с ХАГ, с ХАГ с ПЭ, с ПЭ, соответственно по сравнению с контролем), стеноза и облитерации просвета артерий стволовых ворсин ($p < 0,01$; $p < 0,001$ в обоих случаях для женщин с ХАГ с ПЭ и с ПЭ по сравнению с контролем), которые наиболее были выражены в группах с ХАГ с ПЭ.

Системная воспалительная реакция при гипертензивных нарушениях у беременных приводит к циркуляторной гипоксии тканей (Бережанская С. Б. и др., 2011; Замечник Т. В. и др., 2012). Оценивая эндотелий-зависимую вазодилатацию в микрососудах с помощью комплекса «Спектротест» при проведении пробы с ишемией/реперфузией, установлено, что исходный уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья во всех группах обследованных не различался ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 1), что согласуется с данными ранее проведенных исследований (Куликов С.А., 2011). На фоне ишемии снижение оксигенации по сравнению с исходным отмечено во всех группах ($p < 0,001$), максимально - в контрольной. Выраженное в меньшей степени снижение оксигенации при гипертензивных нарушениях может свидетельствовать о нарушении механизмов ауторегуляции и недостаточных компенсаторных возможностях системы микроциркуляции (Bivard A. et al., 2014). В фазе реперфузии во всех группах уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья повышался ($p < 0,001$ по сравнению с фазой ишемии), причем у беременных с ПЭ средней степени тяжести максимально. Наши результаты согласуются с мнением других авторов о том, что увеличение оксигенации относится к предикторам эндотелиальных нарушений, предшествующих ПЭ и сопутствующих ей (Орлов Ю. П. и др., 2012; Иванова О. В., 1997; Hu, D. et al., 2012). В конце исследования (финальное значение), во всех группах выявлено снижение оксигенации микроциркуляторного

русла тканей предплечья относительно исходных значений ($p < 0,001$ во всех случаях). Зависимости изменений от степени тяжести ПЭ выявлено не было.

Оценивая отношение финального уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей к исходному, было установлено, что у женщин с ХАГ оно было достоверно ниже показателя контрольной группы, пациенток с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ ($p < 0,001$ во всех случаях). При проведении ROC-анализа на основании определения данного показателя был разработан «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией» (заявка №2015137369 от 01.09.2015). При значении показателя равном 0,93 отн.ед. или более диагностируют присоединение ПЭ у беременных с ХАГ. Точность диагностики составила 81,0%, чувствительность - 81,8%, специфичность - 80,5%, AUC - 0,857.

Таблица 1

Уровни оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья у женщин с гипертензивными расстройствами разного генеза при проведении пробы с ишемией/реперфузией

Группы женщин	Уровни оксигенации (отн. ед.)				
	Исходное SO ₂	SO ₂ на фоне ишемии	SO ₂ в фазу реперфузии	Финальный SO ₂	Отношение финального уровня к исходному
Контрольная группа	0,69±0,03	0,56±0,03 xxxx	0,71±0,02 yyyy	0,65±0,02 xxxx	0,94±0,02
Хроническая артериальная гипертензия	0,72±0,02	0,64±0,02 xxxx zzz	0,74±0,02 xx yyyy	0,63±0,03 xxxx	0,86±0,02 zzzz
ХАГ с присоединившейся ПЭ	0,73±0,03	0,65±0,03 xxxx z	0,73±0,03 yyy	0,69±0,03 xxxx	0,95±0,01 eeee
Преэклампсия	0,73±0,02	0,64±0,02 xxxx zzz	0,77±0,02 xxx yyyy z	0,69±0,02 xxxx e	0,95±0,01 eeee

Примечание. x - статистически значимая разница значений с исходным значением показателя (xx - $p < 0,02$; xxx - $p < 0,01$; xxxx - $p < 0,001$), y - статистически значимая разница значений с показателем в фазу ишемии (yyy - $p < 0,01$; yyyy - $p < 0,001$), z - статистически значимая разница значений с контрольной группой (z - $p < 0,05$; zzz - $p < 0,01$; zzzz - $p < 0,001$), e - статистически значимая разница значений с ХАГ (e - $p < 0,05$; eeee - $p < 0,001$).

В зависимости от индивидуальной реакции в фазу реперфузии относительно исходного значения во всех группах выделены преобладающие типы реакций. В группах с ХАГ и ПЭ преобладало отсутствие изменений уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья (58,6% и 52% соответственно), в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ – снижение уровня оксигенации (63,6%). Разнонаправленные реакции отражают индивидуальные особенности организма:

если скорость метаболических процессов значительно повышена, «нормальный» уровень потребления кислорода не обязательно является достаточным и адекватным (Чарный А. М., 1961).

При патоморфологическом исследовании плацент в группах с гипертензивными нарушениями гипоксическое состояние подтверждалось такими изменениями, как: гипоплазия плацент с количественным недоразвитием терминальных ворсин (41,2%, 37,9%, 66,1%, для 1, 2, 3 групп, соответственно), нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента стволовых и промежуточных ворсин ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп по сравнению с контролем, соответственно), которые были более выражены в группе тяжелой ПЭ ($p < 0,01$ по сравнению с ПЭ средней степени тяжести).

Развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительная реакция сопровождается усилением продукции факторов хемотаксиса, привлекающих клетки иммунной системы и способствующих их трансмиграции в стенку сосудов (Белоцкий С. М., 2008). В связи с этим нами было проведено исследование основных факторов хемотаксиса лейкоцитов, продуцируемых клетками эндотелия (MCP-1, RANTES, Fractalkine, IL-8).

В группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем отмечалось повышение сывороточного уровня MCP-1 ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 2), максимально выраженное при тяжелой ПЭ ($p < 0,05$ по сравнению с ПЭ средней степени тяжести). При этом относительное содержание MCP-1 у женщин с ХАГ с ПЭ было достоверно ниже по сравнению с пациентками с ХАГ ($p < 0,05$). Относительное содержание моноцитов, экспрессирующих рецепторы к MCP-1 (CCR2) во всех исследуемых группах не имело значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 2

Содержание MCP-1 и Fractalkine в сыворотке периферической крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	MCP-1 (пг/мл) Me (Q _{25%} –Q _{75%})	Fractalkine (нг/мл) Me (Q _{25%} –Q _{75%})
Контрольная группа	108,7 (59,9-186,0)	0,43 (0,28-0,52)
Хроническая артериальная гипертензия	183,2 ^x (113,2-340,1)	0,58 ^x (0,39-0,80)
ХАГ с присоединившейся ПЭ	161,8 ^{x,y} (96,3-352,5)	0,64 ^{xxx} (0,47-0,76)
Преэклампсия	193,1 ^x (122,4-258,3)	0,75 ^{xxxx,y} (0,67-0,80)

Примечание. x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x - $p < 0,05$; xxx - $p < 0,01$; xxxx - $p < 0,001$), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y - $p < 0,05$).

Вероятно, при гипертензивных расстройствах у беременных создается градиент концентрации MCP-1, ограничивающий трансмиграцию активированных моноцитов в стенку сосуда.

Сывороточный уровень Rantes у всех женщин с гипертензивными расстройствами соответствовал показателям группы контроля ($p > 0,05$ во всех случаях). Уровень клеток, экспрессирующих рецепторы к Rantes (CCR5) в популяциях лимфоцитов и моноцитов не имел значимых различий во всех изучаемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях). Только у беременных с ХАГ повышалось содержание CCR5+ клеток в популяции нейтрофилов по сравнению с контрольной группой и женщинами с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Наибольшие изменения отмечены в уровне Fractalkine. По нашим данным для всех групп женщин с гипертензивными расстройствами при беременности независимо от их генеза было характерно повышение уровня Fractalkine в венозной крови ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп, соответственно) (табл. 2). Причем у беременных с ПЭ данный показатель был достоверно выше по сравнению с пациентками с ХАГ ($p < 0,05$). При этом во всех группах с гипертензивными расстройствами независимо от их генеза отмечено снижение относительного содержания нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine (CX3CR1) по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ для 1, 2, 3 групп, соответственно). В группе с ХАГ также отмечалось снижение относительного содержания CX3CR1+ моноцитов и лимфоцитов по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$ в обоих случаях) и женщинами с ХАГ с присоединившейся ПЭ ($p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно). При ПЭ тяжелой степени отмечено повышение относительного содержания CX3CR1+ моноцитов и нейтрофилов по сравнению с ПЭ средней степени тяжести ($p < 0,02$ в обоих случаях).

Выявленное нами повышение сывороточного уровня Fractalkine могло определяться ростом его экспрессии на поверхности эндотелия и способствовать прикреплению пула нейтрофилов к стенке сосуда, последующей их миграции в более глубокие слои, вплоть до гладко-мышечного слоя. При ХАГ в популяциях лимфоцитов и моноцитов Fractalkine, вероятно, действует как молекула адгезии, способствуя прикреплению активированных лимфоцитов и моноцитов к эндотелию (Palomino D. C. et al., 2015).

Уровень IL-8, основного фактора хемотаксиса нейтрофилов, достоверно повышался только в группе женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,02$). Показатель содержания CXCR1+ нейтрофилов в периферической крови в сравниваемых группах достоверных различий не имел ($p > 0,05$ во всех случаях). Относительное содержание нейтрофилов, экспрессирующих CXCR2 рецепторы к IL-8 у женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ было достоверно более низким по сравнению с ХАГ ($p < 0,02$).

По данным литературы при ПЭ уровень IL-8 многократно повышается в стенке сосуда по сравнению с содержанием в сосудистом русле; создается градиент концентрации, по которому нейтрофилы мигрируют в стенку сосуда (Szarka A. et al., 2010). Это подтверждается данными иммуногистохимических исследований при ПЭ, отметивших высокий уровень нейтрофилов на поверхности эндотелия и в гладкомышечных слоях сосудов (Mishra N. et al., 2011; Cadden K. et al., 2008).

Установленные нами особенности хемотаксических сигналов, характерных для беременных с гипертензивными расстройствами, свидетельствуют о том, что периферические лейкоциты, мигрируя в стенку сосуда, могут оказывать непосредственные патогенетические эффекты, определяющие состояние гипертензии. Активированные моноциты и, особенно, нейтрофилы способны вызывать окислительный стресс и продуцировать активные формы кислорода, угнетая синтез eNOS и блокируя вазодилатационный эффект NO (Hall J. E. et al., 2012). Продуцируемый данными популяциями супероксид стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов гладкомышечными клетками, тем самым способствуя развитию воспалительной реакции в стенке сосуда (Tellides G. et al., 2015). Усиление продукции факторов хемотаксиса отражало развитие воспалительной реакции на системном уровне. Проявлением воспалительной реакции в плацентах у женщин с ХАГ явился базальный и париетальный децидуит ($p < 0,05$ в обоих случаях по сравнению с контролем), а с ПЭ – виллузит промежуточных и терминальных ворсин ($p < 0,05$; $p < 0,02$, соответственно по сравнению с контролем).

По результатам проведенного ROC-анализа изучаемых параметров выявлены дополнительные диагностические критерии различных форм гипертензивных нарушений у беременных женщин (рис. 1).

Наличие гипертензивных расстройств при беременности	<ul style="list-style-type: none"> • уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья на фоне ишемии более 0,59 отн. ед. • содержание десквамированных эндотелиоцитов более 7 кл/мкл • содержание Fractalkine в периферической крови более 0,6 нг/мл
Наличие преэклампсии	<ul style="list-style-type: none"> • уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья в фазу реперфузии более 0,72 отн. ед.
Критерии тяжелой преэклампсии	<ul style="list-style-type: none"> • содержание десквамированных эндотелиоцитов более 14 кл/мкл • уровень нейтрофилов, экспрессирующих CX3CR1 более 26,2%
Наличие преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией	<ul style="list-style-type: none"> • отношение исходного уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к финальному 0,93 отн. ед. и более • уровень CX3CR1+ лимфоцитов более 5,9% • уровень CX3CR1+ моноцитов более 51,2% • уровень CCR5+ нейтрофилов 23,4% и менее • уровень CXCR2+ нейтрофилов 25,3% и менее

Рис. 1. Дополнительные диагностические критерии гипертензивных нарушений различного генеза у беременных.

Таким образом, проведенные исследования позволили предположить значение трех основных факторов: гипоксии, эндотелиальной дисфункции, реакции воспаления в патогенезе гипертензивных нарушений, которые в различной степени проявляются при ХАГ и в большей степени при ПЭ и выявить новые диагностические критерии данных осложнений беременности.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести являются: нерегистрированный брак (ОР 1,59 и 1,51), рабочая профессия (ОР 2,43 в обоих случаях), наличие заболеваний мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь - ОР 2,2 и 2,28, хронический пиелонефрит - ОР 1,91 и 2,22), перинатальные потери в анамнезе (ОР 2,49 в обоих случаях). Дополнительными факторами риска преэклампсии средней степени тяжести являются: среднее образование (ОР 1,66), гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях (ОР 2,63), среднее артериальное давление в I триместре выше 95 мм рт. ст. (ОР 2,56), тяжелой преэклампсии – инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов в анамнезе (ОР 2,76).

2. Для беременных с гипертензивными расстройствами разного генеза при проведении функциональной пробы с ишемией/реперфузией характерно меньшее сни-

жение уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья в фазу ишемии по сравнению с контрольной группой; повышение в фазу реперфузии у женщин с хронической артериальной гипертензией по сравнению с исходным уровнем, при преэклампсии средней степени тяжести - по сравнению с исходным уровнем и с показателями контрольной группы. Отношение финального уровня оксигенации к исходному у женщин с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией было выше, чем в группе с хронической артериальной гипертензией.

3. Выявлены преобладающие типы реакций в фазу реперфузии относительно исходного значения при проведении пробы с ишемией/реперфузией: в группах женщин с хронической артериальной гипертензией и с преэклампсией - отсутствие изменений уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья, в группе с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией – снижение уровня оксигенации.

4. У беременных с гипертензивными нарушениями в периферической крови повышено содержание десквамированных эндотелиоцитов, независимо от генеза, и уровень метаболитов оксида азота при преэклампсии по сравнению с показателями контрольной группы. При тяжелой преэклампсии содержание десквамированных эндотелиоцитов выше, чем при преэклампсии средней степени тяжести.

5. Повышенный сывороточный уровень MCP-1 и Fractalkine отмечается у беременных с гипертензивными расстройствами, независимо от генеза, IL-8 - в группе с преэклампсией по сравнению с показателями группы контроля. Сывороточный уровень MCP-1 снижен у женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией по сравнению с показателем группы хронической артериальной гипертензией и повышен у женщин с тяжелой преэклампсией по сравнению с преэклампсией средней степени тяжести.

6. Содержание CX3CR1+ клеток в популяции нейтрофилов снижено у беременных с гипертензивными расстройствами, независимо от генеза, в популяции моноцитов и лимфоцитов - у беременных с хронической артериальной гипертензией; уровень CCR5+ клеток увеличен в популяции нейтрофилов в группе женщин с хронической артериальной гипертензией по сравнению с показателями контрольной группы. У женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией в периферической крови снижено относительное со-

держание CCR5+ и CXCR2+ нейтрофилов, повышен уровень CX3CR1+ лимфоцитов и моноцитов относительно показателей женщин с хронической артериальной гипертензией. При тяжелой преэклампсии повышено относительное содержание CX3CR1+ моноцитов и нейтрофилов по сравнению с преэклампсией средней тяжести.

7. В структуре патоморфологических изменений в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами независимо от генеза чаще встречаются острые и хронические нарушения материнского и плодового кровообращения, сочетающиеся с гипоплазией плацент и краевым прикреплением пуповины. Характерными патоморфологическими изменениями в плацентах женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией являются: острые и хронические геморрагические инфаркты, нарушения плодового кровообращения в виде стеноза артерий и дилатации вен створчатых ворсин. В плацентах при тяжелой ПЭ чаще диагностируются нарушения дифференцировки сосудисто-стромального компонента створчатых и промежуточных ворсин с недоразвитием компенсаторных процессов в виде гиперплазии терминальных ворсин и капилляров в них в отличие от ПЭ средней степени тяжести.

8. Показатель отношения исходного уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к финальному равный 0,93 отн.ед. или более является диагностическим критерием присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией (точность 81,0%, чувствительность 81,8%, специфичность 80,5%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска на развитие преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести при беременности следует относить женщин, состоящих в незарегистрированном браке, имеющих рабочую профессию, с перинатальными потерями в анамнезе, наличием заболеваний мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит). При постановке беременной на диспансерный учет необходимо учитывать дополнительно следующие факторы риска: преэклампсии средней степени тяжести - среднее образование, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях, среднее артериальное давление в I триместре выше 95 мм рт. ст.; тяжелой преэклампсии – инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов в анамнезе.

2. Для диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией рекомендуется с помощью прибора «Спектротест» по результатам пробы с ишемией/реперфузией определять показатель отношения исходного уровня оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья к финальному, при его значении равном 0,93 отн.ед. или более диагностировать данное осложнение беременности с точностью 81,0%, чувствительностью 81,8%, специфичностью 80,5%.

3. Дополнительными диагностическими критериями артериальной гипертензии различного генеза у беременных являются:

- уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья на фоне ишемии более 0,59 отн. ед., содержание десквамированных эндотелиоцитов более 7 кл/мкл, содержание Fractalkine в периферической крови более 0,6 нг/мл - диагностическими критериями наличия гипертензивных расстройств;

- уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья в фазу реперфузии более 0,72 отн. ед. - критерием преэклампсии;

- количество циркулирующих эндотелиальных клеток более 14 кл/мкл, уровень нейтрофилов, экспрессирующих CX3CR1 более 26,2% - критериями тяжелой преэклампсии;

- уровни CX3CR1+ лимфоцитов более 5,9%, CX3CR1+ моноцитов более 51,2%, CCR5+ нейтрофилов 23,4% и менее, CXCR2+ нейтрофилов 25,3% и менее – критериями наличия преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с различными формами гипертензивных расстройств / И.А. Панова, С.Б. Назаров, **Е.В. Смирнова**, С.А. Куликов // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 2. – С. 112–116.

2. Патоморфологические изменения в плацентах женщин с хронической артериальной гипертензией и при сочетании гипертензии с преэклампсией / **Е.В. Смирнова**, Л.В. Кулида, И.А. Панова, А.И. Малышкина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1174.

3. Генетические аспекты преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.А. Рокотянская, С.Ю. Ратникова, **Е.В. Смирнова** [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1040.

4. 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.

5. Содержание MCP-1 и CCR2+ лейкоцитов в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Е.В. Смирнова** и др. // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 9(18), № 1(1). – С. 117–118.
6. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.А. Рокотянская, **Е.В. Смирнова** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 37–42.
7. Особенности оксигенации тканей предплечья и вегетативной регуляции у беременных с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией / И.А. Панова, С.Б. Назаров, **Е.В. Смирнова** и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3(62). – С. 44–49.
8. Майсина, А.И. Патоморфологические особенности плацент при преэклампсии средней тяжести и тяжелой / А.И. Майсина, Л.В. Кулида, **Е.В. Смирнова** // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 151.
9. Генетические факторы развития преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, С.Ю. Ратникова, **Е.В. Смирнова**, Н.С. Фетисов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. 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. – Приложение № 2. – С. 63.
2. Предикторы преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, беременность которых завершилась преждевременными родами / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, Д.А. Хлипунова, **Е.В. Смирнова** // Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года»: сборник научных статей / под ред. А.И. Малышкиной. – Иваново: «Изд-во МИК», 2014. – С. 69–72.
3. 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.
4. Сравнительная характеристика патоморфологических изменений в плацентах при беременности, осложненной среднетяжелой и тяжелой преэклампсией / А.И. Майсина, **Е.В. Смирнова**, Л.В. Кулида, И.А. Панова // Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 109–110.
5. Сравнительный анализ патоморфологических изменений в плацентах при хронической артериальной гипертензии и при сочетании ее с преэклампсией / **Е.В. Смирнова**, А.И. Майсина, Л.В. Кулида, И.А. Панова // Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 171–172.
6. **Смирнова, Е.В.** Хемокиновая регуляция трансмиграции лейкоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных / Е.В. Смирнова, И.А. Панова, А.В. Кудряшова // Мать и дитя: материалы XVI Всероссийского научного форума. – М., 2015. – С. 193–194.
7. Особенности эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией / Е.А. Рокотянская, И.А. Панова, Л.А. Сытова, О.В. Тихомирова, **Е.В. Смирнова** // Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума. – Сочи, 2015. – С. 51–52.
8. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у женщин с различными формами гипертензивных расстройств во время беременности и после родов / **Е.В. Смирнова**, Л.А. Сытова, С.Б. Назаров и др. // Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума. – Сочи, 2015. – С. 60–61.
9. Мартынченко, Д.А. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с различными формами гипертензивных расстройств / Д.А. Мартынченко, **Е.В. Смирнова** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2015. – С. 141.

10. Факторы риска развития ранней и поздней преэклампсии / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, **Е.В. Смирнова**, Д.А. Малышкина // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института / под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. – Иваново: «Изд-во МИК», 2015. – С. 32–37.
11. Майсина, А.И. Плацентарные факторы задержки роста плода при беременности, осложненной преэклампсией / А.И. Майсина, **Е.В. Смирнова**, Л.В. Кулида // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института / под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. – Иваново: «Изд-во МИК», 2015. – С. 45–49.
12. **Смирнова, Е.В.** Синтез IL-8 и экспрессия его рецепторов лейкоцитами периферической крови у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / Е.В. Смирнова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2015. – С. 376.
13. Особенности эластических свойств сосудов у беременных с различными видами гипертензивных расстройств / И.А. Панова, С.Б. Назаров, Е.А. Рокотянская, О.В. Тихомирова, **Е.В. Смирнова**, Л.А. Сытова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – № 2. – С. 106–107.
14. Особенности оксигенации тканей предплечья у беременных с различными формами гипертензивных расстройств / И.А. Панова, С.Б. Назаров, **Е.В. Смирнова** и др. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – № 2. – С. 107–108.
15. Майсина, А.И. Патоморфология плацентарной недостаточности при различных степенях тяжести преэклампсии / А.И. Майсина, **Е.В. Смирнова** // Трансляционная медицина. – 2015. – Приложение № 2. – С. 55–56.
16. Майсина, А.И. Патоморфологические особенности плацент при преэклампсии и задержке роста плода / А.И. Майсина, **Е.В. Смирнова**, Л.В. Кулида // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Вып. II. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Красноярск, 2015. – С. 140–142.
17. Фетисов, Н.С. Значение полиморфизма генов-рецепторов для ангиотензина II при гипертензивных осложнениях беременности / Н.С. Фетисов, **Е.В. Смирнова** // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – Специальный выпуск. – С. 28–29.
18. **Смирнова, Е.В.** Синтез Fractalkine и экспрессия его рецептора лейкоцитами периферической крови у беременных женщин с гипертензивными нарушениями / Е.В. Смирнова, Л.А. Сытова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – Специальный выпуск. – С. 25–26.
19. 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: материалы межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. В 2 тт. Т. 1. – Иваново, 2016. – С. 10–11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДИ – доверительный интервал
 ОР – относительный риск
 ПЭ – преэклампсия
 ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
 ЦНС – центральная нервная система
 ССR2 – рецептор к MCP-1
 ССR5 – рецептор к RANTES
 CX3CR1 – рецептор к Fractalkine
 CXCR1 – рецептор к IL-8
 CXCR2 – рецептор к IL-8
 SO2 – уровень оксигенации микроциркуляторного русла тканей предплечья