

ПАНАЩАТЕНКО Анна Сергеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ
ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ
У БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.4 Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

доктор биологических наук

Кудряшова Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

ФГБУ «Научный центр акушерства,

гинекологии и перинатологии

имени академика В. И. Кулакова»

Минздрава России

заместитель директора по научной работе

Кан Наталья Енқыновна

доктор медицинских наук, профессор,

ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

кафедра акушерства и гинекологии

педиатрического факультета, профессор

Шалина Раиса Ивановна

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность научного исследования

Актуальность проблемы гипертензивных расстройств обусловлена их высокой распространенностью у беременных и тяжестью последствий для матери и плода (Ходжаева З. С. и др., 2021; Савельева Г. М. и др., 2021; Шалина Р. И. и др., 2020, Филиппов О. С. и др., 2019; Сухих Г. Т. и др., 2018).

В России гипертензивные расстройства диагностируются у 5–30 % беременных, и сохраняется тенденция к увеличению этого показателя (Ших Е. В. и др., 2020; Сухих Г. Т. и др., 2018; Пустотина О. А., 2017). В основном рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) происходит за счет ее хронических форм, на фоне ожирения, сахарного диабета и повышения возраста беременных (Долгушина В. Ф. и др., 2021; Ших Е. В. и др., 2020; Шалина Р. И. и др., 2020; Hutcheon J. A. et al., 2018). Гипертензивные расстройства увеличивают риск развития плацентарной недостаточности, задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, массивных коагулопатических кровотечений, недоношенности плода, перинатальной патологии, необходимости интенсивной терапии новорожденных (Кан Н. Е. и др., 2018; World Health Organization, 2018), является ведущей причиной материнской и младенческой смертности (Филиппов О. С. и др., 2019; Кан Н. Е. и др., 2019, Хлестова Г. В., 2017).

В настоящее время патогенетической основой АГ считаются генерализованные нарушения регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальная дисфункция, гиповолемия, расстройства центральной и периферической гемодинамики, иммунологические нарушения (Панова И. А. и др., 2020; Цхай В. Б. и др., 2017; Масленникова О. М., 2013; Phipps E. A., 2021). Диагностические критерии преэклампсии (ПЭ) по-прежнему основаны на неспецифических клинических и лабораторных признаках.

Степень разработанности темы

Внедрение в практику суточного мониторинга артериального давления (СМАД) позволяет избежать ненужного лечения в случае АГ «белого халата», более точно прогнозировать исход беременности (Муминова К. Т., 2019; Мамасаидов Ж. А., 2018; Ashworth D. C. et al., 2020). Однако опыт использования СМАД показал, что результаты исследования у беременных в ряде случаев малоинформативны и противоречивы (Dadlani A. et al., 2019; Bello N. A. et al., 2018). Поэтому в настоящее время актуальной является разработка диагностических и дифференциально-диагностических критериев разных видов АГ, ее степени тяжести по данным СМАД.

Одним из проявлений поражения органов-мишеней является гипертензивное ремоделирование сосудов под влиянием повышенного артериального давления (АД). Оценка жесткости сосудистой стенки возможна при помощи определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного типа (СРПВм) (Панова И. А. и др., 2018;

Kirollos S. et al., 2019). Ученые пришли к выводу, что СРПВ значительно повышается у беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми женщинами и пациентками с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) (Рокотянская Е. А., 2019; Kim S. et al., 2020; Namugowa A. et al., 2017). Анализ пульсовой волны отечественными и иностранными авторами предложен в качестве скринингового метода для определения риска развития ПЭ у беременных (Панова И. А. и др., 2020; Рокотянская Е. А. и др., 2018, Liu Y. et al., 2018; Namugowa A. et al., 2017). Изменения эластических свойств сосудов во время беременности в зависимости от степени тяжести, дебюта ПЭ изучены недостаточно. Работы по взаимосвязи параметров суточного профиля АД и эластических свойств сосудов у женщин с различными его уровнями в период беременности отсутствуют.

Одной из ведущих теорий развития гипертензивных нарушений является иммунологическая (Norlander A. E. et al., 2018; Harrison D. G. et al., 2018). В экспериментальных условиях было установлено, что клетки иммунной системы участвуют в развитии и поддержании гипертонии, а также в поражении органов-мишеней (Гаврилюк Е. В., 2020; Mikolajczyk T. P. et al., 2019; Chan C. T. et al., 2015). Вклад клеток врожденного иммунитета (макрофагов, естественных киллеров) и одной из популяций адаптивного иммунитета (Т-лимфоцитов) в патогенетические механизмы АГ у беременных изучен достаточно широко (Aneman I. et al., 2020; Jingzhu L. et al., 2018; Ribeiro V. R. et al., 2017). Развитие ПЭ у беременных сопровождается увеличением содержания и активации периферических и децидуальных В-лимфоцитов (Панова И. А. и др., 2008; Magatti M. et al., 2021). Эти изменения сопровождаются ростом популяций В1-лимфоцитов, начиная с первого триместра беременности (Панова И. А. и др., 2008; Lima J. et al., 2019). Роль В-клеток в патогенезе ПЭ связывают с увеличением содержания предшественников плазматических клеток, с продукцией аутоантител и антител к рецептору 1-го типа Ang II (AT₁R) (Tomimatsu T. et al., 2019; Chan C. T. et al., 2015). Аналогичные исследования у беременных с ХАГ не проводились.

Эти данные определяют актуальность дальнейшего изучения процессов дифференцировки и функциональной активности В-клеток, а также анализа взаимосвязи клинических проявлений ПЭ, состояния В-клеточного иммунитета и эластических свойств сосудов при гипертензивных расстройствах у беременных. Также остаются не до конца раскрытыми аспекты прогнозирования эффективности терапии ПЭ.

Цель научного исследования – установить особенности процессов дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами, на основании чего уточнить патогенетические механизмы данной патологии и разработать критерии эффективности терапии.

Задачи научного исследования

1. Выполнить сравнительный анализ данных анамнеза, течения беременности и исходов родов для матери и плода у женщин с различными видами гипертензивных расстройств, выявить факторы риска развития осложнений беременности и перинатальных исходов.
2. Дать оценку суточного профиля артериального давления, изменений эластических свойств сосудов у беременных с различными видами гипертензивных расстройств.
3. Выявить особенности дифференцировки В-лимфоцитов, регуляторных В-клеток, В-клеток памяти и плазмоцитов, сывороточного содержания иммуноглобулинов и интерлейкинов – IL-2, IL-5, IL-9, IL-13, IL-15 у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.
4. Выявить особенности суточного профиля артериального давления, изменений эластических свойств сосудов и дифференцировки В-лимфоцитов у беременных в зависимости от срока начала преэклампсии, степени ее тяжести и эффекта от лечения.
5. Определить зависимость между степенью выраженности клинических проявлений преэклампсии и параметрами дифференцировки В-лимфоцитов и состоянием эластических свойств сосудов у женщин с гипертензивными расстройствами.
6. Разработать новые диагностические и дифференциально-диагностические критерии гипертензивных нарушений, критерии эффективности терапии данных осложнений беременности.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что гипертензивные расстройства различного генеза у беременных ассоциируются с увеличением содержания В-клеток памяти, В1-лимфоцитов и плазмоцитов при недостаточном уровне регуляторных В-лимфоцитов, максимально выраженных при тяжелом течении преэклампсии.

Установлено, что все формы гипертензивных расстройств у беременных ассоциируются со сниженным сывороточным уровнем интерлейкинов IL-2 и IL-15, а у беременных с преэклампсией – с повышенным содержанием IL-9 и IL-13.

Впервые выявлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами уровни В-клеток, В1, Breg, В-клеток памяти и плазмоцитов коррелируют с показателями артериального давления и скоростью распространения пульсовой волны в зависимости от формы артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что относительное содержание в периферической крови беременных плазмоцитов является критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены представления о механизмах участия В-лимфоцитов в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных.

Для акушерско-гинекологической практики предложен новый способ прогнозирования эффекта от лечения ПЭ средней тяжести, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией, основанный на определении относительного содержания CD19+CD20-CD38+ плазмоцитов (пат. 2752715 от 30.08.2021). Предложены новые дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические критерии тяжести и дебюта преэклампсии.

Методология и методы исследования

Исследования проводились на базе ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина). Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Сотникова). Функциональные обследования проводились на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отделением – О. В. Тихомирова).

Основную группу составили 223 женщины с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от вида АГ были разделены на три группы: 1-я – 83 беременных с существовавшей ранее АГ (шифр МКБ-Х О10.0); 2-я – 44 женщины с ХАГ и присоединившейся ПЭ (шифр МКБ-Х О11), 3-я – 96 женщин с ПЭ (МКБ-Х О14), из них 51 – с ПЭ средней тяжести (О14.0) и 45 – с тяжелой ПЭ (ТПЭ) (О14.1).

В зависимости от срока манифестации ПЭ группа была разделена на две подгруппы: 47 пациенток с ПЭ, манифестировавшей до 34-х недель (ранняя ПЭ), и 49 женщин с ПЭ, проявившейся после 34-х недель (поздняя ПЭ). В контрольную группу вошли 72 беременные без признаков гипертензивных расстройств на момент обследования.

Все женщины дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалом для исследований служила периферическая венозная кровь, взятая при поступлении в стационар до начала медикаментозного лечения.

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

Функциональные методы

1. Оценка состояния эластических свойств сосудов проводилась на сфигмографической приставке аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Иваново) по общепринятой методике.

2. СМАД проводился с помощью аппарата VPLab предприятия «Петр Телегин».

Лабораторные методы:

- определение популяций В-лимфоцитов – методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCantoII («Becton Dickinson», США);
- содержание сывороточных протеинов – с использованием xMAP-технологии на приборе Luminex 200 («Bio-Rad», США);
- сывороточное содержание иммуноглобулинов – методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Multiscan FC («Termo Fisher Scientific», КНР);
- сывороточное содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – на фотоэлектрическом колориметре КФК-2 по стандартной методике.

Математический анализ осуществлялся в пакете прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 13.0.», «MedCalc 7.4.4.1» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. Расчет отношения шансов (ОШ) проводился с помощью системы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) при уровне значимости 95%. Для оценки прогностической и диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve), а также по уровням чувствительности и специфичности. Для выявления корреляционной связи между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных. Сила корреляционной связи определялась по шкале Чеддока.

Положения, выносимые на защиту

При всех формах гипертензивных расстройств различного генеза у беременных имеет место изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющееся увеличением уровня В1-клеток и терминально-дифференцированных форм В-лимфоцитов на фоне снижения содержания Breg и сывороточного уровня цитокинов, регулирующих пролиферацию клеток.

Особенностями тяжелой преэклампсии является максимальное нарушение контролирующей функции Breg и усиление гуморальных реакций.

У беременных с гипертензивными расстройствами изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов ассоциируются с усилением жесткости сосудистой стенки и повышением уровня артериального давления.

Относительное содержание плазмоцитов является критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов

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

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор осуществлял отбор пациенток в группы, их клиническое обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода, состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного согласия для каждой пациентки. Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации. Представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2019» (Иваново, 2019); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019); V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2019); XIII Всероссийской с международным участием научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь – практическому здравоохранению» (Иваново, 2019); научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2020», посвященной памяти доктора биологических наук Ю. С. Анциферовой (Иваново, 2020); VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2020); научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший научный доклад (Иваново, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021), IX Всероссийской конференции «Иммунология репродукции» (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 299 источников, в том числе 126 отечественных и 173 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных колебался от 18 до 47 лет. Беременные с гипертензивными расстройствами достоверно реже находились в возрасте моложе 20 лет по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). Среди пациенток с ХАГ (30 (36,5 %)), в том числе с ХАГ и присоединившейся ПЭ (15 (33,3 %)), достоверно чаще встречались беременные в возрасте 36 лет и старше по сравнению с контролем (8 (11,2 %) ($p = 0,000$ и $p = 0,008$ соответственно)). Эти данные согласуются с мнением других ученых, отметивших, что у женщин в возрасте 35 лет и старше в 4,5 раза повышается вероятность развития гипертензивных расстройств по сравнению с возрастной группой 25–29 лет (Панова И. А. и др., 2018; Поликарпов А. В. и др., 2018; Fikadu K. et al., 2020; Tessema G. A. et al., 2015).

Курящие достоверно чаще встречались среди беременных с ХАГ (23 (27,7 %) ($p = 0,008$)) и с ПЭ (24 (25,0%) ($p = 0,019$)) относительно контроля (7 (9,8 %)), что в 3 раза повышало риск развития ПЭ (ОШ = 3; ДИ (1,25–8,03), $p = 0,019$). В литературе имеются данные о том, что табакокурение может лежать в основе развития ПЭ у женщин до беременности. Вероятно, воздействие табака приводит к эндотелиальной дисфункции посредством снижения экспрессии мРНК и белка активной синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках (Fikadu K. et al., 2020; Zhong-Cheng Luo et al., 2014).

У обследованных с гипертензивными расстройствами, по нашим данным, чаще встречалась экстрагенитальная патология (ПЭ – 81 (84,4 %), ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ – в 100% случаев) по сравнению с контролем (48 (66,6 %)). По данным литературы, экстрагенитальная патология ухудшает течение беременности, способствуя развитию ПЭ (Брагина Т. В. и др., 2021; Белокрицкая Т. Е. и др., 2018; Kersten I. et al., 2014).

Среди заболеваний мочевыделительной системы у обследуемых с ХАГ и ПЭ достоверно чаще встречалась мочекаменная болезнь (9 (20,0 %)) по сравнению с обследуемыми с ХАГ (2 (2,4 %); $p = 0,002$), что в 9,9 раза увеличивало риск присоединения ПЭ (ОШ = 9,9; ДИ 2,23–70,4). Среди заболеваний

дыхательной системы у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (16 (35,5 %)) достоверно чаще наблюдался хронический бронхит по сравнению с контрольной группой (12 (16,9%); $p=0,04$) и с группой с ХАГ (15 (18,0 %)), что в 2,4 раза увеличивало риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ (ОШ = 2,4; ДИ 1,076–5,77; $p = 0,049$).

У беременных с ХАГ (51 (62,1 %)), в том числе при присоединении ПЭ (18(40,0%)), при постановке на учет достоверно чаще имело место ожирение по сравнению с контролем (5 (6,9%)) ($p1 = 0,00$ в обоих случаях). Ожирение чаще диагностировалось у пациенток с поздней ПЭ (45,12 %), чем у беременных с ранней ПЭ (23,03 %; $p = 0,04$). Ожирение – состояние хронического воспаления, которое может вызывать эндотелиальную дисфункцию на основании иммуноопосредованных механизмов, приводящих к выработке медиаторов воспаления, усилению воспалительной реакции у матери и к развитию ПЭ (Bodnar L. M. et al., 2021; Fikadu K. et al., 2020; Spradley F. T. et al., 2020; Hutcheon J. A. et al., 2018).

По данным семейного анамнеза, наследственную предрасположенность к гипертонической болезни (ГБ) чаще имели женщины с ХАГ (53,6 %) и с ХАГ и ПЭ (57,7 %) по сравнению с контролем (15,7 %) ($p < 0,05$ во всех случаях). В литературе описано, что женщины, в анамнезе родственников которых была ХАГ, имели повышенный риск развития ПЭ более чем в два раза (ОШ = 2,1; ДИ 1,06–4,21) (Сизова О. В. и др., 2018, Панова И. А. и др., 2016; Kahsay H. B. et al., 2018, Wang L. et al., 2017).

При изучении паритета установлено, что женщины с ПЭ (47 (48,9%)) чаще, чем с ХАГ (19 (22,8%)) ($p = 0,00$) и с ХАГ и ПЭ (10 (22,2 %)) были первобеременными ($p = 0,003$). По данным литературы, риск развития ПЭ у первородящих увеличивается в 3 раза (Ayala-Ramírez P. et al., 2020; Poon L. C. et al., 2019).

Анализ течения беременности показал, что плацентарная недостаточность в третьем триместре беременности достоверно чаще имела место у обследуемых с гипертензивными расстройствами: с ХАГ в 19,6% случаев, с ПЭ на фоне ХАГ – в 48,8 %, с ПЭ – в 52,0 % по сравнению с группой контроля 4,1 % ($p = 0,00$ во всех случаях). ЗРП достоверно чаще развилась в группах с ПЭ (43,3 %) и с ХАГ на фоне ПЭ (30,2 %) по сравнению с контролем (5,1 %) и с группой с ХАГ (10,0 %) ($p < 0,01$ во всех случаях). Развитие ПЭ в 13,9 раза (ОШ = 13,9; ДИ 3,62–990,98) увеличивало риск развития ЗРП, а присоединение ПЭ к ХАГ – в 3,8 раза (ОШ = 3,8; ДИ 1,3–12,0) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Доказано, что ПН и ЗРП при ПЭ – результат нарушения процессов дифференцировки и инвазии ворсин хориона, приводящих к гипоперфузии плодово-плацентарного комплекса (Possomato-Vieira J. S. et al., 2016).

Средний срок родоразрешения в группах пациенток с гипертензивными расстройствами составил: в группе ХАГ – 38 (37,2–39,1) недель, ХАГ с присоединившейся ПЭ – 35,1 (32,1–37) недель, ПЭ – 35 (33,0–36,4) недель и был достоверно ниже, чем в контрольной группе – 39,2 (39–40) недель ($p=0,00$ во всех случаях). Преждевременными родами беременность завершилась у 65,9 % женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ и у 69,7 % женщин с ПЭ, что

достоверно чаще, чем в группах контроля (2,7 %) и с ХАГ (12,0 %) ($p = 0,00$ во всех случаях). Развитие ПЭ у беременных увеличивало риск преждевременных родов в 78,4 раза (ОШ=78,4; ДИ 21,02–505,0), а присоединение ПЭ к ХАГ – в 13,7 раза (ОШ=13,7; ДИ 5,637–35,5) ($p=0,000$ в обоих случаях).

Путем кесарева сечения чаще родоразрешались пациентки с ПЭ. В группе женщин с ПЭ частота кесарева сечения составила 85,1 % (ОШ = 6,94; ДИ 3,33–15,02), с ХАГ и присоединившейся ПЭ – 88,6 % (ОШ = 9,42; ДИ 3,45–29,95) ($p < 0,05$ в обоих случаях), что было достоверно выше, чем в группе контроля – 44,7 % ($p = 0,00$ во всех случаях).

Было установлено, что наличие ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, повышало риск рождения детей с перинатальной патологией в 4,7 раза (ОШ = 4,7; ДИ 2,46–9,21) и в 3 раза (ОШ = 3,0; ДИ 1,38–6,72) соответственно. Умеренная асфиксия при рождении имела место у 18,5 % новорожденных от женщин с ПЭ (ОШ = 12,7; ДИ 2,02–288,1) и у 19,2 % – с ПЭ на фоне ХАГ (ОШ = 10,3; ДИ 1,3–252,8); ЗРП – у 47,1 % пациенток с ПЭ (ОШ = 30,36; ДИ 7,74–201,3) и у 34,6 % с ХАГ и присоединившейся ПЭ (ОШ = 6,36; ДИ 2,59–16,77). Также было отмечено, что при присоединении ПЭ к ХАГ в 6,6 раза повышался риск рождения детей с врожденной пневмонией (ОШ = 6,6; ДИ 2,3–21,6).

Ведущим критерием диагностики гипертензивных нарушений является уровень АД. АД – это динамический физиологический параметр. Суточные колебания АД представляют собой сумму ответов на внешние прессорные стимулы, спонтанные и регуляторные колебания (Панова И. А. и др., 2020; Бартош И. С. и др., 2017, Шалина Р. И. и др., 2009).

Анализ данных СМАД показал, что у женщин с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ значения среднего и максимального систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, а также показатели нагрузки повышенным давлением (индекс времени (ИВ, %), индекс площади (мм рт. ст.*ч) САД и ДАД в дневное и ночное время) были достоверно выше относительно группы с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы (Чулков В. С. и др., 2014; Гуменюк Е. Г. и др., 2018).

В группе женщин с ТПЭ значения САД, пульсового АД (ПАД) и САД_{max}, независимо от временного интервала (за сутки, день, ночь), ИВ САД, ИП САД, а также среднее ПАД были достоверно выше относительно пациенток с ПЭ средней тяжести ($p < 0,05$ во всех случаях).

Анализ параметров СМАД женщин с ранней и поздней ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, показал достоверную разницу в степени ночного снижения САД: она была выше в группе пациенток с поздней ПЭ (3 (-0,75–8,0) %) по сравнению с пациентками с ранней ПЭ (1 (-5–4) %); ($p = 0,014$).

Проведенный ROC-анализ позволил установить пограничное значение степени ночного снижения САД для дифференциальной диагностики ранней и поздней ПЭ. Степень ночного снижения САД более 1,1% соответствует диагностическому критерию поздней ПЭ, равное и менее 1,1% – ранней ПЭ (чувствительность – 71,8%, специфичность – 84,2%, АUC – 0,791).

Риск развития неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе при ПЭ, обусловлен более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром. Необходимость оценки уровня АД в ранние утренние часы обусловлена тем, что в этот период происходит наибольшее число инфарктов миокарда, мозговых инсультов, нарушений ритма, приводящих к внезапной смерти (Андреева Г. Ф. и др., 2018).

По нашим данным, у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ утренний подъем по Карио был достоверно выше по сравнению с обследуемыми с ХАГ ($p = 0,017$). ROC-анализ показал, что параметр «утренний подъем по Карио» можно использовать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ (AUC – 0,774, чувствительность – 80,0%, специфичность – 62,3%). При данном показателе более 18 мм рт. ст. диагностируют ХАГ с присоединившейся ПЭ.

АГ – главный фактор развития структурно-функциональных нарушений сосудистого русла. Структурные изменения стенок сосудов под влиянием АГ сопровождаются увеличением их жесткости и сужением просвета (Рокотянская Е. А. и др., 2018, Масленникова О. М., 2008).

Анализ данных обследования эластических свойств сосудов показал, что у всех беременных с гипертензивными расстройствами значения СРПВм и СРПВэ, модуль упругости артерий мышечного (Ем) и эластического типов (Еэ) были достоверно выше относительно контроля. У женщин с ХАГ и ПЭ СРПВэ и Еэ были достоверно выше: 7,51 (7,32–7,77) м/с и 8,04 (7,24–8,2) *1000·дин/см² по сравнению с пациентками с ПЭ: 7,03 (6,72–7,48) м/с и 6,5 (5,94–7,54)*1000·дин/см² ($p < 0,05$ во всех случаях). В литературе также описано снижение эластичности артериальной стенки, наиболее выраженное при сочетании ПЭ с ХАГ (Рокотянская Е. А. и др., 2018; Новичкова Е. А., 2008).

У женщин с ТПЭ показатель СРПВм (8,02 (7,89–8,17) м/с) был достоверно выше, чем у пациенток с ПЭ средней тяжести (7,78 (7,69–7,92) м/с) ($p = 0,004$). Ем также был статистически значимо выше у беременных с ТПЭ (5,62 (5,39–5,79) дин/см²) по сравнению с таковым при ПЭ средней тяжести (5,39 (5,22–5,56) дин/см²), $p = 0,042$). Ряд авторов предполагает, что повышение СРПВм является показателем эндотелиальной дисфункции, которая прогрессирует в зависимости от тяжести ПЭ (Рокотянская Е. А. и др., 2018; Liu Y. et al., 2018; Christensen M. et al., 2015).

По данным ROC-анализа, дополнительным дифференциально-диагностическим критерием тяжести ПЭ являлась СРПВм. При СРПВм более 7,9 м/с диагностируют тяжёлую ПЭ; при менее или равном 7,9 м/с – ПЭ средней тяжести (чувствительность – 70,6 %; специфичность – 64,9 %; AUC – 0,726).

СРПВм и Ем при ранней ПЭ (7,92 (7,85–8,1) м/с и 5,56 (5,48–5,84) 1000·дин/см²) были достоверно выше, чем при поздней ПЭ (7,88 (7,66–7,99) м/с и 5,39 (5,22–5,58) 1000·дин/см²) ($p = 0,031$ и $p = 0,013$ соответственно).

По данным ROC-анализа в качестве дополнительных диагностических критериев ранней ПЭ наибольшая информативность была выявлена для показа-

телей СРПВм и Ем. При СРПВм более 7,9 м/с и Ем более 5,55 дин/см⁵ диагностировали раннюю ПЭ; при СРПВм менее или равно 7,9 м/с и Ем менее или равно 5,5 дин/см⁵ – позднюю ПЭ (для СРПВм чувствительность составила – 81,8 %, специфичность – 54,1 % AUC – 0,725, для Ем чувствительность – 66,7 %, специфичность – 66,6 %, AUC – 0,749). Существует мнение, что ПЭ с ранним началом связана с повышенной жесткостью артерий и сужением сосудов, которое возникает до развития клинических проявлений (Kirolos S. et al., 2019; Franz M. B. et al., 2013).

В последнее время все больше данных свидетельствует о важной роли иммунных процессов в патогенезе гипертензивных расстройств (Magatti M. et al., 2021; Harrison D. G. et al., 2018;). Популяция В-лимфоцитов является непосредственным участником аутоиммунных и воспалительных реакций, развивающихся у беременных с гипертензивными расстройствами (Khare D. et al., 2018, LaMarca V. et al., 2011).

Результаты исследования относительного содержания популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови показали, что в группах с гипертензивными расстройствами достоверно увеличился уровень периферических В1-клеток (CD20+CD5+) и плазмоцитов по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 1).

Таблица 1 – Относительное содержание популяций В-лимфоцитов у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности

Группы обследованных	В популяции CD20+ клеток, %	
	CD20+CD5+	CD20+CD5-
Контроль, n = 53	10,6 (8,8–13,1)	89,4 (86,8–91,2)
ХАГ, n = 39	16,1 (10,2–21,9) p1 = 0,001	83,9 (77,7–89,8), p1 = 0,001
ПЭ на фоне ХАГ, n = 35	21,1 (14,8–22,9) p1 = 0,000	78,9(77,0–85,2), p1 = 0,000
ПЭ, n = 53	15,7 (11,3–22,6), p1 = 0,000	84,3 (77,4–88,6), p1 = 0,000
ПЭ средней тяжести, n = 30	21,0 (13,7–26,0) p1 = 0,000	79,0 (74,0–86,3) p1 = 0,000
ТПЭ, n = 23	14,0 (9,4– 18,0) p1 = 0,049 p2 = 0,014	86,3 (82,0– 90,6) p2 = 0,014

Примечание. Ме (Q25%–Q75%): уровень значимости различий p1 – при сравнении с контролем, p2 – при сравнении с ПЭ средней тяжести.

При всех видах гипертензивных расстройств отмечалось повышение относительного содержания В-клеток памяти (CD27+IgD±) в популяции CD19+ В-лимфоцитов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 2). У пациенток с ХАГ и у женщин с ПЭ (за счет группы с ПЭ средней тяжести) выявлено повышение относительного содержания «переключенных»

В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD-) ($p < 0,05$ во всех случаях). Как известно, «переключенные» (Switched) В-клетки памяти развивают высокоспецифичные реакции при повторном контакте с антигеном и способны к быстрому генерированию пула высокоэффекторных плазматических клеток (Hoffman W. B. et al., 2016). Уровень регуляторных В-клеток (Breg) (CD20+IL-10+) был достоверно снижен у пациенток с ХАГ и с ПЭ (за счет показателей женщин с ТПЭ) по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). При ТПЭ выявлено статистически значимое снижение содержания Breg по сравнению с таковым при ПЭ средней тяжести ($p = 0,034$). Так как действие Breg направлено на подавление чрезмерной воспалительной реакции (Fettke F. et al., 2014), возможно, их недостаток определяет более тяжелое течение заболевания с развитием аутоиммунных реакций.

Таблица 2 – Относительное содержание плазмоцитов, В-клеток памяти и регуляторных В-клеток у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности

Группы обследованных	В популяции CD20+ клеток, %			
	CD19+CD20- CD38+	CD19+CD27+ IgD±	CD19+ CD27+IgD-	CD20+IL- 10+
Контроль, n = 53	1,2 (0,4–2,8)	25,8 (20,2–32,2)	12,6 (7,0–18,0)	21,55(17,45–24,62)
ХАГ, n = 39	2,4 (1,0–5,9) p1 = 0,013	41,5 (26,8-46,2) p1 = 0,001	17,5 (16,1–31,6) p1 = 0,009	14,3(9,8–18,1) p1 = 0,001
ПЭ на фоне ХАГ, n = 35	2,7 (1,7–7,6) p1 = 0,004	37,95 (18,75–45,97) p1 = 0,037	22,0 (15,6–27,9) p1=0,014	18,7 (12,85–21)
ПЭ, n = 53	4,2 (1,9–8,4) p1 = 0,000	35,5 (25,4–40,4) p1 = 0,005	18,9 (14,7–22,3) p1 = 0,018	17,7 (12,4–22,2), p1 = 0,041
ПЭ средней тяжести, n = 30	4,2 (1,9–8,4)	35,5 (24,7–39,0)	19,0 (18,7–22,3) p1 = 0,009	18,8 (17,1–23,0)
ТПЭ, n = 23	3,1 (1,4–7,2)	35,6 (27,6–46,1)	14,2 (9,5–19,7)	11,0 (8,3–19,4) p1 = 0,006 p2 = 0,034

Примечание. Ме (Q25%–Q75%): уровень значимости различий p1 – при сравнении с контролем, p2 – при сравнении с ПЭ средней тяжести.

Тактика ведения беременных зависит от степени тяжести ПЭ: при развитии ТПЭ необходимо решить вопрос о родоразрешении после стабилизации состояния с возможностью проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (Сухих Г. Т. и др., 2018, Адамян Л. В. и др., 2016). При ПЭ средней тяжести можно пролонгировать беременность при тщательном мониторинге состояния матери и плода и проведении антигипертензивной терапии. Важным

является принятие решения относительно тактики ведения таких пациенток, при выжидательной тактике состояние матери может ухудшиться. Это подчеркивает необходимость балансировки рисков между материнским и перинатальным исходами (Шахбазова Н. А., 2018; Хлестова Г. В. и др., 2017). Анализ содержания популяций В-клеток у женщин с ПЭ средней тяжести в зависимости от эффективности проводимой терапии показал достоверные различия только в относительном содержании В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD20+, и плазмоцитов ($p < 0,05$ в обоих случаях). При отсутствии ответа на лечение ПЭ уровень CD20+ был достоверно выше (4,9% (3,4–7,1)), чем при эффективном лечении (4,3% (2,65–6,73)) ($p = 0,029$). При этом у женщин с положительным эффектом от лечения ПЭ содержание плазмоцитов (8,3% (4,675–15,75)) было достоверно выше, чем при отсутствии ответа на лечение и нарастании тяжести ПЭ (1,65% (0,8–2,575)); $p = 0,002$).

Наибольшую информативность в прогнозировании эффективности терапии по данным ROC-анализа показал уровень плазмоцитов. Содержание плазмоцитов больше 2,8 % позволяет прогнозировать эффект от лечения ПЭ средней тяжести: при значениях меньше или равно 2,8 % эффект от лечения отсутствует. Мы предположили, что отмеченное нами снижение уровня плазмоцитов у обследуемых с отсутствием ответа на лечение ПЭ средней тяжести может быть связано с их миграцией в органы-мишени (сосуды, мозг, почки, печень, плаценту), что приводит к развитию в них иммунопатологического процесса, способствующего утяжелению ПЭ (рис. 1). На основании полученных результатов был разработан «Способ прогнозирования эффективности терапии преэклампсии средней тяжести» (пат. 2752715 от 30.07.2021).

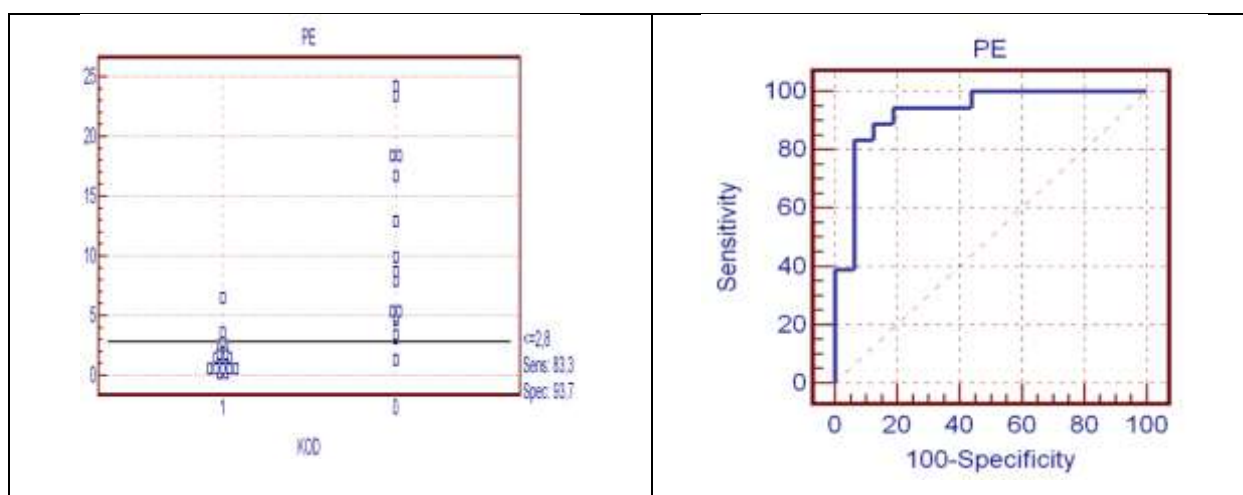


Рисунок 1 – ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания CD19+CD20-CD38+-клеток в венозной крови женщин с положительным эффектом от лечения преэклампсии средней тяжести (0) и отсутствием эффекта от лечения (1). Чувствительность – 83,3 %, специфичность – 93,7 %, AUC – 0,931.

Анализ особенностей дифференцировки периферических В-лимфоцитов у женщин с ранним и поздним началом ПЭ показал более высокое содержание В1-клеток у пациенток с поздним дебютом ПЭ ($p = 0,019$). Достоверные различия в относительном содержании CD19+, CD20+, CD20+IL-10+, CD19+CD20-

CD38+, CD19+CD27+IgD+ и CD19+CD27+IgD-клеток в группах с ранней и поздней ПЭ отсутствовали ($p > 0,05$ во всех случаях).

Функциональную активность В-клеток оценивали по уровню в сыворотке периферической крови обследуемых IgA, IgM, IgG и ЦИК (табл. 3).

Таблица 3 – Сывороточное содержание IgG, IgA, IgM и циркулирующих иммунных комплексов у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности

Группы обследованных	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л	ЦИК, %
Контроль, n = 53	13,98 (10,1–16,7)	2,24 (1,93–3,08)	2,5 (1,71–2,78)	2,5 (1–4,5)
ХАГ, n = 39	15,61 (13,25–17,63)	2,36 (1,84–2,95)	1,87 (1,15–2,6) p1 = 0,006	1 (0–3)
ПЭ на фоне ХАГ, n = 35	12,5 (8,77–14,94) p2 = 0,001	2,59 (1,85–3,045)	1,83 (1,22–2,56) p1 = 0,011	2 (1–3,5)
ПЭ, n = 53	10,12 (7,52–12,89) p1 = 0,001 p2 = 0,000	2,27 (1,9–2,82)	1,64 (1,16–2,46) p1 = 0,000	2 (0–3)
ПЭ средней тяжести, n = 30	9,99 (7,60–12,34) p1 = 0,002	2,11 (1,84–2,51)	1,70 (1,03–2,43) p1 = 0,002	1 (0–2) p1 = 0,011
ТПЭ, n = 23	11,51 (7,60–14,47) p1 = 0,049	2,53(2,00– 3,14) p3=0,039	1,49 (1,24–2,57) p1 = 0,145	2,5 (1–4,5) p3 = 0,018

Примечание. Ме (Q25%–Q75%): уровень значимости различий p1 – при сравнении с контролем, p2 – при сравнении с ПЭ средней тяжести, p3 – при сравнении с ПЭ средней тяжести.

У всех беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению с контролем было снижено сывороточное содержание IgM ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ПЭ в периферической крови по сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное снижение уровня IgG ($p = 0,002$). При этом при ХАГ сывороточное содержание IgG было достоверно более высоким по сравнению с таковым при ПЭ, а также с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p < 0,05$ в обоих случаях). Сывороточный уровень IgA у женщин с ТПЭ был выше, чем с ПЭ средней тяжести ($p = 0,039$). Содержание ЦИК в периферической крови было достоверно ниже при ПЭ средней тяжести по сравнению с контролем и с ТПЭ ($p = 0,011$ и $p = 0,018$). Эти данные на фоне достоверного повышения содержания плазматических клеток позволяют предположить, что при гипертензивных расстройствах у беременных сывороточный уровень иммуноглобулинов не отражает истинного характера их продукции. Вероятно, продуцируемые антитела и ЦИК при ПЭ фиксируются в тканях различных органов-мишеней, что

может способствовать развитию патологических процессов на локальном уровне, повреждению эндотелия сосудов в виде набухания, пролиферации, разрыхления и отрыва эндотелия от базальной мембраны, ремоделированию почечной ткани и поражению плаценты (Norlander A. E. et al., 2018).

Корреляционный анализ между клиническими проявлениями ПЭ (уровень АД, протеинурии), параметрами, характеризующими эластичность сосудистой стенки, и содержанием различных популяций В-лимфоцитов в венозной крови в группах беременных показал значимую роль В-лимфоцитов в развитии гипертензивных расстройств (табл. 4).

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа клинических проявлений преэклампсии и содержания В-лимфоцитов

Группы обследованных	Показатель	r	P
ХАГ, ПЭ на фоне ХАГ, ПЭ	Уровень СРПВм и CD20+-клеток	0,893	0,000
ПЭ на фоне ХАГ	Среднее АД при поступлении в стационар и уровень CD20+-клеток	0,469	0,005
	Уровень CD27+IgD± В-клеток памяти и СРПВэ	0,811	0,000
ПЭ средней тяжести	САД и уровень CD20+IL-10+клеток	-0,600	0,033
	Содержание CD20+CD5+-клеток и СРПВм	0,882	0,00
ТПЭ	Уровень CD19+CD20-CD38+ клеток и средним АД,	0,560;	0,041
	САД	0,550;	0,023
	и ДАД при поступлении	0,570;	0,033

У пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности была выявлена положительная связь между уровнем CD20+ лимфоцитов и СРПВм. Вероятно, у беременных с гипертензией высокий уровень В-лимфоцитов в периферической крови ассоциируется с развитием воспалительных и аутоиммунных реакций, изменяющих архитектуру сосудов мышечного типа. Инфильтрация иммунными клетками может вызвать ремоделирование стенок сосудов с фрагментацией эластина и заменой его коллагеном, с разрастани-

ем интимы и уменьшением просвета сосуда (Caillon A. et al., 2019), тем самым способствовать повышению сосудистого сопротивления и развитию гипертонии (Rodriguez-Iturbe V. et al., 2017). Наличие прямой корреляционной связи между уровнем В1-клеток и СРПВм свидетельствует о наибольшей значимости аутоиммунных реакций в формировании умеренной ПЭ. Корреляционная связь между уровнем В-клеток памяти и СРПВэ у пациенток с ПЭ на фоне ХАГ позволяет предположить большую длительность патологических реакций В-клеток у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ на уровне сосудов эластического типа. Значения АД коррелировали с содержанием популяций В-лимфоцитов (с общим содержанием В-клеток при ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, с уровнем регуляторных В-клеток при ПЭ средней тяжести, с уровнем плазмоцитов при ТПЭ), что, вероятно, отражает их различный вклад в патогенетические механизмы этих форм гипертензивных расстройств. Таким образом, В-лимфоциты могут играть непосредственную роль в возникновении клинических проявлений у пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Для уточнения механизмов, определяющих изменения характера дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных, было проведено исследование сывороточного содержания ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ИЛ-15. Для всех обследуемых было характерно уменьшение сывороточного уровня ИЛ-2 и ИЛ-15 по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$ во всех случаях). У женщин с ПЭ отмечалось повышение сывороточного содержания ИЛ-5 по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях) и с пациентками с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,003$ и $p = 0,039$ соответственно). Сывороточное содержание ИЛ-9 было выше в общей группе женщин с ПЭ и в группе обследуемых с ТПЭ по сравнению с контролем ($p = 0,004$ и $p_1 = 0,002$ соответственно). У пациенток с ПЭ сывороточное содержание ИЛ-13 было достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Эти данные свидетельствуют о том, что в периферической крови беременных с гипертензивными расстройствами создается особое цитокиновое микроокружение, способствующее изменению дифференцировки и функциональной активности В-лимфоцитов. Основное влияние на эти процессы при беременности оказывает ИЛ-5, действие которого определяется стимуляцией гомеостатической пролиферации В1-лимфоцитов и продукции ими иммуноглобулинов (Kim H. S. et al., 2019). А для женщин с ПЭ увеличение уровня ИЛ-9 может быть основным фактором, инициирующим развитие В-клеток памяти и способствующим их дифференцировке в плазматические клетки при повторном контакте с антигеном (Takatsuka S. et al., 2018). Усиленному созреванию В-клеток до высокоэффекторных форм при ПЭ может способствовать и установленное повышение сывороточного уровня ИЛ-13 (Braddock M. et al., 2018).

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлено, что гипертензивные расстройства различного генеза являются фактором, способствующим осложненному течению беременности и формированию перинатальной патологии у новорожденных. В-лимфоциты играют непосредственную роль

в развитии у беременных гипертензивных расстройств. При этом их клинические проявления ассоциируются с изменением дифференцировки В-лимфоцитов, обусловленным нарушением баланса цитокинов, а также с развитием аутоиммунных реакций (В1-клетки), формированием терминально-дифференцированных форм В-клеток (плазмоцитов, В-клеток памяти) и нарушением иммунного надзора со стороны Vreg. Установленные корреляционные связи показали высокую значимость В-лимфоцитов в изменении структуры сосудистой стенки и регуляции АД. Показано, что относительное содержание в периферической крови беременных CD20-CD38+-клеток в популяции CD19+ В-лимфоцитов является критерием положительного эффекта от лечения ПЭ средней тяжести (рис. 2).



Рисунок 2 – Роль В-лимфоцитов в патогенетических механизмах гипертензивных расстройств у беременных

ВЫВОДЫ

1. Развитие преэклампсии и её присоединение к хронической артериальной гипертензии у беременных повышает риск преждевременных родов (ОШ = 78,4 и 13,7 соответственно), оперативного родоразрешения (ОШ= 6,9 и 5,6); задержки роста плода (ОШ = 30,3 и 6,3), развития перинатальной патологии (ОШ= 4,7 и 3,0), в том числе асфиксии при рождении (ОШ = 12,72 и 10,32). Присоединение преэклампсии к хронической артериальной гипертензии дополнительно повышает риск развития врожденной пневмонии у новорожденных (ОШ = 6,6).
2. Для пациенток с преэклампсией по данным суточного мониторинга артериального давления характерно повышение среднего и максимального систолического и диастолического артериального давления за сутки,

показателей нагрузки повышенным в дневное и ночное время за счет группы с тяжелой преэклампсией по сравнению с женщинами с хронической артериальной гипертензией.

3. Для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно повышение показателей, отражающих жесткость артерий мышечного и эластического типов (скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости), наиболее выраженные в группах пациенток с преэклампсией по сравнению с группой контроля.
4. При всех формах гипертензивных расстройств в популяции периферических В-лимфоцитов повышено относительное содержание В1-клеток, плазматических клеток, клеток памяти за счет переключенных клеток и снижен уровень Vreg, IgM, IL-2 и IL-15 в сыворотке крови в отличие от таковых при неосложненном течении беременности. При преэклампсии имеет место снижение уровня IgG и повышение содержания IL-5, IL-9, IL-13.
5. Для женщин с преэклампсией тяжелой степени характерно снижение содержания В1-клеток и Vreg, повышение сывороточного содержания IgA и циркулирующих иммунных комплексов и по сравнению с пациентками с преэклампсией средней тяжести. У женщин с ранней преэклампсией в популяции В-лимфоцитов снижен уровень В1-лимфоцитов по сравнению с таковым у беременных с поздней преэклампсией.
6. У беременных с гипертензивными расстройствами показатели артериального давления коррелируют: с уровнем В-лимфоцитов при преэклампсии, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии, с уровнем Vreg при преэклампсии средней тяжести, с содержанием плазмоцитов при тяжелой преэклампсии. Показатели скорости распространения пульсовой волны коррелируют с содержанием В-клеток, экспрессирующих CD20+, при всех видах гипертензивных расстройств, с уровнем В1-лимфоцитов у беременных с преэклампсией средней тяжести, а скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа – с уровнем В-клеток памяти при преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.
7. Уровень относительного содержания плазмоцитов более 2,8 % является прогностическим критерием положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести (чувствительность – 83,3 %, специфичность – 93,7 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования эффективности лечения женщин с преэклампсией средней тяжести (независимо от исходного уровня артериального давления) рекомендуется определение относительного содержания плазмоцитов (CD19+CD20-CD38+) в периферической венозной крови. При их значении более 2,8% прогнозируется положительный эффект от лечения, при значе-

- нии менее или равно 2,8 % – отсутствие ответа на лечение и нарастание симптомов преэклампсии, что определяет акушерскую тактику.
2. В качестве объективного подтверждения диагноза тяжелой преэклампсии рекомендовано определение скорости распространения пульсовой волны: при значении 7,92 м/с диагностируется тяжелая преэклампсия.
 3. Для диагностики присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией дополнительно рекомендовано определение: скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, при значении более 7,15 м/с диагностируется присоединение преэклампсии; модуля упругости по артериям эластического типа, при значении более 6,81 дин/см⁵ диагностируется присоединение преэклампсии; утреннего подъема по Карио (по данным суточного мониторинга артериального давления), при значении более 18 мм рт. ст. диагностируется присоединение преэклампсии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Сывороточное содержание цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных/ А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, **А. С. Панащатенко** // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 353–355.
2. Суточный профиль артериального давления и эластические свойства сосудов у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, **А. С. Панащатенко**, О. В. Тихомирова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 23–28.
3. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией и бактериальными инфекциями / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, А. И. Малышкина, В. В. Парейшвили, **А. С. Панащатенко** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 7–13.
4. Характер дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, **А. С. Панащатенко** [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 8. – С. 498–495.
5. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, **А. С. Панащатенко** [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 287–294.
6. Пат. 2752715 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести / Панова И. А., Кудряшова А. В., **Панащатенко А. С.**, Малышкина А. И.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2020139472; заяв. 30.11.2020; опубл. 30.07.2021; Бюл. № 22. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

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

7. Кукушкина, Е. С. Особенности суточного профиля артериального давления у беременных женщин с ранней и поздней преэклампсией / Е. С. Кукушкина, **А. С. Панащатенко**, Е. А. Рокотянская // XV Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» V Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» : материалы. – Иваново, 2019. – С. 23–24.
8. **Панащатенко, А. С.** Особенности инфекционного статуса и дифференцировки В1 и В2 лимфоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами / **А. С. Панащатенко** // Материалы XIII Всероссийской научной конференции с международным участием студентов и молодых ученых–медиков «Молодежь – практическому здравоохранению». – Иваново, 2019. – С. 117–118.
9. **Панащатенко, А. С.** Особенности сывороточного содержания иммуноглобулинов у женщин с маркерами урогенитальной инфекции при преэклампсии / **А. С. Панащатенко**, И. А. Панова, А. В. Кудряшова // Материалы XIII регионального научно-образовательного форума и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов «Мать и дитя». – Казань, 2020. – С. 62–63.
10. Состояние эластических свойств сосудов у беременных с гипертензивными расстройствами / **А. С. Панащатенко**, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, О. В. Тихомирова // Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2020. – С. 116–117.
11. **Панащатенко, А. С.** Особенности суточного мониторинга артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / **А. С. Панащатенко**, Е. А. Рокотянская, Т. З. Горожанина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2020. – С. 149–151.
12. **Панащатенко, А. С.** Характеристика инфекционного статуса у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / **А. С. Панащатенко**, И. А. Панова, А. В. Кудряшова // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2021. С.53–54.
13. **Панащатенко, А. С.** Изменения в содержании сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / **А. С. Панащатенко**, И. А. Панова, А. В. Кудряшова // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2021. – С. 42–43.
14. **Панащатенко, А. С.** Особенности эластических свойств сосудов у беременных с преэклампсией разной степени тяжести / **А. С. Панащатенко**, И. А. Панова, О. В. Тихомирова // Материалы VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново, 2021. – С. 91–93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЗРП	задержка роста плода
ИВ	индекс времени
ОР	относительный риск
ПАД	пульсовое артериальное давление
ПЭ	преэклампсия
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРПВм	скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа
СРПВэ	скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа
ТПЭ	тяжелая преэклампсия
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
Vreg	V-лимфоцит регуляторный
Em	модуль упругости артерий мышечного типа
Eэ	модуль упругости артерий эластического типа
IL	интерлейкин
Ig	иммуноглобулин

ПАНАЩАТЕНКО Анна Сергеевна
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ
У БЕРЕМЕННЫХ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60×84¹/₁₆.

Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.