

На правах рукописи

ЧУЛКОВ

Василий Сергеевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У
БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Синицын Сергей Петрович

Долгушина Валентина Федоровна

Официальные оппоненты:

Закирова Аляра Нурмухаметовна – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической кардиологии ИДПО

Максимов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Рунихина Надежда Константиновна – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры болезней старения ФДПО

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2016 г. в ___ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета www.usma.ru, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.108.02,
доктор медицинских наук, профессор

Гришина
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Она остается важной медико-социальной проблемой, что обусловлено широкой распространенностью патологии, высоким риском осложнений и недостаточным контролем АГ в масштабах популяции [Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26]. В последние годы изменились взгляды на истинную распространенность артериальной гипертензии среди беременных и ассоциированные с ней риски сердечно-сосудистых, тромботических и гестационных осложнений.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные нарушения встречаются у 10% беременных [WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva: WHO, 2011. – 38 p.]. В Российской Федерации распространенность АГ у беременных составляет 7-30% [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, № 4, прил. 1. – С. 1-40; Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол / ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова», Минздравсоцразвития России, Институт Здоровья семьи. – Москва, 2012. – 44 с.]. За последние два десятилетия заболеваемость увеличилась на 40-50%, что может быть связано с увеличением числа беременных в возрасте старше 35 лет и распространенности метаболического синдрома среди женщин репродуктивного возраста, а также с расширением применения вспомогательных репродуктивных технологий [Moussa, H.N. Management of hypertensive disorders in pregnancy / H.N. Moussa, S.E. Arian, B.M. Sibai [et al.] // Women's Health. – 2014. – Vol.10, №4. – P. 385-404]. АГ

у беременных составляет 10-25% случаев в структуре причин материнской и перинатальной смертности во всем мире [Khan, K.S. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066-1074]. В Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия АГ и ассоциированные с ней осложнения занимают 3-4-е место в структуре причин материнской смертности с максимальным показателем у женщин в возрасте старше 35 лет [Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2013 году. 2014: Стат. Справочник / Минздрав России. – М., 2014. – 186 с.]. Установлено крайне неблагоприятное влияние АГ как на течение беременности, так и на ее исходы [Callaghan, W.M. Pregnancy-related mortality among women aged 35 years and older, United States, 1991-1997 / W.M. Callaghan, C.J. Berg // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol.102, №5. – P. 1015-1021]. Среди беременных с АГ повышен риск тяжелых осложнений, таких как хроническая плацентарная недостаточность, преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а также синдрома задержки роста плода (СЗРП), недоношенности и внутриутробной гибели плода [European Society of Cardiology. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 3147-3197]. Эти нарушения являются причиной не менее 76 000 случаев материнской и 500 000 младенческой смертности ежегодно [Khan, K.S. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066-1074]. В последние годы показано влияние АГ при беременности и на отдаленный прогноз для матери и ребенка. Женщины с развитием АГ в период беременности имеют в последующем высокий риск манифестации эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни), сахарного диабета, ожирения, заболеваний почек, ишемической болезни сердца и инсультов [Lykke, J.A. Hypertensive disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother / J.A. Lykke, J. Langhoff-Roos, B.M. Sibai [et al.] //

Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 944-951]. Дети, чьи матери перенесли АГ во время беременности, в будущем имеют большую частоту метаболических, гормональных и сердечно-сосудистых заболеваний [Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // Semin. Perinatol. – 2009. – Vol. 33, №3. – P. 130-137].

Понятие «артериальная гипертензия у беременных» объединяет клинко-патогенетические формы, которые различаются по эпидемиологическим характеристикам, патофизиологическим механизмам, рискам неблагоприятного прогноза для матери и плода. В структуре АГ беременных выделяют хроническую АГ, гестационную АГ, преэклампсию (эклампсию) и преэклампсию на фоне хронической АГ [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. – Москва, 2010. – 40 с.]. Вместе с тем точные причины и механизмы развития данных форм окончательно не установлены. Активно изучается роль целого ряда генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы, оксида азота, факторов свертывания, системы фибринолиза, рецепторного аппарата тромбоцитов, экспрессия которых может приводить к формированию и усугублению дисфункции эндотелия и быть основой для развития гестационных и сердечно-сосудистых осложнений [Magee, L.A. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L.A. Magee, A. Pels, M. Helewa [et al.] // Pregn. Hypertens. – 2014. – Vol. 4. – P. 105-145]. Установлена роль врожденных тромбофилических состояний в патогенезе таких акушерских осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки роста плода, преэклампсия, репродуктивные потери [Robertson, L. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne [et al.] // Br J Haematol. – 2006. – Vol. 132, № 2. – P. 171-196].

Представляет интерес изучение взаимосвязи наличия генетических полиморфизмов с фенотипическими проявлениями (факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, клиническое течение АГ и самого гестационного процесса, вовлечение органов-мишеней, гемостазиологические нарушения) в

зависимости от формы АГ. Число таких исследований в настоящее время немногочисленно.

Таким образом, комплексная оценка генетических и приобретенных факторов риска, клинических и функциональных гемодинамических характеристик, состояния системы гемостаза при различных формах АГ у беременных представляется весьма перспективной в прогнозировании осложнений и неблагоприятных исходов беременности, а также разработке мероприятий по их профилактике.

Цель исследования

На основании комплексного изучения клинических характеристик, состояния органов-мишеней, спектра генетических полиморфизмов и системы гемостаза разработать подходы к прогнозированию и профилактике осложнений при различных формах артериальной гипертензии у беременных.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и структуру артериальной гипертензии у беременных, распределение факторов сердечно-сосудистого риска и состояние органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) при ее различных формах.

2. Проанализировать частоту полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы, факторов свертывания, фибринолитической системы и фолатного цикла при различных формах артериальной гипертензии у беременных.

3. Оценить значение показателей центрального артериального давления и артериальной жесткости при различных формах артериальной гипертензии у беременных во втором триместре для прогнозирования преэклампсии.

4. Изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и антикоагулянтного гемостаза, фибринолитической системы, уровень гомоцистеина в течение гестационного периода при различных формах артериальной гипертензии у беременных.

5. Исследовать значимость влияния антигипертензивной терапии по достижению целевого артериального давления на развитие осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

6. Провести количественную оценку независимых связей изучаемых факторов с различными формами артериальной гипертензии, осложнениями и исходами беременности с помощью методов многофакторного анализа и разработать концепцию по их прогнозированию и профилактике.

Научная новизна

Впервые в проспективном когортном исследовании определена структура артериальной гипертензии у беременных с установлением преобладания хронической артериальной гипертензии.

Впервые доказано, что при различных формах артериальной гипертензии у беременных имеется гетерогенность в частоте встречаемости генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы и фолатного цикла, факторов сердечно-сосудистого риска и состояния органов-мишеней.

Выявлена более высокая частота носительства ряда полиморфизмов в генах ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы и фолатного цикла у беременных с хронической артериальной гипертензией, преэклампсией и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии, в отличие от беременных без артериальной гипертензии.

Показано, что среди беременных с хронической артериальной гипертензией, включая женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии, чаще встречаются такие факторы риска, как возраст старше 35 лет, абдоминальное ожирение, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, а также табакокурение до и во время беременности.

При всех формах артериальной гипертензии с различной частотой выявлено поражение органов-мишеней, с наибольшей встречаемостью в группе с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что наибольшую диагностическую значимость в отношении прогнозирования преэклампсии имеют среднесуточное аортальное систолическое давление выше 115 мм рт.ст. и среднесуточное плечевое систолическое артериальное давление выше 131 мм рт.ст., оцененные в сроки 16-22 недели беременности.

Впервые обнаружено наличие активации коагуляционного звена гемостаза и замедление фибринолиза у женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии с первого триместра беременности, тогда как у женщин с гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией протромботическое состояние гемостаза выявлялось со второго триместра беременности.

Доказано, что уровень гомоцистеина выше 5,8 ммоль/л в 32-34 недели беременности является чувствительным маркером развития преэклампсии.

Установлено, что наличие преэклампсии и преждевременные роды в анамнезе увеличивают вероятность развития синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и рождения детей весом менее 2500 г.

Показано, что достижение целевого артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. на фоне приема антигипертензивных препаратов к 27-28 неделе беременности позволяет уменьшить развитие синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и рождения детей весом менее 2500 г.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях различных форм артериальной гипертензии у беременных, роли полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы, оксида азота, фолатного цикла, системы гемостаза и их взаимосвязи с фенотипическими характеристиками в формировании гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

Полученные результаты могут использоваться при создании базы данных по распределению полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы и фолатного цикла среди женщин с различными формами

артериальной гипертензии во время беременности для проведения в последующем сравнительных исследований в различных популяциях.

Практическая значимость работы заключается в улучшении стратификации риска гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности при различных формах артериальной гипертензии. Установленные различия между формами артериальной гипертензии в спектре факторов риска, показателях суточного мониторирования артериального давления, динамике состояния гемостаза могут служить основой для разработки профилактических мер по предупреждению развития преэклампсии, преждевременных родов и рождения маловесных детей у беременных с артериальной гипертензией.

По результатам суточного мониторирования артериального давления в 16-22 недели беременности были получены два показателя (среднесуточное аортальное систолическое давление и среднесуточное плечевое систолическое артериальное давление), позволяющие своевременно прогнозировать развитие преэклампсии. Установлено не только наличие связи, но и критическое значение уровня гомоцистеина, ассоциированное с развитием преэклампсии.

Выявление поражения органов-мишеней при различных формах артериальной гипертензии у беременных позволяет выделить группу женщин для последующего наблюдения после родов врачами терапевтами, кардиологами и нефрологами.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Различные формы артериальной гипертензии у беременных гетерогенны по распределению генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы и фолатного цикла, факторов сердечно-сосудистого риска, состоянию органов-мишеней и системы гемостаза.

2. Развитие осложнений беременности зависит от формы артериальной гипертензии, наиболее неблагоприятной из которых является преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии.

3. Наибольшей прогностической значимостью в отношении преэклампсии является среднесуточное аортальное давление выше 115 мм рт.ст. и

среднесуточное плечевое систолическое артериальное давление выше 131 мм рт.ст., определяемые по результатам суточного мониторинга артериального давления на сроке 16-22 недели беременности.

4. Достижение целевого артериального давления к 27-28 неделям беременности при всех формах артериальной гипертензии оказывает профилактическое влияние на развитие преэклампсии, синдрома задержки роста плода и преждевременных родов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на межрегиональной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия у беременных – от теории к практике» (Пенза, 2011); II международной (IX итоговой) научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2011); научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2012); VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2013); на Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум V» (Архангельск, 2013); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2013); V Российско-Германском конгрессе акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества» (Екатеринбург, 2013); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2013); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине» (Челябинск, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); II съезде терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2014) – работа заняла I место в конкурсе молодых ученых; IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014) – работа заняла I место в конкурсе молодых ученых; VIII Международном симпозиуме «Диабет, гипертензия, метаболический синдром и беременность» (Берлин, 2015); III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от

Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); Европейском конгрессе Международного общества по изучению артериальной гипертензии во время беременности (Будапешт, 2015); XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ общим объемом 7,2 печатных листов, из них 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 публикации в зарубежных научных изданиях, 1 учебное пособие и 1 методические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу городского отдела патологии гемостаза г. Челябинска, женской консультации и кардиологического отделения МБУЗ Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска, Клиники ЮУГМУ Минздрава России, Областного перинатального центра г. Челябинска и используются в учебном процессе на кафедрах Факультетской терапии, Поликлинической терапии и клинической фармакологии, Акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 221 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В списке литературы указаны 445 источников, из них 100 отечественных и 345 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Тип исследования: проспективное когортное исследование.

Исследуемая популяция: беременные женщины, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ Городская клиническая больница №11 г. Челябинска за период с 2009 по 2012 гг.

Критерии включения: I-й триместр беременности (до 13 недель); возраст от 18 до 45 лет; наличие артериальной гипертензии; информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии; сахарный диабет 1 и 2 типа; нарушение функции жизненно важных органов (хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов по NYHA, хроническая дыхательная недостаточность II-III степени, печеночная недостаточность класса B и C по Child-Pugh, хроническая болезнь почек 4-5 стадии); диффузные болезни соединительной ткани; антифосфолипидный синдром; онкологические заболевания в течение последних 5 лет; психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы, злоупотребление психоактивными веществами; многоплодная беременность; индуцированная беременность.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Артериальная гипертензия и ее форма устанавливались согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества (2013) и Федеральным рекомендациям (2013): повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., зарегистрированного при двух и более последовательных измерениях с интервалом не менее 4 часов. Выделяли 4 формы АГ у обследуемых беременных: 1) хроническая АГ (существовавшая ранее АГ) устанавливалась при наличии АГ, диагностированной до наступления беременности или до 20-й недели ее развития; 2) гестационная АГ диагностировалась при повышении АД, впервые зафиксированном после 20-й недели беременности, не сопровождавшемся протеинурией; 3) преэклампсия устанавливалась при наличии АГ в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), впервые выявленными после 20-й недели беременности; 4) преэклампсия на фоне хронической АГ диагностировалась у беременных с хронической АГ в случаях: появления впервые после 20-й недели гестации протеинурии ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии; резкого повышения уровня АД у тех

женщин, у которых до 20 недели беременности АГ легко контролировалось (резистентной АГ).

Исучаемые факторы

1. Исходные факторы

1.1. Немодифицируемые факторы: возраст; отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальным и венозным тромбозам, сахарному диабету; генетические – полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, факторов, свертывания, фолатного цикла, тромбоцитарного звена, фибринолиза, оксида азота.

1.2. Модифицируемые факторы: демографические (профессия, семейное и социальное положение, образование); антропометрические (вес и рост, индекс массы тела, окружность талии/окружность бедер) на момент наступления беременности; вредные привычки (табакокурение); исходная хроническая соматическая патология; акушерско-гинекологические характеристики.

2. Показатели, учитываемые в течение беременности

2.1. Связанные с артериальной гипертензией: уровень АД по результатам измерений при визитах к терапевту с частотой не менее 1 раза в 2 недели и самоконтроля АД с ведением ежедневного графика измерений АД на обеих руках (утром и вечером) на протяжении всего периода наблюдения; общеклинические анализы, глюкоза, липидограмма, креатинин, электролиты, гемостазиологическое исследование, определение уровня гомоцистеина, стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов); суточное мониторирование артериального давления (СМАД); показатели центральной и периферической гемодинамики осциллометрическим методом (по результатам СМАД), параметры артериальной ригидности; состояние органов-мишеней; степень достижения целевого АД к началу третьего триместра беременности (27-28 недель).

Наряду с немедикаментозными методами (были рекомендованы отказ от курения, сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости, умеренная аэробная физическая нагрузка) проводилась

антигипертензивная коррекция: препаратом 1-й линии являлся агонист α_2 -адренорецепторов центрального действия – метилдопа (500-1000 мг/сут), препаратами 2-й линии были пролонгированные антагонисты кальция (нифедипин-ретард 20-60 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут) и β -адреноблокаторы (метопролол 50-100 мг/сут; бисопролол 5-10 мг/сут; небиволол 5 мг/сут) или их комбинации, в том числе с метилдопой; антитромботическая коррекция: с целью профилактики ПЭ у женщин в группе высокого риска (хроническая АГ, АГ в предыдущую беременность) использовались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки с 12 до 36 недель) [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, № 4, прил. 1. – С. 1-40]; АГ в послеродовой период (в течение 12 недель после родов).

2.2 Связанные с поражением других органов и систем: острые и/или обострение хронических экстрагенитальных заболеваний в течение беременности.

3. Изучаемые осложнения и исходы беременности

Учитывались следующие осложнения беременности: острая и хроническая плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП). Оценивались срок родов, способ родоразрешения, состояние новорожденных (весо-ростовые показатели, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте). В качестве совокупного неблагоприятного исхода принималось наличие, как минимум, одного из перечисленных состояний: СЗРП (по данным фетометрии); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; репродуктивные потери (внутриутробная гибель до 20 недель или антенатальная гибель плода); мертворождение; преждевременные роды; вес новорожденного менее 2500 г.

Начальная точка включения в исследование – наступление беременности (Рисунок 1). Точкой окончания наблюдения являлся период как минимум 12 недель после завершения беременности, независимо от ее исхода.

Клиническое наблюдение осуществлялось в течение всего гестационного периода до исхода беременности, в том числе 12 недель после родов, и включало:

сбор анамнеза по специально разработанной форме; клинический осмотр в указанные точки наблюдения; изучение исходной и текущей медицинской документации: медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у); индивидуальная карта беременной и родильницы (форма № 111/у); история родов (форма № 096/у).

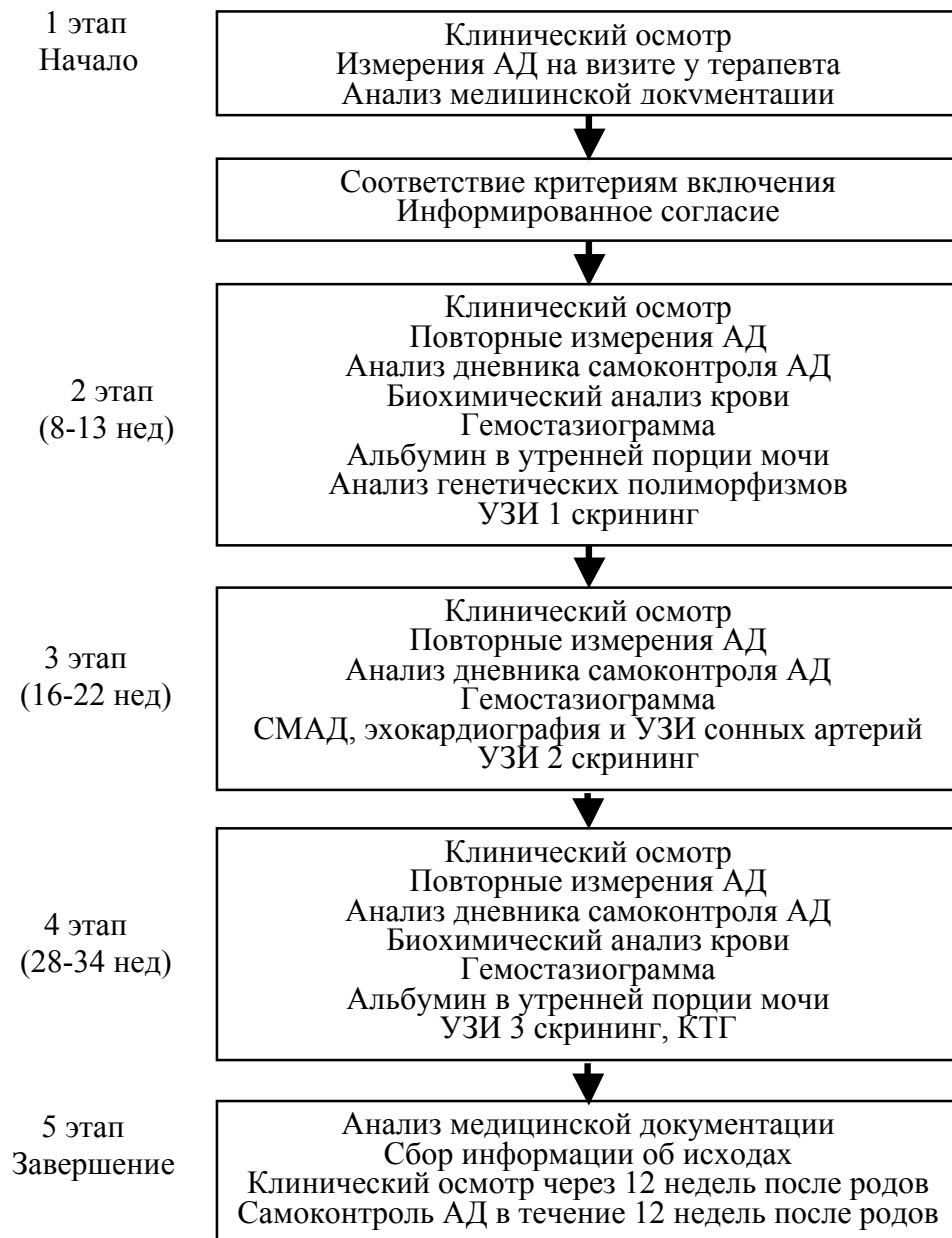


Рисунок 1 – Схема организации исследования

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови, общий анализ мочи, дополнительно определялись суточная потеря белка.

Биохимические показатели крови и гемостазиологическое исследование выполнялись на базе МБУЗ ГКБ № 11 г. Челябинска. Оценивали концентрацию глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов с помощью наборов реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Исследование агрегационной активности тромбоцитов проводилось на лазерном агрегометре типа «Биола LA 230-2» (Россия) турбидиметрическим методом по Born с применением растворов различных биологических стимуляторов (индукторов): АДФ, адреналин, коллаген.

Коагуляционные тесты выполнены на автоматическом коагулометре Siemens (Германия), применялись реактивы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Определялись клоттинговые тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена (по методу Клаусса). Активность антитромбина (АТ III) оценивалась с использованием хромогенного субстрата. Исследование фибринолитической системы проводилось по оценке XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса, спонтанного эуглобулинового лизиса и определения плазминогена с применением хромогенного субстрата. В качестве маркеров тромбинемии и активации фибринолиза определяли уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (ортофенантролиновый тест) и уровень Д-димера методом ИФА («Technoclone», Австрия; анализатор «Bio-Rad» 680, США). Уровень гомоцистеина определялся методом ИФА («AXIS-Shield», Норвегия; анализатор «Bio-Rad» 680, США).

Определение суммарной активности оксида азота (NO) проводилось в биохимическом отделе центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России фотометрическим способом по содержанию нитритов и нитратов в реакции Грисса после восстановления их губчатым кадмием в модификации Э.Н. Коробейниковой.

Определение экскреции альбумина в разовой порции мочи проводилось иммунологическим полуколичественным методом при помощи тест-полосок Micral-test в реакции образования растворимого конъюгата-антитела-золота, оцениваемого визуально по цветовой шкале (фирма «Roche Diagnostics GmbH», Германия) в утренней порции мочи.

Генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции в лаборатории областной станции переливания крови г. Челябинска с использованием набора реактивов («Литех», Москва) на ПЦР-анализаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Исследовались аллельные полиморфизмы генов, кодирующих различные компоненты системы гемостаза: тромбоцитарное звено – тромбоцитарный рецептор фибриногена GP IIb/IIIa (GPIIb T1565C); коагуляционное звено – фактор I (Fgb G455A), фактор II (F II G20210A), фактор V (FV Leiden G1691A); фибринолитическая система – ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1 5G 675 4G), а также фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR C677T). Также проведено типирование генетических полиморфизмов, кодирующих ренин-ангиотензиновую систему – ангиотензин-превращающий фермент (I/D ACE), ангиотензиноген I (AGT T174M), рецептор 1-го типа ангиотензина II (AGTR1 A1166C) и оксид азота – эндотелиальная NO-синтетаза (NOS3 C786T).

Инструментальные методы исследования

Для диагностики поражений органов-мишеней проводились: осмотр сосудов глазного дна, стандартная ЭКГ в 12-ти отведениях, эхокардиография (ультразвуковой аппарат «Sonos 100», фирма «HP», Германия), цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ультразвуковой сканер АЛОКА 1400 с линейным датчиком 7 мГц, Япония).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось амбулаторно на базе МБУЗ ГКБ № 11 (г. Челябинск), аппарат МнСДП-2 BPLab (ООО «Петр Телегин», Н. Новгород).

Эхокардиография проводилась в отделении функциональной диагностики МБУЗ ГКБ № 11 г. Челябинска в М- и В-режимах по стандартным методикам.

Ультразвуковые исследования во время беременности совместно с *доплерометрией маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока* в сроки 11-14 недель, 18-21 недель и 30-34 недель беременности проводились в соответствии приказом № 572н МЗ РФ от 01.11.2012 г. «Об утверждении оказания медицинской помощи по профилю Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Статистический анализ данных проводился с применением пакета статистических программ MedCalc (Версия 9.1.0.1).

Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) – при параметрическом распределении; медианы и интерквартильного размаха (Me ; 25-75%) – при непараметрическом распределении.

Для оценки различий количественных признаков между двумя группами при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – непараметрический U-критерий Манна–Уитни; для сравнения в более чем 2-х независимых группах применяли критерий Краскелла-Уоллиса.

Качественные характеристики описаны абсолютными и относительными частотами. Для оценки межгрупповых различий (в том числе частоты аллелей и генотипов) применялись точные критерии χ^2 (хи-квадрат) Пирсона и Фишера (при частоте встречаемости менее 5).

Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с событиями рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

С целью оценки независимой ассоциации факторов с конечной точкой (1/0), применялся метод множественной логистической регрессии с расчетом вероятности возникновения события (отношения шансов) для каждого из соответствующих факторов и 95% доверительного интервала; бета стандартизованных коэффициентов (β), позволяющий сравнить вклады каждого предиктора в предсказание события, и их стандартных ошибок (SE); точного значения уровня значимости p для модели в целом и для каждого из анализируемых факторов.

Анализ межгенных взаимодействий и взаимодействий факторов ген-окружающей среды (внешних факторов) проведен методом понижения (сокращения) многофакторной размерности в среде открытой программы MDR v.2.0 beta8 (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>).

С целью оценки клинической информативности диагностических тестов проводился ROC-анализ. Качество характеристик диагностики оценивалось по площади под ROC-кривой (AUC): $> 0,9$ – отличное, $> 0,8$ – очень хорошее, $> 0,7$ – хорошее, $> 0,6$ – среднее, $< 0,6$ – метод неинформативен. При оценке качества метода чувствительность и специфичность более 70% считались удовлетворительными. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 1800 женщин, наблюдавшихся в городском отделе патологии гемостаза за 2009-2012 гг., в соответствии с критериями включения/исключения в исследование вошли 300 беременных. Из них 200 беременных - с АГ, 100 беременных – без АГ (группа сравнения). Частота встречаемости АГ у беременных в нашем исследовании составила 11,1%. Пациентки с АГ были распределены на 4 группы: в группу 1 вошли 106 женщин с хронической АГ (ХАГ), в группу 2 – 63 женщины с гестационной АГ (ГАГ), в группу 3 – 10 женщин с преэклампсией (ПЭ), в группу 4 – 21 женщина с ПЭ на фоне ХАГ.

Возраст обследованных беременных с ХАГ составил $31 \pm 4,7$ лет, с ГАГ – $26 \pm 4,4$ лет, с ПЭ – $25 \pm 3,6$ лет, с ПЭ на фоне ХАГ – $30 \pm 5,1$ лет, в группе сравнения

26±4,4 лет ($p_{1,4-2,3,ср}<0,001$). Среди беременных с ХАГ (31,1%; $p_{1-ср, 1-2}<0,001$) и ПЭ на фоне ХАГ (28,6%; $p_{1-ср}=0,006$; $p_{4-2}=0,003$) чаще встречались женщины старше 35 лет в сравнении с беременными с ГАГ (3,2%), без АГ (6%) при отсутствии таковых в группе с ПЭ.

Наиболее распространенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний во всех группах с АГ (ХАГ, ГАГ, ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ) по сравнению с группой без АГ оказались: избыточная масса тела и ожирение (индекс Кетле ≥ 25 кг/м²) (83,0%; 73,0%; 50%; 76,2% и 15% соответственно, $p_{1,2,3,4-ср}<0,001$) и отягощенная наследственность по АГ (67,0%; 34,9%; 60,0%; 95,2% и 21% соответственно, $p_{1,2,3,4-ср}<0,001$). В структуре ожирения преобладал абдоминальный тип, особенно у женщин с хроническими формами АГ (53,8%; 19%; 10%; 47,6% и 1,0% соответственно; $p_{1,2,3,4-ср}<0,001$). Табакокурение до беременности достоверно чаще отмечалось у женщин с ХАГ (25,5%; $p_{1-ср}<0,001$) и ГАГ (20,6%; $p_{2-ср}=0,01$) по сравнению с группой без АГ (6%), причем беременные с ХАГ чаще курили и во время беременности (8,5% и 1% в группе без АГ, $p_{1-ср}=0,02$). Отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям (артериальные и венозные тромбозы в возрасте моложе 50 лет) чаще отмечалась у беременных в группе с ХАГ (14,2%) в сравнении с группой ГАГ (3,2%; $p_{1-2}=0,03$) и в группе с ПЭ на фоне ХАГ (38,1%; $p_{4-ср}=0,004$) по сравнению с группой с ГАГ ($p_{4-2}<0,001$) и без АГ (9%; $p_{4-ср}=0,002$).

При оценке состояния органов-мишеней признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭКГ (критерий Соколова-Лайона) были выявлены только у одной пациентки в группе с ХАГ. Гипертрофия левого желудочка по результатам эхокардиографического исследования чаще выявлялась среди беременных с ПЭ на фоне ХАГ (23,8%; $p_{4-ср}<0,001$) и ПЭ (20,0%; $p_{3-ср}=0,008$), несколько реже – с ХАГ (13,2%; $p_{1-ср}<0,001$) и ГАГ (9,5%; $p_{2-ср}=0,002$) при отсутствии в группе без АГ.

Увеличение толщины интима-медиа (ТИМ), по результатам ультразвукового исследования сонных артерий, чаще выявлялось у беременных с ПЭ на фоне ХАГ (23,8%; $p_{4-ср}<0,001$) по сравнению с другими группами (5,7% – в

группе с ХАГ, $p_{1-4}=0,03$; 10% – в группе с ПЭ). Утолщения ТИМ не было выявлено ни у одной пациентки с гестационной АГ и в группе сравнения.

Альбумин в разовой порции мочи дважды определялся у всех женщин с АГ и в группе сравнения до 20 недель и в 28-30 недель. Уровень альбумина полуколичественным методом в разовой порции мочи (> 20 мг/л) до 20 недель обнаруживался только у беременных с ХАГ (7,5%; $p_{1-ср}=0,007$) и ПЭ на фоне ХАГ (23,8%; $p_{4-ср}<0,001$), тогда как на сроке 28-30 недель у беременных с ПЭ (30,0%; $p_{3-ср}<0,001$) и ПЭ на фоне ХАГ (42,9%; $p_{4-1,2,ср}<0,001$) уровень альбумина достигал высоких концентраций (> 50 мг/л).

В группе сравнения признаков субклинического поражения органов-мишеней не обнаружено.

При комплексной оценке факторов сердечно-сосудистого риска, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний у беременных с хроническими формами АГ была проведена оценка стадии и группы риска. Необходимо отметить, что II стадия ГБ в 2 раза чаще устанавливалась среди беременных с ПЭ на фоне ХАГ (23,8%) в сравнении с группой ХАГ (13,2%; $p>0,05$). В этой же группе чаще отмечался высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (57,1%) по сравнению с беременными с ХАГ без ПЭ (20,8%; $p=0,002$).

Ассоциированных клинических состояний, соответствующих III стадии ГБ (острые нарушения мозгового кровообращения, острая левожелудочковая недостаточность и т.д.) не было ни у одной беременной во всех группах.

Для оценки достигнутого уровня АД к 27-28 неделям беременности (Таблица 1) нами применялись критерии Российского кардиологического общества (2013) с выделением умеренной и тяжелой АГ по результатам измерений на визитах у врача, самоконтроля АД, а также СМАД, проводимого на сроках 16-22 недели беременности.

Нормальное АД (менее 140/90 мм рт.ст.) к 27-28 неделям беременности достигнуто у половины женщин с ХАГ (50,0%; $p_{1-3,4}<0,05$) и 2/3 женщин с ГАГ (65,1%; $p_{2-3,4}<0,05$).

Таблица 1 – Уровни достигнутого артериального давления к 27-28 неделям беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии

Показатель	Группа 1 ХАГ (n 106)		Группа 2 ГАГ (n 63)		Группа 3 ПЭ (n 10)		Группа 4 ПЭ+ХАГ (n 21)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Достигнуто нормальное АД	53	50,0 *(1-3,4)	41	65,1 *(2-3,4)	0	0	0	0
Умеренная АГ	51	48,1	22	34,9	8	80,0 *(3-1,2)	15	71,4
Тяжелая АГ	2	1,9	0	0	2	20,0 *(3-1,2)	6	28,6 *(4-1,2)

Примечание: * – значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), $p < 0,05$.

У всех беременных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ выявлялась либо умеренная (у 80,0% женщин с ПЭ; у 71,4% – с ПЭ на фоне ХАГ; $p_{3,4-1,2} < 0,05$), либо тяжелая АГ (у 20,0% женщин с ПЭ; у 28,6% – с ПЭ на фоне ХАГ; $p_{3,4-1,2} < 0,05$).

Результаты суточного мониторирования артериального давления представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели суточного профиля артериального давления (за 24 часа) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Показатель	Группа 1 ХАГ (n 106)	Группа 2 ГАГ (n 63)	Группа 3 ПЭ (n 10)	Группа 4 ПЭ+ХАГ (n 21)	Группа сравнения (n 100)
Среднесуточное САД, мм рт.ст. (M±SD)	130±8,8 *	125±6,6 *	136±6,9 *** (3-2)	138±7,9 *** (4-2)	118±5,1
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	76±6,7 *	72±5,3	73±6,0	79±7,3 *	69±4,0
Среднее аортальное САД, мм рт.ст. (M±SD)	117±7,5 *	111±5,5 *	121±6,8 *** (3-2)	124±9,1 *** (4-2)	106±4,0
Среднее аортальное ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	78±7,0 *	74±6,0	82±8,9 *** (3-2)	82±9,2 *** (4-2)	70±4,0
Индекс времени САД, % (Me; 25-75%)	29,5; 13-53 *** (1-2)	17,5; 7-27 *	59,5; 51-72 *** (3-1,2)	53,5; 41-77 *** (4-1,2)	4,0; 2-8
Индекс времени ДАД, % (Me; 25-75%)	10; 2-24 *	3; 1-7	11; 7-44 *	11; 6-25 *	1; 0-6
Вариабельность САД, мм рт.ст. (M±SD)	14,3±3,3 *	13,9±3,1 *	15,3±3,4 *	15,1±3,5 *	12,3±3,0
Вариабельность ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	10,3±2,3	11,3±2,0	13,6±3,1 *	12,1±3,1 *	10,7±2,4
Утренний подъем САД, мм рт.ст. (M±SD)	35,5±16,0 *	31,9±13,3	23,1±16,7	37,3±19,2 *	29,1±12,9

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения; ** – значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), $p < 0,05$.

Среднесуточное и среднесуточное аортальное САД было выше у беременных с АГ в сравнении с беременными без АГ. Среднесуточное ДАД было выше у беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ, а среднесуточное аортальное ДАД – у беременных с ХАГ, с ПЭ и с ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с группой без АГ.

Наиболее высокие показатели среднесуточного центрального САД и ДАД оказались у беременных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с ГАГ и группой без АГ. Показатели индекса времени САД и ДАД были выше во всех группах, особенно у беременных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Вариабельность САД также оказалась выше во всех группах АГ, вариабельность ДАД – только у беременных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ относительно группы сравнения. Величина утреннего подъема САД оказалась выше у беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с группой с ПЭ.

Типы суточных кривых АД у беременных с различными формами АГ представлены на рисунке 2. При анализе типов суточных кривых обнаружено, что нон-дипперы чаще встречались среди беременных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с другими группами; овер-дипперы и найт-пикеры встречались только при АГ, причем найт-пикеры – чаще среди беременных с ПЭ на фоне ХАГ.

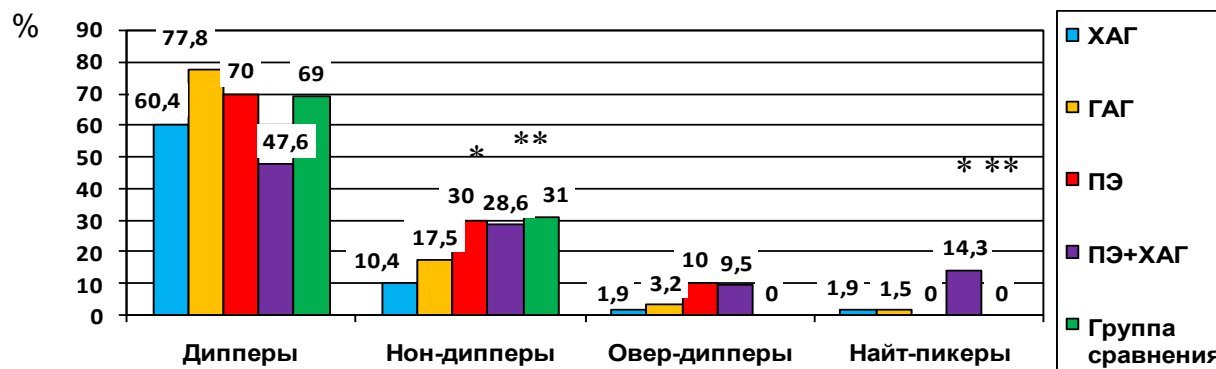


Рисунок 2 – Типы суточных кривых артериального давления у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой без артериальной гипертензии; ** – значимость различий при сравнении с хронической и гестационной артериальной гипертензией, $p < 0,05$.

Показатели артериальной ригидности по результатам суточного мониторирования АД представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели артериальной ригидности у беременных с различными формами артериальной гипертензии (M±SD)

Показатель	Группа 1 ХАГ (n 106)	Группа 2 ГАГ (n 63)	Группа 3 ПЭ (n 10)	Группа 4 ПЭ+ХАГ (n 21)	Группа сравнения (n 100)
Индекс аугментации AIx@75, % для ЧСС 75 ударов в мин	6,5±7,2	5,0±6,9	4,0±8,7	9,9±11,0 * ** (4-1,2,3)	4,0±5,0
Индекс ригидности артерий (ASI), мм рт.ст.	146,8±15,3	150,5±19,0	149,0±18,0	165,5±37,6 * ** (4-1,2,3)	142,4±15,7
Амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI)	0,38±0,15 *	0,37±0,13 *	0,37±0,19 *	0,39±0,14 *	0,31±0,16
Максимальная скорость нарастания АД мм рт.ст./с (dP/dt) max	1354,8± 259,4 *	1356,8± 222,6 *	1367,7± 198,8 *	1424,5± 327,4 * ** (4-1,2,3)	1231,3± 164,7

П р и м е ч а н и е: * – значимость различий с группой сравнения, ** – значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), p<0,05.

Индекс аугментации, измеренный для ЧСС 75 ударов в минуту для исключения влияния ЧСС на этот показатель, и индекс ригидности оказались наиболее высокими у беременных с ПЭ на фоне ХАГ. Максимальная скорость нарастания АД за 24 часа и амбулаторный индекс жесткости артерий были значимо выше у беременных со всеми формами АГ в сравнении с беременными без АГ. Различий времени распространения отраженной волны у беременных с различными формами АГ относительно группы сравнения в исследуемой когорте не обнаружено.

Сравнительная оценка показателей 24-часового мониторинга АД у беременных с различными формами АГ выявила групповые различия между средними значениями центральной и периферической гемодинамики, показателями индексов времени, вариабельности и утренней динамики АД, типами суточного профиля, показателями артериальной ригидности. Эти данные могут использоваться в качестве дополнительного критерия для диагностики различных форм АГ, особенно при осложнении беременности преэклампсией.

Различий в структуре экстрагенитальной патологии при различных формах АГ не выявлено.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что женщины с ГАГ чаще, чем с ХАГ и без АГ были первобеременными (44,4%; $p_{1-2}=0,01$) и первородящими (25,4%; $p_{2-ср}=0,046$), тогда как пациентки с ХАГ – чаще повторнородящими в сравнении с ГАГ и без АГ (61,3%; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-ср}=0,001$).

Наиболее отягощенным акушерский анамнез оказался у женщин с ПЭ на фоне ХАГ: у них достоверно чаще отмечались наличие АГ на фоне предыдущих беременностей (19,0%; $p_{4-3,ср}<0,05$), преэклампсия (28,6%; $p_{4-1,2,3,ср}<0,05$), преждевременные роды (23,8%; $p_{4-2,ср}<0,05$) и антенатальная гибель плода (14,3%; $p_{4-2,ср}<0,05$) в сравнении с другими группами. У беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ чаще встречался синдром поликистозных яичников при сравнении с другими группами (10,4% – в группе с ХАГ; 19,0% – в группе с ПЭ на фоне ХАГ, 10% – в группе с ПЭ и отсутствие среди беременных с ГАГ и без АГ; $p_{1,4-2,ср}<0,05$). Различий в структуре прочих гинекологических заболеваний не выявлено.

Исследование генетических полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы, факторов свертывания, фибринолитической системы и фолатного цикла проведено у 90 беременных с АГ (45 женщин с ХАГ, 20 женщин с ГАГ, 10 женщин с ПЭ, 15 женщин с ПЭ на фоне ХАГ) и 35 женщин без АГ.

Распределение генотипов и аллелей гена ангиотензинпревращающего фермента (I/D ACE) у беременных с различными формами артериальной гипертензии представлено на рисунке 3.

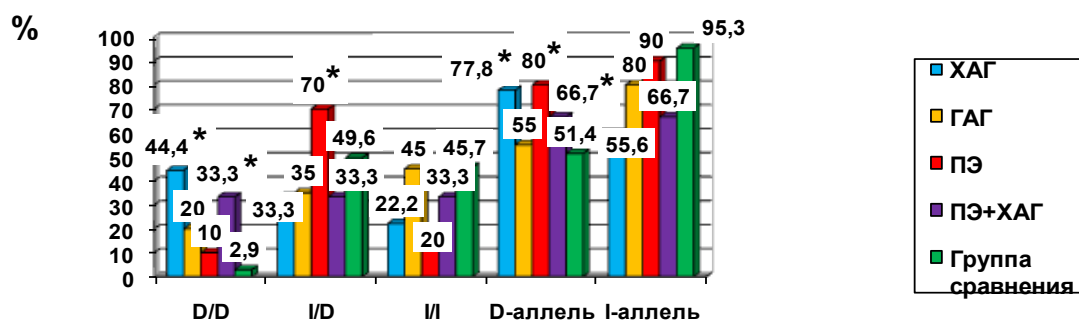


Рисунок 3 – Распределение генотипов и аллелей гена ангиотензинпревращающего фермента (I/D ACE) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p<0,05$.

DD-генотип и D-аллель гена ACE (I/D) чаще выявлялись у беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ, ID-генотип гена ACE – у беременных с ПЭ в отличие от группы сравнения.

Распределение генотипов и аллелей гена рецептора 1 типа ангиотензина II (A1166C ATR1) у беременных в исследуемых группах представлено на рисунке 4.

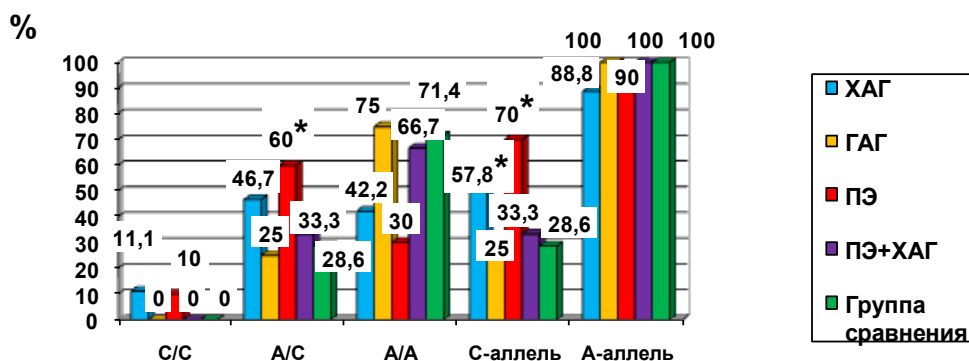


Рисунок 4 – Распределение генотипов и аллелей гена рецептора 1 типа ангиотензина II (A1166C ATR1) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

C-аллель гена рецептора 1 типа ангиотензина II A1166C чаще выявлялся у беременных с ХАГ, AC-генотип – с ПЭ в сравнении с группой сравнения.

Распределение генотипов и аллелей гена ангиотензиногена (T174M AGT) в исследуемых группах представлено на рисунке 5.

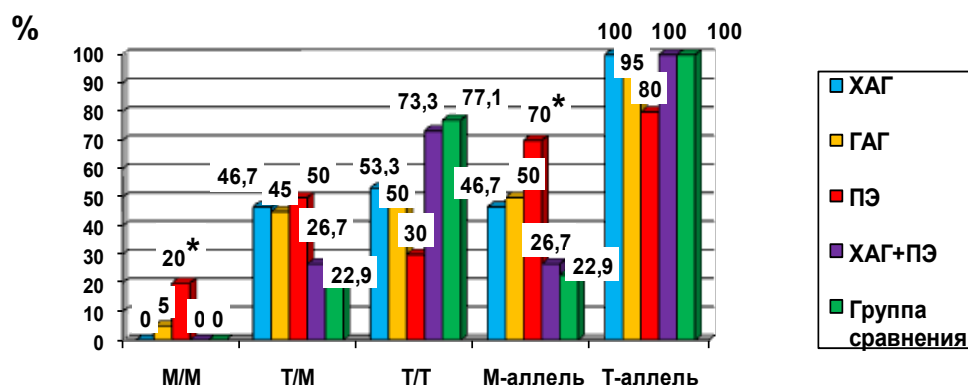


Рисунок 5 – Распределение генотипов и аллелей гена ангиотензиногена (T174M AGT) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

ММ-генотип и М-аллель гена ангиотензиногена (Т174М АГТ) чаще встречались у беременных с ПЭ в отличие от группы сравнения.

Распределение генотипов и аллелей гена NO-синтетазы (NOS T786C) у беременных с различными формами АГ представлено на рисунке 6.

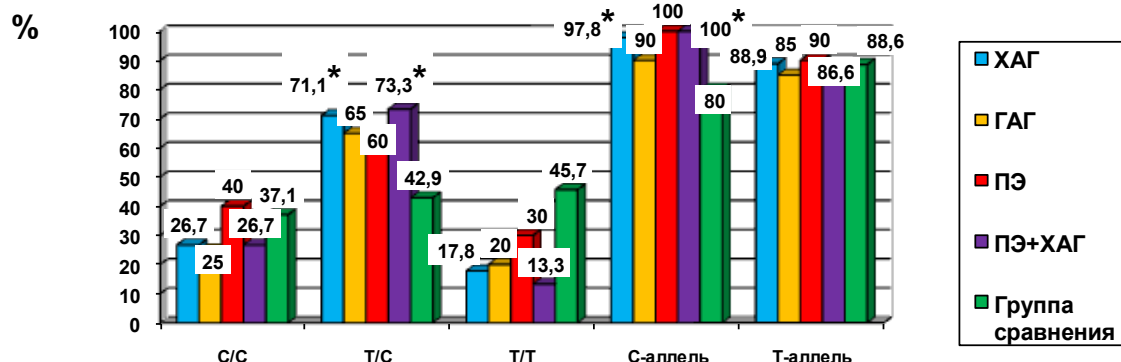


Рисунок 6 – Распределение генотипов гена NO-синтетазы (NOS T786C) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

ТС-генотип и С-аллель гена NOS T786C чаще встречались у беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ в отличие от группы сравнения.

Распределение частот генотипов и аллелей гена метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т МТНFR) у беременных с различными формами артериальной гипертензии представлено на рисунке 7.

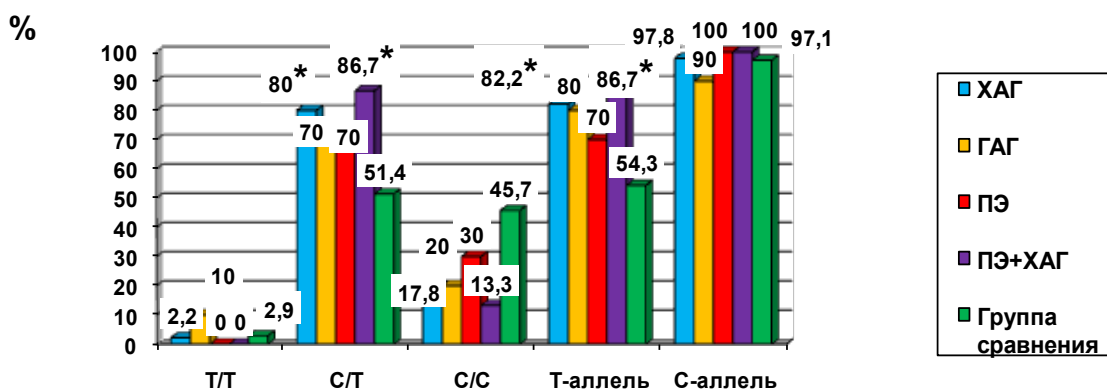


Рисунок 7 – Распределение генотипов и аллелей гена метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т МТНFR) у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

СТ-генотип и Т-аллель гена MTHFR (С677Т) чаще выявлялись у беременных с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ.

По частоте распределения аллелей и генотипов мутаций G1691A F5 Leiden, G20210A F2 и полиморфизмов G455A FGB, 675 5G/4G PAI-1, ITGB3 T1565C у беременных с различными формами АГ достоверных различий не выявлено.

Таким образом, полученные нами данные дополняют информацию о частоте изучаемых генетических полиморфизмов при различных формах АГ у беременных, что необходимо учитывать при оценке их роли совместно с другими факторами риска, их влияния на течение как самой АГ при беременности, так и ассоциированных с ней акушерских осложнений.

Исследованию системы гемостаза придается большое значение при ведении беременности и предупреждении ее осложнений, однако границы нормы и патологии на различных сроках гестации остаются предметом дискуссий.

Динамическая оценка состояния гемостаза в нашем исследовании проводилась в сроки 8-12, 20-24 и 30-34 недели беременности (Таблицы 4-6).

Таблица 4 – Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в различные триместры беременности у женщин исследуемых групп (M±SD)

Триместр	Группа 1 ХАГ	Группа 2 ГАГ	Группа 3 ПЭ	Группа 4 ПЭ+ХАГ	Группа сравнения
Агрегация с АДФ (10^{-3} М), степень агрегации, %					
I	68,2 ± 14,8 * (n 70)	68,3 ± 18,5 * (n 33)	78,3 ± 12,6 * (n 5)	69,0 ± 9,6 * (n 16)	64,8 ± 11,2 (n 73)
II	68,9 ± 14,0 (n 106)	70,5 ± 12,0 (n 63)	74,8 ± 9,6 * (n 10)	67,9 ± 10,5 (n 21)	69,0 ± 9,6 (n 100)
III	68,7 ± 10,0 (n 101)	69,6 ± 9,7 (n 60)	71,3 ± 11,6 * (n 8)	66,1 ± 10,5 (n 19)	68,7 ± 10,9 (n 100)
Агрегация с адреналином (10 мкг/мл), степень агрегации, %					
I	59,8 ± 14,8 (n 70)	65,4 ± 13,2* (n 33)	64,4 ± 9,5 * (n 5)	57,0 ± 17,5 (n 16)	60,2 ± 15,5 (n 73)
II	57,9 ± 18,3 (n 106)	62,7 ± 15,7 (n 63)	62,0 ± 22,8 (n 10)	54,6 ± 20,0 (n 21)	60,3 ± 16,5 (n 100)
III	60,2 ± 15,7 (n 101)	61,5 ± 14,8 (n 60)	62,0 ± 18,5 * (n 8)	57,7 ± 17,2 (n 19)	58,7 ± 18,4 (n 100)
Агрегация с коллагеном (20 мг/мл), степень агрегации, %					
I	75,5 ± 27,2 * (n 70)	77,4 ± 11,5 * (n 33)	76,7 ± 4,5 * (n 5)	74,0 ± 7,7 * (n 16)	71,6 ± 10,3 (n 73)
II	73,5 ± 12,7 (n 106)	73,8 ± 11,4 (n 63)	81,2 ± 9,1 * (n 10)	74,1 ± 8,8 (n 21)	74,2 ± 8,1 (n 100)
III	73,0 ± 10,6 (n 101)	73,0 ± 8,8 (n 60)	77,1 ± 8,3 * (n 8)	72,6 ± 11,7 (n 19)	73,7 ± 8,7 (n 100)

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

В ходе анализа количества тромбоцитов нами не обнаружено различий между группами. У беременных во всех группах с АГ в I триместре степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном, оказалась выше по сравнению с группой без АГ.

Наиболее высокие показатели агрегации тромбоцитов со всеми индукторами оказались у беременных с ПЭ во все триместры беременности. Отсутствие различий во втором и третьем триместрах беременности может быть обусловлено проводимой антиагрегантной коррекцией (аспирин 75 мг/сут) в группах высокого риска развития преэклампсии.

Сравнение показателей коагуляционного гемостаза (Таблица 5) выявило увеличение уровня фибриногена во всех группах с ростом срока беременности.

Таблица 5 – Показатели коагуляционного гемостаза в различные триместры беременности у женщин исследуемых групп (M±SD)

Триместр	Группа 1 ХАГ	Группа 2 ГАГ	Группа 3 ПЭ	Группа 4 ПЭ+ХАГ	Группа сравнения
Фибриноген, г/л					
I	5,2 ± 1,0 * ** ₍₁₋₃₎ (n 97)	5,1 ± 0,9 (n 57)	4,6 ± 0,5 (n 10)	5,5 ± 0,6 * ** ₍₄₋₃₎ (n 19)	4,5 ± 0,9 (n 96)
II	5,8 ± 0,9 * (n 106)	5,5 ± 0,7 * (n 63)	5,6 ± 0,8 * (n 10)	5,9 ± 0,8 * (n 21)	4,8 ± 0,7 (n 100)
III	6,0 ± 0,8 * (n 103)	6,0 ± 0,6 * (n 61)	5,8 ± 0,7 * (n 97)	6,2 ± 0,6 * (n 19)	5,2 ± 0,7 (n 100)
РФМК, мг/%					
I	11,3 ± 4,0 * ** ₍₁₋₃₎ (n 78)	10,9 ± 3,4 (n 39)	9,3 ± 2,3 (n 6)	11,0 ± 2,4 * ** ₍₄₋₃₎ (n 18)	8,5 ± 2,8 (n 73)
II	12,7 ± 3,4 * (n 106)	12,4 ± 2,9 * (n 63)	12,3 ± 4,3 * (n 10)	13,0 ± 3,0 * (n 21)	9,3 ± 2,4 (n 100)
III	15,3 ± 5,5 * ** ₍₁₋₃₎ (n 106)	13,4 ± 3,0 * (n 63)	13,3 ± 3,3 * (n 10)	14,9 ± 2,9 * ** ₍₄₋₃₎ (n 21)	10,1 ± 3,0 (n 100)
Д-димер, нг/мл					
I	175,6±65,4 * (n 42)	168,8±73,8 (n 20)	219,9±87,4 * ** _(3-1,2) (n 5)	167,5±77,4 (n 13)	140,3±56,8 (n 24)
II	321,3±160,6 (n 60)	372,1±158,7* (n 27)	469,7±227,4* ** _(3-1,2,4) (n 9)	359,9±179,5 (n 15)	300,9±126,8 (n 38)
III	394,6±199,9 (n 106)	592,3±299,6* ** _(2-1,4) (n 63)	673,0±245,0* ** _(3-1,4) (n 10)	432,0±185,2 (n 21)	380,9±246,5 (n 100)

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, ** – значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), p<0,05.

Параллельно с этим наблюдалось нарастание уровней РФМК и Д-димера. В группах с хроническими формами АГ (группы 1 и 4) отмечены наиболее высокие значения фибриногена и РФМК во все триместры беременности, а в группах с

гестационными формами АГ (группы 2 и 3) – наиболее высокие уровни Д-димера во втором и третьем триместрах беременности по сравнению с группой без АГ.

Различий по показателям АПТВ, протромбинового и тромбинового времени в группах не выявлено.

Показатели антикоагулянтной и фибринолитической противосвертывающей системы в различные триместры беременности у женщин исследуемых групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели антикоагулянтной и фибринолитической противосвертывающей системы в различные триместры беременности у женщин исследуемых групп (M±SD)

Триместр	Группа 1 ХАГ	Группа 2 ГАГ	Группа 3 ПЭ	Группа 4 ПЭ+ХАГ	Группа сравнения
Активность антитромбина III, %					
I	102,9 ± 19,8 (n 72)	103,8 ± 9,1 (n 32)	102,4 ± 5,8 (n 5)	103,5 ± 8,6 (n 16)	102,9 ± 19,8 (n 74)
II	101,5 ± 9,8 (n 103)	100,6 ± 10,6 (n 62)	101,6 ± 9,6 (n 10)	102,8 ± 9,6 (n 21)	99,7 ± 9,8 (n 97)
III	101,1 ± 10,0* (n 100)	100,3 ± 10,5* (n 60)	98,8 ± 11,7* (n 8)	99,1 ± 9,3* (n 18)	110,8 ± 12,5 (n 100)
ХIIа-зависимый лизис, мин					
I	13,1 ± 3,5 *** ₍₁₋₂₎ (n 69)	11,5 ± 4,4 (n 33)	14,1 ± 3,1 *** ₍₃₋₂₎ (n 5)	12,5 ± 3,5 *** ₍₄₋₂₎ (n 15)	11,9 ± 2,4 (n 73)
II	14,0 ± 4,2 *** ₍₁₋₂₎ (n 104)	12,2 ± 4,2 (n 62)	14,1 ± 2,2 *** ₍₃₋₂₎ (n 10)	13,0 ± 2,5 * (n 21)	12,2 ± 3,3 (n 100)
III	14,2 ± 4,1 * ** ₍₁₋₂₎ (n 100)	13,1 ± 5,0 (n 60)	15,2 ± 3,2 * ** ₍₃₋₂₎ (n 8)	13,0 ± 3,1 * (n 19)	12,2 ± 3,0 (n 100)
Эуглобулиновый лизис, мин					
I	259,9 ± 48,4 *** ₍₁₋₂₎ (n 88)	235,0 ± 62,8 (n 46)	250,0 ± 42,9 * ** ₍₃₋₂₎ (n 10)	247,8 ± 39,0 * ** ₍₄₋₂₎ (n 18)	237,3 ± 51,6 (n 93)
II	271,3 ± 49,2 *** ₍₁₋₂₎ (n 105)	258,3 ± 57,8 (n 63)	271,0 ± 38,7 * ** ₍₃₋₂₎ (n 10)	269,0 ± 45,5 * (n 21)	248,2 ± 46,1 (n 100)
III	279,8 ± 44,9 *** ₍₁₋₂₎ (n 102)	269,5 ± 48,9 (n 61)	243,7 ± 58,8 (n 8)	258,9 ± 47,1 (n 19)	267,0 ± 47,2 (n 100)
Активность плазминогена, %					
I	96,8 ± 41,5 *** ₍₁₋₂₎ (n 45)	125,0 ± 31,6 (n 20)	98,4 ± 38,4 *** ₍₃₋₂₎ (n 5)	113,4 ± 15,5 * (n 10)	126,1 ± 17,8 (n 30)
II	113,8 ± 25,2 *** ₍₁₋₂₎ (n 37)	116,9 ± 27,8 (n 21)	106,7 ± 30,8 *** ₍₃₋₂₎ (n 5)	123,7 ± 26,2 (n 10)	120,0 ± 25,2 (n 32)
III	110,7 ± 26,7 *** ₍₁₋₂₎ (n 40)	114,8 ± 31,8 (n 21)	99,3 ± 37,3 *** ₍₃₋₂₎ (n 5)	126,8 ± 33,8 (n 10)	120,7 ± 31,1 (n 31)

Примечание: * – значимость различий с группой сравнения, ** значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), p<0,05.

Во всех группах беременных с АГ отмечались более низкие уровни активности антитромбина III в третьем триместре гестации по сравнению с

группой без АГ. Наиболее выраженные сдвиги в сторону замедления фибринолиза по данным эуглобулинового и XIIa-зависимого лизиса сгустков на фоне более низких значений плазминогена отмечены в группах с ХАГ, ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ по сравнению с ГАГ и группой без АГ во все trimestры беременности.

Таким образом, при оценке состояния гемостаза у беременных с ХАГ, ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ выявлялась наиболее выраженная активация тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в течение всей беременности по сравнению с беременными без АГ. Параллельно в этих группах обнаруживались замедление фибринолиза на фоне сниженной активности плазминогена уже с первого trimestра беременности и снижение активности антитромбина III.

Среди методов оценки эндотелиальной функции существуют лабораторные исследования, определяющие содержание в крови факторов, повреждающих эндотелий. Одним из таких показателей является уровень гомоцистеина, который определялся в сроки 9-12 недель, 22-24 недели и 32-34 недели беременности (Таблица 7).

Таблица 7 – Уровни гомоцистеина в исследуемых группах в различные trimestры беременности, мкмоль/л ($M \pm SD$)

Триместр	Группа 1 ХАГ	Группа 2 ГАГ	Группа 3 ПЭ	Группа 4 ПЭ+ХАГ	Группа сравнения
I	$7,19 \pm 1,18$ * ** ₍₁₋₂₎ (n 30)	$6,29 \pm 1,04$ (n 18)	$6,56 \pm 1,19$ (n 5)	$6,54 \pm 1,28$ (n 10)	$6,07 \pm 1,02$ (n 26)
II	$6,76 \pm 1,26$ (n 106)	$6,78 \pm 1,64$ (n 63)	$7,27 \pm 1,3$ * ** _(3-1,2) (n 10)	$6,63 \pm 1,36$ (n 21)	$5,99 \pm 1,26$ (n 100)
III	$6,44 \pm 1,49$ (n 106)	$6,65 \pm 1,55$ (n 63)	$10,01 \pm 4,0$ * ** _(3-1,2) (n 10)	$8,0 \pm 2,0$ * ** _(4-2,3) (n 21)	$5,59 \pm 1,13$ (n 100)

П р и м е ч а н и е: * – значимость различий с группой сравнения, ** – значимость различий между группами с артериальной гипертензией (с указанием сравниваемых групп), $p < 0,05$.

В группе беременных с ХАГ отмечался более высокий уровень гомоцистеина в I trimestре беременности по сравнению с женщинами в группах с ГАГ и без АГ, при этом отмечалось снижение его уровня с увеличением срока беременности. У женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ отмечались наиболее высокие уровни гомоцистеина, особенно во втором и третьем trimestрах беременности, и

отсутствие его снижения с увеличением срока гестации в сравнении с ХАГ, ГАГ и группой без АГ.

Нами проведен сравнительный анализ течения беременности и гестационных осложнений у беременных с различными формами АГ. Признаки хронической плацентарной недостаточности часто регистрировались во всех группах с АГ (в группе с ХАГ – 50,0%; в группе с ГАГ – 47,6%; в группе с ПЭ – 50%), особенно у женщин с ПЭ на фоне ХАГ (71,4%) по сравнению с группой без АГ (14%; $p_{1,2,3,4-ср} < 0,01$). Синдром задержки роста плода встречался во всех группах с АГ (в группе с ХАГ – 13,2%; в группе с ГАГ – 7,9%, причем достоверно чаще у женщин с ПЭ (40%) и ПЭ на фоне ХАГ (38,1%) при отсутствии такового в группе сравнения ($p_{3,4-1,2,ср} < 0,05$). По частоте таких гестационных осложнений, как ранний токсикоз, угрожающие преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность значимых различий не обнаружено. Частота анемии беременных, гестационного пиелонефрита и гестационного сахарного диабета в исследуемых группах достоверно не отличалась.

В исходе беременности больше преждевременных родов было у женщин с ХАГ (19,0%), с ПЭ на фоне ХАГ (66,7%), а также с ПЭ (40,0%) в сравнении с женщинами с гестационной АГ (4,8%) и без АГ (1%; $p_{3,4-2,ср} < 0,05$), причем в группах с ПЭ во всех случаях родоразрешение проводилось по экстренным показаниям. Только у женщин с ПЭ отмечалась антенатальная гибель плода (20%; $p_{3-ср} = 0,008$). Родоразрешение путем операции кесарева сечения чаще проводилось у женщин с ПЭ на фоне ХАГ (81%), с ПЭ (70%), несколько реже – с ХАГ (46,2%) по сравнению с группами с ГАГ (30,2%) и без АГ (13%), $p_{1,3,4-2,ср} < 0,05$. Тромбоэмболических осложнений у родильниц не было отмечено ни в одном случае.

Наиболее низкие весо-ростовые показатели новорожденных отмечались в группах с ПЭ (вес – 2310 ± 1297 г, рост – $44 \pm 9,1$ см, $p_{3-1,2ср} < 0,001$) и ПЭ на фоне ХАГ (вес – 2364 ± 719 г, рост – $45 \pm 5,3$ см $p_{4-1,2,ср} < 0,001$) по сравнению с группами с ХАГ (вес – 3172 ± 638 г, рост – $50 \pm 3,5$ см $p_{1-2,ср} < 0,001$), ГАГ (вес – 3355 ± 392 г, рост – $52 \pm 2,3$ см $p_{2-ср} < 0,001$) и без АГ (вес – 3503 ± 326 г, рост – $52 \pm 2,1$ см). При оценке

по шкале Апгар на 1 и 5 минуте суммарный балл от 8 до 10 чаще отмечался у новорожденных в группе с ГАГ (58,7%, $p_{2-3,4cp} < 0,05$) и без АГ (79%); оценка от 6 до 7 баллов чаще встречалась в группах с ПЭ (50%) и с ПЭ на фоне ХАГ (76,2%, $p_{4-1,2,cp} < 0,05$), в этих же подгруппах чаще отмечалась оценка по шкале Апгар 5 баллов и ниже – 40% ($p_{3-1,2,cp} < 0,05$) и 23,8% ($p_{4-1,2,cp} < 0,05$) соответственно. Тромбогеморрагических осложнений у новорожденных не зарегистрировано ни в одном случае.

Для оценки независимых ассоциаций изучаемых показателей с осложнениями и исходами беременности применялись ROC-анализ и многофакторный анализ.

С целью оценки диагностической значимости показателей центральной и периферической гемодинамики по результатам СМАД, проведенного во втором триместре беременности, для прогнозирования преэклампсии нами использовался ROC-анализ (Таблица 8).

Таблица 8 – Пороговые значения среднесуточных показателей аортального и плечевого артериального давления для прогнозирования преэклампсии

Характеристика	Диагностический порог	Чувствительность (%) 95% ДИ	Специфичность (%) 95% ДИ	+LR *	-LR **	AUC 95% ДИ ***	P
Среднее аортальное САД	> 115 мм рт.ст.	90 74-98	72 66-76	3,24	0,13	0,86 0,81-0,90	<0,001
Среднее САД	> 131 мм рт.ст.	84 66-95	78 72-83	3,76	0,21	0,87 0,83-0,91	<0,001
Среднее аортальное ДАД	> 75 мм рт.ст.	77 60-90	66 60-72	2,26	0,34	0,76 0,70-0,80	<0,001
Среднее ДАД	> 73 мм рт.ст.	81 63-93	60 54-66	2,03	0,32	0,74 0,69-0,79	<0,001

Примечание: * – (+) LR – положительное отношение правдоподобия; ** – LR (–) отрицательное отношение правдоподобия; *** – AUC – площадь под ROC-кривой.

Наиболее значимыми показателями для прогнозирования преэклампсии в исследуемой когорте оказались среднесуточное аортальное систолическое АД выше 115 мм рт.ст. и среднесуточное (плечевое) систолическое АД выше 131 мм рт.ст., обладающие наибольшими значениями чувствительности и специфичности.

С целью оценки диагностической значимости уровня гомоцистеина для прогнозирования риска развития акушерских осложнений при АГ применялся ROC-анализ (Таблица 9).

Таблица 9 – Прогностическое значение гипергомоцистеинемии в третьем триместре относительно риска развития акушерских осложнений у беременных с артериальной гипертензией (ROC-анализ)

Характеристика	Точка cut-off	Чувствительность (%) 95% ДИ	Специфичность (%) 95% ДИ	+LR *	-LR **	AUC *** 95% ДИ	P
Преэклампсия	ГЦ > 5,8 мкмоль/л	100 (59-100)	53,3 (41,4-64,9)	2,14	0	0,72 (0,61-0,81)	<0,001
СЗРП	ГЦ > 6,5 мкмоль/л	66,7 (22,3-95,7)	67,1 (55,4-77,5)	2,03	0,5	0,66 (0,55-0,76)	0,23
Хрон. плацентарная недостаточность	ГЦ > 8,2 мкмоль/л	25 (12,7-41,2)	95,7 (85,5-99,5)	5,88	0,78	0,61 (0,5-0,71)	0,07

Примечание: * – (+) LR – положительное отношение правдоподобия; * – LR (–) отрицательное отношение правдоподобия; *** – AUC – площадь под ROC-кривой.

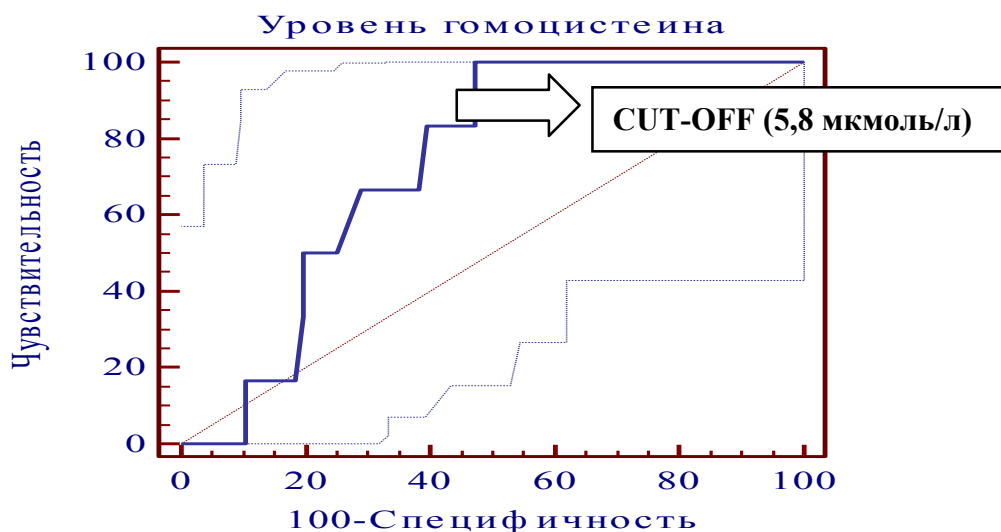


Рисунок 8 – ROC-кривая прогностического значения уровня гомоцистеина в третьем триместре беременности относительно риска развития преэклампсии

Результаты ROC-анализа показали, что критическими значениями уровня гомоцистеина в третьем триместре беременности, ассоциированными с осложненным течением, у женщин с АГ явились: при преэклампсии – выше 5,8 мкмоль/л с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности (Рисунок 8), при синдроме задержки роста плода – выше 6,5 мкмоль/л, а при хронической плацентарной недостаточности – выше 8,2 мкмоль/л.

С целью изучения независимых взаимосвязей клинических и лабораторных факторов с АГ во время беременности применен метод множественной логистической регрессии.

Факторы, обладающие независимой ассоциацией с АГ у беременных, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Факторы, независимо ассоциированные с артериальной гипертензией (множественная логистическая регрессия)

Фактор	ОШ Exp (B)	95% ДИ	P
Возраст	1,15	0,99-1,33	0,07
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	1,83	1,42-2,36	<0,001
АС-генотип ATR1 (A1166C)	5,13	1,17-22,5	0,03
ТМ-генотип AGT (T174M)	6,72	1,57-28,07	0,01

Среди изучаемых клинических факторов единственным показателем, независимо ассоциированным с АГ у беременных, оказался индекс Кетле выше 25 кг/м², а среди молекулярно-генетических полиформизмов – генотипы ренин-ангиотензиновой системы (АС-генотип ATR1 A1166C и ТМ-генотип AGT T174M).

С целью оценки влияния клинико-анамнестических факторов с совокупным неблагоприятным исходом применялся метод множественной логистической регрессии. В качестве совокупного неблагоприятного исхода принималось наличие как минимум одного из перечисленных состояний: синдром задержки роста плода (по данным фетометрии) и/или преждевременные роды и/или рождение маловесного ребенка (вес при рождении менее 2500 г).

Факторы, обладающие независимой ассоциацией с совокупным неблагоприятным исходом у беременных, представлены в таблице 11. По результатам множественной логистической регрессии факторами, независимо ассоциированными с совокупным неблагоприятным исходом, оказались: преждевременные роды в анамнезе, которые увеличивают вероятность почти в 6 раз, и преэклампсия, которая увеличивает вероятность в 3,7 раз.

Достижение целевого АД, наоборот, обладает протективным эффектом (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,05-0,28) и уменьшает вероятность развития совокупного неблагоприятного исхода в 8 раз.

Таблица 11 – Факторы, независимо ассоциированные с совокупным неблагоприятным исходом (множественная логистическая регрессия)

Фактор	ОШ Exp (B)	95% ДИ	P
Преждевременные роды в анамнезе	5,93	1,83-19,2	0,003
Преэклампсия	3,68	1,48-9,16	0,005
Достижение целевого АД (менее 140 мм рт.ст.) к 27-28 неделям беременности	0,12	0,05-0,28	<0,001

С целью моделирования межгенных взаимодействий исследованных полиморфизмов применен метод понижения размерности (MDR), позволивший выбрать комбинации полиморфных локусов, которые имеют наибольшее значение в развитии совокупного неблагоприятного исхода. Статистически значимой оказалась модель, включающая следующие факторы: возраст беременной старше 35 лет (1/0), отягощенную наследственность по АГ (1/0), оценку достижения целевого АД к 27-28 неделям беременности (1/0) и носительство С-аллеля рецептора 1 типа ангиотензина II (1/0), которая позволяет прогнозировать совокупный неблагоприятный исход в 79,5% случаев (чувствительность – 80%, специфичность – 79%, ОШ 15,0; 95% ДИ 5,1-44,0; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Частота артериальной гипертензии у беременных составляет 11,1%. В структуре артериальной гипертензии у беременных на долю хронической артериальной гипертензии приходится 53%, гестационной артериальной гипертензии – 31,5%, преэклампсии – 5%, преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии – 10,5%. При всех формах артериальной гипертензии у беременных выявляется высокая частота избыточной массы тела, абдоминального ожирения и отягощенной наследственности по артериальной гипертензии. Пациентки с хронической артериальной гипертензией, включая

женщин с присоединившейся преэклампсией, дополнительно имеют такие факторы, как возраст старше 35 лет, отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям и табакокурение. Среди поражений органов-мишеней наиболее ранними являются гипертрофия левого желудочка и увеличение толщины комплекса интима-медиа, особенно при преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

2. Беременные с хронической артериальной гипертензией, в том числе с присоединившейся преэклампсией, имеют более высокую частоту D-аллеля и DD-генотипа полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (I/D), C-аллеля полиморфизма гена рецептора типа 1 ангиотензина II (A1166C), T-аллеля и CT-генотипа полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), а также T-аллеля и CT-генотипа полиморфизма гена NO-синтетазы (C786T). У беременных с преэклампсией встречаются более высокая частота M-аллеля и MM-генотипа полиморфизма гена ангиотензиногена (T174M), D-аллеля и ID-генотипа полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (I/D), C-аллеля и AC-генотипа полиморфизма гена рецептора типа 1 ангиотензина II (A1166C). Среди беременных женщин с гестационной артериальной гипертензией распределение изучаемых полиморфизмов генов не имеет отличий в сравнении с группой без артериальной гипертензии. В частоте полиморфизмов генов факторов свертывания и фибринолитической системы различия отсутствуют.

3. При всех формах артериальной гипертензии у женщин в гестационном периоде обнаруживаются более высокие показатели аортального артериального давления и артериальной жесткости во втором триместре беременности с наиболее высокими показателями при преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии. Наибольшей диагностической значимостью для прогнозирования преэклампсии обладают среднесуточное аортальное систолическое артериальное давление выше 115 мм рт.ст. и среднесуточное плечевое систолическое артериальное давление выше 131 мм рт.ст., измеренные в 16-22 недели беременности.

4. Беременные с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии имеют признаки активации коагуляционного гемостаза с первого триместра беременности с увеличением показателей к третьему триместру. Замедление фибринолиза на фоне снижения активности плазминогена во все триместры беременности обнаруживается при хронической артериальной гипертензии, преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии. Наиболее высокий уровень гомоцистеина в первом триместре беременности обнаруживается при хронической артериальной гипертензии, во втором и третьем триместрах беременности – при преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии. Уровень гомоцистеина выше 5,8 мкмоль/л, определяемый в 32-34 недели беременности, является чувствительным маркером развития преэклампсии.

5. Достижение целевого артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. к 27-28 неделям беременности на фоне антигипертензивной терапии снижает риск развития преэклампсии, синдрома задержки роста плода и преждевременных родов.

6. Независимыми факторами прогнозирования синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей являются: возраст беременной старше 35 лет, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, преждевременные роды в анамнезе, отсутствие достижения целевого артериального давления к 27-28 неделям беременности и носительство С-аллеля гена рецептора 1 типа ангиотензина II. Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска, генетических полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы, показателей суточного мониторирования артериального давления и оценка достижения целевого артериального давления к 27-28 неделям гестации позволяет улучшить стратификацию риска по развитию гестационных осложнений и разработать профилактические меры по своевременной профилактике синдрома задержки роста плода, преждевременным родам и рождению маловесных детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного прогнозирования и профилактики синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей беременным с различными формами артериальной гипертензии необходимо проведение комплексного обследования, включающего суточное мониторирование артериального давления в сроки 16-22 недели гестации с расчетом показателей центрального аортального давления и артериальной ригидности, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, динамическую оценку показателей гемостаза и уровня гомоцистеина по триместрам.

2. С целью прогнозирования преэклампсии при проведении суточного мониторирования артериального давления в сроке 16-22 недели беременности необходимо учитывать уровень среднесуточного аортального систолического артериального давления выше 115 мм рт.ст. и среднесуточного плечевого систолического артериального давления выше 131 мм рт.ст.

3. Оценка состояния органов-мишеней должна использоваться для решения вопроса о необходимости антигипертензивной терапии, прогнозирования преэклампсии, а также для оценки общего сердечно-сосудистого риска во время беременности и при последующем наблюдении.

4. Беременным с различными формами артериальной гипертензии необходимо оценивать уровень гомоцистеина в 32-34 недели беременности; показатель выше 5,8 мкмоль/л может служить дополнительным маркером развития преэклампсии еще до развития протеинурии.

5. Целесообразна оценка достижения целевого уровня артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. к 27-28 неделям беременности для прогнозирования и своевременной профилактики синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей.

6. Женщины со всеми формами артериальной гипертензии должны быть повторно обследованы через 12 недель после родов для уточнения формы артериальной гипертензии, стратификации риска сердечно-сосудистых

заболеваний и при необходимости продолжить динамическое наблюдение у терапевта, кардиолога или нефролога.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Проведение дальнейших исследований по изучению распространенности полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы и их ассоциации с различными формами артериальной гипертензии и с преэклампсией в различных популяциях.

2. Продолжение изучения нарушений в системе гемостаза в динамике при различных формах артериальной гипертензии, начиная с предгравидарного этапа, и разработка подходов к назначению антитромботической коррекции, включая применение аспирина и низкомолекулярных гепаринов, в том числе в рамках рандомизированных клинических исследований.

3. Дальнейшее изучение значимости центрального аортального давления для прогнозирования преэклампсии по результатам суточного мониторирования артериального давления в разные сроки беременности.

4. Оценка эффективности антигипертензивной коррекции в достижении различных уровней целевого артериального давления на разных сроках беременности.

5. Проведение дальнейших проспективных исследований по оценке сердечно-сосудистого риска у женщин, перенесших артериальную гипертензию во время беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чулков, В.С. Уровни гомоцистеина у женщин с артериальной гипертензией в различные trimestры беременности / В.С. Чулков, С.П. Сеницын, Н.К. Вереина // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2010. – №4 (11). – С. 86-87.

2. **Чулков, В.С. Взаимосвязь конечных метаболитов оксида азота и полиморфизма T-786C промотора гена NO-синтетазы с осложненным течением беременности у женщин при артериальной гипертензии / В.С.**

Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, Э.Н. Коробейникова // Врач-аспирант. – 2011. – №3.2 (46). – С. 316-320.

3. Чулков, В.С. Клиническая значимость гипергомоцистеинемии у беременных с артериальной гипертензией / В.С. Чулков // Материалы II международной (IX итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск: Издательство «Челябинская государственная медицинская академия», 2011. – С. 285-287.

4. Чулков, В.С. Течение беременности и перинатальные исходы у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина // «Артериальная гипертензия у беременных – от теории к практике»: Материалы межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»: Сб. статей. – Пенза, 2011. – С. 160-162.

5. Чулков В.С. Взаимосвязь маркеров активации внутрисосудистого свертывания у беременных с артериальной гипертензией / В.С. Чулков // «Артериальная гипертензия у беременных – от теории к практике»: Материалы межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»: Сб. статей. – Пенза, 2011. – С. 163-165.

6. Чулков В.С. Динамика уровней гомоцистеина в различные trimestры беременности и их прогностическое значение у женщин с артериальной гипертензией / В.С. Чулков, Н.К. Вереина // Беломорский симпозиум IV: Сб. докладов и тезисов. – Архангельск, 2011. – С. 25.

7. Чулков, В.С. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №4. – С. 379-383.

8. Вереина, Н.К. Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные trimestры беременности / Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Том 10. – № 4(40). – С. 28-33.

9. Чулков, В.С. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма С-677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с хронической артериальной гипертензией у беременных / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 41-44.

10. Вереина Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.С. Чулков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №2. – С. 43-45.

11. Чулков В.С. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и генетического полиморфизма С-677Т метилентетрагидрофолатредуктазы с осложнениями беременности при хронической артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Материалы Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике. – М., 2012. – С. 132.

12. Чулков В.С. Оценка значимости маркеров активации внутрисосудистого свертывания у беременных с хронической артериальной гипертензией / В.С. Чулков // Материалы Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике. – М., 2012. – С. 133.

13. Чулков В.С. Генетические и приобретенные факторы риска, состояние гемостаза при различных формах артериальной гипертензии во время беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Материалы шестой Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – М., 2013. – С. 436-438.

14. Чулков В.С. Факторы риска и акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии во время беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Материалы II Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике. – М., 2013. – С. 124-125.

15. Чулков В.С. Взаимосвязь генетических и приобретенных факторов риска, состояния гемостаза с акушерскими осложнениями при различных формах артериальной гипертензии во время беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // V Беломорский симпозиум: Сб. докладов и тезисов. – Архангельск, 2013. – С. 208-210.

16. Чулков, В.С. Оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 76-78.

17. Долгушина, В.Ф. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией / Долгушина В.Ф., В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 56.

18. Чулков, В.С. Взаимосвязь генетических факторов и состояния гемостаза с осложнениями и исходами беременности при различных формах артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2013. – С. 38-39.

19. Долгушина, В.Ф. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. – С. 33-39.

20. Чулков, В.С. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности / В.С. Чулков, Н.К.

Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина // Вестник РАМН. – 2013. – №11. – С. 22–25.

21. Чулков, В.С. Прогнозирование осложнений и неблагоприятных исходов беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии / В.С. Чулков // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии».* – Казань, 2014. – С. 510.

22. Чулков, В.С. Прогнозирование осложнений и неблагоприятных исходов беременности у женщин с артериальной гипертензией / В.С. Чулков // *Материалы II съезда терапевтов Уральского федерального округа.* – Екатеринбург, 2014. – С. 50-51.

23. Чулков, В.С. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 23-27.

24. Долгушина, В.Ф. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. Т. 14. – № 6. – С. 4-8.

25. 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. – № 12. – Том 86. – С. 15-18.

26. Чулков, В.С. Состояние органов-мишеней при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.С. Чулков // *Science Rise.* – 2015. – № 1/3 (6). – С. 12-15.

27. Чулков, В.С. Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления у беременных с различными формами

артериальной гипертензии / В.С. Чулков // *Врач-аспирант.* – 2015. – 3 (70). – С. 98-103.

28. Чулков, В.С. Оценка состояния гемостаза у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В.С. Чулков // *Уральский медицинский журнал.* – 2015. – № 3. – С. 86-91.

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

30. Чулков В.С. Динамика изменений уровня гомоцистеина крови и его прогностическая значимость при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.С. Чулков // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-19401> (дата обращения: 29.05.2015).

31. Чулков, В.С. Оценка взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска и ДНК-полиморфизмов в генах ренин-ангиотензиновой системы с различными формами артериальной гипертензии у беременных / В.С. Чулков // III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней»: сб. тезисов. – Спб., 2015. – С. 193-194.

32. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с различными формами артериальной гипертензии: Методические рекомендации / В.С. Чулков, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина. – Челябинск, 2015. – 28 с.

33. Чулков, В.С. Тактика ведения беременных с артериальной гипертензией: учебное пособие / В.С. Чулков, С.П. Сеницын, В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина. – Челябинск, 2015. – 36 с.

34. Чулков, В.С. Факторы сердечно-сосудистого риска, особенности течения и исходов беременности у женщин с преэклампсией и без преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии / В.С. Чулков // *Молодой ученый.* – 2015. – №16. – С. 97-100.

35. Chulkov, V.S. Cardiovascular risk factors, renin-angiotensin system gene polymorphisms, pregnancy course and outcomes in women with different forms of

hypertension / V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitsin, V.F. Dolgushina // Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2015. – Vol. 5. – P. 210-211. – Abstracts from the European Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, 24-26 September 2015, Budapest, Hungary.

36. Chulkov, V.S. Association of cardiovascular risk factors, renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with pregnancy outcomes in women with hypertension / V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitsin, V.F. Dolgushina // Abstracts of the ECIM 2015 14th European Congress of Internal Medicine «Internal Medicine without borders». – Moscow, Russia, 2015. – P. 17-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
ГАГ	Гестационная артериальная гипертензия
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ЛЖ	Левый желудочек
ОШ	Отношение шансов
ПЭ	Преэклампсия
РФМК	Растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	Систолическое артериальное давление
СЗРП	Синдром задержки роста плода
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
ТИМ	Толщина интима-медиа
ХАГ	Хроническая артериальная гипертензия
АСЕ	Ангиотензинпревращающий фермент
АГТ	Ангиотензиноген
АТ ₁ R	Рецептор 1 типа ангиотензина II
МТНFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза
NOS	NO-синтетаза
РАI	Ингибитор активатора плазминогена

ЧУЛКОВ

Василий Сергеевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У БЕРЕМЕННЫХ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.02 ГБОУ ВПО УГМУ
Минздрава России от 16 февраля 2016 г.

Подписано в печать 20.02.2016 г. Формат 60x84 1/16. Ризография. Усл. печ. л. 2,0. Тираж 150 экз.
Заказ № 991. Отпечатано в ООО «Типография ВК». 454091, Челябинск, ул. Красная, 42.