

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

*На правах рукописи*

Аксенова Анастасия Станиславовна

**ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ СИНДРОМ У БЕРЕМЕННЫХ:  
ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ И ФАКТОРЫ РИСКА  
РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.А. Козилова,  
доктор медицинских наук,  
профессор М.М. Падруль

Пермь 2017

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпидемиология, классификация и осложнения гипертензивных расстройств при беременности.....	13
1.1.1. Классификация гипертензивных расстройств при беременности .....	13
1.1.2. Эпидемиология гипертензивных расстройств при беременности .....	15
1.1.3. Причины увеличения распространенности ГРБ.....	16
1.1.4. Перинатальные исходы при ГРБ .....	18
1.1.5. Постнатальные последствия ГРБ .....	19
1.2. Физиологические изменения сердечно-сосудистой системы во время беременности.....	20
1.3. Функция почек при беременности .....	24
1.4. Физиологические и патологические изменения состояния органов-мишеней при беременности и ГРБ .....	25
1.5. Биохимические маркеры: факторы роста; цитокины; острофазовые белки; металлопротеиназы.....	38
1.6. Другие биохимические показатели, имеющие значение при ГРБ .....	41
1.7. Аспекты лечения гипертензивных расстройств при беременности .....	42
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ.....	50
2.1. Дизайн исследования .....	50
2.2. Клиническая характеристика включенных в исследование беременных.....	53
2.3. Методы исследования.....	55
2.3.1. Оценка артериального давления .....	55
2.3.2. Оценка признаков гипертрофии левого желудочка .....	57

2.3.2.1. Электрокардиография .....	57
2.3.2.2 Эхокардиография.....	58
2.3.3. Оценка структурной функции артериальной стенки .....	59
2.3.4. Оценка фильтрационной функции почек .....	59
2.3.5. Оценка состояния эндогенного коллагенолиза .....	59
2.4. Статистическая обработка данных.....	59
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО</b>	
<b>СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ</b>	
<b>ОТ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ .....</b>	
<b>61</b>	
3.1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	61
3.2. Сравнительная характеристика офисного артериального давления по триместрам беременности в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	63
3.3. Сравнительная характеристика показателей СМАД на 30-й неделе беременности в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	65
3.4. Сравнительная характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	73
3.5. Сравнительная характеристика показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	76
3.6. Сравнительная характеристика показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии .....	79
<b>ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ</b>	
<b>У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ .....</b>	
<b>82</b>	

4.1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии .....	82
4.2. Сравнительная характеристика показателей офисного АД у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии .....	83
4.3. Сравнительная характеристика показателей СМАД в 30 недель беременности среди беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии .....	84
4.4. Сравнительная характеристика электрокардиографических и эхокардиографических показателей ремоделирования левых отделов сердца в 24-26 недель беременности среди пациенток с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии .....	87
4.5. Сравнительная характеристика показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, среди пациенток с гипертензивным синдромом и преэклампсией .....	89
4.6. Сравнительная характеристика показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, у пациенток с гипертензивным синдромом и преэклампсией .....	90
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	92
ВЫВОДЫ .....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	106

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 95%ДИ – 95%-ный доверительный интервал  
АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
ГАГ – гестационная АГ  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ГРБ – гипертензивные расстройства беременности  
ГСД – гестационный сахарный диабет  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИВ – индекс времени  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КДО – конечный диастолический объем левого желудочка  
КДР – конечный диастолический размер левого желудочка  
КСО – конечный систолический объем левого желудочка  
КСР – конечный систолический размер левого желудочка  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МА – мозговая артерия  
МАУ – микроальбуминурия  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МОК – минутный объем кровотока  
МПП – матриксные металлопротеиназы  
НС – нервная система  
ОТ – объем талии

- ОТС – относительная толщина стенок  
ОЦП – объем циркулирующей плазмы  
ОШ – отношение шансов  
ПД – пульсовое давление  
ПЖ – правый желудочек  
ПН – плацентарная недостаточность  
ППТ – площадь поверхности тела  
ПЭ – преэклампсия  
САД – систолическое артериальное давление  
СГАД – среднее гемодинамическое АД  
СД – сахарный диабет  
СЗРП – синдром задержки развития плода  
СИ – сердечный индекс  
СМАД – суточное мониторирование АД  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СПВ – скорость пульсовой волны  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ТМТК – трансмитральный тканевой кровоток  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФПН – фетоплацентарная недостаточность  
ХАГ – хроническая АГ  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ESH/ESC – Европейское общество по артериальной гипертензии/ Европейское общество кардиологов  
ММР (Matrix Metallo-proteinase(s)) – матриксные металлопротеиназы

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких последних десятилетий во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности гипертензивных расстройств у беременных женщин, которые являются одной из наиболее распространенных причин осложнений беременности и материнской смертности. Распространенность гипертензивного синдрома на фоне беременности регистрируется, по данным разных авторов, от 5 до 26,5% [8, 49, 54]. В Пермском крае данный показатель в 2014 году составил 9,9%. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы в целом в качестве осложнения беременности, родов и послеродового периода в Пермском крае возросла с 4,63% в 2010 году до 6,91% в 2014 году.

В последние годы наметилась тенденция увеличения частоты встречаемости не только хронической, но и гестационной АГ у женщин на фоне беременности [179]. По данным зарубежных авторов, распространенность хронической АГ в популяции беременных женщин составляет 6-8% [204]. В некоторых российских источниках указывается показатель, достигающий 30% [13].

Известно, что оба варианта гипертензивных расстройств способствуют у беременных трансформации их в гестоз (преэклампсию/эклампсию), служат важным фактором риска развития осложнений беременности как со стороны матери, так и со стороны плода, в частности, приводят к развитию ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых клинических состояний, таких как инсульты, острое повреждение почки, злокачественная ретинопатия, а также к развитию преждевременных родов, задержке внутриутробного развития плода, низкому весу ребенка при рождении.

Тем не менее закономерности перестройки органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) при хронической АГ у беременных представлены в литературе очень скудно, в ряде работ носят дискуссионный характер. Данные об особенностях их ремоделирования при гестационной АГ в литературе практически не представлены. Маркеры ранней диагностики органных повреждений при гипертензивных синдромах на фоне беременности требуют не только совершенствования, но и до-

полнительного поиска с целью увеличения их диагностической точности и прогностической значимости в плане развития осложнений. Своевременная коррекция патологических изменений в органах-мишенях у беременных с гипертензивным синдромом позволит предотвратить как сердечно-сосудистые катастрофы у матери, так и осложнения со стороны плода и новорожденного.

Одним из частых и тяжелых осложнений беременности на фоне повышения АД является преэклампсия, частота которой достигает 25,9% [69, 170]. Факторы риска ее развития, такие как возраст < 18 лет или > 40 лет, первая беременность, многоплодная беременность, возникновение преэклампсии при предыдущих беременностях или наличие ее в семейном анамнезе, курение, ожирение при индексе массы тела (ИМТ) >35 кг/м<sup>2</sup> или окружности талии более 88 см в первом триместре, сахарный диабет 1-го и 2-го типов и другие ассоциированные с АГ состояния, хорошо известны и не вызывают сомнений [115]. Многие из них являются немодифицируемыми.

Тем не менее, по данным литературы, частота недооценки риска появления преэклампсии во время беременности остается высокой, несмотря на то что коррекция повышенного АД во время беременности совершенствуется с каждым годом [83, 116]. Следовательно, сохраняется высокий риск развития преэклампсии у беременных с гипертензивными расстройствами. Поэтому на современном этапе создаются условия для поиска новых дополнительных ранних маркеров развития преэклампсии у беременных с гипертензионным синдромом с целью профилактики ее развития и своевременной коррекции, а также снижения сердечно-сосудистого риска в будущем [177, 202].

**Цель исследования** – изучить особенности течения АГ и перестройки органов-мишеней при гипертензивном синдроме у беременных, а также определить факторы риска развития преэклампсии на фоне повышенного АД.

Для реализации цели работы были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить в сравнительном плане закономерности течения АГ у беременных с различными формами гипертензивного синдрома на основании динамики офисного АД в течение беременности и показателей СМАД.



2. Оценить частоту и особенности ремоделирования левых отделов сердца у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от его формы по данным электро- и эхокардиографического исследований.

3. Дать характеристику нарушений фильтрационной функции почек у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы АГ.

4. Дать характеристику структурно-функциональной перестройки артериальной стенки как в маточно-плацентарном русле, так и каротидном бассейне у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы АГ.

5. Выявить дополнительные факторы риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

6. Рассчитать отношения шансов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом с учетом дополнительных выявленных факторов риска ее возникновения.

**Новизна исследования.** В работе было продемонстрировано, что течение гипертензивного синдрома при беременности зависит от формы АГ. Хроническая АГ, в отличие от гестационной, характеризуется преобладанием повышения САД как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток в сочетании с более низкой среднесуточной и дневной его вариабельностью. Гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями ДАД, характеризующимися значимым его повышением в утренние часы и ночное время, длительной ночной диастолической гипертензией более 65% времени в сочетании с низкой вариабельностью ДАД в дневные и ночные часы.

Один из важных результатов работы – доказательство того, что поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом представлено преимущественно на субклиническом уровне и имеет определенные различия в зависимости от формы АГ. Ремоделирование ЛЖ на 24-26-й неделе беременности у женщин с гипертензивным синдромом более выражено у больных с хронической АГ и характеризуется более частой и более тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ.

Инновационным в работе является вывод о том, что более ранним маркером нарушения фильтрационной функции почек в I триместре у беременных с гипер-

тензивным синдромом является увеличение концентрации цистатина С в крови, более выраженное при гестационной АГ.

В исследовании было впервые установлено, что ранним маркером структурной перестройки артериальной стенки и почек, характеризующейся повышенным коллагенообразованием, при отсутствии изменений ТКИМ у беременных с АГ следует считать снижение концентрации в крови ММП-9 и ММП-2 для больных с хронической АГ и только ММП-9 для больных с гестационной.

В работе доказано, что показатели СМАД на 30-й неделе беременности, в отличие от показателей офисного АД, такие как максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное АД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, могут быть факторами риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

Представляют большой научный интерес выводы о том, что наличие и тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ, независимо от формы АГ при беременности, увеличивают шанс развития преэклампсии от 17 до 19%. Установлены новые дополнительные ранние факторы риска развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома – уровень цистатина С крови, который увеличивает риск развития преэклампсии более чем в 6 раз в I триместре и более чем в 12 раз в III триместре, и концентрация ММП-2 и ММП-9, снижение которых в I триместре беременности свидетельствует об увеличении шанса развития преэклампсии в 3 раза.

**Практическая значимость.** В целях ранней диагностики прогностически неблагоприятных показателей АГ, таких как ночная гипертензия, утренний подъем и низкая вариабельность АД в течение суток, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преэклампсии, беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение СМАД в 30 недель беременности. Показатели офисного АД на протяжении всей беременности у женщин с АГ (кроме родов) не связаны с риском развития преэклампсии.

Для оценки состояния органов-мишеней на ранних этапах беременности с целью их своевременной коррекции при наличии патологической перестройки беременным с гипертензивным синдромом следует в соответствии с выводами

работы рекомендовать проведение эхокардиографии в сроке 24-26 недель, определение цистатина С, ММП-9 и ММП-2 в крови уже в I триместре беременности.

Увеличение цистатина С в крови более 1000 нг/мл как в I, так и в III триместрах беременности, независимо от формы АГ, следует расценивать как ранний фактор риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

Снижение ММП-9 в крови менее 10 мг/л в группе больных с хронической АГ и снижение ММП-2 менее 4 мг/л в группе больных с гестационной АГ в I триместре беременности указывает на высокий риск развития преэклампсии у беременных.

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

1. Течение гипертензивного синдрома у беременных зависит от его формы и характеризуется при хронической АГ преимущественным повышением САД как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток в сочетании с более низкой среднесуточной и дневной его вариабельностью; при гестационной АГ – преимущественно диастолической гипертензией с более значимым повышением ДАД в утренние часы и ночное время длительностью более 65% ночного времени в сочетании с низкой его вариабельностью в дневные и ночные часы. Высокая частота ночной гипертензии (более 80%) не зависела от формы АГ.

2. Поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом зависит от его формы: при хронической АГ чаще регистрируется ремоделирование ЛЖ, представленное его диастолической дисфункцией, при гестационной – чаще встречается снижение фильтрационной функции почек уже в I триместре беременности, оцененной по уровню цистатина в крови. Уменьшение в крови концентрации ММП-9 в I триместр беременности является ранним интегральным маркером перестройки артериальной стенки и межклеточного матрикса почек как при хронической, так и гестационной АГ.

3. Ранними дополнительными факторами риска развития преэклампсии, независимо от формы АГ, являются максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное АД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, а также выраженность диастолической дисфункции ЛЖ на 24-26-й неделе беременности, увеличение в крови в I триместре концентрации цистатина С и снижение уровня ММП-9.

**Внедрение в практику.** Результаты работы внедрены в практику отделения патологии беременных Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарная часть №9 им. М.А. Тверье». Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.00305520.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на Всероссийской конференции «Status Presents» (Санкт-Петербург, 2016), Европейской конференции по АГ (Италия, Милан, 2015), Европейском кардиологическом конгрессе (Франция, Париж, 2016).

**Публикации.** Основные положения диссертации представлены в 5 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, входящих в список ВАК.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, проводила физикальные обследования и оценку клинического состояния, назначала необходимые обследования, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного клинического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

Автор лично написала статьи и диссертацию.

**Структура и объем работы.** Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 127 страниц машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 208 источников, из них 163 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 7 рисунками.

## **ГЛАВА 1**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **1.1. Эпидемиология, классификация и осложнения гипертензивных расстройств при беременности**

Проблема артериальной гипертензии у беременных женщин далека от своего разрешения. Об этом свидетельствует очевидная динамика увеличения распространенности гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ), сопровождающаяся повышением степени тяжести этих нарушений и увеличением частоты связанных с ними осложнений. При этом обращает на себя внимание разнообразие подходов к лечению ГРБ, несогласованность классификаций этих расстройств и отсутствие единой концепции профилактики [181]. Особым аспектом значимости ГРБ является их влияние на перинатальные исходы.

##### **1.1.1. Классификация гипертензивных расстройств при беременности**

Оценка масштабов проблемы ГРБ связана с классификацией этой патологии. В настоящее время в разных странах (США, Европа, Канада, Австралия, РФ) приняты различные варианты классификации (табл. 1.1), хотя при ближайшем рассмотрении оказывается, что основные группы гипертензивных расстройств, в сущности, идентичны. Выделяются, с одной стороны, гипертензивные нарушения, имевшие место до беременности (хроническая гипертензия [NHLBI], артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности [ESC/ESH], артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ) [8]; с другой стороны, гестационные гипертензивные расстройства – гестационная гипертензия (гестационная гипертензия; гестационная артериальная гипертензия соответственно) и преэклампсия, развившаяся на фоне гипертензии (артериальная гипертензия, имевшаяся до беременности и сочетающаяся с гестационной гипертензией и протеинурией – по европейскому и российскому вариантам классификации); наконец, в европейской и российской классификации выделена

«неклассифицируемая гипертония». Как видно, различия между вариантами классификаций имеют преимущественно терминологический характер. Другим отличием являются пороговые значения, отделяющие гипертензию при беременности от нормотензивного состояния и дифференцирующие степени тяжести гипертензивных нарушений. Последний момент играет важную роль, поскольку определяет критерии начала терапии.

Таблица 1.1

Классификация гипертензивных расстройств при беременности  
(Национальная образовательная программа по повышенному  
артериальному давлению – NHVER) [49]

Заболевание	Определение и тактика
Преэклампсия или эклампсия	<p>Специфичное для беременности состояние, представляющее собой полисистемное поражение, характеризующееся наличием гипертензии <math>\geq 140 \pm 90</math> мм рт. ст., зарегистрированной по меньшей мере дважды с интервалом не менее 6 часов, и протеинурии <math>\geq 300</math> мг при 24-часовом сборе мочи, после 20 недель беременности. Антигипертензивная терапия показана при стойком повышении АД <math>\geq 160</math> мм рт. ст. (систолическое) или 105 мм рт. ст. (диастолическое). Целью снижения АД в экстренных ситуациях должно быть постепенное достижение нормального диапазона АД.</p> <p>Судорожный вариант преэклампсии (эклампсия) имеет место в 0,1% беременностей</p>
Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию	Преэклампсия развивается у $\leq 30\%$ женщин с хронической гипертензией, обычно в третьем триместре. При неосложненной хронической гипертензии протеинурия обычно отсутствует
Хроническая гипертензия	АД $\geq 140 \pm 90$ мм рт. ст. до беременности или до 20 недель беременности. Рабочая группа NHVER рекомендует воздерживаться от антигипертензивной терапии у этой группы пациенток при условии сохранения АД на уровне $< 150$ -160 мм рт. ст. (систолическое АД) и 100-110 мм рт. ст. (диастолическое АД), если ранее пациентка не принимала лекарственных препаратов
Гестационная гипертензия	<p>Возникновение гипертензии впервые на уровне <math>\geq 140 \pm 90</math> мм рт. ст., зарегистрированное как минимум дважды с интервалом не менее 6 часов после 20 недель гестации при отсутствии протеинурии (<math>&lt; 300</math> мг при 24-часовом сборе мочи).</p> <p>Если АД возвращается к норме в пределах 12 недель после родов, устанавливается диагноз преходящей гестационной гипертензии. Если повышенное АД сохраняется, ставится диагноз хронической гипертензии</p>

Следует отметить, что имеются предложения упростить классификацию, выделив только 2 варианта: хроническую артериальную гипертензию и гипертензию, развившуюся во время беременности [149]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ХАГ обуславливает 25-30% гипертензивных расстройств у беременных, тогда как остальные 70-75% связаны с беременностью [37].

Хроническая артериальная гипертензия – широко распространенное заболевание, которое при беременности приобретает особое значение в связи со специфическим состоянием органов и систем женщины, предрасполагающим к утяжелению течения ХАГ и увеличению риска ее осложнений, с одной стороны, и с вероятностью неблагоприятного исхода у плода – с другой.

Определение ХАГ подразумевает тот факт, что повышенное АД имело место до беременности или проявилось до 20 недель беременности и сохраняется по истечении определенного периода после родоразрешения (от 6 до 12 недель по разным классификациям). Напротив, ГАГ возникает после 20-й недели беременности и разрешается в течение послеродового периода. Рассматриваемые виды ГРБ имеют, однако, некоторые общие характеристики: в частности, оба варианта сопровождаются риском трансформации в тяжелые формы гестоза (преэклампсию и эклампсию) и развития осложнений со стороны так называемых «органов-мишеней», то есть почек, сердца, печени, головного мозга в виде тяжелых и порой необратимых нарушений (почечная недостаточность, HELLP-синдром, нарушения мозгового кровообращения, кардиомиопатия) [74]. С учетом того что частота присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии, по разным данным, достигает 20-30% [63], значимость проблемы ГРБ во всех формах становится очевидной.

### ***1.1.2. Эпидемиология гипертензивных расстройств при беременности***

Распространенность гипертензивных расстройств у беременных, по разным данным, колеблется от 5 до 15% (по некоторым российским источникам – до 30% [13]). В определенном исследовании рассмотрены популяционные данные о частоте ГРБ в Австралии, Канаде, Дании, Норвегии, Шотландии, Швеции и США (Массачусетс) [175]. При этом, однако, учитывались только гипертензивные рас-

стройства, непосредственно связанные с беременностью (гестационная гипертензия, преэклампсия и ранняя ПЭ), то есть не рассматривалась хроническая АГ. Абсолютная частота ГРБ в разных популяциях составляла: ГГ (3,6-9,1%), ПЭ (1,4-4,0%), ранняя ПЭ (0,3-0,7%). За период с 1997 по 2007 год в большинстве популяций, кроме США, отмечено снижение частоты ГГ и ПЭ. Это неожиданно, учитывая, что распространенность факторов риска (ожирение перед беременностью и возраст матери) в основном увеличилась.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, рассматривающих хроническую артериальную гипертензию, распространенность этого заболевания среди беременных женщин колеблется от 1 до 6%, при этом в последние десятилетия отмечается его стабильный рост (в США – с 1 до 8% за 35-летний период начиная с 1970 года) [175].

### ***1.1.3. Причины увеличения распространенности ГРБ***

Факторами, повышающими риск появления ГРБ, служат: отсутствие родов в анамнезе, возраст матери, многоплодная беременность, сахарный диабет, ожирение [40, 151, 174], ПЭ в течение предшествующей беременности, семейный анамнез ПЭ,  $\geq 10$  лет с момента последней беременности, заболевания почек, СПКЯ и наличие антифосфолипидных антител [151, 172].

Факторами, снижающими риск ГГ и ПЭ, являются: предлежание плаценты, курение (но только при отсутствии ожирения), прием низких доз аспирина, применение кальциевых добавок у женщин группы повышенного риска [183], лечение гестационного диабета и использование антигипертензивных препаратов. Частота может снижаться при раннем плановом родоразрешении, так как большинство случаев тяжелой гипертензии имеют место при доношенной беременности [175].

### **Ожирение и ГРБ**

Ожирение служит значимым фактором риска развития ХАГ, ее осложнений, гестационной АГ и наложения ПЭ на имеющуюся ХАГ (superimposed preeclampsia), поэтому заслуживает специального рассмотрения. Поздний гестоз у беременных с ожирением развивается с частотой от 30 до 65,5%, соответственно, распространенность фетоплацентарной недостаточности составляет от 42 до



55% (по тем же источникам). Повышенный индекс массы тела является одним из независимых дородовых предикторов неблагоприятных исходов у плода (оценка по Апгар на 5-й минуте  $<7$ , рН при рождении  $<7,05$ , госпитализация в отделение реанимации новорожденных) [29, 125, 199]. Ожирение до беременности, чрезмерная прибавка веса во время беременности и повышенная калорийность рациона являются потенциальными факторами риска развития гестационной гипертензии. При оценке окружности плеча обнаружено, что верхний квартиль величины этого показателя ассоциируется с 3-кратным увеличением риска появления ГГ в сравнении с нижним квартилем [138].

### **Нарушения липидного обмена и ГРБ**

Во многих исследованиях в аспекте гипертензивных осложнений оцениваются непосредственно связанные с ожирением нарушения метаболизма липидов. Повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и пониженный уровень ЛПВП перед беременностью, по данным норвежского исследования, ассоциируются с повышенным риском ПЭ и преждевременных родов. Увеличение ИМТ на каждые  $5-7 \text{ кг/м}^2$  перед беременностью обуславливает удвоение риска ПЭ [174].

Нарушения липидного баланса отмечаются и во время беременности. Так, при осложнениях беременности часто наблюдаются дислипидемии, ассоциирующиеся с атеросклерозом. Атерогенный липидный профиль связан также со спонтанными и индуцированными преждевременными родами [174].

### **Нарушения углеводного обмена и ГРБ**

Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет и гестационный СД также имеют доказанную связь с повышенным риском появления гипертензивных расстройств при беременности. Увеличение распространенности ПЭ наблюдается как при отягощенном семейном анамнезе СД, так и при наличии СД во время беременности, при этом риск ПЭ увеличивается вдвое [174]. Патология углеводного метаболизма отражается и на перинатальных исходах: у новорожденных от матерей с подобными нарушениями с высокой частотой наблюдаются внутриутробные инфекции (17%), респираторный дистресс-синдром (17%), врожденные пороки развития (11%), гибель в раннем неонатальном периоде (11%) [126].

Вероятно, связь гипертензивных расстройств с наличием синдрома поликистозных яичников до беременности опосредована высокой частотой гестационного СД у таких женщин. Соответственно, у них повышена распространенность связанной с беременностью гипертензии, преждевременных родов и абдоминального родоразрешения в сравнении с женщинами из группы контроля. У их детей погранично снижена масса тела при рождении и выше риск госпитализации в отделение реанимации новорожденных [126].

Таким образом, повышенное артериальное давление у беременных женщин практически всегда в той или иной мере сопровождается нарушением внутриутробного состояния плода.

#### ***1.1.4. Перинатальные исходы при ГРБ***

Для течения беременности на фоне хронической АГ характерно формирование вторичной плацентарной недостаточности, связанной с функциональной (вазоспазм) и органической (артериолосклероз, микротромбозы, атеросклероз) патологией сосудов. Выраженность плацентарной недостаточности может колебаться от компенсированной до критической степени, а ее течение, как правило, имеет хронический характер, но может переходить и в острую форму, во многих случаях сопровождающуюся острой гипоксией и антенатальной асфиксией плода. Хроническая декомпенсированная форма ФПН проявляется синдромом задержки развития плода, в большинстве случаев ее асимметричной формой. Наиболее неблагоприятным прогнозом для плода сопровождаются ПЭ и ХАГ с наложившейся на нее ПЭ, для которых характерен высокий риск развития ишемии головного мозга новорожденных, достигающий 25% в группе ПЭ, 7% в группе ХАГ+ПЭ и 9% в группе ГГ [19, 32]. Особенностью является повышение частоты неблагоприятных исходов с увеличением срока беременности (от 36-37-й до 38-39-й недель), что указывает на целесообразность раннего родоразрешения беременных с этими видами патологии.

Вместе с тем, по данным многих авторов, чрезмерное снижение АД (в особенности систолического) является дополнительным фактором риска, вызываю-

щим прогрессирование плацентарной недостаточности и увеличение доли новорожденных с низким для срока гестации весом [19, 32, 124]. Это свидетельствует о необходимости коррекции антигипертензивной терапии с учетом показателей маточно-плацентарного кровообращения.

### ***1.1.5. Постнатальные последствия ГРБ***

Помимо осложнений беременности у матери и ухудшения перинатальных исходов у плода, гипертензивные расстройства у беременных ведут к формированию гипертензивных нарушений и стойкой патологии органов-мишеней в послеродовом периоде. При контрольном обследовании через 9 месяцев после родов у 13% женщин, перенесших ПЭ, отмечалось умеренное повышение риска возникновения патологии почек, согласно критериям Национального почечного фонда Великобритании; более чем у 85% из них наблюдалась повышенная потеря белка с мочой [198].

Относительно малоизученным аспектом является риск формирования патологии различных функциональных систем у детей женщин, перенесших ГРБ. Считается, что в основе подобной взаимосвязи лежит нарушение эндотелиальной функции плода, предрасполагающее в дальнейшем к развитию гипертензии. Можно предположить, что оксидативный стресс при ПЭ у матери может вызывать эпигенетические изменения, приводящие к формированию гипертензивного фенотипа на последующих этапах жизни, или тот же оксидативный стресс может привести к нарушению формирования сосудистого русла плода. Если у потомства, рожденного от беременностей, осложненных ПЭ, имеется эндотелиальная дисфункция, это может служить потенциальным звеном, связывающим экспозицию с гипертензионными нарушениями *in utero* и гипертензией у потомства. С другой стороны, этот феномен может отражать остаточный эффект вмешивающихся факторов, генетическую предрасположенность к гипертензионным расстройствам и эффект внутриутробного программирования или же комбинацию этих моментов.

Особое значение имеет потенциальное влияние проводимой при беременности антигипертензивной терапии. В качестве адаптивного механизма плод отвечает на неблагоприятные внутриутробные условия изменениями регуляции генома

(«эпигенетическими» изменениями). Эти изменения носят стойкий характер и, имея адаптивное значение на этапе внутриутробного развития, впоследствии могут вести к дезадаптации. Хотя в данное время неизвестно, оказывает ли антигипертензивная терапия программирующее влияние на плод, эта область относится к области активного интереса и усиливает озабоченность в связи с антигипертензивной терапией нетяжелой гипертензии при беременности [145].

Таким образом, в настоящее время заслуживающими наиболее пристального внимания аспектами проблемы гипертензии у беременных представляются:

- возможности прогнозирования трансформации изолированной формы гестоза (гестационной гипертензии) в тяжелые формы – преэклампсию и эклампсию;
- возможности прогнозирования присоединения ПЭ к хронической АГ;
- оценка субклинического поражения органов-мишеней в качестве раннего маркера осложнений ХАГ и ГГ;
- определение критериев начала и проведения терапии гипертензивных расстройств при беременности и выбор оптимальных методов лечения;
- оценка возможностей первичной и вторичной профилактики тяжелых гипертензивных расстройств при беременности.

В данной работе основное внимание уделено особенностям течения беременности у женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией. Проведен детальный анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы, почек, печени, свертывающей системы крови и маточно-плацентарного кровообращения на разных этапах беременности, и оценены исходы беременности у матерей и плодов.

## **1.2. Физиологические изменения сердечно-сосудистой системы во время беременности**

Формирование во время беременности третьего круга кровообращения (маточно-плацентарной системы) и необходимость приоритетного снабжения кислородом и питательными веществами развивающегося плода определяют особенности функциональной и органической перестройки сердечно-сосудистой системы. Беременность сопровождается увеличением сердечного выброса на 30-50% за

счет некоторого увеличения ударного объема и повышения частоты сердечных сокращений на 17% [174]. Одновременно наблюдается системная вазодилатация, связанная, с одной стороны, с действием гормонов (прогестерон, эстрогены, пролактин, релаксин), а с другой – снижением чувствительности к прессорным факторам, таким как ангиотензин II и вазопрессин, на фоне повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы [198]. Результатом этих изменений при физиологическом течении беременности является тенденция к снижению систолического и диастолического артериального давления, которое начинается уже в лютеиновой фазе цикла и продолжается на протяжении первых двух триместров беременности, составляя около 10% от уровня АД до беременности. Начиная с 20-й недели, среднее АД постепенно возвращается к исходному уровню, которого достигает приблизительно к моменту родов [178].

Помимо колебаний АД, беременность влияет и на другие аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы: состояние миокарда, сердечный ритм, сосудистую реактивность.

### **Изменения состояния миокарда при беременности**

При неосложненной беременности развивается физиологическая гипертрофия миокарда, сопровождающаяся усилением ангиогенеза и активацией внеклеточного матрикса с соответствующим преходящим повышением уровня матричных ферментов. В результате обеспечивается сохранение и даже усиление систолической функции миокарда на фоне объемной перегрузки, характерной для беременности. В норме все эти изменения достаточно быстро регрессируют в послеродовом периоде [197].

В норме при беременности происходит увеличение сердечного выброса и ударного объема и снижение периферического сосудистого сопротивления. Размеры правого желудочка увеличиваются на 20%, а левого желудочка и левого предсердия – на 10 и 12% соответственно. В третьем триместре беременности систолические и диастолические функциональные параметры снижаются так же, как и показатели продольной деформации; в течение нескольких недель или месяцев после родов происходит их возвращение к норме. Скорость потоков через

клапаны возрастает, и в связи с увеличением размеров клапанных колец может наблюдаться небольшая атриовентрикулярная регургитация [187].

Беременность приводит к увеличению объема крови и сердечного выброса и снижению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Кроме того, она вызывает активацию ренин-ангиотензиновой системы, сопровождающуюся увеличением концентрации альдостерона в плазме.

В результате беременность ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда, которая не оказывает влияния на функцию желудочков.

### **Ремоделирование миокарда при ГРБ**

Физиологическая беременность сопровождается компенсаторно-приспособительным увеличением массы миокарда левого желудочка, в то время как при беременности, сопровождающейся гипертензивными расстройствами, увеличение массы миокарда непропорционально высоко [14, 16]. При этом во время беременности, протекающей на фоне ХАГ, происходит снижение параметров сократительной функции (ударного объема, фракции выброса) и изменение геометрии ЛЖ, приблизительно в половине случаев – по типу концентрической гипертрофии. Данный вариант ремоделирования является неблагоприятным, ассоциируясь с такими осложнениями, как задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, нарушения маточно-плацентарного кровотока [14].

### **Изменения сердечного ритма при беременности**

Сердечный ритм является функцией нескольких параметров, в первую очередь он отражает соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Общепринятым является мнение о преобладании у беременных женщин парасимпатической активности и понижении уровня «гормонов стресса», относящихся к симпатическому звену, в частности, норадреналина, глюкокортикостероидов, АКТГ, кортиколиберина [125]. Полагают, что подобный вегетативный фон обеспечивает стрессоустойчивость организма беременной к неблагоприятным факторам, с которыми организм сталкивается в ходе беременности. С другой стороны, имеются данные, указывающие на гиперсимпатикотонию уже в первом триместре нормальной беременности [128, 136]. Причи-

нами ранней активации симпатической НС авторы считают компенсаторную реакцию на увеличенный объем циркулирующей плазмы и повышение уровня альдостерона, которое имеет место уже в первом триместре. Повышенный тонус симпатической нервной системы является подтвержденным фактом в поздних сроках беременности, а наиболее выраженная гиперсимпатикотония характерна для гипертензивных расстройств.

### **Сосудистые изменения при беременности**

Как уже говорилось, для физиологической беременности характерно сниженное системное сосудистое сопротивление с преобладанием вазодилатации в сосудах маточно-плацентарного русла, почек и миокарда. Что касается венозного русла, то беременность сопровождается понижением венозного тонуса почти в 2 раза к концу 2-го триместра с последующим его возвращением к исходному уровню в конце 3-го триместра [43]. Особый вариант регуляции венозного тонуса характерен для головного мозга: здесь наблюдается прогрессирующее повышение тонуса вен, практически в 3 раза с начала 2-го до конца 3-го триместров. Отметим следующее: в отличие от других отделов сосудистой системы, распределение крови в головном мозге таково, что 70-80% ее объема находится в венозном компартменте [83]. Это создает условия, благоприятные для застоя крови, тромбообразования, повышения проницаемости и повреждения стенки вен при их перерастяжении. В венах происходит гипотрофическое ремоделирование. Это может привести к слиянию вен и стазу; эти эффекты усугубляются за счет гиперкоагуляции. Таким образом, повышенный тонус в данном случае играет защитную роль, предотвращая развитие этих потенциальных осложнений. При гипертензивных нарушениях имеет место декомпенсация не только артериальных, но и венозных регуляторных механизмов.

### **Особенности церебрального кровообращения во время беременности**

Кровоток в головном мозге при беременности характеризуется очевидным постоянством. В отличие от других органов, в которых во время беременности кровоток увеличивается в несколько раз (например, в матке – в 10 раз), головной мозг не смог бы выдержать такое усиление кровотока. Стабильность объемного кровотока в мозге обеспечивается ремоделированием церебральных артерий. При

хронической гипертензии происходит гипертрофическое ремоделирование крупных мозговых артерий: сужение просвета и утолщение стенок. Увеличивается базальный тонус МА и внутрисосудистое сопротивление. Беременность препятствует гипертрофическому ремоделированию МА, возможно, за счет уменьшения числа рецепторов ангиотензина 1-го типа в МА. Что касается паренхиматозных артерий головного мозга и капилляров, при беременности происходит значительное увеличение диаметра просвета паренхиматозных артерий с истончением их стенок (наружное гипотрофическое ремоделирование) [154]. В результате значительное увеличение напряжения на стенки сосудов не сопровождается изменениями интралюминального давления. Однако при острой гипертензии возможны нарушение ауторегуляции и форсированная дилатация вышележащих сосудов мозговой оболочки, увеличение внутрисосудистого объема и нагрузки на стенку и нарушение целостности сосудов [83]. Плотность капилляров возрастает (в задних отделах коры). Это приводит к увеличению внутрисосудистого объема и усилению транскапиллярной фильтрации, что также может способствовать развитию отека при острой гипертензии.

### **1.3. Функция почек при беременности**

При развитии гипертензивных расстройств почки выступают, с одной стороны, как один из органов-мишеней, поражаемых ХАГ, а с другой – как важнейший регуляторный фактор, непосредственно участвующий в развитии или предотвращении осложнений АГ. В норме во время беременности наблюдается расширение как артериальных, так и венозных сосудов почек, в результате почечный кровоток увеличивается на 50% [37]. Соответственно, активизируется и фильтрационная функция почек, что сопровождается повышением клиренса мочевины и креатинина. Следовательно, характерной особенностью физиологической беременности является сниженное по сравнению с прегравидарным уровнем содержание азотистых соединений [202]. По-видимому, активация фильтрационной функции почек в ходе развивающейся беременности является результатом адаптации к увеличению содержания подлежащих эвакуации продуктов распада.



При гестационной гипертензии нарушение функции почек имеет место уже с начала 2-го триместра, усугубляясь после 20 недель беременности и достигая максимальной выраженности к третьему триместру. Это сопровождается повышением уровня азотистых продуктов распада в крови, которое, даже не достигая верхней границы нормы, служит характерной особенностью беременности, осложненной гипертензионными нарушениями [37]. Отмечено, что изменения почечной гемодинамики при АГ коррелируют с нарушениями маточно-плацентарного кровотока, предшествуя им. Таким образом, повышение сосудистого сопротивления почечных сосудов отражает аналогичные изменения в сосудах плаценты, которые еще не проявляются клинически [18].

#### **1.4. Физиологические и патологические изменения состояния органов-мишеней при беременности и ГРБ**

В следующих разделах более подробно рассмотрены аспекты адаптации так называемых органов-мишеней, состояние которых имеет наибольшее значение при наличии хронической артериальной гипертензии у беременных женщин или развитии гипертензионных расстройств во время беременности. К таким органам-мишеням относятся сердце, почки, печень, головной мозг и маточно-плацентарная система. Анализ состояния этих систем проведен на основании показателей, получаемых с использованием специализированных диагностических методов, использовавшихся в экспериментальной части настоящего исследования.

##### **Гемодинамические изменения при ГРБ**

В отечественной литературе изменениям центральной гемодинамики при артериальной гипертензии придается большое значение как прогностическому критерию и параметру, влияющему на выбор терапии. Как известно, реографические исследования центральной гемодинамики позволяют выделить гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический типы кровообращения. В соответствии с современными рекомендациями, однако, количество возможных вариантов гемодинамики значительно больше [7], поэтому отметим практическое значение мониторинга гемодинамического профиля у беременных с гестозом [99]. Крите-

рием дифференцировки типов гемодинамики является сердечный индекс, представляющий собой нормализованный к площади поверхности тела пациента минутный объем кровообращения [99]. В целом гиперкинетический тип характеризуется высоким значением СИ ( $>3,7$  л/мин/м<sup>2</sup>), высокой ЧСС и низким уровнем общего периферического сосудистого сопротивления ( $<1100$  дин·с/см<sup>-5</sup>). Для гипокинетического типа, напротив, характерно повышенное периферическое сопротивление ( $>1900$  дин·с·см<sup>-5</sup>) при низком значении СИ ( $<2,2$  л/мин/м<sup>2</sup>). Нормокинетическому типу соответствуют промежуточные значения показателей.

Согласно наблюдениям многих авторов, хроническая АГ при беременности в большинстве случаев характеризуется гиперкинетическим типом кровообращения [1, 49, 99]. При этом обнаружение гипокинетического типа гемодинамики, как правило, свидетельствует о развитии гестоза. Между тем часть авторов отмечает, что у беременных с ХАГ гиперкинетический или нормокинетический тип гемодинамики (по СИ) сопровождался высокими значениями общего периферического сопротивления сосудов [2]. Это указывает на правомочность характеристики типа гемодинамики у таких женщин как «гиперкинетического спастического» или «эукинетического» соответственно. При этом в исследовании некоторых авторов [99] наиболее неблагоприятным был гипокинетический тип гемодинамики, сопровождавшийся развитием декомпенсированной плацентарной недостаточности в 100% случаев; эукинетический тип с высоким общим периферическим сопротивлением сосудов приводил к гестозу средней тяжести и субкомпенсированной ПН соответственно у 80 и 60% женщин; при гиперкинетическом типе преобладали гестоз легкой степени (60%) и компенсированная ПН (40%).

### **Эхокардиографические показатели при ГРБ**

Другим важнейшим методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы у беременных служит эхокардиография. Измерение линейных параметров левого желудочка (толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки, конечно-систолического и конечно-диастолического размера ЛЖ) проводится в парастернальной позиции на уровне концов створок митрального клапана [136]. Нормальные значения этих показателей: ЗСЛЖ – до 1,1 см, МЖП – до 1,2 см, КДР – до 5,7 см.

Под гипертрофией миокарда, являющейся одним из проявлений гипертонической болезни, понимают увеличение левого желудочка либо за счет увеличения толщины его стенок, либо за счет увеличения объема полости.

Соответственно, при оценке гипертензивных расстройств наибольшей информативностью обладают не линейные размеры, а обобщающий показатель массы миокарда ЛЖ, для которого характерны динамические изменения на фоне проведения антигипертензивной терапии. Для вычисления ММЛЖ используются различные формулы, наиболее известными из которых являются формула Американского эхокардиографического общества (ASE):

$$LV \text{ mass} = 0,8 (1,04[(Dd + PW + VS)^3 - (Dd)^3] + 0,6 \text{ г},$$

где Dd – диастолический размер; PW – толщина задней стенки; VS – толщина перегородки), и формула Penn:

$$LV \text{ mass (Penn)} = 1,04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3) - 13,6 \text{ г},$$

где LVIDD – внутренний конечно-диастолический размер левого желудочка; PWTD – толщина задней стенки в диастолу и IVSTD – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу [95].

Индекс массы миокарда представляет собой отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Он интересен с той точки зрения, что используется при оценке варианта геометрии левого желудочка в целом.

При этом учитывается также индекс относительной толщины, представляющий собой отношение удвоенной толщины задней стенки ЛЖ в диастолу к конечно-диастолическому размеру ЛЖ. Этот показатель характеризуется достаточным постоянством: его пороговое значение (0,42) разграничивает варианты концентрических изменений (то есть увеличения толщины стенок ЛЖ) и нормальную или эксцентрическую геометрию ЛЖ.

Одновременный учет ИММЛЖ позволяет выделить четыре варианта геометрии левого желудочка:

– нормальная геометрия (ИММЛЖ  $\leq 95$  у женщин и  $\leq 115$  у мужчин);

- эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ  $> 95$  (115); ИОТ  $\leq 0,42$ );
- концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ  $\leq 95$  (115); ИОТ  $> 0,42$ );
- концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ  $> 95$  (115); ИОТ  $> 0,42$ ).

Кроме того, существует вариант *асимметричной гипертрофии ЛЖ*, при котором соотношение МЖП/ЗСЛЖ превышает 1,3, и вариант *эксцентрического ремоделирования* с нормальными значениями ИОТ и ММЛЖ, но величиной индекса КДР, превышающей верхнюю границу нормы – 3,2 (3,1) см/м<sup>2</sup>.

Ремоделирование ЛЖ на начальных этапах развития АГ носит адаптивный характер, однако со временем, например, на фоне персистирующей артериальной гипертензии, стойкие перегрузки давлением и/или объемом приводят к патологическому ремоделированию и нарушению сократительной функции миокарда. При АГ могут наблюдаться как концентрическая гипертрофия (редко), так и эксцентрическая гипертрофия или концентрическое ремоделирование ЛЖ.

### **Изменения эхокардиографических параметров при беременности**

Физиологическая беременность сопровождается компенсаторно-приспособительным увеличением ММЛЖ, в то время как при беременности, сопровождающейся гипертензивными расстройствами, увеличение массы миокарда непропорционально высоко [81]. При этом при беременности, протекающей на фоне ХАГ, происходит снижение параметров сократительной функции (ударного объема, фракции выброса) и изменение геометрии ЛЖ, приблизительно в половине случаев – по типу концентрической гипертрофии. Данный вариант ремоделирования является неблагоприятным, ассоциируясь с такими осложнениями, как задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, нарушения маточно-плацентарного кровотока [14].

Беременность приводит к увеличению объема крови и сердечного выброса и снижению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Кроме того, она вызывает активацию ренин-ангиотензиновой системы, сопровождающуюся увеличением концентрации альдостерона в плазме.

В результате беременность ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда, которая не оказывает влияния на функцию желудочков. С другой сторо-

ны, при наступлении беременности у женщины с гипертензией развивается новое состояние гемодинамики, характеризующееся переходом от хронической перегрузки давлением к хронической перегрузке объемом. Таким образом, левый желудочек, ранее адаптировавшийся к высокому давлению, начинает адаптироваться к повышенному объему. У женщин с гипертензией риск развития гипертрофии миокарда во время беременности повышен по сравнению с гипертензивными небеременными и нормотензивными беременными женщинами.

Во время нормальной беременности сосудистый тонус не увеличивается, несмотря на повышенное содержание в плазме ренина, ангиотензина и альдостерона. Это отсутствие прессорного эффекта связано с рефрактерностью сосудов к действию ангиотензина.

По данным исследования, гипертензия увеличивает риск возникновения гипертрофии миокарда у небеременных в 25 раз, у беременных – в 12 раз [208]. Сама по себе беременность сопровождается увеличением риска гипертрофии в 9 раз у нормотензивных женщин. Наконец, женщины с гипертензией на протяжении беременности имели дополнительный 4-кратный риск развития ГЛЖ во время беременности.

Для женщин с хронической АГ характерны также изменения геометрии левого предсердия, которые представляют менее изученную проблему. Показано, что ХАГ ассоциируется с повышенными значениями индекса объема ЛП (LAVI), причем значения LAVI выше  $32 \text{ мл/м}^2$  указывают на повышенный риск возникновения клинических осложнений, что свидетельствует о значимости расширения ЛП как индикатора гемодинамической нестабильности [148]. Увеличение диаметра ЛП и индекса сферизации прогрессирует по мере возрастания степени тяжести АГ [136].

Помимо изменений левых отделов сердца, выявляются эхокардиографические признаки ремоделирования правого желудочка в виде его гипертрофии и дилатации, что служит основой для развития недостаточности кровообращения [68].

Связанные с беременностью изменения геометрии левого желудочка имеют прогностическое значение не только во время беременности, но и в дальнейшей перспективе как фактор усугубления патологических изменений, связанных с гипертен-

зией, в ближайшем и отдаленном послеродовом периодах. По данным ряда исследований, у женщин, перенесших ГРБ, риск развития ХАГ через 14 лет после родов в 4 раза выше, чем у женщин с нормотензивной беременностью [114]. При этом еще до развития гипертензии у них повышены показатели ИММЛЖ, ЗСЛЖ и ниже соотношение Е/А, что свидетельствует о концентрическом ремоделировании ЛЖ. Еще более значимым прогностическим фактором отдаленных сердечно-сосудистых осложнений служит диастолическая дисфункция, наблюдаемая при ГРБ [152].

Показатели ремоделирования ЛЖ, связанного с ГРБ, отражаются и на неонатальных исходах. Так, по данным некоторых авторов [152], концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ассоциируется со снижением массы и роста новорожденных.

### **Сосудистые изменения при ГРБ**

Изменения кровотока в экстракраниальных отделах церебральных артерий при гипертонической болезни, определяемые в целом как «гипертоническая ангиопатия», связаны с потребностью в адаптации к повышенному артериальному давлению. При этом происходит очаговое и циркулярное утолщение внутренней оболочки и *membrana elastica interna* за счет как эластического, так и мышечного компонентов с последующим формированием фиброза и склероза. На следующем этапе преобладание фиброзного компонента с потерей мышечных элементов (гиперэластоз) приводит к ухудшению эластических свойств сосудистой стенки и в некоторых случаях – к расширению просвета сосудов, их удлинению и появлению патологической извитости. Эти изменения наблюдаются как в сонных артериях, так и в сосудах вертебробазиллярного бассейна.

Известна связь между гипертонической болезнью и атеросклерозом. У женщин с ГРБ дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию атеросклероза, являются патология жирового обмена и нарушение толерантности к глюкозе. Общеизвестным ультразвуковым критерием, используемым в качестве суррогатного показателя атеросклероза коронарных артерий, является показатель толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. В соответствии с современными международными протоколами, измерение ТКИМ производится по задней стенке

общей сонной артерии, на уровне дистального отдела общей сонной артерии в трех сердечных циклах в конце диастолы (изображение должно синхронизироваться с зубцом R ЭКГ); в заключении используется среднее арифметическое полученных значений. Рекомендуется проводить измерения в трех плоскостях, выбирая максимальный из трех показателей [11].

В норме ТКИМ не должна превышать 0,9 мм, увеличение ТКИМ до 1 мм и более свидетельствует об атеросклеротическом поражении артерии [48]. В более тяжелых случаях величина этого показателя может соответствовать критериям наличия атеросклеротической бляшки (ТКИМ 1,3 мм и выше).

Следует отметить, что увеличение ТКИМ может быть обусловлено не только появлением начального атеросклеротического поражения артерии, но и ремоделированием артерии, например, при артериальной гипертензии. В такой ситуации информативность измерения ТКИМ увеличивается при одновременном измерении диаметра общей сонной артерии [11].

Оценка параметров артериальной стенки у беременных представляет интерес с позиции возможного использования этих данных для дифференциальной диагностики хронической и гестационной гипертензии. Теоретически увеличение ТКИМ может служить индикатором прегестационной гипертензии и сопутствующего ремоделирования стенки артерии или атеросклероза. Так, некоторые авторы отмечают значимое увеличение ТКИМ в подгруппе беременных женщин с ХАГ в сравнении с пациентками с ПЭ и нормотензивной беременностью, указывая на персистенцию повышенного значения этого показателя после родоразрешения, в отличие от маркеров оксидативного стресса и поток-индуцированного растяжения (FMD), которые возвращались к норме вскоре после родов [150, 157]. Ряд авторов отмечают ассоциированное с гестационной гипертензией увеличение таких показателей, как ТКИМ, внутренний диаметр общей сонной артерии, скорость пульсовой волны, индекс аугментации и напряжение артериальной стенки, при значительном снижении коэффициента растяжимости [150, 207]. Через 18 месяцев после родов внутренний диаметр общей сонной артерии, АД и напряжение стенки артерии в группе пациенток с гестационной гипертензией оставались повышенными в сравнении с группой контроля.

Вместе с тем многие исследователи пишут о недостаточной информативности ТКИМ как самостоятельного показателя, ассоциирующегося с гипертензией у беременных. Можно предположить, что патологическое увеличение ТКИМ, обусловленное длительным течением АГ, у беременных пациенток встречается не столь часто в связи с их относительно молодым возрастом и небольшим «стажем» гипертензии [44]. Некоторые авторы указывают на значимое увеличение ТКИМ в подгруппах беременных с гестационной и прегестационной гипертензией в сравнении с группой контроля при отсутствии существенных различий между первыми двумя группами, а также между женщинами, у которых развилась ПЭ, и теми пациентками, у которых беременность не осложнилась ПЭ [181, 193]. Отдельными авторами установлено, что отдаленный сердечно-сосудистый риск у женщин, перенесших гестационную гипертензию, доказывает необходимость оценки толщины различных слоев артериальной стенки в отдельности: толщина интимы и соотношение интима-медиа в этом исследовании коррелировали с долгосрочным увеличением риска, тогда как значимых различий по показателю ТКИМ не отмечалось [62, 87].

Следует заметить, что измерение толщины индивидуальных слоев стенки общей сонной артерии представляет собой более сложную задачу, чем измерение стандартного показателя ТКИМ, и требует использования более совершенной техники. Таким образом, учитывая доказанную связь ТКИМ с перестройкой стенки артерии и отдаленными последствиями ГРБ, в данном исследовании изучена динамика и проведены сравнения с использованием именно этого показателя.

### **Изменения в плаценте, связанные с ГРБ**

Течение беременности, осложненной АГ, характеризуется выраженными изменениями морфологической структуры плаценты и ее сосудистого русла. Патологические изменения в строении плаценты коррелируют с уровнем диастолического и среднего АД [36]. На ранних этапах отмечаются функциональные изменения в сосудах, децидуальной оболочке: спазм и признаки стаза в спиральных артериях. В дальнейшем развивается атероматоз спиральных сосудов с некрозом их стенки. Сосудистые изменения обуславливают формирование хронической не-



достаточности кровоснабжения ворсин хориона и в последующем – возникновение ишемических инфарктов в плаценте, что ведет к дальнейшему уменьшению площади трансплацентарного обмена. Результатом является хроническая плацентарная недостаточность и ЗВРП как ее проявление со стороны плода. По некоторым данным, на фоне ГАГ риск рождения недоношенных детей составляет 56,6%, 26% детей рождаются в состоянии гипоксии [36].

При этом необходимо заметить, что уровень поражения плаценты представляет собой один из дифференциально-диагностических признаков, позволяющих разграничить хроническую артериальную гипертензию и гипертензию, развившуюся как проявление гестоза. При ХАГ и ГАГ не столь резко выражены признаки эндотелиальной дисфункции, которые характерны для гестоза (преэклампсии). Нарушения плацентарного кровообращения при ХАГ носят вторичный характер, будучи следствием патологии других элементов сосудистой стенки. При этом аналогичные сосудистые изменения (спазм, гипертрофия мышечного слоя стенки артериол, артериолосклероз) при ХАГ наблюдаются и в сосудах других органов, в частности, артериях почек, брахиоцефальных сосудах и т.д. [32]. Наложение гестоза на хроническую АГ сопровождается формированием наиболее тяжелых морфологических изменений плаценты: инфарктов (до 60%), гематом, каверн, занимающих более 10% площади плаценты в 42% случаев [19].

Морфологические признаки поражения плаценты при ГРБ высокоспецифичны и достоверны, однако имеют ретроспективное значение, поскольку могут быть оценены лишь после родоразрешения. Для изучения состояния маточно-плацентарной системы во время беременности используются ультразвуковые методы, в частности, доплерография маточных и спиральных артерий, магистральных сосудов плода, оценка биофизического профиля плода. Ультразвуковая доплерография маточных артерий представляет собой хорошо валидированный метод диагностики состояния плаценты. При этом оцениваются показатели, перечисленные в табл. 1.2.

Для беременности, осложненной ХАГ, характерна асимметрия величин указанных индексов, что обосновывает проведение измерений на правой маточной ар-

терии. Вместе с тем характерным признаком выраженного нарушения маточно-плацентарного кровотока при ГРБ, имеющим некоторое прогностическое значение при оценке риска развития ПЭ, служит появление двусторонней протодиастолической выемки спектра скоростей маточных артерий [107]. По данным Всемирной организации здравоохранения, скринингового УЗ-теста для прогнозирования развития ПЭ на фоне ХАГ не существует [107]. При этом нельзя отрицать прогностическую значимость патологических изменений параметров маточно-плацентарного кровотока в отношении исходов для плода: отклонение от нормы скоростных показателей кровотока в одной маточной артерии ассоциируется с развитием ЗВРП в 64% случаев, отклонения в обеих маточных артериях сопровождаются частотой ЗВРП до 100%. Корреляционный анализ свидетельствует об обратной взаимосвязи между весом плода при рождении и величиной индекса резистентности в правой маточной артерии [37].

Таблица 1.2

Параметры маточно-плацентарного кровотока по данным дуплексного сканирования

Показатель	Значение	Диапазон нормы	Изменения при нарушении МПК
СДО	МСК/КДС	$\leq 2,5$	↑
Пульсовой индекс	(МСК – КДС)/ССК	1,04-2,03	
Индекс резистентности	(МСК – КДВ)/МСК	0,37-0,70	↑

*Примечание:* СДО – систолодиастолическое отношение; МСК – максимальная систолическая скорость кровотока; КДС – конечно-диастолическая скорость кровотока; ССК – средняя скорость кровотока; МПК – маточно-плацентарный кровоток.

### **Временная динамика артериального давления при ГРБ**

Синдром артериальной гипертензии у беременных женщин не является статическим и требует динамической оценки. Наиболее простым и информативным методом такой оценки служит суточное мониторирование артериального давления. Методика проведения СМАД и обоснование трактовки его результатов описаны во многих источниках [39, 62, 85]. Ниже будут рассмотрены особенности аномалий, обнаруживаемых при СМАД у беременных женщин, страдающих гипертензионными расстройствами, и значимость этих изменений для прогнозирования исходов беременности и АГ.

По мнению многих авторов, у беременных недостаточно информативны простые усредненные величины АД (среднесуточное, среднедневное, средненочное АД), при этом в данной популяции особую значимость приобретают показатели вариабельности АД в дневное и ночное время, связь АД с частотой сердечных сокращений и различные производные индексы [95, 112, 123].

Среднесуточное САД, превышающее 125 мм рт. ст., и ДАД  $> 78$  мм рт. ст. [7] ассоциируются с высоким риском возникновения неблагоприятных перинатальных исходов. Более информативным, нежели усредненные показатели, является среднегемодинамическое АД, рассчитываемое как  $ДАД + 1/3(САД - ДАД)$  и составляющее в норме 80-90 мм рт. ст. [1]. Превышение нормальных значений этого показателя во 2-м и 3-м триместрах беременности четко ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности [1].

Во многих источниках отмечается неблагоприятное прогностическое значение динамики АД, характеризующейся отсутствием его физиологического снижения в ночное время или даже повышением средненочного АД [1, 7, 77]. Суточная динамика АД количественно оценивается при помощи СИ, представляющего собой отношение разности среднедневного и средненочного АД к величине среднедневного АД (в процентах). Соответственно, СИ 10-20% указывает на нормальную суточную динамику АД (dipper), СИ  $< 10\%$  свидетельствует об отсутствии достаточного снижения АД ночью (non-dipper), СИ  $< 0\%$  связан с повышением ночного АД (night-peaker), а СИ  $> 20\%$  соответствует категории “over-dipper”, то есть пациентам с чрезмерным ночным снижением АД [142]. Информативным показателем, по некоторым данным, является индекс времени (индекс нагрузки давлением), то есть доля измерений, во время которых значения АД (систолического и диастолического отдельно) превышают нормальные показатели. Для пациенток с АГ характерно увеличение ИВ в ночное время до 62% при норме 10-15% [142].

При интерпретации данных СМАД выделяют 4 варианта суточных профилей АД с учетом ЧСС: нормальный; тахисистолический (повышение САД и ЧСС); брадидиастолический (преобладающее повышение ДАД и снижение ЧСС); систолодиастолический (увеличение как САД, так и ДАД при нормальных значениях ЧСС) [7]. Неблагоприятные перинатальные исходы чаще отмечаются у женщин,

у которых регистрируется брадидиастолический тип динамики АД (до 66%, в сравнении с 21; 21 и 37% в остальных группах соответственно). Неблагоприятным фактором оказывается также снижение ЧСС ниже уровня ДАД более чем в 40% измерений в дневное время и более чем в 50% измерений ночью; соответствующие данные в 55 и 70% случаев указывают на развитие тяжелого гестоза [7].

### **Изменения функционального состояния почек при ГРБ**

Как уже отмечалось, изменения скорости клубочковой фильтрации и содержания маркеров состояния азотистого обмена (креатинина и мочевины) отражают дисфункцию почек у большинства беременных с ГРБ, хотя во многих случаях эти нарушения носят субклинический характер и лишь в небольшом числе наблюдений перерастают в тяжелые формы острой или хронической почечной недостаточности. Протеинурия является критерием, отграничивающим гипертензивные расстройства от гестоза, и, следовательно, ее возникновение указывает на присоединение гестоза к имевшейся гипертензии или возникновение ПЭ *de novo*, то есть в любом случае является поздним признаком тяжелого гипертензивного нарушения. Соответственно, в качестве ранних маркеров дисфункции почек должны использоваться другие показатели.

В качестве таких маркеров рекомендуется использовать микроальбуминурию, пограничные значения уровня креатинина в крови и пограничное снижение скорости клубочковой фильтрации [18, 44].

Под МАУ подразумевается содержание альбумина в моче выше 20 мг/л или экскреция альбуминов с мочой в количестве 30-300 мг в сутки (или 20-200 мкг/мин) [44]. Значимость МАУ связана с тем, что она отражает ранние стадии поражения сосудов почек (артериолосклероза и эндотелиальной дисфункции). Соответственно, при беременности этот показатель служит, с одной стороны, доклиническим маркером поражения почек при ХАГ, а с другой (если появляется после 20-й недели беременности) – ранним указанием на наложившийся на ХАГ гестоз [44].

Во многих источниках отмечается значимость уровня мочевой кислоты в крови в качестве предиктора осложнений (в том числе перинатальных). У беременных с ГРБ рекомендуется проведение мониторинга содержания мочевой ки-

слоты в крови, при этом у женщин с развившейся впоследствии ПЭ повышение уровня мочевой кислоты отмечается уже с 20-й недели гестации при отсутствии изменений уровня креатинина и мочевины [89, 90, 141].

Тем не менее во многих других исследованиях установлено, что повышение уровня мочевой кислоты происходит параллельно с увеличением содержания креатинина. Последний показатель кажется более привычным и в отечественной литературе анализируется чаще. Следует заметить, что гипертензивные расстройства, наблюдаемые при беременности, достаточно редко сопровождаются обнаружением значений креатинина, выходящих за пределы диапазона нормы. Таким образом, значение следует придавать даже пограничному повышению уровня креатинина, с учетом того, что при физиологическом течении беременности все показатели азотистого обмена ниже, чем вне беременности. Так, по данным некоторых авторов, в качестве пограничного значения креатинина указывается уровень 74 мкмоль/л, для которого отмечена значимая взаимосвязь с развитием ПЭ на фоне ГАГ [89].

Вместе с тем уровень креатинина является переменным показателем, зависящим от многих факторов (мышечная масса, раса, характер питания, прием некоторых лекарственных препаратов и т.д.), поэтому изолированное его использование для оценки функции почек неприемлемо [8]. При хронических заболеваниях почек параллельно с определением уровня креатинина в обязательном порядке проводится вычисление СКФ по одной из общеизвестных формул (Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-EPI). Действующая классификация стадий хронической болезни почек включает 5 категорий (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Стадии ХБП в соответствии с уровнем СКФ

Стадия	Функция почек	Значение СКФ, мл/мин
C1	Высокая и оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Помимо трех рассмотренных показателей функции почек, в качестве поискового параметра в данном исследовании изучено определение содержания цистатина С в крови. Более подробно теоретическое обоснование этого метода рассмотрено в следующем разделе.

### **Значение цистатина С в оценке функции почек**

Цистатин С представляет собой негликозилированный белок, относящийся к семейству сериновых протеиназ. Его молекулярная масса составляет 13,4 кДа. В норме он присутствует в биологических жидкостях организма человека (крови, плазме, моче, спинномозговой жидкости и т.д.), синтезируясь всеми ядерными клетками организма [110]. В почках цистатин С полностью фильтруется через мембрану клубочков, при этом не секретирован эпителием канальцев. Таким образом, уровень цистатина С в крови может служить маркером состояния гломерулярной фильтрации, а обнаружение его в моче говорит о канальцевой дисфункции [110]. Концентрация цистатина С в крови находится в обратной связи с уровнем СКФ. Считается, что уровень цистатина С в сыворотке может являться особенно ценным критерием диагностики ранних стадий снижения функции почек, так называемой «преклинической болезни почек», при которой скорость клубочковой фильтрации еще не достигла нижнего порогового значения (60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В таких случаях уровень цистатина С  $\geq 0,7$  мг/л служит указанием на почечную дисфункцию [110]. Однако применение исследования содержания цистатина С как маркера функции почек пока находится на стадии клинического изучения и, по данным рекомендаций Национального почечного фонда Великобритании (2011), этот метод пока не рекомендован для широкого клинического использования.

## **1.5. Биохимические маркеры: факторы роста; цитокины; острофазовые белки; металлопротеиназы**

### **Матриксные металлопротеиназы и ГРБ**

Матриксные металлопротеиназы – протеолитические ферменты, разрушающие различные компоненты внеклеточного матрикса. Роль ММП многообразна и до конца не изучена. Известно, что они принимают участие в сосудистом

ремоделировании и ангиогенезе. ММП могут участвовать в развитии сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, атеросклероз, аневризма аорты, варикозное расширение вен [65].

Семейство ММП было открыто в 1962 году и в настоящее время включает не менее 28 компонентов. Матричные металлопротеиназы имеют сходные структурные особенности: в их состав входит пропептид (содержащий около 80 аминокислот), каталитический металлопротеиназный домен (около 170 АК), связывающий пептид (шарнирная область) различной длины и гемопексин (около 200 АК). Каталитический домен состоит из цинк-связывающего мотива  $\text{HEXXHXXGXXH}$  и консервативной области – метионина [65].

С эволюционной точки зрения ММП классифицируются по первичной последовательности на 6 подгрупп (А-Ф), а по предпочтительному субстрату выделяют коллагеназы, желатиназы, матрилизины, ММП мембранного типа, стромелизины и др. ММП 2, 7, 9, 20 относятся к группе F (ММП-2 – коллагеназа и желатиназа А, ММП-9 – желатиназа В) [65].

В норме содержание ММП в тканях крайне мало. Синтез ММП активируется под действием многообразных факторов, действующих как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях (факторы роста, гормоны, цитокины, интерфероны, нейропептиды и т.д.) [65].

При рассмотрении роли ММП в связи с беременностью особое значение придается двум белкам из группы желатиназ (подсемейство 2 подгруппы матриксинов): ММП-2 и ММП-9 [48]. Желатиназы участвуют в деградации коллагена, эластина, ламинина и других белков экстрацеллюлярного матрикса. Доказано, что достаточное содержание этих ферментов в эндометрии создает благоприятные условия для имплантации и последующего прогрессирования беременности [48]. Хронический эндометрит, например, сопровождающийся снижением концентрации этих ферментов, ведет к нарушениям имплантации и вынашивания беременности.

Обращает на себя внимание потенциальная роль ММП в развитии гемодинамических и сосудистых изменений, связанных с беременностью и преэклампсией. Считается, что ММП принимают участие в процессах плацентации, ремодели-

рования маточных артерий и развития ПЭ. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активность ММП-2 и ММП-9 в сыворотке при беременности повышается и коррелирует с сывороточной концентрацией эстрогенов [65]. У женщин с ПЭ повышен уровень ММП-2 и ММП-9 и снижен ТИМП. Высокая активность ММП-9 ведет к протеолитическому высвобождению факторов роста из комплексов с компонентами ВКМ, что облегчает их взаимодействие с мембранными рецепторами, стимуляцию деления клеток и синтеза внутриклеточного матрикса. Это указывает на роль ММП-9 как одного из биомаркеров ПЭ [65].

С другой стороны, некоторые авторы указывают на снижение концентрации ММП-2 в сыворотке пуповинной крови, плаценте и децидуальной оболочке у женщин с гипертензионными расстройствами [97].

При оценке содержания ММП в тканях маточно-плацентарного комплекса на модели крыс RUPP (модели сниженного давления маточно-плацентарной перфузии, используемой в качестве модели преэклампсии) также отмечается снижение желатиназной активности и содержания ММП-2 и ММП-9 в матке, плаценте и аорте. При этом в матке, плаценте и аорте повышено содержание коллагена. Таким образом, ишемия плаценты сопровождается снижением концентрации ММП-2 и ММП-9 в матке, плаценте и сосудах, что ведет к увеличению содержания коллагена в маточно-плацентарной системе и сосудах и ремоделированию с задержкой роста [143]. По другим данным, у женщин с последующим развитием ПЭ наблюдается повышение уровня экспрессии ММП-2. Известно, что ММП-2 расщепляет неактивный предшественник эндотелина-1 (big-ЭТ-1) до активного ЭТ-1. Соответственно, повышенная экспрессия ММП-2 ведет к усиленной конверсии big-ЭТ-1, что способствует вазоконстрикции в процессе развития ПЭ [48].

Регуляция уровня ММП осуществляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Предполагается, что баланс между ММП и ТИМП играет важную роль в ремоделировании сосудов, ангиогенезе и вазодилатации при различных физиологических процессах. Нарушение равновесия между этими молекулами может приводить к ряду патологических состояний, включая гипертензию, опухоли и заболевания легких, а также патологию репродукции [138].



ТИМП-1 – главный эндогенный ингибитор ММП-9, который может оказывать влияние на ответ на лечение при гипертензионных расстройствах беременности. При снижении активности ТИМП-1 происходит накопление незрелых и нестабильных продуктов деградации коллагена с малым количеством поперечных сшивок, что ведет к отложению коллагена и снижению эластичности сосудистой стенки [65]. Показано, что полиморфизм гена ТИМП играет роль в определении содержания ММП-9 и интенсивности ответа на антигипертензивную терапию у беременных. Результаты изучения различных аллельных вариантов гена ТИМП свидетельствуют о том, что полиморфизм ТИМП не только способствует развитию ПЭ, но и снижает выраженность ответа на антигипертензивную терапию [137].

Таким образом, сведения о функциях ММП и тенденциях изменения их концентрации при физиологическом и осложненном течении беременности, а также их роли в развитии гипертензионных расстройств остаются противоречивыми. Требуется дальнейшее изучение характера изменений содержания этих ферментов для установления возможности их использования в качестве маркеров ранней диагностики осложнений беременности и эффективности лечения.

### **1.6. Другие биохимические показатели, имеющие значение при ГРБ**

В настоящее время существенная роль в формировании гипертензионных расстройств отводится ангиогенным факторам. Это применимо как к хронической артериальной гипертензии вне беременности, так и в еще большей мере – к ГРБ, поскольку несовершенный ангиогенез в плаценте служит одним из триггеров развития ПЭ.

Регуляция ангиогенеза происходит в результате взаимодействия многочисленных стимуляторов и ингибиторов ангиогенеза. К стимуляторам ангиогенеза относятся различные факторы роста (VEGF, PlGF, FGF и т.д.); ингибирование ангиогенеза осуществляется антиангиогенным белком растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1), воспалительными цитокинами, агонистическими аутоантителами к рецептору ангиотензина II 1-го типа и др. Каждый из этих факторов индуцирует гипертензию в экспериментальных условиях посредством выработки

эндотелина-1, мощного вазоконстриктора. Следует отметить, что антагонисты рецептора эндотелина-A оказались эффективными на многих моделях гестационной гипертензии у животных и представляют интересную мишень фармакологических вмешательств при ПЭ [112].

Одним из перспективных антиангиогенных белков является эндоглин, он может использоваться в качестве биохимического маркера развивающейся преэклампсии, при которой его содержание в сыворотке снижается. В поздних сроках гестации, осложненной гипертензионными расстройствами, отмечается также снижение уровня другого проангиогенного фактора – PlGF [114].

Таким образом, роль различных биохимических параметров при развитии гипертензионных расстройств во время беременности представляет собой интересную область будущих исследований. Возможно, именно эти показатели в последующем приобретут наибольшее значение в качестве диагностических и клинических маркеров. На сегодняшний день, однако, их применение в клинике ограничено в связи с недостаточной изученностью и малодоступностью диагностических наборов для их определения. В данной работе будет проведено изучение содержания в сыворотке матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) и их взаимосвязи с течением беременности при ХАГ и ГАГ в сравнении со здоровыми беременными.

### **1.7. Аспекты лечения гипертензионных расстройств при беременности**

Проблема лечения гипертензионных расстройств при беременности содержит несколько аспектов. Во-первых, необходимо четко определить, какой именно уровень АД считать пороговым критерием начала терапии. При этом следует принимать во внимание и другие факторы, которые могут повлиять на принятие решения о начале лечения. Во-вторых, следует установить, какой уровень АД считать целевым на фоне лечения. Наконец, необходимо определить последовательность назначения и дозировки препаратов для коррекции АД с учетом их потенциального влияния на развивающийся плод.

### **Критерии начала терапии АГ во время беременности**

В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, во время беременности коррекция АД необходима при достижении уровня  $\text{АД} \geq 150/95$  мм рт. ст. При этом наличие поражения органов-мишеней и патологии некоторых органов (сетчатки, сосудов головного мозга, периферических артерий и т.д.) смещает планку начала терапии до уровня  $\geq 140/90$  мм рт. ст.

Следует отметить, что в большинстве зарубежных руководств приняты менее «агрессивные» стандарты начала терапии. Как отмечают некоторые исследователи, пороговый уровень АД, уже требующий снижения, у беременных выше, чем в общей популяции [71]. Это основано на нескольких факторах.

Нет достаточных данных, базирующихся на результатах клинических исследований качественного дизайна, которые бы подтверждали целесообразность лечения умеренной хронической гипертензии во время беременности (то есть повышения систолического АД до 140-160 мм рт. ст. и/или диастолического до 90-100 мм рт. ст.). Можно полагать, что гипертензия, продолжающаяся в течение 4-5 месяцев (беременности) у молодой женщины, не имеющей иных сердечно-сосудистых факторов риска, вряд ли способна повысить риск появления сердечно-сосудистой заболеваемости в течение последующей жизни.

Дополнительным подкрепляющим фактором этой концепции является вероятность того, что снижение артериального давления у матери сопровождается определенным риском нарушения маточно-плацентарной перфузии и кровообращения плода. Согласно современным данным, «мягкую» артериальную гипертензию во время беременности следует расценивать как компенсаторную реакцию, способствующую достижению адекватного развития плаценты и уровня перфузии плода. По данным некоторых исследований, морфологические изменения, свидетельствующие о формировании плацентарной недостаточности, в большей степени выражены на фоне антигипертензивной терапии, проводившейся в связи с «мягкой» хронической АГ, нежели у пациенток с ХАГ, которым коррекция подобного уровня АД не проводилась [19]. Применение антигипертензивных препаратов при  $\text{АД} < 155/99$  мм рт. ст. в 60% случаев сопровождается формированием

плацентарной недостаточности или ее прогрессирующим, задержкой роста плода [30]. В связи с этим автор рекомендует осуществлять контроль эффективности антигипертензивной терапии при помощи, с одной стороны, динамического измерения АД, а с другой – повторного доплерометрического исследования кровотока в маточно-плацентарной системе.

Наконец, выбор антигипертензивных средств во время беременности ограничен необходимостью принятия во внимание потенциального неблагоприятного влияния препаратов на внутриутробный плод.

Все это свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к назначению антигипертензивной терапии во время беременности. Следует заметить, что авторы практически всех руководств указывают на необходимость проведения терапии при тяжелой гипертензии (то есть при уровне АД 150/100 мм рт. ст. и выше), тогда как тактика в отношении меньших уровней АД переменна [2, 137, 201].

Некоторые авторы отмечают, что эксперты различных рабочих групп, рассмотрев результаты одних и тех же исследований и метаанализов, пришли к различным выводам в отношении критериев начала антигипертензивной терапии [145].

Вместе с тем отмечается, что тяжелая стойкая гипертензия во время беременности требует лечения, поскольку она ассоциируется с осложнениями со стороны органов-мишеней матери (в частности, инсультом), независимо от развития преэклампсии. Действительно, многие серьезные осложнения со стороны матери (отек легких, отслойка плаценты) и перинатальные осложнения (преждевременные роды и перинатальная смерть) чаще наблюдаются среди женщин с тяжелой гестационной гипертензией без протеинурии, чем у женщин с нетяжелой ГАГ и протеинурией [145].

По данным конфиденциального опроса о здоровье матери и ребенка, проведенного в Великобритании (СЕМАСН), второй по частоте причиной материнской смертности была преэклампсия/эклампсия (18 случаев): 12 из этих случаев были обусловлены инсультом, в 13 имела место неэффективная антигипертензивная терапия, что отражает отсутствие четкого протокола ведения пациенток с АГ во время беременности [138]. При нетяжелой гипертензии, помимо собственно коли-

чественных показателей АД, принять решение в отношении показаний для антигипертензивной терапии помогает учет сопутствующих факторов, что отражено в некоторых руководствах. Как в российских, так и в некоторых других рекомендациях указывается на необходимость оценки поражения органов-мишеней: при наличии поражения почек, протеинурии, гипертрофии ЛЖ, гипертензивной ретинопатии, поражения микрососудов, инсульта и возрасте пациентки старше 40 терапию следует начинать при диастолическом АД 90 мм рт. ст. и выше [131].

Некоторые авторы, резюмируя концепции антигипертензивной терапии у беременных женщин, отмечают, что тенденция увеличения возраста первобеременных служит дополнительным фактором, определяющим необходимость снижения порогового уровня начала терапии ХАГ при беременности [70]. Действительно, для женщин старшего возраста характерно присоединение дополнительных кардиоваскулярных факторов риска, таких как гиперлипидемия и ожирение, хронические заболевания почек, сахарный диабет. Кроме того, особенностью современной популяции беременных является увеличение доли женщин, забеременевших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Во многих случаях эти методы используются у женщин, фертильность которых снижена вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, заболевания почек, различные наследственные синдромы). Подобные изменения состава популяции беременных ведут к необходимости снижения критического уровня АД, требующего коррекции, поскольку у женщин со значимыми сопутствующими заболеваниями даже кратковременная (на протяжении беременности) персистенция повышенного АД может вести к существенному прогрессированию кардиоваскулярных факторов риска.

Наконец, клинический опыт свидетельствует о том, что развитие преэклампсии и эклампсии, осложняющихся тяжелыми последствиями в плане нарушения мозгового кровообращения и развития осложнений со стороны печени и почек, возможно при цифрах АД, не достигающих общепринятого критического (>160/>100 мм рт. ст.) уровня. Все это, по мнению многих авторов, служит основанием для сдвига парадигмы, рекомендующей начало антигипертензивной тера-

пии при САД, превышающем 155-160 мм рт. ст. В настоящее время большинство исследователей склоняются к необходимости проведения лечения при АД, равном 150/100 мм рт. ст. или превышающем его [70].

### **Лекарственные препараты, используемые при лечении гипертензии у беременных**

Спектр антигипертензивных препаратов, применяемых у беременных, ограничен и в последнее время не пополняется новыми классами. Очевидно, что при выборе препаратов определяющим фактором, помимо адекватного эффекта в плане коррекции АД у матери, является обеспечение безопасности развивающегося плода. Таким образом, многие группы эффективных препаратов, широко используемые в общей популяции пациентов с гипертензией, у беременных неприменимы. К таким классам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы ренина, блокаторы ангиотензиновых рецепторов; использование других препаратов, не наносящих непосредственного вреда плоду, ограничивается их выраженным антигипертензивным эффектом, способным привести к нарушению маточно-плацентарной перфузии.

В табл. 1.4 представлены лекарственные препараты, используемые в качестве первой и второй линий терапии АГ при беременности [8].

Таблица 1.4

#### **Рекомендуемые варианты лечения гипертензии при беременности**

Стратегия	Рекомендации
<i>Фармакологическая терапия: первая линия</i>	
Метилдопа	Препарат выбора по рекомендациям различных экспертных групп
Лабеталол	Может ассоциироваться с задержкой роста плода
Оксспренолол	Препарат первой линии по SOMANZ [71]
<i>Фармакологические препараты: вторая линия</i>	
Нифедипин	Может тормозить родовую деятельность; широко используется
Гидралазин	Длительный опыт применения, число нежелательных явлений незначительно
Бета-блокаторы (атенолол не рекомендуется)	Применение атенолола сопровождается риском задержки роста плода, если начато в 1-м или 2-м триместрах
Диазоксид	В/в болюсом для быстрого снижения АД при тяжелой гипертензии
Празозин	Рассматривается как препарат второй линии по SOMANZ [71]; не рекомендован SOGC [71]

Стратегия	Рекомендации
Клонидин	Альтернативный вариант
Гидрохлоротиазид	Может вызывать снижение объема циркулирующей плазмы и электролитные расстройства
Магния сульфат в/в	Для профилактики и лечения судорог при тяжелой преэклампсии или эклампсии
<i>Другие препараты</i>	
Низкие дозы аспирина	Рекомендованы у женщин с высоким риском; профилактически применяется у женщин с ПЭ в анамнезе до 28 недель [71]
Рыбий жир	Не рекомендуется
Кальций	Может способствовать снижению риска возникновения ПЭ; роль установлена в популяциях с низким потреблением кальция
Витамины С и Е	Не рекомендуются
Стероиды	Только для созревания легких плода
<i>Противопоказаны</i>	
Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, прямые ингибиторы ренина	

*Примечание:* SOMANZ – Общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии; SOGC – Общество акушеров и гинекологов Канады.

В большинстве руководств препараты для лечения гипертензии подразделяются в зависимости от степени тяжести заболевания. В табл. 1.5 систематизированы и кратко описаны лекарственные препараты, применяемые в настоящее время при лечении тяжелой и умеренной гипертензии у беременных.

Таблица 1.5

Дозы часто применяемых препаратов для лечения гипертензии [145]

Препарат	Дозировка	Комментарий
<i>При АД <math>\geq</math> 160/110 мм рт. ст.</i>		
Лабеталол	Начинать с 20 мг в/в; по 20-80 мг в/в каждые 30 минут. Альтернативный вариант: в/в инфузия 1-2 мг/мин, максимум до 300 мг (затем перейти на пероральный прием)	Лучше избегать у женщин с бронхиальной астмой. Парентеральный лабеталол может вызвать брадикардию у новорожденного, но это не представляет серьезной проблемы в клинической практике
Нифедипин	Капсулы по 5-10 мг разламывать и проглатывать или просто проглатывать каждые 30 минут. Таблетки 10 мг РА каждые 45 минут, максимум до 80 мг/сут	Существует 3 типа лекарственных форм нифедипина: капсулы, таблетки немедленного высвобождения (РА) и таблетки замедленного высвобождения (SL). Капсулы нифедипина вызывают рефлекторное увеличение симпатического тонуса; этого лучше

Препарат	Дозировка	Комментарий
		избегать у женщин, у которых увеличение потребности миокарда в кислороде может быть опасным (например, при ишемической болезни сердца), а также у лиц с фиксированной клапанной обструкцией
Гидралазин	Начинать с 2-5 мг в/в; дозы до 10 мг (или 0,5-10 мг/час) в/в каждые 30 минут, максимальная доза – 20 мг в/в (30 мг в/м)	Может увеличивать риск возникновения гипотензии у матери. Гидралазин вызывает рефлекторное увеличение симпатического тонуса, которого лучше избегать у женщин, у которых увеличение потребности миокарда в кислороде может оказаться опасным (например, при ишемической болезни сердца), а также у лиц с фиксированной клапанной обструкцией
<i>При АД 140-159/90-105 мм рт. ст.</i>		
Метилдопа	250-500 мг перорально 2-4 раза в день (максимум 2 г в сутки)	Нет доказательств в пользу применения нагрузочной дозы метилдопа
Лабеталол	100-400 мг перорально 2-4 раза в день (максимум 1200 мг в сутки)	Некоторые специалисты рекомендуют стартовую дозу 200 мг перорально 2 раза в день
Нифедипин	Таблетки PA (10-20 мг перорально 2-3 раза в день, максимум – 180 мг в сутки) или XL (20-60 мг перорально 1 раз в день, максимум – 120 мг в сутки)	Следует обращать внимание на назначение правильной лекарственной формы нифедипина

В российской практике амбулаторного ведения беременных с ХАГ наиболее широко применяемым препаратом является метилдопа. Его безопасность доказана во многих исследованиях. При достаточной эффективности (при условии использования адекватных доз) отмечается отсутствие отрицательного влияния на характеристики пуповинного кровотока и скоростных показателей в церебральных артериях плода, ряд авторов пишет о высокой эффективности метилдопы (в дозе 750 мг/сут) для коррекции нарушенного суточного профиля АД: в частности, сообщается об уменьшении на фоне лечения доли пациенток с ночными пиками АД (night-peakers) или недостаточным снижением АД в ночное время (non-dippers) [10, 71]. Авторы расценивают этот эффект как весьма значимый, учитывая повышенный риск поражения органов-мишеней у пациентов с неадекватной динамикой АД в ночное время.



В некоторых работах отмечается необходимость дифференцированного назначения терапии (в пределах общепринятых классов антигипертензивных препаратов) в зависимости от типа гемодинамики пациенток [7]. Известно, что у пациенток с тахисистолическим вариантом гемодинамики наиболее эффективной оказывается терапия блокаторами бета-адренорецепторов. Напротив, при брадиастолическом варианте подбор терапии крайне затруднен, поскольку использование большинства распространенных классов препаратов (антагонистов кальциевых каналов, препаратов центрального действия, селективных бета-адреноблокаторов) оказывается недостаточно эффективным. Лечение при систолодиастолическом варианте сопровождается промежуточными показателями эффективности.

С этими результатами перекликается рекомендация, приводимая в некоторых современных руководствах [169], в соответствии с которой пациентки с ХАГ должны во время беременности продолжать свою постоянную антигипертензивную терапию (при условии, если она не включает абсолютно противопоказанные при беременности препараты), безусловно, на фоне тщательного мониторинга АД и в случае необходимости – в скорректированных дозах.

Таким образом, проблема терапии гипертензионных расстройств при беременности, даже несмотря на ограниченный ассортимент разрешенных к использованию препаратов, до сих пор не решена и требует детального изучения. Особая сложность заключается в необходимости параллельного мониторинга, с одной стороны, прямого эффекта антигипертензивных препаратов, а с другой – сопутствующего их влияния на состояние маточно-плацентарной системы и перфузии плода.

## ГЛАВА 2

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

#### 2.1. Дизайн исследования

Проведено выборочное клиническое двухэтапное исследование.

Задачей первого этапа было определение особенностей течения АГ и поражения органов-мишеней в зависимости от формы АГ. Исследование первого этапа представляло собой выборочное клиническое проспективное наблюдение. На первом этапе была отобрана популяция из 413 беременных женщин, которые наблюдались в 3 женских консультациях г. Перми. Среди них были выделены 63 (15,3%) беременные с гипертензивным синдромом, которые были разделены на 2 группы: в первую были включены 32 участницы, у которых регистрировалась хроническая АГ, во вторую группу – 31 участница, у которой была выявлена гестационная АГ. Группу контроля составили 32 участницы без АГ.

Задачей второго этапа было определение дополнительных факторов появления сердечно-сосудистого риска развития преэклампсии и эклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Исследование второго этапа было ретроспективным клиническим после оценки осложнений беременности (преэклампсия, эклампсия). Для его реализации всех беременных женщин после оценки течения беременности разделили на 2 группы в зависимости от развития осложнений. Первую группу составили 50 (79,4%) беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу – 13 (20,6%) женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения.

Обследованные женщины соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.



Рис. 2.1. Дизайн исследования

Критериями включения в исследование являлись:

1. Беременные в возрасте от 18 до 45 лет.
2. Наличие критериев артериальной гипертензии в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества для первой и второй групп [1].
3. Получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Вторичная артериальная гипертензия.
2. Наличие ассоциируемых клинических состояний при включении в исследование и в анамнезе (цереброваскулярная болезнь: ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе; заболевания сердца и сосудов: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца в анамнезе; поражение почек: диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, амилоидоз почек при исходной СКФ (СКД-ЕРІ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; поражение периферических артерий: фиброзно-мышечная дисплазия, неспецифический

аортоартериит, васкулиты; тяжелая ретинопатия: кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва в анамнезе).

3. Наличие нарушений ритма сердца и проводимости при включении в исследование и в анамнезе (частая желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия, парасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, синдромы преждевременного возбуждения желудочков, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады выше I степени, синдром слабости синусового узла).

4. Наличие острых инфекционных заболеваний.

5. Наличие психических заболеваний в анамнезе, затрудняющих возможность динамического наблюдения и соблюдения требований протокола исследования.

6. Наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время или в анамнезе.

7. Врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови, требующие применения низкомолекулярного гепарина.

8. Сахарный диабет 1-го и 2-го типов в анамнезе, в том числе гестационный.

9. Тяжелые нарушения функции печени с синдромом цитолиза и холестаза.

10. Иные причины (переезд, проживание в отдаленных районах и т.п.), препятствующие дальнейшему контакту с беременными в период наблюдения.

Количественная репрезентативность статистической совокупности обеспечивалась следующими расчетами.

Признак, по которому производится расчет, был выражен относительной величиной: число беременных с гипертензивным синдромом среди беременных в целом. Формула для определения необходимого числа наблюдений (репрезентативной выборки) для относительной величины была выведена из формулы «ошибки»:

$$n = \frac{t^2 pq}{\Delta^2},$$

где  $n$  – число наблюдений;  $t$  – критерий Стьюдента;  $pq$  – среднее квадратичное отклонение;  $\Delta$  – доверительный интервал расхождения между средним значением признака генеральной и выборочной совокупности.

Так как признак выражен относительным числом, то пробное исследование не проводилось. Для исключения ошибок в определении основного признака и его неточности (доверительного интервала) при изучении выбранной статистической совокупности был использован прием Н.А. Плохинского, согласно которому  $\Delta$  и  $pq$  не определяют заранее, а сразу используют ориентировочное отношение  $\Delta/G$ , обозначаемое как  $K$  – коэффициент точности, уровень которого выбирает сам исследователь (от 0,5 до 0,1). Для проведения исследования при  $p=0,95$  было выбрано  $K$  от 0,4 до 0,5. Примерное необходимое число наблюдений в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования приводится в табл. 2.1.

Таблица 2.1

## Необходимый объем выборки

Вид исследования	Желаемая точность исследования, $K=\Delta/G$	$t=2,0$ , $p=0,95$	$t=2,5$ , $p=0,98$	$t=3,0$ , $p=0,99$
Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
Исследование средней точности	0,2	100	156	225
Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Таким образом, необходимое число единиц наблюдения для получения устойчивого результата при минимальной точности и достоверности составило для каждой группы в исследовании 16-25 ( $K=0,4; 0,5; p=0,95$ ).

Следовательно, в представленной работе выборка беременных с хронической и гестационной АГ, а также группы контроля больных ХСН II-III функционального класса на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ, составляющая 95 человек, достаточна для получения устойчивого и достоверного результата.

## 2.2. Клиническая характеристика включенных в исследование беременных

Средний возраст пациенток составил  $31,2 \pm 3,34$  года. Разброс возраста пациенток с хронической АГ составлял от 18 до 45 лет (среднее значение  $33,52 \pm 6,79$  года), пациенток с гестационной АГ – от 18 до 41 года (средний возраст  $30,88 \pm 5,90$ ).

При подборе группы контроля возрастные характеристики не учитывались. Экстремумы возраста женщин контрольной группы не отличались от соответствующих значений первой и второй групп (от 18 до 40 лет), средний возраст этих пациенток составил  $28,80 \pm 5,13$  года.

Умеренная АГ в группе пациенток с хронической АГ встречалась у 20 (64,5%) обследуемых, в группе с гестационной АГ – у 28 (87,5%) пациенток.

Тяжелая АГ в группах женщин с хронической и гестационной АГ регистрировалась у 11 (35,4%) и 4 (12,5%) соответственно.

Число беременностей в анамнезе колебалось от 1 до 6 в группе беременных с гестационной АГ, от 1 до 11 – в группе больных с хронической АГ, от 1 до 9 – в группе контроля. В группе беременных с гестационной АГ 62,5% пациенток (20 женщин) были первородящими. Среди пациенток с хронической АГ первородящие составили четвертую часть (25,8%; 8 женщин;  $p=0,003$ ). В группе контроля первородящие составили 65,6%.

До наступления данной беременности постоянное применение антигипертензивных препаратов было отмечено только у 26 (83,8%) пациенток первой группы.

Антиагреганты применялись у 8 женщин с хронической АГ (25,8%), у 3 женщин с гестационной АГ (9,4%). В третьей группе 2 (6,25%) беременные получали антиагреганты. В большинстве случаев (11 пациенток) использовали дипиридамо́л, в других случаях (2 пациентки) – ацетилсалициловую кислоту. В 4 случаях прием антиагрегантов начинали с I триместра беременности, в 7 случаях – со II триместра.

Среди антигипертензивных препаратов препарат альфа-метилдопа во время беременности использовался у 32 пациенток, блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин) применялись у 20 женщин, бета-адреноблокаторы (биспролол, метопролола тартрат) – у 15 женщин. Бета-блокаторы в 2 случаях применялись начиная с III триместра беременности, в остальных случаях – начиная с I триместра. Антагонисты медленных кальциевых каналов использовались начиная со II триместра беременности.

Альфа-метилдопа во время беременности назначался 25 женщинам (80,6%) с хронической АГ и 7 пациенткам (21,9%) группы гестационной АГ. При этом

в группе больных с хронической АГ 10 пациенток (40,0%) начали прием препарата с I триместра беременности, 11 пациенток (44,0%) – со II триместра, 4 женщины (16,0%) – с III триместра беременности. Пациентки с гестационной АГ начали прием альфа-метилдопа во II триместре беременности в 2 случаях (28,6%), в III триместре – в 5 случаях (71,4%). Пять (16,13%) пациенток в первой группе и 2 (6,25%) беременные во второй группе получали 2 антигипертензивных препарата: альфа-метилдопа в комбинации с бета-адреноблокатором в 3 случаях, в комбинации с антагонистом кальция – в 4 случаях.

Другие клиничко-анамнестические характеристики трех групп обследуемых будут представлены в сравнительном плане в третьей главе диссертации.

## **2.3. Методы исследования**

### ***2.3.1. Оценка артериального давления***

Для оценки уровня артериального давления обследуемых проводились анализ анамнеза беременных, оценка амбулаторных карт и другой медицинской документации, измерение офисного АД, регистрировались показатели СМАД.

Для измерения офисного АД в амбулаторных условиях использовался метод двуручного одномоментного измерения с использованием аппарата OMRON (Япония). Уровень офисного АД, а также пульсового и среднего гемодинамического АД контролировался при взятии беременной на учет, а также в 12, 16, 20, 26, 30 недель беременности и в сроке родов. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, перед измерением АД пациент как минимум в течение 5 минут находился в состоянии покоя. Прием пищи и физические нагрузки исключались по меньшей мере за 30 минут до измерения АД [8]. Нагнетание воздуха в систему проводилось до уровня, на 30 мм рт. ст. превышающего уровень исчезновения пульсации на лучевой артерии. Скорость дефляции манжеты составляла 2-3 мм рт. ст. в секунду (или на удар пульса – в случае выраженной брадикардии). Регистрация АД всегда проводилась на обеих руках. В случае значимого расхождения показателей (САД/ДАД более 10/5 мм рт. ст.) использовалось более высокое значение АД. Измерение проводили не менее 2 раз с промежутком 1-2 минуты. Регистрировали средние арифметические значения всех измерений.

Диагноз АГ считался правомочным при офисном САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. в результате повторных измерений, произведенных в различное время в спокойной для пациентки обстановке без приема антигипертензивных препаратов. Повышение АД подтверждалось как минимум двумя измерениями и в течение не менее четырех часов.

В третьем триместре беременности в сроке 30 недель проводилось СМАД с помощью аппарата «АСТРОКАРД» (ЗАО «Медитек», Россия) по общепринятой методике. Показатели, регистрировавшиеся в процессе СМАД, после обработки при помощи специальной прилагаемой к прибору компьютерной программы могут быть разделены на несколько групп:

- 1) средние величины САД, ДАД и пульсового АД (среднесуточные, среднедневные, средненочные), максимальный утренний подъем САД и ДАД;
- 2) нагрузка давлением – индекс времени – время, в течение которого АД превышает критические величины (табл. 2.2), или процент измерений, при которых регистрируются соответствующие показатели, по отношению к общему числу измерений (индекс времени (ИВ) САД и ДАД в утренние часы, за сутки, день и ночь);
- 3) циркадианный ритм АД (степень ночного снижения АД);
- 4) вариабельность АД (в течение суток, в дневные и ночные часы).

Использовали следующие пороговые значения АГ для беременных, по данным СМАД (табл. 2.2).

Таблица 2.2

#### Нормативные значения АД для беременных при СМАД

АД	Нормотония	Гипертония
24-часовое	130/80	>135/85
Дневное	<135/85	>140/90
Ночное	<120/70	>125/75

Циркадианный ритм оценивался при помощи суточного индекса АД, который вычислялся по формуле

$$СИ = \frac{АД_{\text{день}} - АД_{\text{ночь}}}{АД_{\text{день}}} 100\%.$$



СИ характеризует степень различия между средним ночным и средним дневным АД и оценивается отдельно для систолического и диастолического АД. В соответствии с величиной СИ выделяли категории пациентов с нормальным снижением АД в ночное время (dipper) (СИ – 10-20%), с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper) (СИ – от 0 до 10%), с ночным повышением АД (night-peaker) (СИ < 0%) и с избыточным снижением АД по ночам (over-dipper) (СИ > 20%).

Нормальной вариабельность САД считали при 15 мм рт. ст. днем и ночью, ДАД – 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Среднее значение ПД в течение суток не должно было превышать 46 мм рт. ст., значения от 46 до 52 мм рт. ст. соответствовали пограничному уровню пульсового АД, а значения 53 мм рт. ст. и выше свидетельствовали о несомненной АГ [8].

При мониторинговании АД обследуемые соблюдали двигательный режим, соответствующий повседневной физической активности, и вели индивидуальный дневник, где регистрировали эпизоды нарушения самочувствия.

### ***2.3.2. Оценка признаков гипертрофии левого желудочка***

#### ***2.3.2.1. Электрокардиография***

Регистрация ЭКГ проводилась дважды за время исследования на электрокардиографе Cardiovit AT 101 (Schiller, Германия): при включении пациенток в исследование и в сроке 28-30 недель беременности. Оценивались общие параметры ЭКГ (ЧСС, нарушения ритма, признаки ишемии) и наличие признаков гипертрофии ГЛЖ.

Параметры, оцениваемые по ЭКГ:

- высокоамплитудные комплексы QRS (вольтажные критерии: высокие зубцы R в отведениях V5-V6, глубокие зубцы S в отведениях V1-V2);
- увеличение времени внутреннего отклонения в отведении V6 (время от начала комплекса QRS до пика R – 0,05 с и более);
- расширение угла QRS/T (паттерн левожелудочкового напряжения или ориентация ST-T противоположно направлению QRS);
- сдвиг оси QRS влево во фронтальной плоскости;
- признаки увеличения левого предсердия.

Также рассчитывались индекс Соколова-Лайона ( $SV1+RV5 \geq 35$  мм), модифицированный индекс Соколова-Лайона (наибольшая волна S + наибольшая волна R  $> 35$  мм),  $RaVL > 11$  мм, вольтажный индекс – Корнельское произведение ( $SV3 + RaVL > 28$  мм у мужчин и  $> 20$  мм у женщин).

### 2.3.2.2. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось с целью оценки наличия ГЛЖ в сроке 12-14 недель и 24-26 недель у пациенток с хронической АГ, в группе контроля и у пациенток с гестационной АГ в сроке 24-26 недель с помощью прибора SONOACE X8 (Samsung Medison, Южная Корея). Регистрация изображения велась в М-, В- и доплеровском режимах в стандартных позициях на мониторе и бумажном носителе с синхронной записью ЭКГ. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Критериями ГЛЖ для женщин считали ИММЛЖ  $> 95$  г/м<sup>2</sup> согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии [164]. Также по данным ЭхоКГ рассчитывали показатели фракции выброса левого желудочка, конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, размера левого предсердия и относительной толщины стенок. Концентрическая ГЛЖ регистрировалась при ОТС более 0,42 с увеличением ММЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ определялась при ОТС 0,42 и менее с увеличением ММЛЖ, концентрическое ремоделирование левого желудочка – при ОТС более 0,42 при нормальной ММЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови. Показатели ТМДТ определяли из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана: максимальная скорость раннего (Е) наполнения ЛЖ, максимальная скорость позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношения Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ принимали Е/А меньше 1,0 и (или) IVRT более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы.

### ***2.3.3. Оценка структуры и функции артериальной стенки***

С целью оценки структуры и функции артериальной стенки проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере SONOACE X8 (Samsung Medison, Южная Корея) дважды в каждой группе (при первичном обследовании и в сроке 36-40 недель).

Нормальным значением КТИМ считали показатель менее 0,9 мм и отсутствие атеросклеротических бляшек.

### ***2.3.4. Оценка фильтрационной функции почек***

Состояние фильтрационной функции почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, уровню цистатина С сыворотки крови, определенному методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива ВСМ Diagnostics (Япония). Референсными значениями цистатина С считали для возраста до 19 лет – 0,50-1,00 нг/мл, от 20-49 лет – 0,70-1,20 нг/мл. Вычисление СКФ проводилось с использованием online-калькулятора.

### ***2.3.5. Оценка состояния эндогенного коллагенолиза***

Для оценки состояния системы эндогенного коллагенолиза оценивались концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов в сыворотке крови в первом и третьем триместрах беременности. ММП-2 и ММП-9 определялись методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива ВСМ Diagnostics (Япония). Референсными значениями считали для ММП-2 – 155-323 нг/мл, для ММП-9 – 13,2-105 нг/мл.

## **2.4. Статистическая обработка данных**

Анализ результатов исследования проводился при помощи персонального компьютера. Статистическую обработку выполняли в программах MS Excel (MS Office 10.0) и SPSS (версия 20.0).

Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  и среднеквадратичное отклонение среднего ( $M \pm sdd$ ); медианы,

нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. При нормальном распределении и сравнении количественных показателей в 2 группах использовался критерий Стьюдента, качественных показателей – критерий  $\chi^2$ . В том случае, когда гипотеза о нормальности распределения была отвергнута, при сравнении количественных показателей в 2 группах использовались непараметрические критерии: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Во всех случаях при сравнении 2 групп в качестве порогового критерия значимости обнаруженных различий использовано значение  $p < 0,05$ .

При сравнении трех групп и оценке количественных показателей в условиях нормального распределения использовался критерий Ньюмена-Кейлса, при оценке качественных показателей – критерий  $\chi^2$ . При отсутствии нормального распределения данных в 3 группах для сравнения количественных показателей применяли критерий Краскела-Уоллиса, для качественных – критерий  $\chi^2$ . Отличия между группами были достоверными при значении  $p \leq 0,017$ .

Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

Кроме того, был проведен анализ риска возникновения событий первичной конечной точки (эклампсии, преэклампсии). Для этого использованы таблицы сопряженности, на основании которых вычислены отношения рисков (OR) событий и соответствующие доверительные интервалы.

Результаты исследования представлены в виде сводных таблиц и диаграмм.

**ГЛАВА 3**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМА  
И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

**3.1. Сравнительная характеристика  
клинико-anamнестических показателей беременных  
в зависимости от формы артериальной гипертензии**

Среди беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы артериальной гипертензии выделили две группы. Первую группу составила 31 беременная женщина с хронической АГ, во вторую группу вошло 32 человека с гестационной АГ. Группу контроля составили 32 беременные без гипертензивного синдрома.

В табл. 3.1 представлены в сравнительном плане клинико-anamнестические показатели обследуемых групп.

Таблица 3.1

Клинико-anamнестическая характеристика беременных по группам ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Возраст, лет	33,5±6,79	30,88±5,89	28,64±4,29	0,104	0,229	0,186	0,208
Возраст ≥ 35 лет, абс./%	14/45,2	9/28,1	4/12,5	0,475	0,336	0,059	0,098
Умеренная АГ, абс./%	20/64,5	28/87,5	–	0,055	–	–	–
Тяжелая АГ, абс./%	11/35,4	4/12,5	–	0,197	–	–	–
Длительность ХАГ, лет	3,4±1,1	–	–	–	–	–	–
Курение в анамнезе, абс./%	5/16,1	4/12,5	2/6,3	0,996	0,723	0,473	0,571
<b>ИМТ &gt; 35 кг/м<sup>2</sup> в первом триместре, абс./%</b>	<b>18/58,6</b>	<b>5/15,6</b>	<b>4/12,5</b>	<b>0,031</b>	<b>0,965</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> в первом триместре	30,98±6,30	24,52±5,08	24,51±4,54	0,246	0,315	0,218	0,286
ОТ > 88 см в первом триместре, абс./%	7/22,5	3/9,3	2/6,25	0,378	0,973	0,212	0,202
ОТ, см в первом триместре	75,34±9,75	69,53±8,41	72,53±7,32	0,674	0,321	0,954	0,346

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, n=31)	Вторая группа (гестационная АГ, n=32)	Третья группа (контроль, n=32)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Преэклампсия в анамнезе, абс./%	1/3,2	3/9,4	0	0,427	0,153	0,997	0,096
Преэклампсия в семейном анамнезе, абс./%	3/9,6	2/6,3	0	0,934	0,512	0,259	0,248
Первая беременность, абс./%	9/29,0	23/71,9	22/65,6	0,081	0,936	0,101	0,287
Многоплодная беременность, абс./%	1/3,2	2/6,3	2/6,3	0,957	0,998	0,957	0,965
Глюкоза плазмы натощак исходно, ммоль/л	5,1±1,3	4,1±1,0	4,3±0,8	0,413	0,348	0,246	0,285

*Примечание:* здесь и далее в таблицах жирным отмечены достоверные различия.

При сравнении трех групп беременных по клинико-анамнестическим показателям установлено, что ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> достоверно чаще выявлялся у беременных с хронической АГ и коррелировал с уровнем АД ( $r=0,63$ ;  $p=0,015$ ). Также была отмечена тенденция более высокой частоты беременных в возрасте  $> 35$  лет при наличии хронической АГ, чем при гестационной АГ ( $p=0,098$ ). При этом у больных гестационной АГ была выявлена тенденция более высокой частоты регистрации умеренной АГ по сравнению с группой беременных с хронической АГ ( $p=0,055$ ), а при хронической АГ – более высокой частоты тяжелой АГ ( $p=0,097$ ).

По другим показателям, отражающим сердечно-сосудистый риск и акушерско-гинекологический анамнез, достоверных различий между группами не было выявлено.

Как видно из табл. 3.2, группы беременных с гипертензивным синдромом достоверно не отличались между собой по частоте постоянного приема антигипертензивных средств, достижению целевого уровня АД к тридцатой неделе беременности, частоте приема бета-адреноблокаторов.

Тем не менее для достижения аналогичных группе больных с гестационной АГ показателей целевого уровня АД к 30-й неделе беременности беременным с хронической АГ потребовалось более интенсивное антигипертензивное лечение.

Так, частота приема антагонистов кальция и препаратов альфа-метилдопа в первой группе была достоверно выше, чем во второй: 16 (51,6%) случаев против 4 (12,5%) ( $p=0,031$ ) и 25 (80,5%) случаев против 7 (21,9%) ( $p=0,013$ ) соответственно. Кроме этого, частота двухкомпонентной антигипертензивной терапии была достоверно выше в группе больных с хронической АГ и составила 80,5%, чем в группе больных с гестационной АГ, в которой данный показатель был равен 6,3% ( $p=0,0003$ ).

Таблица 3.2

Структура лечения беременных по группам ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Постоянное лечение АГ во время беременности, абс./%	26/83,9	15/46,9	–	0,222	–	–	–
Достижение целевого уровня АД к 30-й неделе беременности, абс./%	13/41,9	8/25,0	–	0,449	–	–	–
Бета-блокаторы, абс./%	9/29,0	6/18,8	0	0,642	–	–	–
<b>Антагонисты кальция, абс./%</b>	<b>16/51,6</b>	<b>4/12,5</b>	<b>0</b>	<b>0,031</b>	–	–	–
<b>Альфа-метилдопа, абс./%</b>	<b>25/80,5</b>	<b>7/21,9</b>	<b>0</b>	<b>0,013</b>	–	–	–
<b>Двухкомпонентная антигипертензивная терапия, абс./%</b>	<b>25/80,5</b>	<b>2/6,3</b>	<b>0</b>	<b>0,0003</b>	–	–	–
Антиагреганты, абс./%	8/25,8	3/9,4	2/6,25	0,265	0,973	0,141	0,452

### 3.2. Сравнительная характеристика офисного артериального давления по триместрам беременности в зависимости от формы артериальной гипертензии

В табл. 3.3 представлена сравнительная оценка показателей офисного АД в различные сроки беременности в зависимости от формы АГ в сравнении с контрольной группой.

Из табл. 3.3 видно, что в сроке 12 недель беременности офисное САД у беременных с хронической АД достоверно выше, чем в группе контроля ( $p=0,003$ ), но достоверно не отличалось по уровню САД от показателей группы беременных с гестационной АГ, хотя средние его значения находились в диапазоне целевых.

Средние значения офисного ДАД в первой группе беременных также были в норме, но достоверно выше, чем в группе беременных с гестационной АГ ( $p<0,001$ ) и группе контроля ( $p<0,001$ ). Достоверных различий между группами по пульсовому и среднему гемодинамическому АД в сроке 12 не было найдено.

Таблица 3.3

Оценка показателей офисного АД у беременных с хронической и гестационной АГ в сравнении с контрольной группой ( $n=95$ )

Срок беременности	Показатель АД	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
12 недель	САД	<b>133,48±13,91</b>	<b>107,67±10,73</b>	<b>92,12±11,21</b>	<b>0,030</b>	<b>0,246</b>	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>
	ДАД	<b>86,38±12,84</b>	<b>69,33±8,68</b>	<b>62,00±6,31</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,343</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	ПД	47,10±9,08	38,33±5,92	33,12±3,81	0,325	0,485	0,286	0,387
	СГАД	102,08±12,50	82,11±8,99	81,14±7,64	0,236	0,987	0,532	0,652
16 недель	САД	<b>131,63±12,25</b>	<b>114,06±11,28</b>	<b>91,52±9,32</b>	<b>0,415</b>	<b>0,213</b>	<b>0,017</b>	<b>0,015</b>
	ДАД	85,53±12,26	74,81±7,65	72,65±6,31	0,118	0,231	0,219	0,156
	ПД	46,10±10,64	39,25±7,00	38,62±7,28	0,328	0,524	0,834	0,478
	СГАД	100,90±11,18	87,90±8,52	84,65±8,31	0,388	0,508	0,288	0,345
20 недель	САД	127,30±14,25	118,13±11,32	92,12±7,31	0,216	0,134	0,097	0,112
	ДАД	84,00±11,92	73,13±7,61	64,16±6,47	0,289	0,468	0,123	0,341
	ПД	43,30±9,87	45,00±9,59	39,98±7,32	0,112	0,352	0,281	0,174
	СГАД	98,43±11,87	88,13±8,34	84,64±8,43	0,204	0,604	0,501	0,490
26 недель	САД	131,10±13,15	128,22±4,29	110,26±8,62	0,512	0,217	0,152	0,325
	ДАД	81,79±12,19	82,56±11,23	76,84±6,32	0,236	0,239	0,144	0,173
	ПД	49,31±6,23	45,66±13,50	43,54±7,31	0,238	0,258	0,504	0,391
	СГАД	98,23±12,17	97,78±9,22	84,21±8,65	0,883	0,517	0,112	0,438
30 недель	САД	132,24±13,67	131,10±8,17	123,23±11,14	0,721	0,121	0,328	0,449
	ДАД	87,07±12,36	81,23±9,69	72,87±11,32	0,484	0,383	0,211	0,325
	ПД	45,17±6,88	49,87±11,77	43,64±9,23	0,248	0,112	0,586	0,304
	СГАД	102,13±12,39	97,86±7,09	93,26±7,13	0,244	0,312	0,148	0,216
Срок родов	САД	<b>151,67±20,69</b>	<b>155,03±15,54</b>	<b>123,25±10,65</b>	<b>0,522</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	ДАД	<b>94,00±11,02</b>	<b>98,00±9,31</b>	<b>86,12±12,32</b>	<b>0,051</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	ПД	57,67±13,57	57,03±13,13	52,52±12,11	0,932	0,531	0,314	0,457
	СГАД	113,22±13,52	117,01±11,43	109,85±10,86	0,234	<b>0,013</b>	0,258	0,124

В сроке 16 недель беременности по САД прослеживалась та же тенденция: офисное САД в первой группе было в диапазоне целевых значений, но достоверно превышало САД в группе контроля ( $p=0,015$ ) при отсутствии достоверных разли-



чий с группой беременных с гестационной АГ ( $p=0,415$ ). Достоверных различий между группами по пульсовому и среднему гемодинамическому АД в сроке 16 не выявлено.

В дальнейшем в сроках беременности 20, 26, 30 недель средние значения офисного АД, пульсового и среднего гемодинамического АД достоверно не отличались между группами.

В сроке родов в обеих группах с гипертензивным синдромом офисное САД и ДАД было значительно выше целевого уровня АД и достоверно отличалось от аналогичных показателей в группе контроля ( $p<0,001$  для САД и ДАД и для обеих групп). Кроме того, в группе больных с гестационной АГ была отмечена тенденция более высокого уровня ДАД в сроке родов в сравнении с первой группой ( $p=0,051$ ), что обусловило и достоверно более высокое среднее гемодинамическое АД в этой же группе ( $p=0,013$ ).

### 3.3. Сравнительная характеристика показателей СМАД на 30-й неделе беременности в зависимости от формы артериальной гипертензии

При анализе частоты регистрации АГ по СМАД было выявлено, что среди пациенток с хронической АГ среднесуточная, дневная и ночная систолическая АГ встречалась чаще, чем у больных с гестационной АГ ( $p=0,006$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,018$  соответственно) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Частота встречаемости АГ по данным СМАД на 30-й неделе беременности среди пациенток с хронической и гестационной АГ ( $n=63$ )

Показатель АД	Период	Хроническая АГ, $n=31$		Гестационная АГ, $n=32$		$p$
		$n$	%	$n$	%	
САД	Сутки	20	69,0	10	33,3	0,006
	День	16	55,2	6	20,0	0,005
	Ночь	23	79,3	15	50,0	0,018
ДАД	Сутки	21	72,4	17	56,7	0,161
	День	16	55,2	7	23,3	0,012
	Ночь	23	79,3	21	70,0	0,302

Диастолическая АГ встречалась чаще среди обследуемых с хронической АГ только по показателю среднедневного уровня АД ( $p=0,012$ ) в сравнении с группой пациенток с гестационной АГ.

В табл. 3.5 представлены в сравнительном плане показатели СМАД по группам обследуемых (исследование выполнено в сроке 30 недель беременности).

Таблица 3.5

Сравнительная оценка показателей СМАД у беременных с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	139,83±12,13	131,80±14,63	118,32±9,35	0,021	<0,001	<0,001	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	89,67±10,32	83,90±8,70	76,53±9,36	0,020	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальное утреннее САД, мм рт. ст.	162,07±15,64	156,42±16,01	112,89±12,69	0,162	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Максимальное утреннее ДАД, мм рт. ст.</b>	<b>100,89±12,56</b>	<b>110,91±13,02</b>	<b>86,58±8,74</b>	<b>0,003</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Среднедневное САД, мм рт. ст.</b>	<b>141,78±11,92</b>	<b>133,52±8,90</b>	<b>115,47±8,75</b>	<b>0,003</b>	<0,001	<0,001	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	91,47±10,50	87,15±8,07	79,56±7,79	0,073	<0,001	<0,001	<0,001
Средне ночное САД, мм рт. ст.	133,66±15,06	127,15±14,45	111,45±10,54	0,085	<0,001	<0,001	<0,001
Средне ночное ДАД, мм рт. ст.	84,14±11,52	79,69±12,19	71,25±11,59	0,142	<0,001	<0,001	<0,001
<b>ИВ САД, %</b>	<b>66,04±18,31</b>	<b>45,64±17,22</b>	<b>4,23±2,08</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД, %	58,25±11,03	57,01±12,29	6,39±2,45	0,675	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ САД в утреннее время, %	68,31±16,74	65,74±11,45	5,45±1,56	0,241	<0,001	<0,001	<0,001
<b>ИВ ДАД в утреннее время, %</b>	<b>66,15±21,02</b>	<b>79,91±14,53</b>	<b>7,44±3,08</b>	<b>0,014</b>	<0,001	<0,001	<0,001
<b>ИВ САД в дневное время, %</b>	<b>36,45±7,14</b>	<b>24,50±9,25</b>	<b>7,67±2,82</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД в дневное время, %	29,72±11,82	25,46±10,67	6,28±1,73	0,139	<0,001	<0,001	<0,001

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, n=31)	Вторая группа (гестационная АГ, n=32)	Третья группа (контроль, n=32)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
ИВ САД в ночное время, %	69,43±14,70	63,23±14,33	5,29±1,09	0,095	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД в ночное время, %	52,04±16,81	66,03±15,22	6,29±3,00	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
СИ САД, %	6,68±2,76	4,57±2,08	14,56±3,01	0,0012	<0,001	<0,001	<0,001
СИ ДАД, %	8,34±3,39	6,13±2,87	15,12±2,16	0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Среднесуточное ПД	45,09±7,22	47,25±5,87	39,43±3,41	0,099	<0,001	0,003	0,002

Оценка среднесуточных значений АД свидетельствовала о том, что в группе пациенток с хронической и гестационной АГ большинство показателей превышали соответствующие значения в группе контроля (см. табл. 3.5). Между тем следует заметить, что среднесуточный уровень САД был достоверно выше в группе больных с хронической АГ по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток с гестационной АГ ( $p=0,003$ ). При этом максимальный утренний подъем ДАД был достоверно выше в группе больных с гестационной АГ по сравнению с группой пациенток с хронической АГ ( $p=0,003$ ).

ИВ САД и ДАД во все временные промежутки у беременных с гипертензивным синдромом превышал аналогичные показатели группы контроля ( $p<0,001$ ) (см. табл. 3.5). При сравнении групп беременных с гипертензивным синдромом ИВ САД за сутки и в дневное время среди больных с хронической АГ был выше, чем среди пациенток с гестационной АГ ( $p<0,001$  для обоих показателей). При этом ИВ ДАД в утренние часы и в ночное время в группе больных с гестационной АГ были достоверно выше, чем в группе пациенток с хронической АГ ( $p=0,014$  и  $p=0,001$  соответственно).

СИ САД и ДАД был достоверно ниже в группах больных с гипертензивным синдромом в сравнении с группой контроля ( $p<0,001$  для обеих групп) и был ниже нормальных значений (<10%). При этом средние значения СИ САД и ДАД были достоверно ниже в группе беременных с гестационной АГ в сравнении с группой пациенток с хронической АГ ( $p=0,0012$  для СИ САД;  $p=0,007$  для СИ ДАД).

Величина среднесуточного пульсового АД в группе пациенток с хронической АГ составила  $50,16 \pm 7,82$  мм рт. ст. и имела тенденцию к более высокому его уровню, чем у больных с гестационной АГ, у которых этот показатель был равен  $47,97 \pm 6,81$  мм рт. ст. ( $p=0,099$ ). При этом обе группы характеризовались существенным повышением среднесуточного пульсового АД по отношению к группе контроля ( $p < 0,001$  для обеих групп).

При сравнении частоты встречаемости нормального, пограничного и повышенного пульсового АД было отмечено, что в группе больных с хронической АГ частота пограничного и повышенного среднесуточного пульсового АД была достоверно выше, чем нормального пульсового АД ( $p=0,035$ ) (рис. 3.1, а).

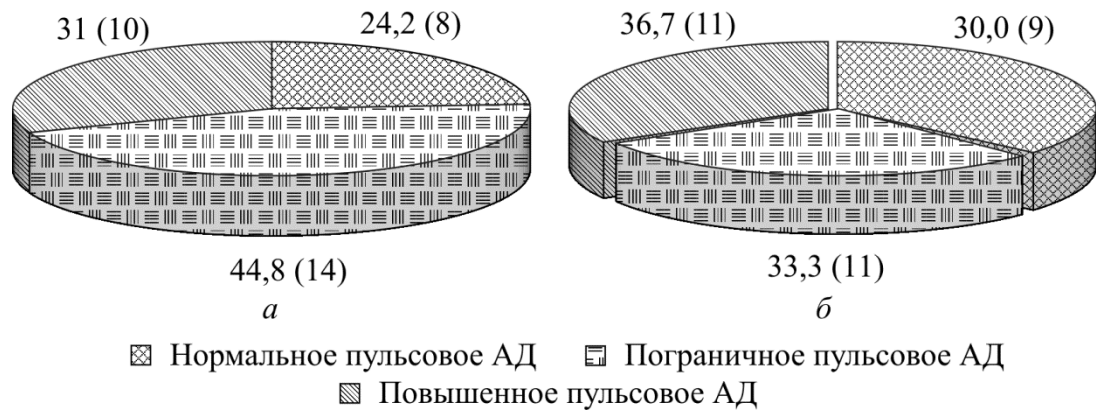


Рис. 3.1. Частота нормального, пограничного и повышенного среднесуточного пульсового АД у беременных с хронической ( $n=32$ ) (а) и гестационной АГ ( $n=31$ ) (б)

В группе больных с гестационной АГ различий по частоте встречаемости нормального среднесуточного пульсового АД с пограничным и повышенным среднесуточным пульсовым АД не было найдено ( $p=0,323$ ) (рис. 3.1, б).

Также не было выявлено различий по частоте встречаемости нормального среднесуточного пульсового АД ( $p=0,613$ ), пограничного среднесуточного пульсового АД ( $p=0,581$ ), повышенного среднесуточного пульсового АД ( $p=0,903$ ) между группами с хронической и гестационной АГ.

Анализ распределения пациенток по категориям снижения САД в ночное время в группах больных с хронической и гестационной АГ показал, что среди этих больных доля женщин категории «dipрег» с нормальным снижением САД

ночью достоверно ниже, чем среди беременных в контрольной группе без АГ ( $p=0,002$  для обеих групп) за счет увеличения доли больных в обеих группах категории «non-dipper» ( $p=0,002$  для первой группы;  $p=0,001$  для второй группы), а для пациенток с гестационной АГ и «night-peaker» ( $p=0,006$ ) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Сравнительная оценка суточного ритма АД по данным СМАД у беременных с хронической, гестационной АГ и контрольной группы ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
<i>Суточный индекс САД, абс./%</i>							
Dipper	5/16,1	13/40,6	26/81,3	0,178	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
Non-dipper	18/58,1	7/21,9	0/0	0,089	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
Night-peaker	6/19,4	11/34,4	0/0	0,455	<b>0,006</b>	0,050	<b>0,011</b>
Over-dipper	2/6,9	1/3,1	6/0	0,994	0,162	0,359	0,453
<i>Суточный индекс ДАД, абс./%</i>							
Dipper	8/25,8	15/46,9	32/100,0	0,344	0,087	<b>0,006</b>	<b>0,015</b>
Non-dipper	17/54,8	7/21,9	0/0	0,116	0,034	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
Night-peaker	4/12,9	9/28,1	0/0	0,487	<b>0,013</b>	0,145	0,185
Over-dipper	2/6,9	2/6,3	0/0	0,628	0,500	0,486	0,548

Частота больных с различными категориями снижения САД в ночное время достоверно между группами женщин с хронической и гестационной АГ не отличалась. Различий между группами беременных по частоте встречаемости снижения ночного САД категории «over-dipper» также не было отмечено.

Частота регистрации снижения ночного ДАД категории «dipper» достоверно реже регистрировалась только среди больных с хронической АГ в сравнении с группой контроля ( $p=0,006$ ) за счет преобладания категории пациенток «non-dipper» ( $p<0,001$ ). Однако в группе больных с гестационной АГ в сравнении с группой контроля достоверно чаще встречалась доля женщин категории «night-peaker» по ДАД ( $p=0,013$ ). Различий между группами беременных по частоте встречаемости снижения ночного ДАД категории «over-dipper» также не было отмечено.

При оценке вариабельности САД было установлено, что у пациенток с хронической АГ среднесуточная и среднедневная вариабельность ниже, чем в группе

больных с гестационной АГ ( $p=0,003$  для среднесуточной вариабельности;  $p<0,001$  для среднечасовой вариабельности) (табл. 3.7). В то же время вариабельность ДАД в дневное и ночное время в группе пациенток с гестационной АГ ниже, чем в группе больных с хронической АГ ( $p<0,001$  для вариабельности ДАД днем;  $p=0,016$  для вариабельности ДАД ночью).

Таблица 3.7

Сравнительная оценка вариабельности АД по данным СМАД у беременных с хронической, гестационной АГ и в контрольной группе ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	8,30±3,16	11,08±4,02	9,76±3,02	<b>0,003</b>	<b>0,500</b>	<b>0,095</b>	<b>0,012</b>
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	10,03±3,24	8,32±3,64	9,21±0,31	0,053	0,178	0,171	0,098
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	8,08±3,18	11,90±2,39	11,03±2,01	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,120</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	10,55±2,43	8,11±2,20	10,09±2,12	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,426</b>	<b>0,003</b>
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	9,03±2,42	9,70±3,92	11,89±2,98	<b>0,417</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	9,38±2,46	7,70±3,92	10,12±2,14	<b>0,016</b>	<b>0,004</b>	<b>0,208</b>	<b>0,010</b>

При оценке взаимосвязи показателей СМАД с офисным АД в различные сроки беременности было отмечено, что результаты одномоментной регистрации офисного САД не коррелировали со среднесуточным САД.

При анализе взаимосвязи между мониторируемыми и одномоментно измеренными показателями офисного ДАД выявлена четкая линейная зависимость, как показано на рис. 3.2.

При оценке взаимосвязи между показателями АД в родах и данными СМАД в 30 недель беременности было обнаружено, что среднесуточные показатели САД и ДАД в дневное и ночное время, как и показатели вариабельности АД и среднего пульсового давления, не коррелировали с АД на этапе родов.

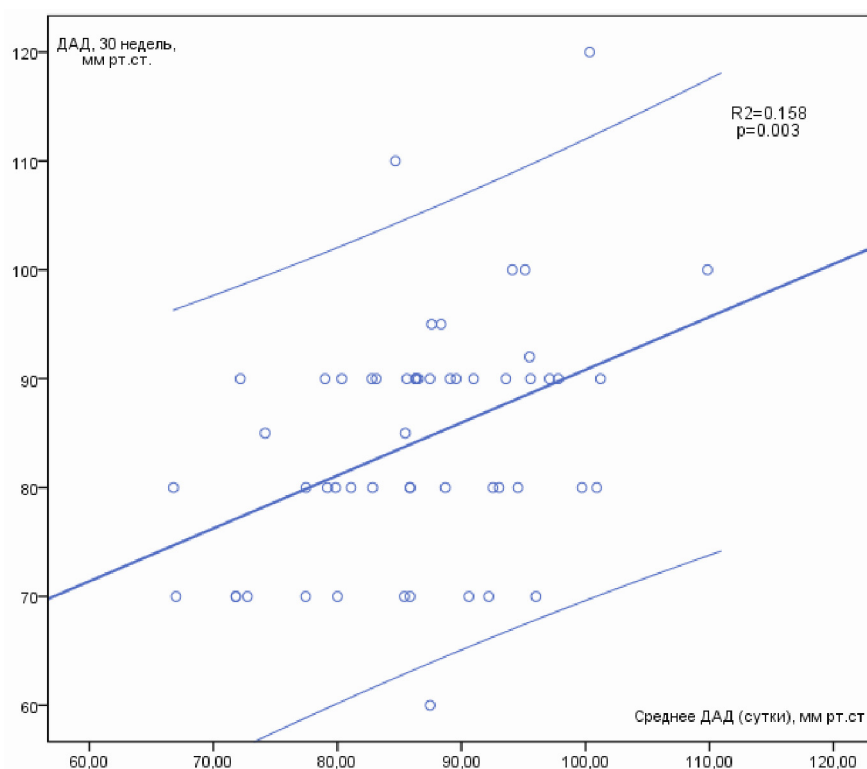


Рис. 3.2. График линейной регрессии между офисным ДАД в 30 недель и среднесуточным ДАД за сутки по данным СМАД

Также анализ взаимосвязей позволил установить, что показатели САД и ДАД в дневное время и в ночное время не коррелировали с показателями офисного АД на этапе родов.

Между тем достоверная взаимосвязь наблюдалась между САД и пульсовым АД на этапе родов с СИ ДАД и СИ САД при проведении СМАД на 30-й неделе беременности (табл. 3.8, рис. 3.3).

Таблица 3.8

Регрессионный анализ связей между величиной СИ АД в сроке 30 недель по данным СМАД и уровнем показателей АД в родах ( $n=63$ )

Уровень АД в родах	Независимые переменные					
	СИ САД			СИ ДАД		
	$R^2$	$F$	значение $p$	$R^2$	$F$	значение $p$
САД	<b>0,071</b>	<b>4,304</b>	<b>0,043</b>	<b>0,065</b>	<b>4,955</b>	<b>0,030</b>
ДАД	0,017	0,951	0,334	0,010	0,543	0,464
ПД	<b>0,081</b>	<b>4,936</b>	<b>0,030</b>	<b>0,111</b>	<b>7,024</b>	<b>0,010</b>
СГАД	0,044	2,583	0,114	0,041	2,388	0,128

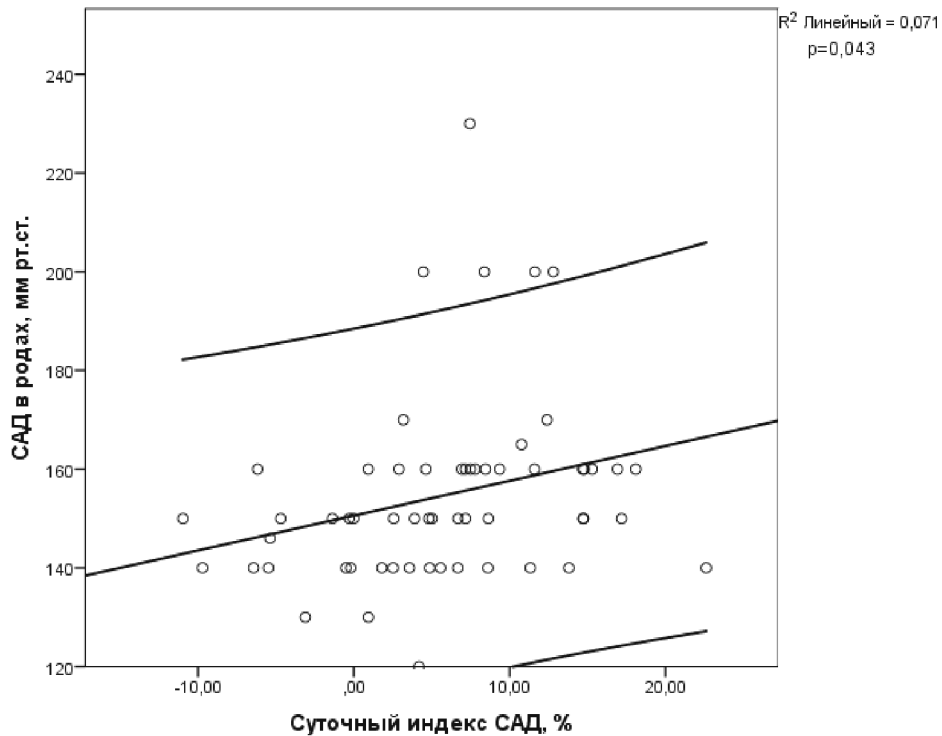


Рис. 3.3. График линейной регрессии, иллюстрирующий взаимосвязь между значением СИ САД по данным СМАД в сроке 30 недель и величиной САД в родах ( $n=63$ )

Таким образом, анализ показателей СМАД, проведенного на 30-й неделе беременности, в сравнении с показателями офисного АД позволил сделать следующие выводы.

1. Хроническая АГ, в отличие от гестационной АГ, характеризуется преобладанием систолической АГ как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток, а также в дневное и ночное время, в том числе в утренние часы, в сочетании с более низкой среднесуточной и дневной вариабельностью САД.

2. Гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями ДАД, характеризующимися значимым его повышением в утренние часы и ночное время, длительной ночной диастолической гипертензией более 65% времени в сочетании с низкой вариабельностью ДАД в дневные и ночные часы.

3. АГ во время беременности в сравнении с группой контроля характеризуется высокой частотой нарушений суточного ритма АД, которые определяются более чем у 80% беременных с хронической и у 55% с гестационной АГ за счет увеличения больных категорий «non-dippers» или «night-peakers».



4. Независимо от формы АГ, во время беременности среднесуточное ДАД на 30-й неделе беременности взаимосвязано с повышением ДАД в родах, а СИ САД и СИ ДАД коррелирует с САД и пульсовым АД в родах.

### 3.4. Сравнительная характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии

По данным электрокардиографии, записанной в сроке 28-30 недель, только у 1 (3,26%) беременной с хронической АГ была зарегистрирована ГЛЖ.

При этом в диапазоне нормальных значений у больных с хронической АГ индекс Соколова-Лайона был достоверно выше, чем у пациенток с гестационной АГ:  $29,21 \pm 5,32$  против  $21,35 \pm 7,12$  мм ( $p < 0,001$ ), и выше, чем у беременных контрольной группы –  $21,48 \pm 7,04$  мм ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Сравнительная оценка электрокардиографических и эхокардиографических показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у беременных с хронической, гестационной АГ и в контрольной группе ( $n=95$ )

Показатель	Первая группа (ХАГ, $n=31$ )	Вторая группа (ГАГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
<b>Индекс Соколова-Лайона, мм</b>	<b>29,21±5,32</b>	<b>21,35±7,12</b>	<b>21,48±7,04</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,942</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
Корнельское произведение, мм·мс	1783,24±432,15	1779,32±459,02	1756,21±464,32	0,972	0,842	0,810	0,831
ФВ ЛЖ, %	64,64±2,36	63,30±2,53	63,86±2,03	0,163	0,113	0,432	0,231
КДР ЛЖ, см	5,13±0,33	5,00±0,37	4,49±0,34	0,204	0,349	0,319	0,289
КСР ЛЖ, см	3,34±0,72	3,46±0,54	3,41±0,58	0,458	0,722	0,672	0,589
<b>ТЗСЛЖ, см</b>	<b>0,98±0,11</b>	<b>0,86±0,06</b>	<b>0,85±0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,231</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ТМЖП, см	0,98±0,09	0,97±0,10	0,95±0,10	0,678	0,427	0,215	0,371
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	186,23±44,27	179,11±52,32	168,32±50,23	0,280	0,403	0,138	0,236
<b>ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup></b>	<b>92,08±15,20</b>	<b>89,49±16,71</b>	<b>82,48±15,89</b>	<b>0,519</b>	<b>0,090</b>	<b>0,017</b>	<b>0,017</b>
<b>ИММЛЖ &gt; 95 г/м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>18/58,06</b>	<b>8/25,00</b>	<b>0/0</b>	<b>0,136</b>	<b>0,021</b>	<b>0,0003</b>	<b>&lt;0,001</b>

Показатель	Первая группа (ХАГ, $n=31$ )	Вторая группа (ГАГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
ЛП, мл	29,64±6,98	28,95±3,61	26,53±3,86	0,626	0,012	0,035	0,231
ОТС	0,36±0,04	0,36±0,05	0,36±0,03	0,997	0,995	0,987	0,991
<b>E/A, Me [LQ; UQ]</b>	<b>0,99 [0,53; 1,11]</b>	<b>1,08 [0,63; 1,38]</b>	<b>1,11 [0,89; 1,51]</b>	<b>0,002</b>	<b>0,128</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>
<b>E/A &gt; 1, абс./%</b>	<b>23/74,19</b>	<b>4/12,5</b>	<b>1/3,25</b>	<b>0,003</b>	<b>0,407</b>	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IVRT, мс</b>	<b>71,92±12,39</b>	<b>82,16±16,71</b>	<b>84,25±17,22</b>	<b>0,008</b>	<b>0,624</b>	<b>0,002</b>	<b>0,011</b>

Достоверных различий между группами по Корнельскому произведению на ЭКГ не было найдено.

Сократительная функция левого желудочка в сроке 24-26 недель, представленная по данным эхокардиографии ФВ ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, а также ТМЖП, ММЛЖ, объем ЛП, ОТС, достоверно между группами обследуемых не отличалась.

ТЗСЛЖ в группе беременных с хронической АГ была достоверно больше в диапазоне нормальных значений, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ) и группе больных с гестационной АГ ( $p<0,001$ ).

ИММЛЖ в диапазоне нормальных значений также чаще регистрировался в группе больных с хронической АГ, чем в контрольной группе ( $p=0,017$ ), без достоверных различий с группой больных с гестационной АГ.

ИММЛЖ более 95 г/м<sup>2</sup> в сроке 24-26 недель регистрировался в группе больных с хронической АГ в 58,06% случаев, а в группе пациенток с гестационной АГ в 25,0% случаев без достоверных различий между группами.

На рис. 3.4 представлен характер изменений геометрии левого желудочка к III триместру беременности. У подавляющего большинства женщин с гестационной АГ отмечались нормальные параметры геометрии левого желудочка (81,25%), и лишь у 6 из них (18,75%) наблюдался вариант эксцентрической ГЛЖ ( $p=0,006$ ). Для женщин с хронической АГ были характерны разнообразные варианты ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (11 женщин; 35,5%), концентрическое ремоделирование (7 женщин; 22,6%) или концентрическая гипертрофия (2 пациентки; 6,4%). Лишь у 36,5% из них описываемые параметры соответствовали картине нормальной геометрии ЛЖ ( $p=0,269$ ). Достоверных раз-

личий между группами больных с хронической и гестационной АГ по частоте изменений геометрии левого желудочка не было выявлено ( $p=0,052$ ).

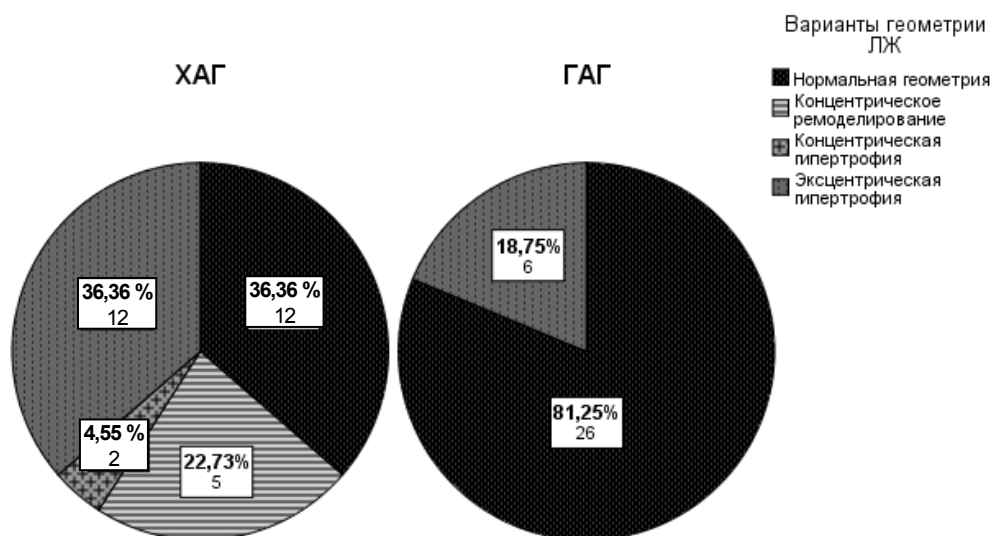


Рис. 3.4. Частота различных вариантов геометрии левого желудочка у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы АГ ( $n=63$ )

Диастолическая дисфункция ЛЖ достоверно чаще регистрировалась при хронической АГ (в 74,19% случаев), чем в группе больных с гестационной АГ – в 12,5% случаев ( $p=0,003$ ) – и контрольной группе ( $p=0,0002$ ).

Более того, выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, представленная показателями E/A и IVRT, была больше в группе больных с хронической АГ, чем в группе больных с гестационной АГ ( $p=0,003$  и  $p=0,008$  соответственно) и группе контроля ( $p<0,001$  и  $p=0,011$ ).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной и средней степени зависимости, достоверные связи наличия и тяжести диастолической дисфункции (E/A, IVRT) ( $r=0,52$ ;  $p=0,013$ ;  $r=0,41$ ;  $p=0,011$ ) с уровнем среднесуточного САД.

У беременных с гипертензивным синдромом, независимо от формы АГ, не было найдено корреляции между ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, показателями СМАД на 30-й неделе беременности и показателями офисного АД во всех триместрах беременности.

### 3.5. Сравнительная характеристика показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии

Средние значения концентрации сывороточного креатинина в обеих группах пациенток с АГ, а также в группе контроля демонстрировали восходящую тенденцию по мере увеличения срока беременности без достоверных различий между группами (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Сравнительная оценка показателей фильтрационной функции почек у беременных с хронической, гестационной АГ и в контрольной группе во всех триместрах ( $n=95$ )

Показатель	Три-местр	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$ )	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	I	67,26±11,19	64,90±14,69	63,25±12,38	0,095	0,078	0,480	0,129
	II	71,36±13,43	70,09±11,16	68,00±11,32	0,820	0,023	0,095	0,227
	III	80,03±15,73	83,00±12,28	69,32±11,28	0,406	0,048	0,128	0,214
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	I	120,60±28,64	121,08±19,06	113,52±17,01	0,938	0,099	0,241	0,529
	II	109,12±14,74	108,78±15,06	103,65±14,32	0,928	0,168	0,141	0,463
	III	<b>75,02±9,12</b>	<b>79,03±9,33</b>	<b>89,91±10,32</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,087</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
СКФ (СКД-ЕП) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс./%	III	8/16,0	6/46,2	0/0	0,850	0,054	0,019	0,284
Цистатин С, нг/мл, Me [LQ; UQ]	I	<b>341,81</b> [29,1; 678,56]	<b>565,01</b> [101,22; 984,49]	<b>120,53</b> [12,38; 187,39]	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	III	<b>655,51</b> [238,40; 1067,74]	<b>1378,98</b> [378,40; 1675,21]	<b>134,29</b> [19,34; 198,25]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>

В соответствии с характером взаимосвязи между концентрацией сывороточного креатинина и СКФ (СКД-ЕП) в ходе беременности отмечалось прогрессивное снижение СКФ (СКД-ЕП) от I к III триместру во всех группах. При этом в I и II триместрах беременности достоверных различий по СКФ (СКД-ЕП)

между группами пациенток с АГ и контрольной группой не наблюдалось. В III триместре у пациенток с хронической АГ показатели СКФ (СКД-ЕРІ) были достоверно ниже по сравнению с группой больных с гестационной АГ ( $p < 0,001$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ), но были в диапазоне нормальных значений и без достоверных различий между группами по частоте развития почечной дисфункции (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Концентрация цистатина С в группе пациенток с гестационной АГ была значимо выше уже в I триместре беременности по сравнению с группой пациенток с хронической АГ ( $p = 0,002$ ) и группой контроля ( $p < 0,001$ ).

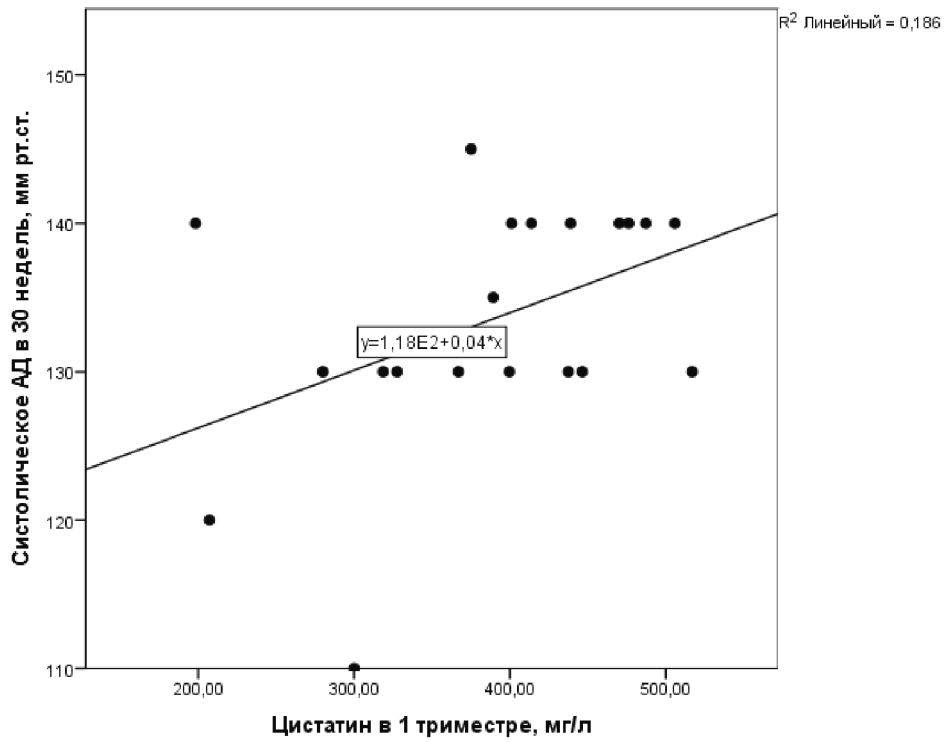
В III триместре наблюдалось дальнейшее достоверное увеличение концентрации цистатина С в группе больных как с хронической, так и с гестационной АГ ( $p < 0,001$  для обеих групп). При этом в группе пациенток с гестационной АГ средние значения концентрации цистатина С в крови сохранялись достоверно более высокими, чем у пациенток с хронической АГ ( $p < 0,001$ ) и в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

Анализ взаимосвязей между концентрацией цистатина С в I триместре беременности и показателями АД в динамике был проведен с использованием метода линейной регрессии.

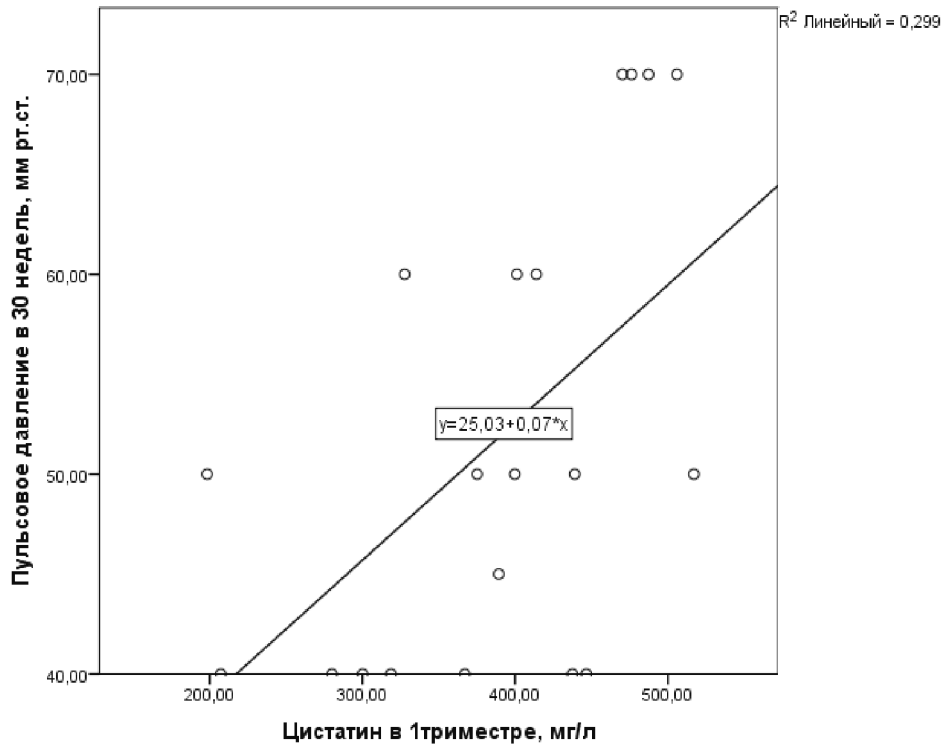
При совместном анализе исследуемых групп было обнаружено, что показатели АД, преимущественно САД и пульсового АД, в первой половине беременности имели достоверные взаимосвязи со значениями концентрации цистатина С, определяемого в I триместре. При этом зависимость между концентрацией цистатина С и уровнем АД имела обратный характер.

Регрессионный анализ, проведенный в объединенной группе лиц с гипертензивным синдромом, показал наличие значимой прямой взаимосвязи между некоторыми показателями АД в сроках от 30 недель и далее до родов (рис. 3.5).

При раздельном анализе групп исследования (пациенток с хронической и гестационной АГ) значимых взаимосвязей обнаружено не было.



а



б

Рис. 3.5. Диаграмма рассеяния значений САД (а) и пульсового АД (б) в сроке 30 недель в зависимости от концентрации цистатина С в I триместре ( $n=63$ )

### 3.6. Сравнительная характеристика показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии

Нарушения периферического кровообращения при беременности, осложненной АГ, проявляются изменениями ТКИМ при проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

Как видно из табл. 3.11, средние значения ТКИМ между группами не отличались. Однако в группе больных с хронической АГ частота регистрации патологического утолщения ТКИМ  $> 0,9$  мм составила 29,0 % и была выше, чем в группе контроля ( $p=0,012$ ), без достоверных различий с группой пациенток с гестационной АГ.

Таблица 3.11

Сравнительная оценка показателей структурно-функционального состояния артерий у беременных с хронической АГ, гестационной АГ и в контрольной группе ( $n=95$ )

Показатель	Триместр	Первая группа (ХАГ, $n=31$ )	Вторая группа (ГАГ, $n=32$ )	Третья группа (контроль, $n=32$ )	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$	$p_{mg}$
ТКИМ, мм	I	0,85±0,16	0,84±0,21	0,84±0,18	0,563	0,996	0,816	0,784
<b>ТКИМ <math>&gt; 0,9</math> мм, абс./%</b>	I	9/29,0	4/12,5	0/0	0,312	0,153	<b>0,012</b>	0,098
ММП-2, мг/л	I	<b>11,27±3,12</b>	<b>12,54±2,32</b>	<b>19,27±4,51</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,070	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ММП-9, мг/л	I	<b>10,12±2,56</b>	<b>14,56±1,30</b>	<b>17,24±3,49</b>	<b>0,0003</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Другим показателем, характеризующим состояние артериальной стенки, является содержание в плазме крови ММП-2 и ММП-9. Как видно из табл. 3.11, наиболее низкий уровень этих ферментов наблюдался у пациенток с хронической АГ в сравнении с группой контроля ( $p<0,001$  для обеих ММП) и в сравнении с группой больных с гестационной АГ ( $p<0,001$  для ММП-2;  $p=0,003$  для ММП-9). В группе пациенток с гестационной АГ уровень ММП-9 в I триместре был также значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ), а концентрация ММП-2 в крови достоверно не отличалась от показателей группы контроля ( $p=0,070$ ).

Анализ взаимосвязей между уровнем САД и ДАД в течение беременности и значениями концентрации ММП в I триместре беременности показал, что значимые зависимости отмечались для показателей АД в сроке беременности 16 недель (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Регрессионный анализ зависимости показателей АД на 16-й неделе беременности от значений концентрации ММП-2 и ММП-9 в крови в I триместре ( $n=63$ )

Показатели АД на 16-й неделе	Независимые переменные					
	ММП-2			ММП-9		
	$R^2$	$F$	значение $p$	$R^2$	$F$	значение $p$
САД	<b>0,220</b>	<b>5,374</b>	<b>0,032</b>	<b>0,339</b>	<b>9,748</b>	<b>0,006</b>
ДАД	<b>0,218</b>	<b>5,303</b>	<b>0,033</b>	<b>0,278</b>	<b>7,300</b>	<b>0,014</b>
ПД	0,020	0,395	0,537	0,048	0,964	0,339
СГАД	<b>0,289</b>	<b>7,738</b>	<b>0,012</b>	<b>0,399</b>	<b>12,594</b>	<b>0,002</b>

Анализ взаимосвязей между количественными и категориальными показателями СМАД и концентрацией ММП-2 и ММП-9 в I и III триместрах беременности не выявил наличия зависимости между этими параметрами.

При оценке взаимосвязи между значениями ТКИМ и концентрациями металлопротеиназ в I триместре беременности, а также в III триместре при помощи регрессионного анализа с применением моделей линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии значимых связей не обнаружено.

При анализе взаимосвязей между концентрациями ММП-2 и ММП-9 в I триместре беременности и показателями функции почек значимых зависимостей не установлено. Исключением является выраженная прямая связь между концентрацией ММП-9 и концентрацией цистатина С в III триместре беременности (рис. 3.6).

Таким образом, как у больных с хронической, так и у пациенток в гестационной АГ поражение органов-мишеней представлено преимущественно на субклиническом уровне. Ремоделирование левого желудочка на 24-26-й неделе беременности характеризовалось развитием более частой и более тяжелой его диастолической дисфункции, которая была более выражена при хронической АГ, чем



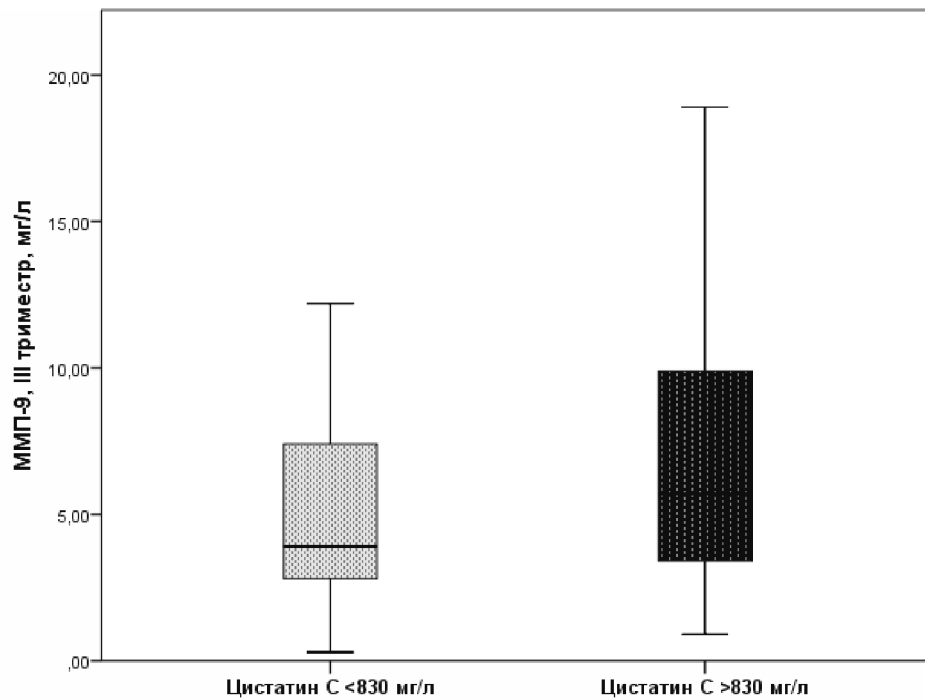


Рис. 3.6. Взаимосвязь между концентрацией цистатина С и ММП-9 у беременных с АГ в III триместре ( $n=63$ )

гестационной, при отсутствии взаимосвязи ИММЛЖ с показателями офисного АД и СМАД у беременных с гипертензивным синдромом. Более ранним маркером нарушения фильтрационной функции почек, чем СКФ (СКД-ЕРІ), в I триместре у беременных с гипертензивным синдромом явилось увеличение цистатина С в крови, более выраженное при гестационной АГ, с дальнейшим его увеличением в III триместре. Увеличение среднесуточного САД и пульсового АД ассоциировалось с увеличением цистатина С в крови. Ранним маркером структурной перестройки артериальной стенки при отсутствии изменений ТКИМ у беременных с АГ следует считать снижение концентрации в крови ММП-9 и ММП-2 для больных с хронической АГ и только ММП-9 для больных с гестационной АГ. По мере увеличения САД и ДАД к 16-й неделе беременности снижались концентрации ММП в крови. Наличие выраженной обратной взаимосвязи между концентрацией цистатина С в крови и ММП-9 в III триместре беременности позволяет расценить последний показатель как интегральный маркер нарушений процессов коллагенолиза в сторону коллагенообразования не только в артериальной стенке, но и в межклеточном матриксе почек.

## ГЛАВА 4

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ

#### 4.1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических показателей беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии

В зависимости от развития преэклампсии беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 человек с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу – 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии. У 10 (76,9%) пациенток были выявлены симптомы умеренной преэклампсии, у 3 (23,1%) больных – тяжелой преэклампсии.

В табл. 4.1 представлена клинико-anamnestическая характеристика беременных с гипертензивным синдромом.

Таблица 4.1

Клинико-anamnestическая характеристика беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
Возраст, лет	24,7±6,8	26,9±6,6	0,960
Возраст ≥ 40 лет, абс./%	8/16,0	2/15,4	0,708
Возраст ≤ 18 лет,	2 /4,0	0 /0	0,857
Хроническая АГ, абс./%	23/46,0	8/61,5	0,762
Гестационная АГ, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Умеренная АГ, абс./%	42/84,0	6/46,2	0,153
Тяжелая АГ, абс./%	8/16,0	7/53,8	0,080
Длительность хронической АГ, лет	2,1 [0,3; 3,8]	2,3 [0,8; 4,1]	0,348
Курение в анамнезе, абс./%	6/12,0	3/23,1	0,668
ИМТ > 35 кг/м <sup>2</sup> в первом триместре, абс./%	7/14,0	3/23,1	0,800

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ , в первом триместре	28,34 $\pm$ 3,22	29,45 $\pm$ 3,67	0,334
ОТ > 88 см в первом триместре, абс./%	9/18,0	4/30,8	0,665
ОТ, см, в первом триместре	72,34 $\pm$ 8,75	78,53 $\pm$ 9,67	0,051
Преэклампсия в анамнезе, абс./%	3/6,0	1/7,6	0,670
Преэклампсия в семейном анамнезе, абс./%	4/8,0	1/7,7	0,589
Первая беременность, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Многоплодная беременность, абс./%	2/4,0	1/3,3	0,844
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,8 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 1,3	0,455
Постоянное лечение ХАГ до беременности, абс./%	6/26,1	0/0	0,491
Достижение целевого уровня АД при ХАГ до беременности, абс./%	3/13,1	0/0	0,893
Бета-блокаторы, абс./%	10/20,0	5/38,5	0,479
Антагонисты кальция, абс./%	7/14,0	2/15,4	0,742
Альфа-метилдопа, абс./%	33/66,0	9/69,2	0,883
Антиагреганты, абс./%	45/90,0	11/84,6	0,925

Группы достоверно не отличались по возрасту, факторам риска развития преэклампсии и АГ, частоте хронической и гестационной АГ, длительности и особенностям лечения хронической АГ до беременности, структуре и частоте лечения гипертензивного синдрома и применения антиагрегантов во время беременности. Отмечается лишь тенденция увеличения числа больных с тяжелой АГ и большей окружностью талии в диапазоне безопасных для прогноза значений в группе беременных с признаками преэклампсии.

#### **4.2. Сравнительная характеристика показателей офисного АД у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии**

Оценка показателей офисного АД на протяжении всей беременности, за исключением срока родов, с учетом применения антигипертензивных препаратов не показала достоверных различий между группами (табл. 4.2).

У пациенток с преэклампсией в сроке родов уровни САД, ДАД, СГАД были достоверно выше, чем в группе беременных без признаков данного осложнения.

Сравнительная оценка показателей офисного АД у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Срок беременности	Показатель, мм рт. ст.	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
12 недель	САД	121,65±18,16	115,77±16,81	0,282
	ДАД	78,26±13,28	75,77±16,05	0,613
	ПД	43,39±8,88	40,00±8,16	0,205
	СГАД	92,72±14,49	89,10±15,86	0,465
16 недель	САД	123,76±13,22	118,08±19,10	0,328
	ДАД	80,94±10,78	76,46±13,67	0,289
	ПД	42,82±9,17	41,62±11,09	0,724
	СГАД	95,21±10,82	90,33±14,79	0,283
20 недель	САД	124,37±12,69	115,77±17,30	0,117
	ДАД	79,49±10,62	74,23±12,89	0,194
	ПД	44,88±9,98	41,54±8,26	0,228
	СГАД	94,45±10,33	88,08±13,97	0,144
26 недель	САД	131,56±14,61	122,31±15,89	0,074
	ДАД	82,87±9,47	79,69±15,96	0,503
	ПД	48,69±9,47	42,62±13,99	0,160
	СГАД	99,10±9,21	93,90±14,51	0,238
30 недель	САД	131,87±10,42	130,83±16,35	0,830
	ДАД	84,09±10,28	84,17±13,79	0,985
	ПД	47,79±10,04	46,67±9,61	0,715
	СГАД	100,01±9,18	99,72±13,98	0,944
Срок родов	САД	<b>148,57±13,69</b>	<b>171,62±26,56</b>	<b>0,009</b>
	ДАД	<b>93,27±8,26</b>	<b>106,62±10,60</b>	<b>0,0007</b>
	ПД	55,31±9,38	65,00±21,41	0,135
	СГАД	<b>111,70±9,41</b>	<b>128,28±14,43</b>	<b>0,0013</b>

Показатель ОШ развития преэклампсии при САД в родах  $> 140$  мм рт. ст. составил 1,67 (95%ДИ=0,69-2,42), при ДАД в родах  $> 90$  мм рт. ст. – 2,41 (95%ДИ=1,89-3,48) и был статистически значимым ( $p<0,05$ ).

#### 4.3. Сравнительная характеристика показателей СМАД в 30 недель беременности среди беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии

Анализ результатов СМАД в 30 недель беременности показал, что между группами не было зарегистрировано достоверных различий по таким показателям, как среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД (табл. 4.3). Одна-

ко максимальное САД и ДАД в утренние часы было достоверно выше в группе беременных с признаками преэклампсии. Также в этой группе ИВ САД в утреннее время, СИ ДАД, среднесуточное ПД были достоверно выше, чем в группе беременных без признаков преэклампсии.

Таблица 4.3

Сравнительная оценка показателей СМАД у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	135,67±17,62	138,75±19,65	0,614
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	<b>85,45±13,54</b>	89,7±16,34	0,400
<b>Максимальное утреннее САД, мм рт. ст.</b>	<b>158,03±16,74</b>	<b>168,22±13,71</b>	<b>0,033</b>
<b>Максимальное утреннее ДАД, мм рт. ст.</b>	<b>101,26±9,01</b>	<b>109,04±8,34</b>	<b>0,008</b>
Среднедневное САД, мм рт. ст.	<b>136,78±19,74</b>	139,65±21,30	0,666
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	<b>87,26±8,65</b>	89,45±9,06	0,444
Средноночное САД, мм рт. ст.	129,61±14,72	131,22±13,66	0,714
Средноночное ДАД, мм рт. ст.	81,17±6,9	84,41±7,9	0,195
ИВ САД, %	46,45±19,61	48,86±18,33	0,682
ИВ ДАД, %	63,41±13,06	67,53±15,03	0,379
<b>ИВ САД в утреннее время, %</b>	<b>68,22±16,74</b>	<b>78,04±12,45</b>	<b>0,027</b>
ИВ ДАД в утреннее время, %	77,13±23,19	86,97±15,01	0,074
ИВ САД в дневное время, %	16,31±6,52	19,67±8,23	0,191
ИВ ДАД в дневное время, %	39,32±10,87	43,48±12,66	0,293
ИВ САД в ночное время, %	63,4±18,76	66,28±15,39	0,572
ИВ ДАД в ночное время, %	72,12±19,27	76,22±18,91	0,496
СИ САД, %	4,63±1,82	5,67±2,01	0,109
<b>СИ ДАД, %</b>	<b>9,91±3,66</b>	<b>6,74±3,02</b>	<b>0,0039</b>
<b>Среднесуточное ПД</b>	<b>48,01±7,43</b>	<b>52,71±5,94</b>	<b>0,0246</b>

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени зависимости, достоверные связи максимального утреннего подъема САД и ДАД ( $r=0,61$ ;  $p=0,029$ ;  $r=0,57$ ;  $p=0,002$ ), среднесуточного ПД ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ), средней степени зависимости ИВ САД в утреннее время ( $r=0,38$ ;  $p=0,005$ ) с наличием преэклампсии при беременности.

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении максимального утреннего подъема САД при СМАД в 30 недель > 165 мм рт. ст. составил 1,89 (95%ДИ=0,91-2,89), ИВ САД в утреннее время > 75% – 4,37 (95%ДИ=2,85-16,96), ДАД > 105 мм рт. ст – 2,29 (95%ДИ=1,44-4,22), пульсового АД > 50 мм рт. ст. – 3,02 (95%ДИ=1,44-4,22) и был статистически значимым ( $p<0,05$ ).

Оценка суточного ритма АД у беременных продемонстрировала, что по СИ САД группы не различались (табл. 4.4). Выявлены достоверные различия между группами по СИ ДАД: среди беременных с признаками преэклампсии регистрировались чаще пациентки категории «non-dipper»: 84,6 против 26,0% ( $p=0,037$ ).

Таблица 4.4

Сравнительная оценка показателей суточного ритма АД у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
<i>Суточный индекс САД, абс./%</i>			
Категория «dipper»	16/32,0	3/23,1	0,891
Категория «non-dipper»	26/52,0	7/53,8	0,843
Категория «night-peaker»	6/12,0	2/15,4	0,861
Категория «over-dipper»	2/4,0	1/7,7	0,844
<i>Суточный индекс ДАД, абс./%</i>			
Категория «dipper»	22/44,0	1/7,7	0,139
<b>Категория «non-dipper»</b>	<b>13/26,0</b>	<b>11/84,6</b>	<b>0,037</b>
Категория «night-peaker»	6/12,0	1/7,7	0,718
Категория «over-dipper»	9/18,0	0/0	0,491

Нарушения суточного ритма категории «non-dipper» ассоциируются с увеличением ОШ развития преэклампсии до 5,67 (95%ДИ=3,37-11,89).

Повышенная вариабельность САД и/или ДАД в дневное время в первой группе регистрировалась в 13 (26,0%) случаях, во второй группе – в 5 (38,5%) ( $p=0,748$ ). В ночные часы вариабельность САД и/или ДАД была повышена у 14 (28,0%) беременных первой группы и у 8 (61,5%) – во второй ( $p=0,236$ ).

В табл. 4.5 представлены средние значения вариабельности АД за сутки, в дневное и ночное время по группам обследуемых.

Сравнительная оценка вариабельности АД у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	11,02±3,81	12,97±3,85	0,120
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	9,55±3,02	11,67±3,79	0,080
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	11,91±3,15	12,12±2,87	0,820
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	9,86±2,67	10,75±2,89	0,326
<b>Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>10,75±3,22</b>	<b>14,91±2,71</b>	<b>0,0001</b>
<b>Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>9,04±2,12</b>	<b>12,38±2,04</b>	<b>&lt;0,001</b>

В группе беременных с признаками преэклампсии вариабельность САД и ДАД в ночные часы была достоверно выше, чем в группе пациенток при отсутствии данного осложнения, за счет более высокого максимального подъема АД в утренние часы.

Корреляционный анализ показал, что между частотой встречаемости беременных категории «non-dipper», вариабельностью САД и ДАД в ночные часы и наличием признаков преэклампсии при беременности имеются прямые, средней и сильной степени зависимости, достоверные связи:  $r=0,38$ ;  $p=0,044$ ;  $r=0,52$ ;  $p=0,003$ ;  $r=0,58$ ;  $p=0,001$  соответственно.

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении вариабельности САД ночью при СМАД в 30 недель  $> 14$  мм рт. ст. составил 1,24 (95%ДИ=0,56-3,09), ДАД в ночное время  $> 12$  мм рт. ст. – 1,41 (95%ДИ=0,80-6,63) и был статистически значимым ( $p<0,05$ ).

#### **4.4. Сравнительная характеристика электрокардиографических и эхокардиографических показателей ремоделирования левых отделов сердца в 24-26 недель беременности среди пациенток с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия симптомов преэклампсии**

При проведении электрокардиографического исследования в первом и третьем триместрах беременности признаки ГЛЖ регистрировались только у 1 (7,7%) больной в группе беременных с признаками преэклампсии ( $p=0,493$ ). Эхокардиографические признаки ГЛЖ регистрировались у 3 (6,0%) больных пер-

вой группы и 4 (30,8%) пациенток второй группы ( $p=0,094$ ). Достоверных различий между группами по эхокардиографическим показателям, оцененным в первом триместре беременности, не было выявлено. Средние значения эхокардиографических показателей, отражающих состояние левых отделов сердца в третьем триместре беременности, представлены в табл. 4.6.

Таблица 4.6

Сравнительная оценка электрокардиографических и эхокардиографических показателей третьего триместра, отражающих ремоделирование левых отделов сердца, у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
Индекс Соколова-Лайона, мм	18,42±6,56	22,44±8,51	0,133
Корнельское произведение, мм·мс	1846,24±559,15	1989,32±487,02	0,371
ФВ ЛЖ, %	63,81±2,96	63,89±2,44	0,931
КДР ЛЖ, см	5,07±0,36	4,99±0,36	0,519
КСР ЛЖ, см	3,06±0,76	3,22±0,67	0,464
ТЗСЛЖ, см	0,92±0,11	0,88±0,10	0,290
ТМЖП, см	0,98±0,09	1,00±0,10	0,521
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	176,23±44,27	189,11±52,32	0,426
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,16±15,67	93,08±16,00	0,434
ИММЛЖ > 95 г/м <sup>2</sup>	5/10,0	2/15,4	0,989
ЛП, мл	33,07±7,21	34,22±8,49	0,652
ОТС	0,36±0,04	0,36±0,05	0,571
<b>E/A, Me [LQ; UQ]</b>	<b>0,98 [0,54; 1,12]</b>	<b>1,08 [0,68; 1,34]</b>	<b>0,023</b>
<b>IVRT, мс</b>	<b>69,90±14,89</b>	<b>81,56±19,78</b>	<b>0,032</b>

Группы достоверно не отличались по показателям, отражающим систолическую функцию ЛЖ, ГЛЖ, размерам камер ЛЖ и ЛП, структуре ремоделирования ЛЖ.

Между группами обнаружены достоверные различия по выраженности диастолической дисфункции ЛЖ. В первой группе частота диастолической дисфункции ЛЖ в третьем триместре была зафиксирована у 9 (18,0%) беременных, во второй группе значительно чаще – у 18 (61,5%) пациенток ( $p=0,059$ ).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени зависимости, достоверные связи тяжести



диастолической дисфункции (Е/А, IVRT) ( $r=0,68$ ;  $p=0,017$ ;  $r=0,62$ ;  $p=0,025$ ) с наличием преэклампсии при беременности.

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении Е/А по ЭхоКГ  $> 1$  составил 1,19 (95%ДИ=0,11-2,56), IVRT  $< 80$  мс – 1,17 (95%ДИ=0,05-5,12) и был статистически значимым ( $p<0,05$ ).

#### **4.5. Сравнительная характеристика показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, среди пациенток с гипертензивным синдромом и преэклампсией**

Состояние фильтрационной функции почек в каждом триместре беременности по группам обследуемых беременных женщин с гипертензивным синдромом представлено в табл. 4.7.

Таблица 4.7

Сравнительная оценка показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Триместр	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	I	67,39±13,29	61,15±10,94	0,095
	II	71,70±12,18	71,92±12,63	0,954
	III	79,86±12,73	88,00±17,36	0,062
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	I	109,32±20,16	121,08±19,06	0,064
	II	101,12±14,74	101,78±15,06	0,889
	III	<b>89,91±10,32</b>	<b>79,03±9,33</b>	<b>0,0015</b>
СКФ (СКД-ЕРІ) $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс./%	III	<b>8/16,0</b>	<b>6/46,2</b>	<b>0,161</b>
Цистатин С, нг/мл, Ме [LQ; UQ]	I	<b>582,98 [230,10; 1441,00]</b>	<b>1004,31 [296,40; 3536,00]</b>	<b>0,010</b>
	III	<b>767,32 [387,32; 1367,55]</b>	<b>1147,22 [296,40; 8007,00]</b>	<b>0,005</b>

Было установлено, что по уровню сывороточного креатинина во всех триместрах беременности достоверных различий между группами не обнаруживалось. Уровень СКФ (СКД-ЕРІ) во второй группе был ниже только в третьем триместре по срав-

нению с первой группой. Уровень цистатина С в крови в группе больных с признаками преэклампсии во время беременности был достоверно выше по сравнению с группой беременных без данного осложнения начиная с первого триместра беременности.

По данным корреляционного анализа было обнаружено, что между СКФ в третьем триместре беременности имеется обратная, сильной степени зависимости достоверная связь ( $r=-0,65$ ;  $p<0,001$ ) с наличием преэклампсии при беременности. Также имеются прямые, сильной степени зависимости, достоверные взаимосвязи между цистатином С в крови ( $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ) с наличием преэклампсии при беременности.

Показатель ОШ развития преэклампсии при снижении СКФ (СКД-ЕРІ)  $< 80$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в третьем триместре беременности составил 2,55 (95%ДИ=0,87-7,12), при увеличении цистатина С в крови как в I, так и в III триместрах  $> 1000$  нг/мл – 6,78 (95%ДИ=2,09-18,77) и 12,06 (95%ДИ=8,44-24,95) соответственно. Показатели ОШ были статистически значимыми ( $p<0,05$ ).

#### **4.6. Сравнительная характеристика показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, у пациенток с гипертензивным синдромом и преэклампсией**

Увеличение ТКИМ более 0,9 мм по данным ультразвукового доплерографического исследования брахиоцефальных артерий в первом триместре было обнаружено в 15 (30,0%) случаях в первой группе и в 7 (53,8%) случаях во второй ( $p=0,440$ ) (табл. 4.8).

Средние значения ТКИМ между группами достоверно не отличались. Показатели, отражающие коллагенообразующую функцию артериальной стенки – ММП-2 и ММП-9, продемонстрировали в обеих группах по мере увеличения сроков беременности увеличение синтеза коллагена в межклеточном матриксе и нарастание жесткости стенок артерий за счет снижения концентрации ММП, значительно более выраженное в группе беременных с признаками преэклампсии.

При проведении корреляционного анализа было обнаружено, что между концентрацией ММП-2 и ММП-9 и наличием преэклампсии при беременности имеются обратные, сильной степени зависимости, достоверные связи ( $r=-0,58$ ;  $p<0,001$ ;  $r=-0,53$ ;  $p<0,001$ ).

Сравнительная оценка показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ( $n=63$ )

Показатель	Триместры	Первая группа (без признаков преэклампсии, $n=50$ )	Вторая группа (признаки преэклампсии, $n=13$ )	$p$
ТКИМ, мм	I	0,82±0,16	0,86±0,23	0,563
ТКИМ > 0,9 мм, абс./%	I	15/30,0	7/53,8	0,440
ММП-2, мг/л	I	<b>15,14±3,47</b>	<b>8,67±2,62</b>	<b>&lt;0,001</b>
	III, Me [LQ; UQ]	<b>8,53 [2,09; 13,67]</b>	<b>5,54 [1,32; 9,82]</b>	<b>&lt;0,001</b>
ММП-9, мг/л	I	<b>19,23±6,08</b>	<b>10,23±3,87</b>	<b>&lt;0,001</b>
	III, Me [LQ; UQ]	<b>5,83 [1,42; 14,06]</b>	<b>4,81 [0,25; 9,56]</b>	<b>0,002</b>

Показатель ОШ развития преэклампсии при снижении ММП-9 < 10 мг/л в I триместре составил 3,12 (95%ДИ=0,87-9,76), при снижении ММП-2 < 4 мг/л – 2,76 (95%ДИ=1,32-8,17). Показатели ОШ были статистически значимыми ( $p<0,05$ ).

Таким образом, динамика показателей офисного АД на протяжении всей беременности не позволяет прогнозировать риск развития преэклампсии, за исключением АД в родах. При проведении СМАД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное ПД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития АГ категории «non-dipper» по ДАД коррелируют с риском развития преэклампсии. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ и снижение СКФ (СКД-ЕРІ) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ ассоциируется с увеличением частоты возникновения преэклампсии. Дополнительными ранними факторами риска развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома и сохраняющимися на протяжении всей беременности являются уровень цистатина С крови, увеличивающийся при высоком риске появления преэклампсии, и концентрация ММП-2 и ММП-9, снижение которой свидетельствует об увеличении жесткости артериальной стенки и высоком риске появления преэклампсии.

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На протяжении нескольких последних десятилетий во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности гипертензионных расстройств у беременных женщин, которые являются одной из наиболее распространенных причин осложнений беременности и материнской смертности. Следует отметить, что оба варианта гипертензионных расстройств, а именно хроническая и гестационная АГ, характеризуются, с одной стороны, риском трансформации в гестоз (преэклампсию/эклампсию), а с другой стороны – вероятностью развития самостоятельных, не ассоциирующихся с преэклампсией состояний, таких как артериальные тромбозы, острое повреждение почек, и патологических изменений в органах-мишенях, к которым относятся сердце, почки, сосуды и головной мозг. Наконец, гипертензивные расстройства беременности служат важным фактором риска возникновения нарушений со стороны плода, в частности, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития, низкого веса при рождении.

В данном исследовании при сравнении трех групп беременных по клинико-анамнестическим показателям было установлено, что ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> достоверно чаще выявлялся у беременных с хронической АГ и коррелировал с уровнем АД. Также была отмечена тенденция более высокой частоты беременных в возрасте  $\geq 35$  лет при наличии хронической АГ, чем при гестационной АГ. При этом у больных гестационной АГ была выявлена тенденция более высокой частоты регистрации умеренной АГ по сравнению с группой беременных с хронической АГ, а при хронической АГ – более высокой частоты тяжелой АГ.

По другим показателям, отражающим сердечно-сосудистый риск и акушерско-гинекологический анамнез, достоверных различий между группами не установлено.

Выяснилось, что группы беременных с гипертензивным синдромом достоверно не отличались между собой по частоте постоянного приема антигипертензивных средств, достижению целевого уровня АД к тридцатой неделе беременности, частоте приема бета-адреноблокаторов.

Тем не менее для достижения аналогичных группе больных с гестационной АГ показателей целевого уровня АД к 30-й неделе беременности пациенткам с хронической АГ потребовалось более интенсивное антигипертензивное лечение. Так, частота приема антагонистов кальция и препаратов альфа-метилдопа в первой группе была достоверно выше, чем во второй.

По данным зарубежных авторов, распространенность хронической АГ в популяции беременных женщин составляет 6-8% [107]. В некоторых российских источниках указывается показатель, достигающий 30% [13]. Эти данные свидетельствуют о наличии восходящей динамики как САД, так и ДАД у беременных обеих групп во всех триместрах беременности без тенденции к снижению АД во втором триместре, характерного для нормального течения беременности. При этом, как и следует из определения исследуемых групп, у пациенток с хронической АГ повышение всех показателей АД отмечалось уже при ранних измерениях, т.е. в сроках 12, 16 и 20 недель. Начиная с 26 недель все показатели АД в исследуемых группах выравнивались и сохранялись приблизительно на одном уровне до срока родов, когда в обеих группах вновь наблюдался резкий скачок всех показателей АД.

Представляет интерес показатель пульсового АД, который в группе гестационной АГ достигал среднего уровня, характерного для пациенток с хронической АГ, уже при измерении в сроке 20 недель. Этот параметр считается одним из ранних индикаторов тенденции к гипертензии, поэтому следует обратить внимание на его динамические изменения.

Информативным параметром считается также среднее гемодинамическое давление, являющееся ранним маркером поражения прекапиллярного русла при развитии осложнений [1]. В исследуемой популяции отмечалось раннее и существенное повышение СГ АД в группе пациенток с хронической АГ, наблюдаемое в течение всей беременности и сохраняющееся до срока родов. В этой группе показатель СГ АД практически при всех измерениях превышал 100 мм рт. ст. Оценка средних значений АД свидетельствует о том, что в группе пациенток с хронической АГ большинство показателей превышали соответствующие значения женщин в группе с гестационной АГ. Между тем следует заметить, что средние ноч-

ные показатели как САД, так и ДАД в группе беременных с гестационной АГ значимо не отличались от показателей у пациенток с хронической АГ. Это может говорить о том, что ночная гипертензия у этих пациенток является более информативным признаком неблагоприятной динамики АД, характерной для женщин с гестационной АГ и проявляющейся в основном в III триместре беременности. При этом обращает на себя внимание тот факт, что частота ночной гипертензии, и в особенности повышения ДАД, у пациенток с гестационной АГ значительно возрастала. Таким образом, ночная диастолическая гипертензия встречалась у подавляющего числа женщин как с хронической, так и с гестационной АГ.

Анализ распределения пациенток по степени снижения АД в ночное время в группах беременных с гипертензивным синдромом показал, что соотношение женщин с тем или иным характером суточной динамики АД в двух группах практически полностью совпадает. Полученные данные говорят о том, что уже в начале III триместра беременности пациентки с гестационной АГ приближаются по характеру патологических изменений динамики АД к женщинам, длительное время страдающим хронической АГ, что указывает на быстрое прогрессирование гемодинамических нарушений у этой категории пациенток.

Данное исследование показало, что различий по среднему значению пульсового АД в группе пациенток с хронической и гестационной АГ не было.

В результате анализа данных эхокардиографии в I триместре беременности не обнаружено существенных различий между исследуемыми группами. Интересно, что показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в I триместре беременности отмечались в группах женщин с хронической и гестационной АГ с одинаковой частотой, несмотря на отсутствие АГ в анамнезе у пациенток второй группы. Изменения, наблюдавшиеся в III триместре, в целом повторяли данные I триместра, за исключением увеличения частоты и тяжести диастолической дисфункции, наблюдавшейся у пациенток с хронической АГ. Дилатация левого предсердия является отражением ремоделирования стенки предсердия на фоне персистирующей повышенной постнагрузки, имевшей место у пациенток с хронической АГ, как до беременности, так и на всем её протяжении. Аналогичный эффект преимущественного уве-

личения диаметра левого предсердия у беременных женщин с хронической АГ был отмечен и другими авторами [148]. Известно, что во время беременности происходит некоторое расширение полостей сердца и развивается в той или иной степени выраженная, как правило эксцентрическая, гипертрофия миокарда, что связано с повышенными требованиями к сердечно-сосудистой системе в связи с функционированием третьего круга кровообращения. В наибольшей степени эти изменения выражены в III триместре беременности [85]. Для большинства беременных с АГ характерно исходное состояние увеличения ИММЛЖ, которое прогрессирует с течением беременности. В изученной популяции отмечено, что большинство показателей эхокардиограммы оставались в пределах нормальных значений, однако в группе пациенток с хронической АГ практически все значения, за исключением диаметра левого желудочка в конце диастолы, имели тенденцию к увеличению в сравнении с группой женщин с гестационной АГ. Это явление указывает на изменение геометрии левого желудочка к III триместру беременности. В частности, у подавляющего большинства женщин с гестационной АГ отмечались нормальные геометрические параметры левого желудочка, и лишь у 6 из них наблюдался вариант эксцентрической гипертрофии, характеризующийся увеличением индекса массы миокарда при нормальной относительной толщине стенки ЛЖ.

Такой вариант ремоделирования часто встречается и при беременностях, не осложненных АГ, и, по данным некоторых авторов, представляет собой адаптационную реакцию организма на гемодинамические изменения, связанные с беременностью [207]. Результаты анализа данных дуплексного сканирования сонных артерий оказались несколько неожиданными. Вопреки представлению о высокой частоте увеличения ТКИМ, сопутствующего хронической АГ, у пациенток этой группы патологические изменения в сонных артериях встречались редко, как и у женщин с гестационной АГ, исходно не страдавших повышением АД. По-видимому, отсутствие существенных изменений характеристик периферических сосудов у женщин с хронической АГ, в отличие от обычной популяции пациентов с гипертонической болезнью, объясняется молодым возрастом обследованных,

у которых выраженный пролиферативный процесс в сонных артериях в принципе наблюдается достаточно редко.

С другой стороны, высокая частота обнаруживаемых изменений у женщин с гестационной АГ может указывать на раннюю дезадаптацию сосудистой регуляции, характеризующуюся тенденцией к повышению жесткости сосудистой стенки, носящему, по-видимому, функциональный характер, что отмечалось и другими авторами [207]. В нашем исследовании цистатин С в крови был представлен как ранний и перспективный маркер нарушения функции почек. Очевидно, наибольший интерес представляют показатели его на ранних сроках беременности с точки зрения возможности их использования для прогнозирования последующих осложнений.

Концентрация цистатина С в группе пациенток с гестационной АГ была значительно выше уже в I триместре беременности, т.е. еще до возникновения у них признаков, характеризующих снижение СКФ. В III триместре наблюдалось дальнейшее повышение уровня цистатина С, свидетельствующее о нарушении компенсации фильтрационной функции почек, причем в группе пациенток с гестационной АГ разброс значений этого показателя был особенно велик, а средние значения существенно выше, чем у пациенток с хронической АГ. Было проведено сравнение показателей функции почек в подгруппах, где уровень цистатина был ниже и выше порогового значения. Обнаружено, что уровень цистатина С в I триместре был связан с уровнем креатинина и показателем СКФ во II триместре. Как и ожидалось, более высоким концентрациям цистатина соответствовали худшие показатели клубочковой фильтрации, хотя средние значения и не выходили за пределы диапазона нормы. При совместном анализе исследуемых групп было обнаружено, что показатели АД, преимущественно САД и пульсового АД, в первой половине беременности имели значимые взаимосвязи со значениями концентрации цистатина С, наблюдавшимися в I триместре. При этом, однако, зависимость между концентрацией цистатина С и уровнем АД имела обратный характер, то есть более высоким концентрациям цистатина С соответствовали меньшие цифры АД. Вопрос о взаимосвязи между уровнем цистатина С и показателями АД в литературе практически



не рассматривался, а данные, обнаруженные в имеющихся статьях, носят противоречивый характер [110, 205]. При анализе уровня ММП в подгруппах пациенток, различающихся по результатам оценки качественных параметров дуплексного сканирования сонных артерий, также показано, что уровень ММП-1 существенно повышен в I триместре беременности у женщин с увеличением ТКИМ сонных артерий и с повышенными значениями индекса резистентности. Аналогично повышение индекса резистентности ассоциировалось и с более высокими средними значениями ММП-9. Полученные данные подтверждают важность ММП-2 и ММП-9 в качестве маркеров артериальной дисфункции.

В нашем исследовании не было получено различий между группами беременных с АГ и симптомами преэклампсии и без них по уровню офисного САД, ДАД и среднего АД в различные сроки беременности, хотя имеются данные о том, что эти гемодинамические параметры могут играть определенную роль в предсказании риска возникновения преэклампсии. Так, по данным 34 исследований зарубежных авторов, в которые было включено 60 599 женщин, из них 3341 – с преэклампсией, было установлено, что определение офисного САД, ДАД и особенно среднего АД в первом и втором триместрах имеет предсказательное значение для развития преэклампсии даже у беременных с низким риском ее появления [84]. Современные данные указывают на то, что улучшение мониторинга беременных с риском развития преэклампсии и оптимизация антигипертензивного лечения хронической АГ и АГ привели к снижению предсказательной точности в отношении риска возникновения преэклампсии даже офисного среднего АД [191]. Исследователи для оценки прогноза раннего развития преэклампсии у беременных с АГ предлагают использовать комбинированный скрининг, включающий не только уровень среднего АД, но и факторы риска возникновения преэклампсии матери. Аналогичные выводы были сделаны и в другом зарубежном исследовании [151]. Некоторые авторы считают, что для определения риска возникновения преэклампсии имеет значение уровень офисного АД, измеренный только в третьем триместре [188]. Важнейшая роль СМАД для диагностики АГ, в том числе у беременных, не вызывает сомнений и подтверждена в новых рекоменда-

циях [8]. СМАД при беременности применяется более 20 лет, а его показатели являются лучшими предикторами преэклампсии и замедления внутриутробного развития плода, чем офисное АД [70, 94]. Однако большая вариабельность в разных исследованиях чувствительности и специфичности параметров СМАД не позволяет рекомендовать этот метод для рутинной клинической практики.

84,6% беременных с АГ и признаками преэклампсии по уровню ДАД были отнесены в нашем исследовании к категории больных «non-dipper». Высокая частота отсутствия снижения АД в ночное время и, соответственно, низкий суточный индекс ДАД в это время у беременных с преэклампсией подтверждаются и в ряде других исследований [181]. Так, по данным зарубежных авторов, у 56% беременных женщин с хронической АГ по результатам СМАД не было отмечено снижения САД в ночное время, а у 43,75% – снижения ДАД [181]. Важно отметить, что 50% беременных женщин с хронической АГ категории «non-dipper» получали длительно действующие антигипертензивные препараты и у них достигался контроль среднесуточного АД. Следовательно, несмотря на контролируемое лечение хронической АГ, у беременных сохраняется высокий риск возникновения инсульта и других сосудистых осложнений за счет отсутствия снижения АД в ночное время [68]. Одним из механизмов появления осложнений при преэклампсии и ночной гипертензии является, по мнению ряда исследователей, развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [68]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, на фоне преэклампсии, как предполагается, может быть триггером увеличения жесткости артериальной стенки, независимо от формы АГ при беременности [44].

Хорошо известно, что высокая вариабельность АД в течение суток у больных АГ является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф. В последние годы вариабельность АД и ЧСС изучается в сравнении у беременных с АГ в плане определения риска развития преэклампсии. По нашим данным, у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией вариабельность САД и ДАД в ночное время значительно выше, чем у женщин без симптомов преэклампсии, за счет более выраженного максимального подъема АД в утренние часы. По данным

ряда исследователей, вариабельность как АД, так и ЧСС достоверно отличается с увеличением значений у беременных с нормальным АД, с АГ и преэклампсией [192, 200]. Некоторые авторы подтверждают мнение о том, что, независимо от метода оценки вариабельности АД и ЧСС, данные параметры могут улучшать стратификацию риска осложнений у беременных женщин с АГ и преэклампсией [200].

Значение высокого пульсового АД для риска появления преэклампсии было доказано в большом проспективном исследовании, в которое было включено 576 беременных женщин [193]. Наши результаты подтвердили, что не только офисное, но и среднесуточное АД в сроке 30 недель ассоциировано с риском развития преэклампсии у беременных с АГ. Риск появления неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе преэклампсии, обусловлен, по нашим данным, и более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией. Предполагается, что значительный подъем АД в утренние часы у беременных женщин с АГ и преэклампсией обусловлен модуляцией вегетативной нервной системы в течение суток, характеризующейся активацией симпатического звена в ночное время и утренние часы, как показано в работе некоторых авторов [159].

В отечественных работах отмечается, что особое прогностическое значение для беременных женщин с АГ и особенно с преэклампсией, наряду с высокой вариабельностью АД, отсутствием снижения АД в ночное время и большим АД, имеет и центральное систолическое давление в аорте [44].

При беременности и АГ значительные изменения происходят в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Преэклампсия вносит негативный вклад в ремоделирование не только левых, но и правых отделов сердца [85, 86]. По нашим данным, рутинное эхокардиографическое исследование, выполненное как в первом, так и третьем триместрах беременности, не позволило выявить каких-либо достоверных различий между группами беременных с АГ в зависимости от наличия преэклампсии. Но степень выраженности диастолической дисфункции, определенная по ТМТК, коррелировала с риском развития преэклампсии. Аналогичная взаимосвязь была найде-

на и в ряде других исследований. Так, в ходе проспективного исследования было установлено, что при развитии преэклампсии незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ регистрируется у 30%, сегментарные нарушения миокардиальной релаксации – у 70% женщин [154], причем в дальнейшем диастолические расстройства ассоциируются с риском появления осложнений. По другим данным, примерно у половины женщин с преэклампсией обнаруживается от незначительной до умеренной изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ с сохраненной ФВ ЛЖ и у 20% беременных бивентрикулярная систолическая дисфункция и тяжелая ГЛЖ [99]. Для раннего и более точного выявления диастолических расстройств как маркера преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом исследователи рекомендуют использовать тканевую визуализацию диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана [98].

В последние годы появляются сведения об увеличении частоты бессимптомной сердечной недостаточности у беременных, связанной с АГ, что может значительно ухудшать прогноз [143]. Поэтому многие авторы наряду с оценкой эхокардиографических параметров у беременных с АГ и преэклампсией для дифференциальной диагностики ремоделирования сердца, связанного с гестацией на фоне повышенного АД, и скрытой сердечной недостаточности, рекомендуют определять концентрацию натрийуретических пептидов, увеличение которых более выражено при недостаточности кровообращения [50, 108].

Доказано, что максимальный риск развития терминальной стадии хронической болезни почек регистрируется у беременных женщин с АГ и развитием преэклампсии [202]. Главным диагностическим критерием преэклампсии, наряду с АГ, является протеинурия. Тем не менее в последние годы было проведено несколько качественных исследований диагностической ценности протеинурии в суточной порции мочи, в которых было показано, что суточная экскреция белка с мочой, составляющая 300 г/сут и более, увеличивает предсказательную точность диагноза преэклампсии на 44% и более информативна, чем уровень сывороточного креатина и печеночных ферментов [82, 198]. Более того, диагностическое значение протеинурии для преэклампсии может зависеть и от этнической принадлежности.

Определение СКФ у беременных женщин является острым дискуссионным вопросом. С одной стороны, точная оценка СКФ у больных с преэклампсией в сочетании с определением экскреции белка с мочой в течение суток может иметь важные последствия для проведения лечебных и диагностических процедур, с другой стороны, использование известных формул для определения СКФ, таких как Кокрофта-Гаулта и MDRD, у беременных женщин, особенно в поздние сроки беременности, приводит к погрешностям в расчетах. В нашем исследовании применялась формула СКD-EPI для расчета СКФ, в которой также учитывается этническая принадлежность больного, и было показано, что в третьем триместре у беременных женщин с АГ и преэклампсией фильтрационная функция почек значительно ниже, чем у женщин без признаков преэклампсии. Часть авторов предложили свою формулу для определения СКФ у женщин с преэклампсией, в которой также учитывалась этническая принадлежность [61]. По мнению ученых, это даже более точная формула, чем формула СКD-EPI.

В последние годы при выдвижении гипотезы почечных повреждений при преэклампсии внимание исследователей смещается от дисфункции эндотелия сосудов клубочков к патобиологии подоцитов [194]. Экспериментальные работы продемонстрировали, что при высоком риске развития преэклампсии уже на ранних сроках беременности наблюдается дисбаланс соотношения катепсин/цистатин С [194]. В нашем исследовании было установлено, что уже в первом триместре беременности высокий уровень цистатина С в крови коррелировал с риском развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. В одном зарубежном исследовании было показано, что уровень сывороточного цистатина С может быть достоверным показателем для оценки функции почек у женщин с тяжелой преэклампсией как в дородовом, так и в послеродовом периодах [119]. При сравнении с другими биомаркерами, которые использовались для скрининга ранней оценки риска развития преэклампсии, уровень цистатина С имел высокую чувствительность и специфичность [194]. Поэтому в настоящее время планируются большие проспективные исследования, целью которых будет определение предсказательного значения цистатина С для риска развития преэклампсии.

Мнения об изменении ТКИМ при беременности и преэклампсии противоречивы. Ряд исследователей считают, что увеличение ТКИМ связано с хронической АГ и остается таковым у беременных с преэклампсией [156]. В нашем исследовании также не было получено отличий ТКИМ между группой беременных с АГ и преэклампсией и женщинами без признаков преэклампсии. Другие авторы считают, что преэклампсия как с ранним, так и с поздним началом развития характеризуется увеличением ТКИМ и ее диаметра, а также артериальной жесткости [186]. В исследовании некоторых авторов было аргументированно доказано, что для оценки структурного ремоделирования артериальной стенки, которое значительно более выражено при преэклампсии, следует проводить трехмерное ультразвуковое исследование с целью определения не столько ТКИМ, сколько более точных маркеров, таких как масса артериальной стенки сонной артерии в определенном сегменте [207].

В ряде работ было показано, что более простым и надежным методом определения проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки является метод сфигмоплетизмографии, при проведении которого на ранних этапах гипертензивного синдрома и у беременных с преэклампсией значительно меняются скоростные характеристики тока крови в различных сегментах артериального русла. В частности, увеличение индекса аугментации может быть ранним предиктором развития преэклампсии у беременных с АГ. Предполагается, что в основе функциональных и структурных изменений артериальной стенки при преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция.

Непосредственное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции и артериальное ремоделирование оказывает дисбаланс эндогенного коллагенолиза, характеризующийся снижением концентрации и активности ММП и увеличением их ингибиторов, что приводит к увеличению отложения коллагена в межклеточном матриксе, жесткости артерий и риску возникновения фиброза. В нашем исследовании было определено, что по мере увеличения срока беременности при гипертензивном синдроме концентрация ММП-2 и ММП-9 достоверно снижалась, более выражено при преэклампсии. Роль ММП-2 и ММП-9 в развитии

эндотелиальной дисфункции, а в дальнейшем и преэклампсии у беременных женщин с АГ была показана и в других обзорах и исследованиях [144, 165]. Более того, ММП-2 и ММП-9 могут быть использованы как ранние маркеры повреждения почек у женщин с преэклампсией, указывающие на то, что и в межклеточном матриксе клубочков дисбаланс коллагенолиза увеличивает риск возникновения гломерулосклероза [202]. Значение ММП было показано и в новой «белковой» теории развития преэклампсии, согласно которой ряд патологических белков (транстиретин, амилоид), которые были обнаружены в плаценте у женщин с преэклампсией, откладываются в тканях матери и плода, вызывая дегенеративные изменения [120].

Таким образом, несмотря на то что преэклампсия на протяжении десятилетий признается частым и тяжелым осложнением беременности как для матери, так и для плода, как для краткосрочного, так и для долгосрочного прогнозов, по-прежнему не хватает надежных ранних предикторов ее развития, а также точных критериев для оценки безопасности и эффективности методов ее лечения и предупреждения.

## ВЫВОДЫ

1. Течение гипертензивного синдрома при беременности зависит от его формы: хроническая АГ характеризуется повышением САД в 69% случаях в сочетании с более низкой среднесуточной и среднедневной его вариабельностью; гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями ДАД, характеризующимися его повышением в утренние часы и ночное время в сочетании с низкой его вариабельностью в течение суток.

2. Поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом представлено преимущественно на субклиническом уровне и имеет определенные различия в зависимости от его формы: при хронической АГ более выражено ремоделирование ЛЖ, которое характеризуется диастолической дисфункцией ЛЖ без увеличения ИММЛЖ, при гестационной АГ более выражено снижение фильтрационной функции почек, проявляющееся увеличением концентрации цистатина С в крови уже в I триместре.

3. Ранним маркером структурной перестройки как артериальной стенки, так и почек, характеризующимся повышенным коллагенообразованием, является снижение концентрации в крови ММП-9 и ММП-2 у беременных с хронической АГ и только ММП-9 у больных с гестационной АГ, что отражает процесс повышенного коллагенообразования в органах.

4. Показатели СМАД на 30-й неделе беременности, в отличие от показателей офисного АД в различные сроки беременности, такие как максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное АД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, являются дополнительными факторами риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

5. Независимо от формы АГ при беременности, наличие и тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ увеличивают шанс развития преэклампсии от 17 до 19%, нарастание концентрации цистатина С в крови в I триместре увеличивает шанс развития преэклампсии более чем в 6 раз, в III триместре – более чем в 12 раз, снижение концентрации ММП-2 и ММП-9 в I триместре свидетельствует об увеличении шанса развития преэклампсии в 3 раза.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях ранней диагностики прогностически неблагоприятных показателей АД, таких как ночная гипертензия, утренний подъем и низкая вариабельность АД в течение суток, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преэклампсии, беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение СМАД в 30 недель беременности. Показатели офисного АД на протяжении всей беременности у женщин с АД (кроме родов) не связаны с риском развития преэклампсии.

2. Для оценки состояния органов-мишеней на ранних этапах беременности с целью их своевременной коррекции и определения риска развития сердечно-сосудистых и акушерско-гинекологических осложнений при наличии их патологической перестройки беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение эхокардиографии в сроке 24-26 недель, определение концентрации цистатина С, ММП-9 и ММП-2 в крови уже в I триместре беременности.

3. С целью предупреждения развития преэклампсии и коррекции нарушений функции почек увеличение концентрации цистатина С в крови более 1000 нг/мл как в I, так и в III триместрах беременности, независимо от формы АД, следует расценивать как угрозу развития преэклампсии/эклампсии и предпринять соответствующие профилактические мероприятия.

4. С целью предупреждения развития преэклампсии и коррекции нарушений функций артериальной стенки и почек снижение ММП-9 в крови менее 10 мг/л в группе больных с хронической АД и снижение ММП-2 менее 4 мг/л в группе больных с гестационной АД в I триместре беременности следует расценивать как угрозу развития преэклампсии/эклампсии и предпринять соответствующие профилактические мероприятия.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверин, А.С. Изменение среднего гемодинамического артериального давления у беременных женщин с гипертензивным синдромом / А.С. Аверин, И.Д. Евтушенко, Д.Ю. Михеева, Т.В. Иванова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4, вып. 2. – С. 32-34.
2. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению: руководство / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев // Библиотека врача-специалиста. – 2009. – С. 864.
3. Вереина, Н.К. Роль заболеваний внутренних органов, факторов тромботического риска и состояния гемостаза в развитии осложнений беременности, ассоциированных с тромбофилией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04; 14.01.01 / Н.К. Вереина. – Челябинск, 2012.
4. Гайсин, И.Р. Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Н.И. Максимов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 60-65.
5. Гребенник, Т.К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Т.К. Гребенник, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 17-21.
6. Гудзь, Е.Б. Особенности сомнологического статуса беременных женщин в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.03.01 / Е.Б. Гудзь. – Волгоград, 2012.
7. Гурьева, В.М. Артериальная гипертензия у беременных (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / В.М. Гурьева. – М., 2008.
8. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 1-40.
9. Дмитриева, С.Л. Состояние вегетативной нервной системы у женщин накануне срочных родов, в латентной фазе родов и в послеродовом периоде

и характер родовой деятельности / С.Л. Дмитриева, С.В. Хлыбова, Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 12-17.

10. Дорогова, И.В. Анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных по данным суточного мониторирования артериального давления / И.В. Дорогова, Л.Ф. Бартош, Т.Н. Кузнецова, Е.С. Панина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 81-89.

11. Инжутова, А.И. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза / А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, А.Б. Салмина, М.М. Петрова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 85-88.

12. Каскаева, Д.С. Выбор антигипертензивных препаратов у беременных женщин с эссенциальной гипертонией / Д.С. Каскаева, В.В. Костина // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 3. – С. 36-40.

13. Каскаева, Д.С. Оптимизация лечения больных артериальной гипертонией высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторно-поликлинических условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.06 / Д.С. Каскаева. – Красноярск, 2009.

14. Кичеева, В.А. Прогнозирование гипертензивных состояний при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / В.А. Кичеева. – М., 2011.

15. Клинический протокол. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: проект «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 44.

16. Кобалава, Ж.Д. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде, М.А. Маркова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (6). – С. 10-16.

17. Коньшко, Н.А. Региональные особенности применения гипотензивных средств у беременных женщин / Н.А. Коньшко, А.В. Крикова // Фармация и фармакология. – 2014. – № 2. – С. 122-124.

18. Магомедова, Г.А. Гемостаз и почечная гемодинамика у беременных с гестозом / Г.А. Магомедова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 73-75.

19. Макаров, О.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии у беременных / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, М.А. Пониманская // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С. 49-55.
20. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария. – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – С. 1056.
21. Малютина, Е.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с гипотиреозным состоянием / Е.С. Малютина, Т.В. Павлова, В.А. Петрухин // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 99-103.
22. Малютина, Е.С. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. Литературный обзор / Е.С. Малютина, Т.В. Павлова, В.А. Петрухин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 15-21.
23. Манухин, И.Б. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом / И.Б. Манухин, Е.В. Маркова, Л.И. Маркова, Р.И. Стрюк // Кардиология. – 2012. – № 1. – С. 32-38.
24. Медведь, В.И. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь, Е.М. Дуда // Почки. – 2013. – № 3(5). – С. 36-38.
25. Меркушева, Л.И. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии / Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 12-17.
26. Падыганова, А.В. Влияние рациональной гипотензивной терапии на состояние кардиоренальной системы у беременных с хронической артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / А.В. Падыганова. – Киров, 1992.
27. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. – С. 3-8.
28. Плохинский, Н.А. Достаточная численность выборки / Н.А. Плохинский // Биологические науки. – 1982. – № 2. – С. 101-105.

29. Савельева, И.В. Клиническое течение беременности при метаболическом синдроме / И.В. Савельева // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 56-59.

30. Салов, И.А. Связь показателей маточно-фетоплацентарного кровотока и уровня внутрибрюшной гипертензии у беременных / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, А.П. Петренко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 9-12.

31. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.

32. Сидорова, И.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян, А.А. Рзаева, В.В. Кинякин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 35-40.

33. Сидорова, И.С. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести / И.С. Сидорова, Н.Б. Зарубенко, О.И. Гурина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 42-46.

34. Сухих, Г.Т. Преэклампсия: руководство / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М., 2010. – 576 с.

35. Сюдюкова, Е.Г. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией / Е.Г. Сюдюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, Ю.А. Яковлева [и др.] // Вестник ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 90-95.

36. Тараленко, С.В. Особенности течения беременности и строения плаценты у беременных с гестационной гипертензией / С.В. Тараленко, Г.Б. Дикке, А.В. Федоренко, В.И. Курчишвилли // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-1. – С. 126-129.

37. Фаткуллина, И.Б. Гипертензивные расстройства при беременности: патогенетические механизмы, этнические особенности, дифференциально-диагностические критерии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / И.Б. Фаткуллина. – Иркутск, 2011.

38. Ходырев, Г.Н. Характеристика ритмов ЭЭГ у женщин при неосложненном течении беременности / Г.Н. Ходырев, С.Л. Дмитриева, А.В. Новоселова // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: материалы XI Всерос. науч. конф. – Сыктывкар: ИФ Коми НЦ УроРАН, 2012. – С. 242-246.

39. Ходырев, Г.Н. Изменения показателей variability сердечного ритма при беременности, в родах и в послеродовом периоде / Г.Н. Ходырев, С.Л. Дмитриева, А.В. Новоселова // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 3-4. – С. 13-20.

40. Хромылев, А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.

41. Цеденова, Е.А. Лечение артериальной гипертензии у беременных / Е.А. Цеденова // Лечебное дело. – 2010. – № 1. – С. 23-30.

42. Черкасов, С.Н. Особенности адаптации региональной гемодинамики при беременности / С.Н. Черкасов, Ю.В. Болякина, А.Е. Барченко // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2010. – № 3. – С. 43-56.

43. Черкасов, С.Н. Особенности адаптации региональной гемодинамики при беременности / С.Н. Черкасов, Ю.В. Болякина, А.Е. Барченко // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2010. – № 3. – С. 147-149.

44. Чулков, В.С. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (12). – С. 15-19.

45. Чулков, В.С. Прогностическое значение центрального давления в аорте у беременных с артериальной гипертензией / В.С. Чулков, С.П. Сеницын, Н.К. Вереина // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 29-33.

46. Ab Hamid, J. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension / J. Ab Hamid, N. Mohtarrudin, M. Osman, A.A. Andi Asri // Singapore Med J. – 2012. – Vol. 53. – P. 183-185.

47. Abbade, J.F. HELLP Syndrome: maternal and perinatal outcome / J.F. Abbade, J.C. Peraçoli, R.A. Costa, Ide M. Calderon. // *Partial Sao Paulo Med J.* – 2002. – Vol. 120, № 6. – P. 180-184.

48. Abdalvand, A. Matrix metalloproteinase enhances big-endothelin-1 constriction in mesenteric vessels of pregnant rats with reduced uterine blood flow / A. Abdalvand, J.S. Morton, S.L. Bourque, A.L. Quon // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61. – P. 488-493.

49. Abdelaziz, A. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk / A. Abdelaziz, M.A. Maher, T.M. Sayyed, M.F. Bazeed // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 398-405.

50. Afshani, N. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review / N. Afshani, A. Moustaqim-Barrette, B.M. Biccand, R.N. Rodseth // *Int J Obstet Anesth.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 96-103.

51. Akhter, T. Individual common carotid artery wall layer dimensions, but not carotid intima-media thickness, indicate increased cardiovascular risk in women with preeclampsia: an investigation using noninvasive high-frequency ultrasound / T. Akhter, A.K. Wikström, M. Larsson, T. Naessen // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2013. – № 6 (5). – P. 762-768.

52. Alasztics, B. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model / B. Alasztics, Z. Kukor, S. Pánczél // *Valent Orv Hetil.* – 2012. – Vol. 153, № 30. – P. 123-40.

53. Alasztics, B. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model / B. Alasztics, Z. Kukor, S. Pánczél // *Valent Orv Hetil.* – 2012. – Vol. 153, № 30. – P. 1167-1176.

54. Allen, V.M. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study / V.M. Allen, K. Joseph, K.E. Murphy, L.A. Magee // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 17.

55. Almashhrawi, A.A. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy / A.A. Almashhrawi, K.T. Ahmed, R.N. Rahman // *Hammoud World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 43. – P. 7630-7638.

56. Anthony, J. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know / J. Anthony // *Cardiovascular J.* – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 104-110.

57. August, P.A. Prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy / P.A. August, G. Helseth, E.F. Cook, C. Sison // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 51. – P. 666-672.

58. Ayala, D.E. Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies / D.E. Ayala, R.C. Hermida, A. Mojón, J.R. Fernández // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 3. – P. 611-618.

59. Ayala, D.E. Circadian blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies / D.E. Ayala, R.C. Hermida, A. Mojón, J.R. Fernández // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 3. – P. 603-610.

60. Bánhidý, F. Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study / F. Bánhidý, N. Acs, E.H. Puhó, A.E. Czeizel // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 257-263.

61. Bansal, N. Estimated GFR and subsequent higher left ventricular mass in young and middle-aged adults with normal kidney function: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study / N. Bansal, F. Lin, E. Vittinghoff, C. Peralta [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 227-234.

62. Barochiner, J. Challenges associated with peripheral arterial disease in women / J. Barochiner, L.S. Aparicio, G.D. Waisman // *Vasc Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 115-128.

63. Bateman, B.T. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions / B.T. Bateman, P. Bansil, S. Hernandez-Diaz, J.M. Mhyre et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 134e1-8.

64. Begley, C.M. Active versus expectant management for women in the third stage of labour / C.M. Begley, G.M. Gyte, D. Devane, W. McGuire [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 11. – CD007412.

65. Benjamin, M.M. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease / M.M. Benjamin, R.A. Khalil // *EXS.* – 2012. – Vol. 103. – P. 209-279.



66. Benz, K. Maternal nutrition, low nephron number and arterial hypertension in later life / K. Benz, K. Amann // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol. 1802. – P. 1309-1317.

67. Bouchlariotou, S. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm / S. Bouchlariotou, V. Liakopoulos, M. Giannopoulou, S. Arampatzis // *Ren Fail*. – 2014. – Vol. 36, № 7. – P. 1001-1007.

68. Bouchlariotou, S. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in preeclampsia / S. Bouchlariotou, V. Liakopoulos, S. Dovas, M. Giannopoulou // *Am J Nephrol*. – 2008. – P. 424-430.

69. Bramham, K. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / K. Bramham, B. Parnell, C. Nelson-Piercy, P.T. Seed [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – G2301.

70. Brown, C.M. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women / C.M. Brown, V.D. Garovic // *Curr Hypertens Rep*. – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 338-346.

71. Brown, M.A. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? / M.A. Brown // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2014. – P. 16-21.

72. Bullo, M. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review / M. Bullo, S. Tschumi, B.S. Bucher, M.G. Bianchetti [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 444-450.

73. Burdan, F. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors / F. Burdan, E. Starosławska, J. Szumiło // *Pharmacol Rep*. – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 521-527.

74. Bushnell, C. Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy / C. Bushnell, M. Chireau // *Stroke Res Treat*. – 2011. – P. 2011.

75. Campos, Hde. H. Predictive factors for pregnancy hypertension in primiparous adolescents: analysis of prenatal care, ABPM and microalbuminuria / Hde. Campos, Z.V. Bruno, R.M. Mota // *Arq Bras Cardiol*. – 2006. – Vol. 87, № 4. – P. 487-495.

76. Capra, L. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation / L. Capra, G. Tezza, F. Mazzei, A.L. Boner [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2013. – P. 39.

77. Carvalho, R.C. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy / R.C. Carvalho // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183, № 1. – P. 1–22.

78. Catalano, P.M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome / P.M. Catalano // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 365-371.

79. Champagne, K.A. Sleep disordered breathing in women of childbearing age & during pregnancy / K.A. Champagne, R.J. Kimoff, P.C. Barriga, K. Schwartzman [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2010. – Vol. 131. – P. 285-301.

80. Chasan-Taber, L. Physical activity and dietary behaviors associated with weight gain and impaired glucose tolerance among pregnant Latinas / L. Chasan-Taber // *Adv Nutr.* – 2012. – Vol. 3. – P. 108-118.

81. Cho, K.I. Impact of gestational hypertension on left ventricular function and geometric pattern / K.I. Cho, S.M. Kim, M.S. Shin, E.J. Kim [et al.] // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75, № 5. – P. 1170-1176.

82. Cipolla, M.J. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences / M.J. Cipolla // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 465-478.

83. Cipolla, M.J. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences / M.J. Cipolla // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 313-356.

84. Cnossen, J.S. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / J.S. Cnossen, K.C. Vollebregt, N. de Vrieze, G. ter Riet [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336, № 7653. – P. 1117-1120.

85. Cong, J. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study / J. Cong, T. Fan, X. Yang, J.W. Squires [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2015. – Vol. 13. – P. 6.

86. Cong, J. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study / J. Cong, X. Yang, N. Zhang, J. Shen [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 805-812.

87. Conrad, K.P. Unveiling the vasodilatory actions and mechanisms of relaxin / K.P. Conrad // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 2-9.

88. Cornett, J. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease / J. Cornett, T.P. Ruys, A. Rossi, D. Rizopoulos [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168. – P. 825-831.

89. Corominas, A.I. Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia / A.I. Corominas, S.M. Balconi, M. Palermo, B. Maskin // *Medicina B Aires*. – 2014. – Vol. 74, № 6. – P. 462-471.

90. Cruz, M.O. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension / M.O. Cruz, W. Gao, J.U. Hibbard, J. Am // *Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 205, № 3. – P. 260e1-9.

91. Currie, S. Reducing the decline in physical activity during pregnancy: a systematic review of behavior change interventions / S. Currie, M. Sinclair, M.H. Madden et al. // *EPLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 6. – E66385.

92. Cusimano, M.C. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy – related complications / M.C. Cusimano, J. Pudwell, M. Roddy, C.K. Cho, G.N. Smith // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 210, № 5. – P. 1-9.

93. Czeizel, A.E. Chronic hypertension in pregnancy / A.E. Czeizel, F. Bánhidly // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 76-81.

94. Davis, G.K. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring / G.K. Davis, C. Mackenzie, M.A. Brown, C.S. Homer [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 77-87.

95. De Conti, F. Left ventricular diastolic function in pregnancy-induced hypertension / F. De Conti, R. Da Cortà, D. Del Monte, V. Catena [et al.] // *Ital Heart J*. – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 246-251.

96. de Jong, F. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure / F. de Jong, M.C. Monuteaux, R.M. van Elburg, M.W. Gillman [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 226-234.

97. Deng, C.L. Decreased expression of matrix metalloproteinase-1 in the maternal umbilical serum, trophoblasts and decidua leads to preeclampsia / C.L. Deng, S.T. Ling, X.Q. Liu, Y.J. Zhao [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 992-998.

98. Dennis, A.T. Haemodynamics in obese pregnant women / A.T. Dennis, J.M. Castro, M. Ong, C. Carr [et al.] // *Int J Obstet Anesth*. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 129-134.

99. Dennis, A.T. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia / A.T. Dennis, J. Castro, C. Carr, S. Simmons, M. Permezel [et al.] // *Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 67, № 10. – P. 1105-1118.

100. Dennis, A.T. Transthoracic echocardiography in women with preeclampsia / A.T. Dennis // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 254-260.

101. Dixon, B. Lifecourse approach to racial/ethnic disparities in childhood obesity / B. Dixon, M.M. Peña, E.M. Taveras // *Adv Nutr*. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 73-82.

102. Ducas, R.A. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study / R.A. Ducas, J.E. Elliott, S.F. Melnyk, S.J. Premez [et al.] // *Cardiovasc Magn Reson*. – 2014. – Vol. 16. – P. 1.

103. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, № 7491. – P. 565.

104. Ehrenthal, D.B. Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention / D.B. Ehrenthal, G.M. Catov // *Curr Opin Cardiol*. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 547-553.

105. Eiland, E. Preeclampsia / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *J Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 578-586.

106. Eleuterio, N.M. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant / N.M. Eleuterio, A.C. Palei, J.S. Rangel Machado, J.E. Tanus-Santos // *Pregnancy Hypertens*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 205-208.

107. Espinoza, J. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension / J. Espinoza, J.P. Kusanovic, R. Bahado-Singh, M.T. Gervasi [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2010. – Vol. 29, № 7. – P. 1103-1115.

108. Farahi, N. Recommendations for preconception counseling and care / N. Farahi, A. Zolotor // *Am Fam Physician.* – 2013. – Vol. 88, № 8. – P. 499-506.

109. Gagnon, A. Society of obstetricians and gynaecologists of Canada genetics committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes / A. Gagnon, R.D. Wilson, F. Audibert, V.M. Allen [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2008. – Vol. 30, № 10. – P. 918-949.

110. Gao, P. Association between serum cystatin C and high blood pressure (HBP): A cross-sectional study of an elder Chinese type 2 diabetic population / P. Gao, K. Zhao, X.M. Wang, H. Xiao [et al.] // *Clin Lab.* – 2015. – Vol. 61, № 10. – P. 1401-1407.

111. Genest, D.S. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms / D.S. Genest, S. Falcao, J. Gutkowska, J.L. Lavoie [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – P. 1104-1109.

112. George, E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // *Am J Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 9. – P. 964-969.

113. Ghi, T. Post-partum evaluation of maternal cardiac function after severe preeclampsia / T. Ghi, D. Degli Esposti, E. Montaguti, M. Rosticci J [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27, № 7. – P. 696-701.

114. Ghossein-Doha, C. Long-term risk to develop hypertension in women with former preeclampsia / C. Ghossein-Doha, M. Spaanderman, S.M. van Kuijk, A.A. Kroon [et al.] // *Longitudinal Pilot Study. Reprod Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 846-853.

115. Ghossein-Doha, C. Hypertension after preeclampsia is preceded by changes in cardiac structure and function / C. Ghossein-Doha, L. Peeters, S. van Heijster, S. van Kuijk [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 382-390.

116. Ghuman, N. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist / N. Ghuman, J. Rheiner, B.E. Tandler, W.B. White // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2009. – Vol. 11, № 12. – P. 726-733.

117. Gilbert, W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study / W.M. Gilbert, A.L. Young, B.J. Danielsen // *Reprod Med.* – 2007. – Vol. 52, № 11. – P. 1046-1051.

118. Gomes, G.N. Prenatally programmed hypertension: role of maternal diabetes / G.N. Gomes, F.Z. Gil // *Braz J Med Biol Res.* – 2011. – Vol. 44, № 9. – P. 899-904.

119. Gong, S. Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients / S. Gong, Y. Cai, G. Su // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 1386-1389.

120. Grubb, A. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: Shrunken pore syndrome / A. Grubb, V. Indström, M. Jonsson, S.E. Bäck [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2015. – Vol. 75, № 4. – P. 333-340.

121. Hammoud, G.M. Liver diseases in pregnancy: liver transplantation in pregnancy / G.M. Hammoud, A.A. Almashhrawi, K.T. Ahmed, R. Rahman [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 43. – P. 647-651.

122. Helewa, M.E. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy / M.E. Helewa, R.F. Burrows, J. Smith, K. Williams [et al.] // *CMAJ.* – 1997. – Vol. 157, № 6. – P. 715-725.

123. Hermes, W. 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study / W. Hermes, A. Franx, M.G. van Pampus, K.W. Bloemenkamp [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2010. – № 10. – P. 28.

124. Holwerda, K.M. Gasotransmitters: a solution for the therapeutic dilemma in preeclampsia? / K.M. Holwerda, M.M. Faas, H. van Goor, A.T. Lely [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 653-659.

125. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122-1131.

126. Izci-Balserak, B. Sleep-disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity / B. Izci-Balserak, G.W. Pien // *Curr Opin Pulm Med.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 574-582.

127. Jacobs, M. Levels of soluble fms-like tyrosine kinase one in first trimester and outcomes of pregnancy: a systematic review / M. Jacobs, N. Nassar, C.L. Roberts, R. Hadfield [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. – № 9. – P. 77.

128. Jarvis S.S. Sympathetic activation during early pregnancy in humans / S.S. Jarvis, S. Shibata, T.B. Bivens, Y. Okada [et al.] // *J Physiol.* – 2012. – Vol. 590, № 15. – P. 535-543.

129. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity / A. Jeyabalan // *Nutr Rev.* – 2013. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 18-25.

130. Karwowski, W. The mechanism of vascular calcification – a systematic review / W. Karwowski, B. Naumnik, M. Szczepański, M. Myśliwiec [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 1-11.

131. Kattah, A.G. The management of hypertension in pregnancy / A.G. Kattah, V.D. Garovic // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 229-239.

132. Khan, Z.H. Preeclampsia/eclampsia: an insight into the dilemma of treatment by the anesthesiologist / Z.H. Khan // *Acta Med Iran.* – 2011. – P. 564-574.

133. Krassas, G. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues / G. Krassas, S.N. Karras, N. Pontikides // *Hormones (Athens).* – 2015. – P. 59-69.

134. Kulie, T. Obesity and women's health: an evidence-based review / T. Kulie, A. Slattengren, J. Redmer, H. Counts [et al.] // *J Am Board Fam Med.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 75-85.

135. LaMarca, B. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy / B. LaMarca, D. Cornelius, K. Wallace // *Physiology.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 225-233.

136. Lang, H.K. Hemodynamic evaluation in pregnancy: limitations of impedance cardiography / H.K. Lang, M.G. Moertl, D. Schlembach, I. Papousek [et al.] // *Physiol Meas.* – 2012. – Vol 33, № 6. – P. 1015-1026.

137. Laresgoiti-Servitje, E. The pathophysiology of preeclampsia involves altered levels of angiogenic factors promoted by hypoxia and autoantibody-mediated mechanisms / E. Laresgoiti-Servitje, N. Gomez-Lopez // *Biol Reprod.* – 2012. – Vol. 87, № 2. – P. 36.

138. Leeman, L. Hypertensive disorders of pregnancy / L. Leeman, L.T. Dresang, P. Fontaine // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol. 93, № 2. – P. 121-127.

139. Leeman, M. Arterial hypertension in pregnancy / M. Leeman // *Rev Med Brux.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 340-345.

140. Leung, N.Y. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the Intensive Care Unit: a 10-year retrospective review / N.Y. Leung, A.C. Lau, K.K. Chan // *Yan Hong Kong Med J.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 18-25.

141. Levey, A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis, T. Greene [et al.] // *Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* – 1999. – Vol. 130, № 6. – P. 461-470.

142. Li, H. Mirror syndrome associated with heart failure in a pregnant woman: a case report / H. Li // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 16132-16136.

143. Li, J. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model / J. Li, B. LaMarca, J.F. Reckelhoff // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 1. – P. 1-8.

144. Li, W. Altered matrix metalloproteinase-2 and -9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy / W. Li, K.M. Mata, M.Q. Mazzuca, R.A. Khalil [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – Vol. 89, № 3. – P. 370-385.

145. Magee, L. CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively / L. Magee, E. Abalos, P. von Dadelszen, B. Sibai [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 72, № 3. – P. 394-401.

146. Mancia, G. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension /



G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redán [et al.] // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 10. – P. 1925-1938.

147. Marshall, I.J. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research / I.J. Marshall, C.D. Wolfe, C. McKevitt // *BMJ.* – 2012. – P. 345:e3953.

148. Mattioli, A.V. Atrial remodeling in pregnant hypertensive women: comparison between chronic and gestational hypertension / A.V. Mattioli, S. Pennella, F. Demaria, A. Farinetti // *Open Cardiovasc Med J.* – 2012. – № 6. – P. 9-14.

149. Mattioli, A.V. Lifestyle and atrial fibrillation / A.V. Mattioli // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2011. – Vol. 9, № 7. – P. 895-902.

150. Maynard, S.E. Angiogenic factors and preeclampsia / S.E. Maynard, S.A. Karumanchi // *Semin Nephrol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 33-46.

151. McCarthy, F.P. The combination of maternal early pregnancy characteristics and current antenatal blood pressure measurement from 28 weeks' gestation improves the prediction of women at risk of developing pre-eclampsia / F.P. McCarthy, L.C. Kenny // *Evid Based Med.* – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 110-111.

152. Melchiorre, K. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term / K. Melchiorre, G.R. Sutherland, A. Baltabaeva, M. Liberati [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 85-93.

153. Melchiorre, K. Maternal cardiac function in preeclampsia / K. Melchiorre, R. Sharma, B. Thilaganathan // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 130, № 8. – P. 440-447.

154. Melchiorre, K. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study / K. Melchiorre, G. Sutherland, R. Sharma, M. Nanni, B. Thilaganathan // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120, № 4. – P. 496-504.

155. Moodley, J. Potentially increasing rates of hypertension in women of childbearing age and during pregnancy-be prepared! / J. Moodley // *Cardiovasc J Afr.* – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 330-334.

156. Mori, T. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia / T. Mori, K. Watanabe, A. Iwasaki, C. Kimura [et al.] // *Hypertens R.* – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 145-150.

157. Mori, M. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy / M. Mori, A. Bogdan, T. Balassa, T. Csabai, J. Szekeres-Bartho // *Semin Immunopathol.* – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 635-649.

158. Morris, R.K. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / R.K. Morris, R.D. Riley, M. Doug, J.J. Deeks, M.D. Kilby // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. 4342.

159. Mustafa, R. A comprehensive review of hypertension in pregnancy / R. Mustafa, S. Ahmed, A. Gupta, R.C. Venuto // *J Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 105918.

160. Naljayan, M.V. New developments in the pathogenesis of preeclampsia / M.V. Naljayan, S.A. Karumanchi // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 265-270.

161. Negro, R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy / R. Negro, A. Stagnaro-Green // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. 4929.

162. Nerpin, E. The association between glomerular filtration rate and left ventricular function in two independent community-based cohorts of elderly / E. Nerpin, E. Ingelsson, U. Risérus, J. Sundström [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 2069-2074.

163. Novelli, G.P. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension / G.P. Novelli, H. Valensise, B. Vasapollo, G. Larciprete // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 469-475.

164. Ozdamar, O. The assessment of the relationship between amniotic fluid matrix metalloproteinase-9 and zinc levels with adverse obstetric outcomes / O. Ozdamar, I. Gün, E. Müngen, V. Atay // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – Vol. 290, № 1. – P. 59-64.

165. Palei, A.C. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy / A.C. Palei, V.C. Sandrim, L.M. Amaral, J.S. Machado [et al.] // *Exp Mol Pathol.* – 2012. – Vol. 92, № 2. – P. 217-221.

166. Palmer, K.T. Work activities and risk of prematurity, low birth weight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis / K.T. Palmer, M. Bonzini, E.C. Harris, C. Linaker, J.P. Bonde // *Occup Environ Med.* – 2013. – Vol. 70, № 4. – P. 213-222.

167. Palmer, K.T. Pregnancy: occupational aspects of management: concise guidance / K.T. Palmer, M. Bonzini, J.P. Bonde; Multidisciplinary Guideline Development Group; Health and Work Development Unit; Royal College of Physicians; Faculty of Occupational Medicine // *Clin Med.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 75-79.

168. Paradis, A. Role of endothelin in uteroplacental circulation and fetal vascular function / A. Paradis, L. Zhang // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 594-605.

169. Pennington, K.A. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease / K.A. Pennington, J.M. Schlitt, D.L. Jackson, L.C. Schulz, D.J. Schust // *Dis Model Mech.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 9-18.

170. Phipps, E. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 1102-1113.

171. Possomato-Vieira, J.S. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J.S. Possomato-Vieira, R.A. Khalil // *Adv Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 361-431.

172. Qin, J.Z. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.Z. Qin, L.H. Pang, M.J. Li, X.J. Fan [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 56.

173. Reddy, S.M. Provision of family planning to women with cardiovascular risk factors / S.M. Reddy, A. Ramachandran, H. Cabral, L. Kazis // *J Am Board Fam Med.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 105-114.

174. Rich-Edwards, J.W. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? / J.W. Rich-Edwards, A. Fraser, D.A. Lawlor, J.M. Catov // *Epidemiol Rev.* – 2014. – Vol. 36. – P. 57-70.

175. Roberts, J.M. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? / J.M. Roberts, M.J. Bell // *J Reprod Immunol.* – 2013. – Vol. 99, № 1-2. – P. 1-9.

176. Rojo-Contreras, W. Circadian rhythm of blood pressure in patients with chronic hypertension and pregnancy / W. Rojo-Contreras, M. Salazar-Páramo, J.Z. Parra-Carrillo, C.A. Iñigo-Riesgo [et al.] // *Ginecol Obstet Mex.* – 2014. – Vol. 82, № 9. – P. 604-612.

177. Savitz, D.A. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery / D.A. Savitz, V.A. Danilack, B. Elston, H.S. Lipkind [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180, № 1. – P. 41-44.

178. Scantlebury, D.C. Left ventricular hypertrophy after hypertensive pregnancy disorders / D.C. Scantlebury, G.C. Kane, H.J. Wiste, K.R. Bailey // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, № 19. – P. 1584-1590.

179. Seely, E.W. Chronic hypertension in pregnancy / E.W. Seely // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 5. – P 439-446.

180. Sheppard, S.J. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.J. Sheppard, R.A. Khalil // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 33-52.

181. Sibai, B.M. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension / B.M. Sibai, M. Lindheimer, J. Hauth, S. Caritis [et al.] // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339, № 10. – P. 667-671.

182. Smolensky, M.H. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as THE reference standard to confirm diagnosis of hypertension in adults: Recommendation of the 2015 U.S. / M.H. Smolensky, D.E. Ayala, R.C. Hermida // *Preventive Services Task Force (USPSTF).* – 2015. – Vol. 32, № 9. – P. 1320-1322.

183. Souza, A.S. Factors associated with fetal brain-sparing effect in patients with hypertension in pregnancy / A.S. Souza, M.M. Amorim, M.J. Vasconcelos-Neto, J.R. Oliveira-Filho, F.A. Sousa-Júnior // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2013. – Vol. 35, № 7. – P. 309-316.

184. Spaanderman, M.E. Pre-pregnant prediction of recurrent preeclampsia in normotensive thrombophilic formerly preeclamptic women receiving prophylactic antithrombotic medication / M.E. Spaanderman, R. Aardenburg, T.H. Ekhart, H.W. van Eindhoven [et al.] // *J Soc Gynecol Investig.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 112-117.

185. Staff, A.B. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers / A.B. Staff, S.J. Benton, P. von Dadelszen, J.M. Roberts // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 932-942.

186. Stergiotou, I. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia / I. Stergiotou, F. Crispi, B. Valenzuela-Alcaraz, B. Bijmens, E. Gratacos // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 209, № 6. – P. 558.

187. Stevens, S.L. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S.L. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris, K. Law [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. 4098.

188. Sufrin, S. Blood pressure in third trimester of pregnancy / S. Sufrin, A. Nessa, M.T. Islam, A.A. Khatun [et al.] // *Mymensingh Med J.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 18-22.

189. Tagle, R. Hypertension in women / R. Tagle, M. Acevedo, G. Valdés // *Rev Med Chil.* – 2013. – Vol. 141, № 2. – P. 237-247.

190. Taylor, P.D. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin / P.D. Taylor, A.M. Samuelsson, L. Poston // *Acta Physiol.* – 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 508-523.

191. Tayyar, A. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tayyar, K. Krithinakis, A. Wright, D. Wright // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 573-579.

192. Tejera, E. Blood pressure and heart rate variability complexity analysis in pregnant women with hypertension / E. Tejera, M.J. Areias, A.I. Rodrigues, J.M. Nieto-Villar // *Hypertens Pregnancy.* – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 91-106.

193. Thadhani, R. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study / R. Thadhani, J.L. Ecker, E. Kettyle, L. Sandler // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 4. – P. 515-520.

194. Thilaganathan, B. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia / B. Thilaganathan, E. Ralph, A.T. Papageorghiou, K. Melchiorre, J. Sheldon // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16, № 8. – P. 788-793.

195. Tough, K. Update on contraceptive options: a case-based discussion / K. Tough, H.L. Thacker // *Cleve Clin J Med.* – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 207-212.

196. Umans, J.G. Obstetric nephrology: preeclampsia-the nephrologist's perspective / J.G. Umans // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 2107-2013.

197. Umar, S. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum / S. Umar, R. Nadadur, A. Iorga, M. Amjedi [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 1253-1259.

198. van der Graaf, A.M. From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? / A.M. van der Graaf, T.J. Toering, M.M. Faas, A.T. Lely // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27, suppl 3. – P. 51-57.

199. Vasquez, D.N. Hypertensive disease of pregnancy in the ICU: a multicenter study / D.N. Vasquez, A.V. Das Neves, G. Zakalik, V.B. Aphalo // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 16. – P. 1989-1995.

200. Voss, A. Coupling of heart rate and systolic blood pressure in hypertensive pregnancy / A. Voss, C. Fischer, R. Schroeder // *Methods Inf Med.* – 2014. – Vol. 53, № 4. – P. 286-290.

201. Wang, I.K. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study / I.K. Wang, C.H. Muo, Y.C. Chang, C.C. Liang // *CMAJ.* – 2013. – Vol. 185, № 3. – P. 207-213.

202. Wang, Y. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, S. Loyd, X. Jia // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 12. – P. 1009-1017.

203. Wenner, M.M. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women / M.M. Wenner, N.S. Stachenfeld // *J Physiol.* – 2012. – Vol. 590, № 23. – P. 5949-5961.

204. Williams, P.J. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy / P.J. Williams, F. Broughton Pipkin // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 405-417.

205. Woodell, T.B. Associations between cystatin C-based eGFR, ambulatory blood pressure parameters, and in-clinic versus ambulatory blood pressure agreement in older community-living adults / T.B. Woodell, J.M. Hughes-Austin, T.V. Tran, A. Malhotra [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 87-94.

206. Yang, B. Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta-analysis from 114 studies with 15411 cases and 21970 controls / B. Yang, S. Fan, X. Zhi, Y. Li [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 87-97.

207. Yuan, L.J. Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study / L.J. Yuan, Y.Y. Duan, D. Xue, T.S. Cao, N. Zhou // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Vol. 14. – P. 113.

208. Zanati Bazan, S.G. Disproportionate pregnancy-induced myocardial hypertrophy in women with essential hypertension / S.G. Zanati Bazan, V.M. Borges, L.C. Martin, C.G. Magalhães [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 816-821.