

На правах рукописи

РОКОТЯНСКАЯ Елена Аркадьевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ
ПРОГРАММЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Иваново – 2019

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна
Талаев Алексей Михайлович

Официальные оппоненты:

Шалина Раиса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор.

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующий.

Гурьева Вера Маратовна – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», акушерское физиологическое отделение, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России: www.niimid.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблема гипертензивных расстройств у беременных является одной из значимых среди осложнений беременности, привлекая внимание акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и других специалистов (Сухих Г.Т., Ходжаева З.С. и др., 2018). Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Сидорова И.С. и др., 2014; Шалина Р.И. и др., 2017; Шмаков Р.Г., 2017; Тезиков Ю.В. и др., 2018). По данным Министерства здравоохранения РФ распространенность ПЭ средней тяжести за 2018 год составила 1,91% случаев, тяжелой ПЭ – 0,34%, эклампсии – 0,04%. В последние годы широкое распространение получили хронические формы гипертензивных расстройств у беременных (Гурьева В.М. и др., 2013; Hutcheon J. A. et al., 2011), что связано с повышением среднего возраста рожаящих женщин, имеющих отягощенный соматический анамнез. Так, по статистическим данным в структуре заболеваемости беременных, осложнившей роды и послеродовой период, 5,78% случаев (к числу закончивших беременность) связаны с наличием хронической артериальной гипертензии (ХАГ). ПЭ, развившаяся на фоне ХАГ, значительно ухудшает материнские и перинатальные исходы (Кинжалова С.В. и др., 2015).

Гипертензивные расстройства являются многофакторной патологией, в реализации которой участвуют молекулярно-генетические предикторы и факторы внешней среды. Известно, что генами, ассоциированными с артериальной гипертензией (АГ) и ПЭ, являются гены системы гемостаза, детоксикации, регулирующие функцию эндотелия, контролирующие тонус сосудистой стенки и другие (Кан Н.Е. и др., 2016; Сивицкая Л.Н. и др., 2014; Радьков О.В., 2012). Одним из механизмов патогенеза гипертензивного синдрома во время беременности является увеличение жесткости сосудистой стенки, изменение вегетативной регуляции сосудистого тонуса, оценка которых возможна при помощи определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и кардиоинтервалографии (Новичкова Е.А., 2009; Рябоконе Н. Р. и др., 2016). Известно, что в основе различных гипертензивных расстройств лежат нарушение иммунных процессов в организме и эндотелиальная дисфункция (Белоцкий С.М., 2008; Сотникова Н.Ю., 2015; Zhang J., 2016; Rodriguez-Iturbe V., 2017; O'Brien M., 2017). Предполагается, что при различных видах гипертензивных расстройств экспрессия молекул клеточной адгезии лейкоцитов, участвующих на этапе трансэндотелиальной миграции, имеет свои особенности, что требует пристального изучения. Интересен и тот факт, что вероятно взаимосвязь субклини-

ческого воспаления и повышенной жесткости стенок сосудов при гипертензивных расстройствах у беременных женщин (Рябоконе Н. Р., 2016; Mozos I. et al., 2017). Остаются не раскрытыми аспекты влияния антигипертензивной терапии на отдельные звенья патогенеза различных гипертензивных нарушений у беременных, и вопросы прогнозирования эффективности лечения данных осложнений гестационного процесса.

Степень разработанности темы

Существующая система прогнозирования развития ПЭ при беременности и профилактики несовершенна, не всегда при наличии у женщины известных факторов риска развивается ПЭ, однако возможно развитие этого осложнения гестации даже при отсутствии значимых предикторов (Буштырева И. О. и др., 2017; Тезиков Ю.В., 2018; López-Carbajal M. J. et al., 2012; Zhang J. Z., 2015), что обусловлено мультифакториальностью данной патологии (Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Шалина Р.И. и др., 2017). Отсутствуют сведения о методах прогнозирования и профилактики ПЭ у пациенток с ХАГ.

На сегодняшний день известны полиморфизмы генов системы гемостаза и генов, участвующих в регуляции артериального давления (АД); выявлены ассоциации между сочетанным присутствием в генотипе женщины ряда полиморфных вариантов и ПЭ (Сивицкая Л.Н. и др., 2014; Радьков О.В., 2012; Фетисова И.Н., 2015). Однако полученные результаты неоднозначны, немногочисленны работы, учитывающие генез АГ, не в полной мере проанализирована зависимость эффективности антигипертензивной терапии от особенностей генотипа, что требует дальнейшего изучения проблемы.

В последнее время при ПЭ часто имеет место атипичная клиническая симптоматика, наличие «имитаторов» ПЭ, что затрудняет дифференциальную диагностику гипертензивных расстройств во время беременности, препятствует своевременной и правильной постановке диагноза (Стрижаков А.Н., 2016; Шалина Р.И. и др., 2017; Тезиков Ю.В. и др., 2018). Неверный диагноз, недооценка тяжести состояния или, наоборот, гипердиагностика влекут за собой ошибочную тактику ведения, неоправданное досрочное родоразрешение, либо пролонгирование беременности, приводящее к ухудшению состояния матери, увеличение числа преждевременных родов, ухудшение материнских и перинатальных исходов (Шахбазова Н. А., 2015). Имеются данные о применении дополнительных диагностических методов для определения нозологической формы гипертензивных расстройств у беременных, однако дифференциально-диагностические иммунологические критерии присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ отсутствуют.

Поскольку основными задачами лечения являются предотвращение тяжелой АГ и грозных осложнений данного состояния, пролонгирование беременности с максимальной безопасностью для плода, а также снижение отдаленного риска заболеваний, ассоциированных с перенесенной во время гестации ПЭ, большое значение имеет персонифицированный подход к выбору антигипертензивной терапии (Барановская Е. И., 2018; Гурьева В.М. и др., 2013). Практически отсутствуют сведения о том, от чего зависит эффективность антигипертензивной терапии, а также выбор тактики ведения при различных гипертензивных расстройствах у беременных. Влияние антигипертензивной терапии на жесткость сосудистой стенки, вегетативную регуляцию тонуса сосудов, иммунологические параметры при АГ различного генеза у беременных не изучалось.

В настоящий момент существуют разрозненные подходы к ведению беременных с ПЭ и ХАГ. На наш взгляд особый интерес представляет разработка и научное обоснование персонифицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами, включающая систему прогнозирования развития ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, подходы к дифференциальной диагностике и персонифицированной антигипертензивной терапии с обоснованным выбором тактики ведения данной категории пациенток, что позволит оптимизировать проведение профилактических и лечебных мероприятий и улучшит материнские и перинатальные исходы.

Цель научного исследования – разработка и обоснование персонифицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза для улучшения исходов у матери и плода.

Задачи научного исследования

1. Определить клинико-anamnestические факторы риска развития преэклампсии, оценить ее влияние на течение беременности и перинатальные исходы.
2. Изучить патогенетические механизмы развития гипертензивных расстройств различного генеза у беременных на основании исследования полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, эластических свойств артериальных сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса, экспрессии молекул клеточной адгезии и параметров хемотаксиса лейкоцитами периферической крови.
3. Оценить динамику состояния эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса, экспрессии молекул адгезии и параметров хемотаксиса лейкоцитов периферической венозной

- крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза под влиянием антигипертензивной терапии.
4. Выявить особенности клинической картины, генотипа, эластических свойств артерий, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и трансмиграционного потенциала лейкоцитов в венозной крови в зависимости от эффекта от проводимой терапии и тактики ведения беременных женщин с преэклампсией.
 5. Определить прогностические, дифференциально-диагностические критерии различных форм артериальной гипертензии у беременных, разработать математические модели для прогнозирования, дифференциальной диагностики, оценки эффективности антигипертензивной терапии и выбора тактики ведения данной категории пациенток.
 6. Выявить патоморфологические особенности плацент, иммуногистохимические маркеры нарушений гемостаза и компенсаторного резерва в плацентах женщин при различных видах гипертензивных расстройств.
 7. Разработать программу персонифицированного ведения беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза и оценить ее эффективность.

Научная новизна исследования

Впервые с использованием технологии искусственного интеллекта – нейронной сети - определена прогностическая значимость клиничко-анамнестических факторов в развитии преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией («Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», свидетельство о государственной регистрации № 2019613074). Выявлен комплекс наиболее значимых преморбидных факторов в прогнозировании преэклампсии («Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», свидетельство о государственной регистрации № 2019613074).

Определен ряд молекулярно-генетических предикторов гипертензивных нарушений у женщин. Установлено, что сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A ассоциируется с высоким риском развития хронической артериальной гипертензии; аллелей *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C, а также совокупности аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894G/T - с преэклампсией; наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так

и в сочетании, является фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что гипертензивные расстройства у беременных ассоциируются с воспалительной реакцией, сочетающейся с повышением содержания в периферической крови MCP-1 и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию, с нарушением регуляции, ограничивающей развитие воспаления действием регуляторных Т-лимфоцитов, а при наличии преэклампсии дополнительно усугубляющейся повышенной продукцией RANTES.

Показано, что при всех видах гипертензивных расстройств у беременных повышена жесткость артерий мышечного и эластического типов, наиболее выраженная при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией. При наличии у женщины ранее существовавшей артериальной гипертензии, независимо от наличия преэклампсии, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса доминирует активность симпатического отдела, а при преэклампсии - парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Впервые выявлена взаимосвязь между параметрами трансмиграционной активности моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и эластическими свойствами сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов, зависящая от генеза гипертензивных расстройств. Изменения эластичности сосудистой стенки при ранее существовавшей артериальной гипертензии связаны с параметрами адгезии и рецепции хемокинов лимфоцитами и нейтрофилами, а при гипертензии, специфичной для беременности – с адгезивными свойствами нейтрофилов и продукцией провоспалительных цитокинов IL-8 и RANTES.

Определена роль плацентарного антикоагуляционного белка аннексина V и иммуногистохимического маркера компенсаторного резерва плаценты эритропоэтина в морфогенезе нарушений микроциркуляции в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами. Показано, что снижение экспрессии аннексина V при преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, и эритропоэтина при тяжелой преэклампсии сопровождается нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и приводит к развитию суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Увеличение индекса экспрессии аннексина V при хронической артериальной гипертензии и эритропоэтина при умеренной преэклампсии в сочетании с повышением компенсаторного потенциала плацент ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности в стадии компенсации и обеспечивает более благоприятный исход беременности для матери и плода.

Впервые определены диагностические критерии преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией - относительное содержа-

ние в периферической крови CD49b+ нейтрофилов (Патент № 2561060) и CD11b+ лимфоцитов (Патент № 2652447); и преэклампсии тяжелой степени - содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови (Патент № 2587781) и индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте (Патент № 2682251).

Впервые установлено влияние антигипертензивной терапии на эластичность сосудистой стенки артерий мышечного типа, активность симпатического отдела ВНС, иммунологические параметры: при всех видах гипертензивных расстройств снижаются жесткость сосудистой стенки и адгезивные свойства моноцитов; при хронической артериальной гипертензии и умеренной преэклампсии - достигается вегетативное равновесие и снижается миграционная активность нейтрофилов.

Впервые показано, что выбор схемы антигипертензивной терапии при различных гипертензивных расстройствах у беременных зависит от особенностей генотипа, эластических свойств артерий, активности симпатического отдела ВНС, относительного содержания CD49b+ лимфоцитов, CCR2+ моноцитов в венозной крови, уровня IL-8 в сыворотке крови.

Впервые определено, что исходно повышенная жесткость сосудистой стенки артерий эластического типа, выраженная симпатикотония и максимальное усиленные исходные адгезивные свойства нейтрофилов и их рецепция MCP-1 являются прогностическими критериями отсутствия эффекта от лечения преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Впервые установлены прогностические критерии эффективности лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией - относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в венозной крови и уровень среднего артериального давления, определенные при поступлении в стационар.

Впервые разработана программа ведения беременных женщин, включающая этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритм дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; персонифицированного выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза:

-установлена роль молекулярно-генетических факторов в развитии артериальной гипертензии при беременности;

-выявлена ассоциация внутрисосудистой воспалительной реакции с повышением содержания в периферической крови MCP-1и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию;

-установлены особенности местных и системных механизмов регуляции сосудистого тонуса при различных гипертензивных расстройствах у беременных.

Акушерско-гинекологической практике предложены:

- новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (свидетельства о государственной регистрации на программы для ЭВМ № 2018612460 от 16.02.2018 г. «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» и № 2019613074 от 6.03.2019 г. «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин»).

- новые способы диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией, тяжелой преэклампсии (патенты на изобретения № 2561060 от 27.07.2015 г. «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией», № 2652447 от 26.04.2018 г. «Способ диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией», № 2587781 от 27.05.2016 г. «Способ диагностики тяжелой преэклампсии» и № 2682251 от 18.03.2019 г. «Способ морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии»).

- прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, основанные на определении при поступлении в стационар уровня среднего артериального давления и относительного содержания ССR2+ нейтрофилов в венозной крови («Способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести», заявка на изобретение № 2019117007 от 31.05.2019).

Предложены дополнительные клинические и лабораторные критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией.

Разработана программа персонифицированного ведения беременных пациенток, состоящая из этапов прогнозирования преэклампсии, в том числе у

женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., проф. А. И. Малышкина). Отбор и обследование беременных женщин выполнялись методами сплошного и выборочного анализа в женской консультации №1, отделениях патологии беременных, родовых блоках и палатах интенсивной терапии стационара акушерской клиники. Лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической иммунологии (зав. лаб. д.м.н. проф. Н.Ю. Сотникова), клинической биохимии и генетики (зав. лаб. д.м.н., проф. С.Б. Назаров), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лаб. д.м.н., Проценко Е.В.). Инструментальное обследование пациенток проводилось в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отд. Тихомирова О.В.).

Было обследовано 562 женщины в сроках беременности 22 - 36 недель, из них 457 беременных с гипертензивными расстройствами, которые в зависимости от вида АГ были разделены на 3 группы: 1 группа – 147 женщин с ХАГ (шифр МКБ-Х О10.0); 2 группа – 109 беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ (шифр МКБ-Х О11), 3 группа – 201 пациентка с ПЭ (шифр МКБ-Х О14.0), из них: 3а подгруппа - 107 с ПЭ средней тяжести (шифр МКБ-Х О14.0) и 3б - 94 с тяжелой ПЭ (шифр МКБ-Х О14.1).

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии у обследованных женщин с различными видами АГ пациентки 1-й и 2-й групп, 3а подгруппы были разделены на две подгруппы в зависимости от схемы применяемой антигипертензивной терапии: получавшие в стационаре однокомпонентную и комбинированную терапию. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии все пациентки с клиническими проявлениями умеренной ПЭ (независимо от наличия ХАГ) (147 женщин) были разделены на подгруппы с эффектом от терапии (92 человека), и с отсутствием эффекта терапии, с утяжелением гипертензивных нарушений (55 беременных). С целью сравнения активной и выжидательной тактики ведения тяжелой ПЭ пациентки с ранней тяжелой ПЭ (в том числе на фоне ХАГ) (142 женщины), были разделены на подгруппы с вы-

жидательной тактикой (98 человек) и с активной тактикой ведения (44 беременные).

Контрольную группу составили 105 женщин с неосложненным течением беременности, с отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всем протяжении беременности, родов и послеродового периода.

Все участники исследования дали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалом для исследований служили периферическая кровь и плацента, забор крови проводили при поступлении в стационар до начала медикаментозного лечения и повторно на 5-е сутки от начала терапии.

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).

Специальные методы исследования:

Молекулярно-генетические: ДНК выделяли с использованием реактивов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени осуществляли определение полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки: *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* C(-344)T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* T(-786)C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983) с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия).

Функциональные: оценка состояния эластических свойств сосудов проводилась на сфигмографической приставке аппаратно-програмного комплекса «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт» Иваново) с автоматическим расчетом параметров: СРПВ по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов (СРПВм) (м/с); модулей упругости артерий эластического (Еэ) и мышечного типов (Ем) ($1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$); соотношения СРПВ в сосудах мышечного типа к таковой в сосудах эластического типа (См/Сэ); общего упругого сопротивления артериальных сосудов (Ео; $\text{дин}/\text{см}^5$). Вегетативная регуляция изучалась методом кардиоинтервалографии Р.М. Баевского (2002) при регистрации электрокардиограммы на аппарате «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт» Иваново) с подсчетом показателей: математическое ожидание (М, сек.), мода (Мо, сек.), амплитуда моды (АМо, %), медиана (Ме, сек.), вариационный размах (ВР, сек.), индекс вегетативного равновесия (ИВР=АМо/ВР, у.е.), показатель адекватности

процессов регуляции ($ПАПР=АМо/Мо$, у.е.), вегетативный показатель ритма ($ВПР=1/МохВР$, у.е.), индекс напряжения ($ИН=АМо/(2ВРхМо)$, у.е.).

Иммунологические: определение в периферической крови методом проточной цитометрии содержания лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии CD62L, CD11b, CD49b, CD99, а также хемокины CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR1, CXCR2; сывороточного уровня MCP-1 (eBioscience, Австрия), RANTES (eBioscience, Австрия), Fractalkine (Ray Biotech, США), IL-8 (ООО «Цитокин», Россия) с использованием набора реагентов с помощью микропланшетного ридера Multiscan EX (Labsystems, Финляндия) для проведения иммуноферментного анализа.

Морфологические: комплексная оценка структурных особенностей плацент включала: макроскопическое описание, органомерию и обзорную гистологию. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием первичных антител козлиных к аннексину V (R-20, s-1929) и к митохондриальному транскрипционному фактору А (TFAM, А-16 фирмы «Santa Cruz», США) в рабочем разведении 1: 200, кроличьих антител к эритропоэтину (ЭПО) (H-162): sc-7556 в рабочем разведении 1: 200 с полимерной системой детекции Super Sensitive IHC. Результаты иммуногистохимических реакций оценивались полуколичественным методом в баллах, исходя из количества позитивно окрашенных клеток.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «SPSS Statistic», «MedCalc 7.4.4.1». Проверка рядов данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро-Уилка. Количественное описание величин производилось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25\%-Q75\%)$). Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точечный критерий Фишера. Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица. Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился с помощью системы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (ОИ, 95% ДИ). Для определения индивидуального вклада каждого фактора риска в развитие патологии, вычисления оптимальной предсказательной модели применялся метод бинарной логистической регрессии. Для оценки прогностической и диагностической значимости показателей применялся

ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а так же уровня чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Для выявления корреляционной связи между признаками определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных. При обучении нейросетевой системы использовался комбинированный метод глобальной оптимизации.

Положения, выносимые на защиту

Наличие в генотипе женщин негативных полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в сочетании с медико-биологическими детерминантами фенотипа определяет повышенный риск развития гипертензивных расстройств у беременных.

Гипертензивные расстройства при беременности определяются взаимодействием молекулярно-генетических факторов, местных и системных механизмов регуляции сосудистого тонуса, процессов трансмиграции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые сочетаются с острыми и хроническими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, зависят от вида артериальной гипертензии, изменяются под влиянием антигипертензивной терапии и определяют дифференциально-диагностический алгоритм.

Эффективность дифференцированных лечебных мероприятий при различных гипертензивных расстройствах зависит от особенностей генотипа женщины, исходной активности локальной и системной регуляции тонуса сосудов, иммунологического фона и миграционной активности клеток иммунной системы.

Разработанная патогенетически обоснованная персонифицированная программа ведения беременных, включающая прогнозирование развития преэклампсии, модели дифференциальной диагностики, прогноза эффективности лечения и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данному контингенту пациенток.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на XIV, XV, XVI, XVIII и XIX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013, 2014, 2015, 2017, 2018); Российском научном форуме на Урале с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины» (Екатеринбург, 2014); VII Всероссийской научно-практической конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Ростов-на-Дону, 2015); 3-й Всероссийской научно-практической конференции

с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016); Калининградском научном форуме (Калининград, 2016); Второй и Третьей междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2016, 2017); Международном Российско-Узбекском симпозиуме «Актуальные проблемы иммунологии репродукции» (Иваново, 2017); XVI Всероссийском научном форуме с международным участием им. В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017); IV Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2017); XI Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика А.М.Чернухи, «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017); XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); IV Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2018); Межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы контроля качества и безопасности медицинской деятельности» (Иваново, 2019); Первом национальном конгрессе с международным участием ЛАБРИН (Москва, 2019).

Внедрение результатов в практику

Разработанные «Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин», способы прогнозирования развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, способы дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных, способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии прошли предрегистрационные испытания в акушерской клинике, женской консультации №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; представлены в учебном пособии для

ординаторов и врачей «Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики гипертензивных расстройств во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (Иваново, 2017).

Личное участие автора

Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их клиническое обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного согласия для каждой пациентки. Лично автором проведен анализ медицинской документации (индивидуальная карта и диспансерная книжка беременной женщины, история родов, история развития новорожденного). Лично осуществлены забор биологического материала (плазма крови и плацента). Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 56 печатных работ, из них 27 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 484 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 550 источников. Работа иллюстрирована 60 таблицами, 65 рисунками и 5 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных женщин находился в пределах от 18 до 45 лет. Средний возраст беременных с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ, был достоверно выше, чем в группе контроля и в группах с ПЭ различной степени тяжести ($p=0,001$ во всех случаях). Пациентки с ХАГ и ХАГ с ПЭ по сравнению с контрольной группой и беременными с ПЭ достоверно чаще были старше 36 лет ($p=0,001$ во всех случаях). Это согласуется с данными литературы о повы-

шении среднего возраста беременных женщин в последние 10-15 лет, с чем связывают рост АГ во время беременности почти на 30-35% (Mancia G. et al., Abalos E. et al., 2013). У женщин с ПЭ на фоне ХАГ достоверно чаще по сравнению с контролем ($p=0,02$) и группой с ХАГ встречалось табакокурение, повышая риск присоединения ПЭ в данной группе (ОР 1,75, 95% ДИ 1,21-2,51; $p=0,04$).

Экстрагенитальные заболевания чаще встречались в группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной, известно, что это является неблагоприятным фоном для течения беременности, увеличивая риски возникновения различных осложнений, в том числе и ПЭ (Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., 2015). Выявлена высокая распространенность заболеваний мочевыделительной системы в группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной. Хронический пиелонефрит достоверно чаще встречался у беременных с различными видами АГ относительно группы контроля ($p<0,05$ во всех случаях), увеличивая риск развития ПЭ (ОР 1,39, 95% ДИ 1,20-1,61), как умеренной (ОР 1,68, 95% ДИ 1,31-2,15), так и тяжелой (ОР 1,69, 95% ДИ 1,27-2,24). В группе с ПЭ на фоне ХАГ данная патология отмечалась чаще, чем у пациенток с другими гипертензивными расстройствами ($p<0,05$ во всех случаях), повышая риск присоединения ПЭ у беременных с ХАГ (ОР 1,6, 95% ДИ 1,22-2,11). Полученные результаты согласуются с литературными данными о том, что патология почек важный предиктор развития ПЭ, особенно тяжелой, но авторами не учитывается наличие у пациентки ХАГ (Курочка М. П., 2013, Сидорова И. С., Никитина Н. А., 2014). Хронический гастрит и гастродуоденит достоверно чаще встречались у пациенток с ПЭ на фоне ХАГ (33,0% случаев) по сравнению с контрольной группой (21,9%) и женщинами с ХАГ (22,4%; $p=0,04$ во всех случаях), увеличивая риск присоединения ПЭ у данной категории пациенток (ОР 1,46, 95% ДИ 1,09-1,96).

При взятии на учет у женщин с гипертензивными расстройствами достоверно чаще встречалось ожирение по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$ во всех случаях), особенно в группах с ХАГ, что повышало по нашим данным риск развития ПЭ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,13-1,56; $p=0,01$). Это согласуется с данными литературы о том, что увеличенный индекс массы тела (ИМТ) является предиктором ПЭ, в частности, с поздним сроком манифестации (Лемешевская Т. В., Прибушения О. В., 2017, Itoh H. et al., 2014).

Одним из факторов риска развития ПЭ по нашим данным являются закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ) в анамнезе (ОР 1,26, 95% ДИ 1,04-1,53), которые достоверно чаще отмечались у пациенток с ПЭ (12,4% случаев) по сравнению с группой контроля (5,7%; $p=0,04$) и с группой с ХАГ (5,4%; $p=0,02$). Одной из теорий развития ПЭ является кортико-висцеральная, в кото-

рой рассматривается роль нарушения функции центральной нервной системы (ЦНС) в манифестации ПЭ (Храмченко Н. В. и др., 2017, Van Veen T. R. et al., 2015), что подтверждают полученные нами данные, принимая во внимание возможные изменения ауторегуляции головного мозга при беременности у женщин, перенесших ранее ЗЧМТ.

Наследственная предрасположенность к АГ чаще наблюдалась у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности, имея высокий удельный вес в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, увеличивая риск развития ПЭ (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03-1,42; $p=0,04$) и присоединения ее при наличии у пациентки ХАГ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,01-1,83; $p=0,04$). ПЭ в анамнезе достоверно чаще имела у женщин с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, что повышало риск развития ПЭ как у женщин с ХАГ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09-1,92; $p=0,01$), так и без таковой (ОР 1,52, 95% ДИ 1,34-1,72; $p=0,001$). Семейная наследственность, отягощенная по АГ, наличие ПЭ при предыдущей беременности играют большую роль в этиологии и патогенезе гипертензивных расстройств, являются фактором риска ранней ПЭ (Ходжаева З. С., 2013, Сидорова И. С., 2014, Uzan J. et al., 2011, Iacobelli S. et al., 2017).

Отсутствие родов в анамнезе, а также первая беременность многими учеными признается значимым фактором риска развития ПЭ, особенно тяжелой степени (Айламазян Э. К., 2012, Сидорова И. С., 2014, Лемешевская Т. В., Прибушня О. В., 2017). В нашем исследовании первая беременность и первые роды чаще предстояли пациенткам из группы контроля (57,1%), и женщинам с ПЭ (56,2%; $p<0,05$ во всех случаях по сравнению с остальными группами); в то время как среди пациенток с ХАГ наиболее часто встречались повторнобеременные женщины (76,9%), которые чаще имели в анамнезе искусственное прерывание беременности (38,1%; $p=0,02$). В группе с ПЭ на фоне ХАГ достоверно чаще женщины были первобеременными по сравнению с группой с ХАГ, что ассоциировалось с риском присоединения ПЭ у данной категории пациенток (ОР 1,34, 95% ДИ 1,01-1,78; $p=0,04$). Беременных с различными видами гипертензивных расстройств отличало от группы контроля достоверно большая частота самопроизвольных выкидышей, перинатальных потерь и преждевременных родов в анамнезе, что повышало риск развития ПЭ (ОР 1,25, 95% ДИ 1,04-1,51; ОР 1,40, 95% ДИ 1,14-1,72 и ОР 1,32, 95% ДИ 1,09-1,59 соответственно; $p<0,05$ во всех случаях). Это согласуется с современными представлениями о роли отягощенного акушерского анамнеза в предикции ПЭ, особенно при ее ранней манифестации (Курочка М. П., 2013, Сидорова И. С., 2014, Сяндюкова, Е. Г., 2017).

При постановке на учет беременные с различными видами гипертензивных расстройств имели повышенный ИМТ, более высокий уровень среднего

АД по сравнению с группой контроля; среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) выше 80 мм рт. ст. у них фиксировалось значительно чаще ($p < 0,05$ во всех случаях), что по нашим данным повышало риск развития ПЭ (ОР 1,49, 95% ДИ 1,30-1,71 и ОР 1,41, 95% ДИ 1,21-1,65 соответственно). По данным литературы, ДАД при взятии на учет выше 80 мм рт. ст. повышает риск развития ПЭ в 1,4 раза, что согласуется с полученными данными, а повышенное среднее АД увеличивает вероятность манифестации поздней ПЭ (Ходжаева З. С., 2013). Наибольшая частота встречаемости этих признаков выявлялась нами в группе ХАГ с ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), ассоциируясь с повышенным риском присоединения ПЭ (ОР 1,37, 95% ДИ 1,0-1,86 и ОР 3,18, 95% ДИ 1,50-6,74 соответственно).

Анализ течения беременности показал высокую частоту осложнений гестации в группах с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля ($p < 0,05$ во всех случаях). Так, угроза прерывания беременности в I триместре ассоциировалась с риском развития ПЭ (ОР 1,32, 95% ДИ 1,13-1,54; $p = 0,001$). Известно, что угроза прерывания беременности в I триместре, как и ПЭ, обусловлена дефектом плацентации, нарушением инвазии хориона (Дубровина С. О. и др., 2018, Воднева Д. Н., 2013, Agostinis C. et al., 2013). Плацентарная недостаточность (ПН) во II и III триместрах с развитием задержки роста плода (ЗРП) и маловодия достоверно чаще встречалась у пациенток с различными видами АГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). Наличие ХАГ у беременной повышало риск развития ПН во II и III триместрах гестации (ОР 1,63, 95% ДИ 1,35-1,98 и ОР 1,70, 95% ДИ 1,43-2,02 соответственно), ЗРП и маловодия (ОР 1,75, 95% ДИ 1,51-2,03 и ОР 1,53, 95% ДИ 1,15-2,03 соответственно); ПЭ увеличивала риск возникновения ПН в III триместре беременности (ОР 2,52, 95% ДИ 2,06-3,07), маловодия и ЗРП (ОР 1,53, 95% ДИ 1,36-1,73 и ОР 2,13, 95% ДИ 1,84-2,48 соответственно), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 2,06, 95% ДИ 1,59-2,67).

Для выявления дополнительных факторов риска присоединения ПЭ у женщин с ХАГ проведен анализ течения ХАГ у беременных, имевших данную патологию. В группе ПЭ на фоне ХАГ достоверно чаще по сравнению с группой с ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях) встречались гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии (42,2% против 21,1%) и АГ II и III степеней (38,5% против 17,0% и 9,2% против 1,4% соответственно), что повышало риск присоединения ПЭ прямо пропорционально стадии ГБ и степени АГ (ОР 1,69, 95% ДИ 1,29-2,22; ОР 1,77, 95% ДИ 1,35-2,31 и ОР 2,05, 95% ДИ 1,53-2,76 соответственно). Известно, что ХАГ является независимым предиктором возникновения тяжелой ПЭ, но не уточняется зависимость степени риска от особенностей течения ГБ (Стрижаков А. Н. и др., 2011, Сидорова И. С., Никитина Н.А., 2014). У женщин с ПЭ на фо-

не ХАГ в I триместре достоверно чаще встречалась ангиопатия I б (41,3% против 13,6% в группе с ХАГ; $p=0,001$) и II степени (3,7% против 0%; $p=0,04$), что повышало риск развития ПЭ у данной категории пациенток (ОР 2,07, 95% ДИ 1,59-2,67 и ОР 1,92, 95% ДИ 1,21-3,05 соответственно). Пациентки с ХАГ до наступления и при беременности, начиная с I триместра, достоверно чаще получали регулярную антигипертензивную терапию, чем женщины с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p=0,01$), что явилось фактором риска развития у них ПЭ (ОР 1,45, 95% ДИ 1,09-1,92).

Таким образом, факторами риска ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ являются: хронический пиелонефрит, исходные среднее АД выше 95 и ДАД выше 80 мм рт. ст., ИМТ более 30 кг/м², наследственность, отягощенная по АГ. Дополнительные предикторы ПЭ: перинатальные потери, преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, ПЭ и ЗЧМТ в анамнезе, угроза прерывания настоящей беременности в I триместре. Дополнительными предикторами присоединения ПЭ у женщин с ХАГ являются: ГБ II стадии, гипертоническая ангиопатия сетчатки, нерегулярная антигипертензивная терапия до беременности, хронический гастрит, первая беременность, табакокурение.

При анализе исходов беременности выявлено, что наличие у женщины гипертензивных расстройств повышает риск преждевременных родов - при ХАГ ОР=1,78 (95% ДИ 1,53-2,08), при ХАГ с ПЭ ОР= 4,55 (95% ДИ 3,06-6,78), при ПЭ ОР= 3,29 (95% ДИ 2,57-4,23; $p=0,001$ во всех случаях); родоразрешения путем операции кесарева сечения – при ХАГ с ПЭ ОР=1,70 (95% ДИ 1,15-2,52; $p=0,001$), при ПЭ - 2,26 (95% ДИ 1,70-2,99; $p=0,001$), что согласуется с данными литературы (Туманова У. Н., 2017, Шахбазова Н. А., 2015). Пациентки с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, чаще были родоразрешены досрочно – медиана составила 34 недели; при этом наименьший срок родов был в подгруппе с тяжелой ПЭ (32,8 (30,134,6) недель); соответственно доля сверхранных и ранних преждевременных родов в группах с тяжелой ПЭ и ПЭ, присоединившейся к ХАГ, была более высокая. Присоединение ПЭ у беременных с ХАГ характеризуется крайне неблагоприятными исходами для новорожденного, частота досрочного родоразрешения при данной патологии возрастает в 3-4,5 раза (Сизова О. В., Радьков О. В. и др., 2018), что согласуется с нашими данными. Гипертензивные расстройства во время беременности оказывают неблагоприятное влияние на внутриутробное состояние плода и течение неонатального периода (Хлестова Г. В., 2017, Ходжаева З. С. и др., 2013, Uzan J. et al., 2011). У детей, рожденных от матерей с гипертензивными расстройствами, по сравнению с контрольной группой достоверно чаще диагностировалась перинатальная патология ($p=0,001$ во всех случаях); относительный риск заболеваемости в неонатальном периоде при наличии у матери ХАГ с присоединившейся ПЭ равен 3,19 (95% ДИ 2,01-

5,09), при ПЭ - 3,56 (95% ДИ 2,54-4,99), в том числе при умеренной - 4,06 (95% ДИ 2,68-6,15), а при тяжелой ПЭ - 9,55 (95% ДИ 4,66-19,58).

Исследование полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, показало, что гетерозиготное носительство варианта *AGTR2* 1675A достоверно чаще встречалось у пациенток с ХАГ (50,0%), чем в группе контроля (18,9%; ОР 4,2, 95% ДИ 1,14-15,83; $p=0,04$). Данный полиморфизм - низкофункциональный вариант, при котором экспрессия гена ангиотензина II 2-го типа снижается, в результате уменьшается количество рецепторов 2-го типа и теряется функция дилатации сосудов, что и способствует развитию АГ (Rahimi Z. et al., 2014, Ramanathan G., 2014). Аллель *NOS3* (-786)C достоверно чаще встречалась в генотипе у женщин с ПЭ (40,5%; ОР 1,9, 95% ДИ 1,14-3,12; $p=0,02$) в том числе на фоне ХАГ (41,9%; ОР 2,0, 95% ДИ 1,09-3,69; $p=0,03$) относительно группы контроля (26,4%). Гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS* T(-786)C был выявлен в 65,1% случаев у женщин с ХАГ и ПЭ (ОР 3,5, 95% ДИ 1,52-8,26; $p=0,01$) и в 55,8% случаев у пациенток с ПЭ (ОР 2,4, 95% ДИ 1,21-4,60; $p=0,02$), что достоверно выше группы контроля (34,5%). Частота гетерозиготного носительства варианта *NOS* 894G/T была высокой у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ (48,8%; ОР 2,7, 95% ДИ 1,13-6,57; $p=0,03$) относительно группы контроля (26,0%). Полиморфные варианты *NOS* 894T и *NOS* (-786)C определяют пониженную активность NO-синтазы, как следствие, падение уровня оксида азота способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вазоспазма, что является ключевыми звеньями в патогенезе ПЭ (Баранов В.С., 2009, Радьков О. В., 2012). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в генотипе достоверно чаще (60,5%), чем у женщин с ХАГ (42,9%) присутствовал полиморфный вариант *AGT* 704C (ОР 2,03, 95% ДИ 1,13-3,69; $p=0,03$). Данный полиморфизм определяет повышенную экспрессию гена *AGT*, что способствует усиленной продукции ангиотензиногена и развитию АГ (Радьков О. В., 2012, Лоскутова Т. А. и др., 2014, Lin et al. R., 2012). Аллель *CYP11B2* (-344)T у женщин с ПЭ (55,3%; $p=0,04$), в том числе на фоне ХАГ (61,9%; ОР 2,17, 95% ДИ 1,19-3,97; $p=0,02$), была отмечена с большей частотой, чем у беременных с ХАГ (42,7%). Имеются единичные сведения об ассоциации аллели *CYP11B2* (-344)T с развитием АГ при беременности в сочетании с другими предикторами ПЭ (Радьков О. В., 2012). По нашим данным аллель *CYP11B2* (-344)T является самостоятельным фактором риска развития ПЭ у пациенток с ХАГ; ген *CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, участвующую в синтезе альдостерона, который, способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды, приводя к развитию АГ (Лямина Н. П., 2016, Zhang L. et al., 2014). В генотипе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ, присутствовала аллель *GNB3* 825T/T (в 14,3% и 2,0% случаев;

ОР 7,8, 95% ДИ 1,09-188,8; $p=0,03$). Полиморфизм С825Т гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией (Баранов В. С., 2009), однако его связь с ПЭ остается предметом дискуссий (Заварин, В. В. и др., 2011, Радьков, О. В., 2012).

При изучении сочетанного присутствия полиморфизмов в генотипе выявлено, что у женщин с ХАГ достоверно чаще, чем в группе контроля, встречалось сочетание аллели *NOS3* (-786)С и генотипа *AGTR2* 1675 G/A; при ПЭ, независимо от степени тяжести, - присутствие *NOS3* (-786)Т/С и *NOS3* (-786)С; при ПЭ, независимо от наличия у беременной ХАГ, – сочетание аллели *NOS3* (-786)С и полиморфизма *NOS3* 894G/T; у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем в группе с ХАГ отмечено наличие в генотипе аллелей *AGT* 704С, *CYP11B2* (-344)Т и полиморфизма *GNB3* 825Т/Т как по отдельности, так и в сочетании ($p<0,05$ во всех случаях).

Полученные данные о клинико-anamнестических факторах риска и результаты исследования полиморфизма генов позволили разработать I этап программы персонифицированного ведения беременных с гипертензивными расстройствами.

Прогнозирование развития преэклампсии

В результате пошагового включения выявленных клинико-anamнестических факторов риска ПЭ в формулу логистической регрессии $P=1/(1+e^{-z})$, где P - вероятность; $z=b_1X_1+b_2X_2+\dots+b_nX_n+a$; b – коэффициенты регрессии, a – константа, X – значения независимых переменных, e - основание натурального логарифма = 2,72; была построена модель расчета индивидуального риска развития ПЭ, где $z=0,056+3,261*X_1+0,976*X_2+3,17*X_3+1,116*X_4+0,908*X_5$, X_1 - ПЭ в анамнезе, X_2 – исходный ИМТ > 30 кг/м², X_3 – исходное среднее АД ≥ 95 мм рт. ст., X_4 - хронический пиелонефрит в анамнезе, X_5 - угроза прерывания настоящей беременности в I триместре. Определены границы степеней вероятности развития ПЭ: $z = 0-0,49$ – низкая; $z = 0,50-0,95$ - средняя; $z = 0,96-1,00$ - высокая. Полученная модель легла в основу компьютерной «**Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин**» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019613074) ($Se - 64,7\%$, $Sp - 75,2\%$, $AUC=0,733$).

На основании полученных предикторов ПЭ у пациенток с ХАГ на основе искусственного интеллекта разработана «**Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic»**» (свидетельство о государственной регистрации № 2018612460). При помощи нейросетевого сжатия ин-

формации определены входные параметры программы: ГБ II стадии, ангиопатия сетчатки, хронический пиелонефрит и гастрит, исходное ДАД > 80 мм рт. ст., ИМТ > 30 кг/м², 1-я беременность, 1-е роды, наследственность, отягощенная по АГ, табакокурение. После внесения данных в интерфейс оценивается риск присоединения ПЭ у беременной с ХАГ от очень низкого до очень высокого (Se - 71,7%, Sp - 70,9%).

С помощью расчета дискриминантной функции на основании данных о наличии неблагоприятных полиморфизмов генов *AGT* 704C и *CYP11B2* (-344)T, а также клинико-anamнестических сведений была получена модель оценки индивидуального риска развития ПЭ у женщин с ХАГ: $Y = 0,21 \times \Phi 1 + 0,18 \times \Phi 2 + 0,31 \times \Phi 3 + 0,29 \times \Phi 4$, где $\Phi 1$ – присутствие в генотипе аллеля *AGT* 704C: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 2$ – присутствие аллеля *CYP11B2* (-344)T: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 3$ – исходное среднее АД > 95 мм рт. ст.: да – 1 балл, нет – 0 баллов; $\Phi 4$ – отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности: да – 1 балл, нет – 0 баллов. При $Y \geq 0,68$ прогнозируется высокий риск развития ПЭ; при $Y < 0,68$ - низкий. Разработан «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ» (Se - 67,4%; Sp - 75,5%; точность - 72,0%; AUC=0,811) (заявка № 2018142290).

Для уточнения механизмов развития различных гипертензивных расстройств при беременности были изучены функциональные, иммунологические и патоморфологические детерминанты патогенеза. Одним из звеньев патогенеза развития АГ является нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилаторных механизмов, обеспечивающих поддержание тонуса сосудов, степень изменения которого определяется снижением эластичности сосудистой стенки, что проявляется увеличением СРПВ и модуля упругости сосудистой стенки (Рябокоть Н. Р., 2016). По нашим данным при всех видах гипертензивных расстройств значения СРПВм, СРПВэ, Ем и Еэ были достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис. 1), что свидетельствовало об увеличении жесткости сосудистой стенки при АГ, и согласуется с данным литературы (Новичкова Е. А., 2009, Farro I. et al., 2012). Более высокие значения СРПВм и Ем отмечены у пациенток с ХАГ и ПЭ относительно женщин с ХАГ ($p = 0,02$), что свидетельствует о дополнительной вазоконстрикции при присоединении ПЭ на фоне ХАГ. Обращало на себя внимание, что у беременных с умеренной ПЭ показатели СРПВм и Ем, наиболее подверженные влиянию различных факторов, были достоверно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,02$), а СРПВэ была ниже, чем у пациенток с ХАГ ($p = 0,04$), т.е. нарушений, характерных для длительного патологического воздействия на сосудистую стенку (как при ХАГ) не наблюдалось. Соотношение См/Сэ у женщин с ХАГ и умеренной

ПЭ было достоверно ниже относительно контрольной группы ($p=0,001$ в обоих случаях). Более высокое значение E_0 отмечено только у беременных с ХАГ по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$).

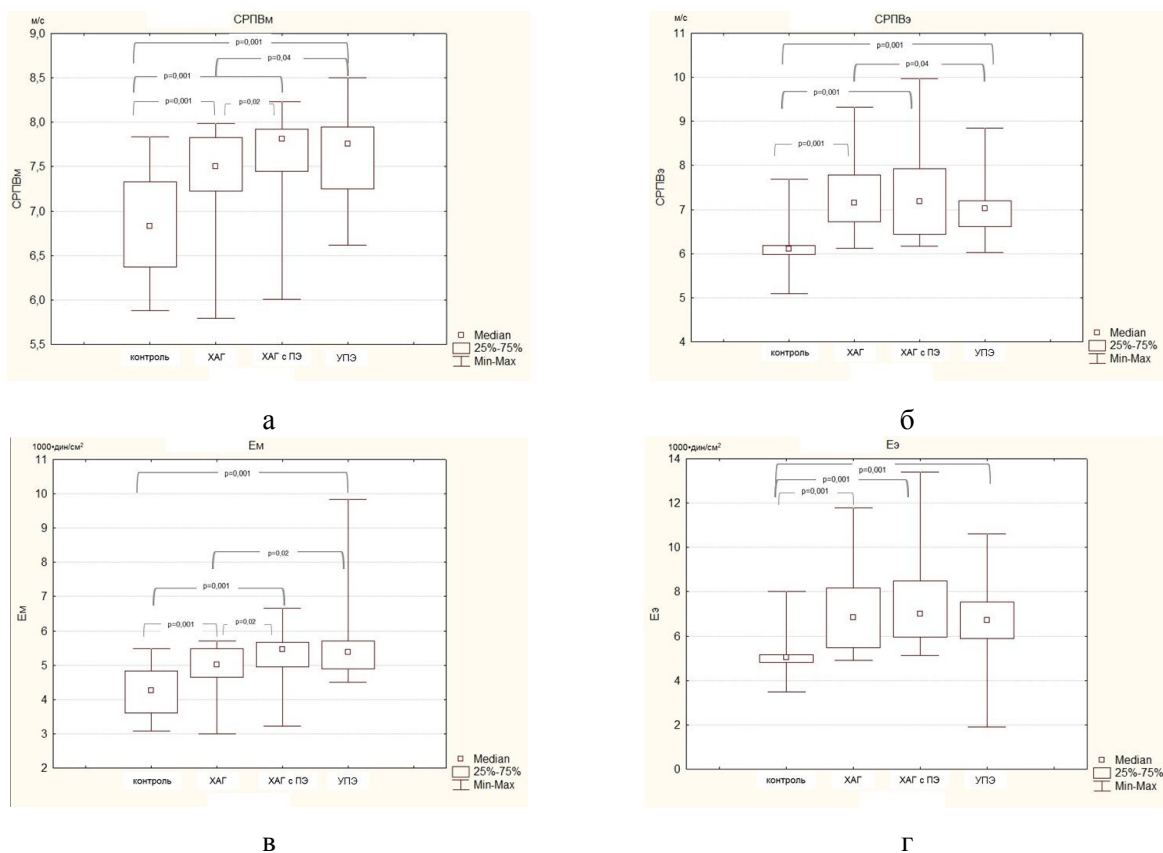


Рисунок 1 - Скорости распространения пульсовой волны мышечного и эластического типов (а, б), модули упругости артерий мышечного и эластического типов (в, г) у обследованных женщин

В регуляции сосудистого тонуса большую роль играет вегетативная нервная система (ВНС), обеспечивая вегетативное равновесие во время физиологически протекающей беременности; при осложнениях гестационного процесса происходит нарушение баланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС (Самоделкина Е. О. и др., 2010, Крупаткин А. И., 2016). Наиболее значимые отличия в большинстве ключевых параметров кардиоинтервалографии имелись у пациенток с умеренной ПЭ. Значение математического ожидания (M), моды (M_0) и медианы (M_e) в этой группе было достоверно выше по сравнению с контролем и группой с ХАГ ($p=0,01$ во всех случаях), что говорит о повышенной нагрузке на систему кровообращения, доминировании синусового узла и ваготонии (Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., Циркин В. И., Ходырев Г. Н., 2013). Вариационный размах (ВР) у женщин с умеренной ПЭ был достоверно выше, чем у пациенток с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, что подтверждает доминирующую роль парасимпатического отдела ВНС в регуля-

ции сосудистого тонуса при умеренной ПЭ. Значения амплитуды моды (АМо), отвечающей за мобилизацию симпатического отдела ВНС, были высокими при ХАГ, максимальными в группе с ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с группами контроля и умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях), и свидетельствовали о симпатикотонии у обследованных с ХАГ, независимо от наличия ПЭ. Вегетативный показатель ритма (ВПР), снижающийся при ваготонии (Дмитриева С. Л., 2013), был наиболее низким при умеренной ПЭ ($p < 0,05$ по сравнению с остальными группами). Индекс вегетативного равновесия (ИВР), указывающий на соотношение симпатического и парасимпатического отделов ВНС (Ходырев Г. Н., 2013), у беременных с умеренной ПЭ был достоверно ниже, чем в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ ($p = 0,01$), что подтверждает наличие ваготонии при ПЭ и симпатикотонии при ХАГ. Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) и индекс напряжения (ИН) при умеренной ПЭ имели достоверно более низкие значения, чем при ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях), что говорит о снижении адаптационных возможностей организма при ПЭ, в отличие от ХАГ, при которой выражено напряжение компенсаторных механизмов.

Корреляционный анализ между показателями эластичности артериальной стенки и вегетативной регуляции показал, что у пациенток с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, имелись прямые корреляционные связи между СРПВэ и Еэ и параметрами ВРС, отражающими активность симпатического отдела ВНС и напряжение компенсаторных механизмов: ИВР ($r = 0,50$, $p = 0,039$ и $r = 0,50$, $p = 0,022$ соответственно); ПАПР ($r = 0,43$, $p = 0,049$ и $r = 0,50$, $p = 0,031$ соответственно); ВПР ($r = 0,50$, $p = 0,021$ и $r = 0,55$, $p = 0,009$ соответственно) и ИН ($r = 0,51$, $p = 0,017$ и $r = 0,57$, $p = 0,007$ соответственно), свидетельствующие о том, что симпатикотония напрямую сопряжена с увеличенной жесткостью артерий у беременных с ХАГ, независимо от присоединения ПЭ. Также в этой группе были обнаружены обратные корреляционные связи средней силы между уровнями максимального среднего АД во время пребывания в стационаре, протеинурии при поступлении и СРПВм ($r = -0,53$; $p = 0,01$ и $r = -0,50$; $p = 0,03$ соответственно) и Ем ($r = -0,51$; $p = 0,02$ и $r = -0,50$; $p = 0,04$ соответственно).

Исследованиями последних лет подчеркивается значимость иммунологических механизмов в патогенезе гипертензивных расстройств у беременных, большое значение в которых имеют воспалительные реакции. Как известно, гипертензивные расстройства ассоциируются с активацией врожденного и адаптивного иммунитета (Harrison D. G. et al., 2012, Wenzel U. et al., 2016). Предполагается, что при ХАГ развитие воспалительной реакции инициируется «неоантигенами» (Harrison D. G. et al., 2011, Rodriguez-Iturbe V. et al., 2012), при ПЭ – микрочастицами синцитиотрофобласта (СТБ), попадающими в кровотоки матери

(Adam S. et al., 2016, Holder B. et al., 2016). В связи с этим характер регуляции иммунного ответа при различных видах АГ имеет свои особенности. Проведенные нами исследования выявили изменения параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов, однотипные для всех гипертензивных расстройств у беременных, и, в тоже время, позволили определить изменения, характерные для каждого вида АГ (табл. 1, 2).

Таблица 1 - Содержание лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии и рецепторы хемокинов в периферической крови женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

| Показатель % | Контроль n = 40 | ХАГ n = 75 | ХАГ + ПЭ n = 41 | ПЭ n = 72 |
|-------------------|---------------------|--|---|--|
| Лимфоциты | | | | |
| CD11b+ | 19,00 (14,68-23,33) | 16,30 (11,40-18,50) ^x | 23,90 (21,00-29,70) ^{xxx yyy} | 20,50 (16,35-28,00) ^{yyyy} |
| CD62L+ | 54,40 (39,70-61,70) | 47,00 (34,00-54,55) | 47,50 (37,70-53,10) | 38,90 (28,10-50,80) ^{xxxx y z} |
| CD49b+ | 47,70 (36,20-50,90) | 18,20 (10,40-26,95) ^{xxxx} | 20,30 (12,65-37,85) ^{xxxx} | 37,40 (10,80-60,30) ^{xxx yy zzz} |
| Моноциты | | | | |
| CD11b+ | 82,90 (76,38-89,25) | 78,65 (74,10-83,83) ^x | 82,55 (78,35-90,03) ^{yyy} | 83,00 (77,50-87,85) ^{yy} |
| CD62L+ | 68,00 (44,00-80,90) | 46,20 (30,65-68,35) ^x | 60,35 (34,28-77,33) | 55,50 (42,70-71,80) |
| Показатель % | Контроль n = 40 | ХАГ n = 75 | ХАГ + ПЭ n = 41 | ПЭ n = 72 |
| CD49+ | 94,50 (86,88-97,58) | 89,40 (60,80-96,70) | 81,85 (57,93-93,90) ^{xxx} | 88,20 (62,40-97,25) ^x |
| CCR2+ | 79,10 (66,18-85,93) | 75,60 (58,95-85,43) | 81,95 (70,83-87,58) ^y | 82,60 (74,20-90,00) ^{yy} |
| CX3CR1+ | 69,10 (35,20-85,65) | 32,30 (18,95-49,05) ^x | 54,05 (31,00-74,40) ^y | 59,60 (36,65-78,8) ^{yyy} |
| CXCR1+ | 42,80 (23,00-66,20) | 41,50 (22,43-51,25) | 58,20 (37,20-72,10) ^y | 43,40 (25,40-67,10) |
| Нейтрофилы | | | | |
| CD11b+ | 84,10 (72,20-90,60) | 89,00 (80,00-93,88) ^x | 87,40 (81,20-94,33) ^x | 89,40 (81,50-94,50) ^{xx} |
| CD62L+ | 70,60 (60,55-81,25) | 65,40 (44,10-78,20) | 58,40 (38,45-77,00) ^{xx} | 60,35 (47,18-72,10) ^{xxx z} |
| CD49+ | 58,10 (40,60-69,30) | 53,90 (40,30-68,53) | 63,00 (46,60-76,10) ^{x y} | 52,70 (38,60-68,00) ^z |
| CD99+ | 30,40 (15,63-51,70) | 53,90 (38,40-74,00) ^{xxxx} | 69,50 (46,10-77,00) ^{xxxx} | 42,10 (27,18-53,80) ^{yyy zzzz} |
| CX3CR1+ | 53,25 (43,80-69,90) | 21,75 (14,28-32,73) ^{xxxx} | 36,15 (24,75-53,93) ^{xxx yy} | 27,40 (21,40-39,50) ^{xxxx} |

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yy – p=0,02; yyy – p=0,01), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z - p=0,04; zzz – p=0,01; zzzz - p=0,001)

Таблица 2 - Содержание хемокинов в периферической крови женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

| Показатель | Контроль n = 40 | ХАГ n = 75 | ХАГ + ПЭ n = 41 | ПЭ n = 72 |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Rantes (нг/мл) | 15035,13 (4332,64-31747,08) | 22159,69 (15784,27-25948,49) | 32864,54 (22323,00-42614,85) ^x | 28889,00 (22323,00-87303,18) ^{xxx yyy} |
| MCP-1 (пкг/мл) | 108,7 (59,86-186,03) | 183,15 (113,15-340,1) ^x | 218,65 (127,73-385,25) ^{xx} | 193,05 (122,35-258,25) ^{xx} |
| Fractalkine (нг/мл) | 0,43 (0,28-0,52) | 0,56 ^x (0,39-0,81) | 0,64 ^{xxx} (0,47-0,76) | 0,75 ^{xxxx y z} (0,67-0,80) |
| IL-8 (пкг/мл) | 13,91 (11,48-26,86) | 13,53 (11,03-21,06) | 19,83 (12,97-28,70) ^x | 18,72 (15,79-20,75) ^y |

Примечание: x - статистически значимая разница значений с контрольной группой (x – p=0,04; xx – p=0,02; xxx – p=0,01; xxxx – p=0,001), y - статистически значимая разница значений с ХАГ (y – p=0,04; yyy – p=0,01), z - статистически значимая разница значений с ХАГ с ПЭ (z - p=0,04)

Для всех видов гипертензивных расстройств у беременных характерно повышение сывороточного уровня хемокинов MCP-1 и Fractalkine, содержания периферических CD11b+ нейтрофилов и снижение уровня CD49b+ лимфоцитов и периферических CX3CR1+ нейтрофилов. В литературе имеются данные об усилении продукции MCP-1 в результате стимуляции лейкоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов в ответ на гемодинамические стимулы, на стимуляцию ангиотензином II и эндотелином-1, в результате оксидативного стресса или при воздействии воспалительных цитокинов (Lakhno I., 2017). Продукция Fractalkine усиливается при воздействии воспалительных цитокинов TNF α , IFN γ и IL-1 (Jones B. A., 2010), уровень которых значительно повышается при ПЭ и ХАГ (Посисеева Л.В. и др., 2008). Основной мишенью действия Fractalkine при гипертензивных расстройствах у беременных была популяция нейтрофилов, нами выявлена прямая корреляционная связь между уровнем CX3CR1+ нейтрофилов и суточной протеинурией у женщин с ПЭ. Известно, что в периферической крови женщин с ПЭ имеется большое количество нейтрофилов, экспрессирующих адгезионные молекулы CD11b/CD18 (Айламазян Э. К., 2008), что согласуется с полученными нами данными. Молекулы CD11b после активации клетки хемотаксическими факторами быстро перемещаются на клеточную поверхность и определяют плотный контакт и остановку клетки на эндотелии (Белоцкий С. М., Авталион Р. Р., 2008), что служит началом процесса экстравазации. Отмеченное нами снижение уровня CD49b+ лимфоцитов при всех видах АГ у беременных могло определяться низким уровнем регуляторных Т-лимфоцитов, осуществляющих функцию иммуносупрессии, снижение которых имеет место при ХАГ и ПЭ (Cornelius D. C. et al., 2019).

К особенностям изменений параметров адгезии и хемотаксиса в группах женщин с ХАГ по нашим данным относились: снижение содержания CD62L+ моноцитов, CD11b+ лимфоцитов и моноцитов в отсутствие ПЭ; повышение содержания CD11b+ лимфоцитов и CD49b+ нейтрофилов при присоединении ПЭ. В группах женщин с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, наблюдалось достоверное повышение сывороточного уровня RANTES и IL-8, что сочеталось со снижением относительного содержания CD49b+ моноцитов и CD62L+ нейтрофилов. Для ПЭ было характерно снижение уровня CD62L+ лимфоцитов, что могло быть обусловлено шеддингом молекул L-селектина с клеточной мембраны под влиянием медиаторов воспаления (Ab Hamid J. et al., 2012) при переходе на новый этап плотной адгезии. Тот факт, что уровень CD62L+ клеток снижался в популяции моноцитов при ХАГ, в популяции нейтрофилов у всех женщин с ПЭ и в популяции лимфоцитов при ПЭ у женщин без ХАГ, вероятно отражает различную значимость этого механизма ранних этапов экстравазации в разных пулах лейкоцитов при различных видах АГ. При ПЭ реакция воспаления сочеталась с более выраженным усилением продукции хемокинов, а снижение относительного содержания CD62L+ нейтрофилов было наиболее выражено при тяжелой ПЭ. Для тяжелой ПЭ также было характерно достоверное повышение относительного содержания CD49b+ моноцитов и уровня моноцитов и нейтрофилов в крови, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine по сравнению с умеренной ПЭ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Отражением особых механизмов воспалительной реакции при каждой форме АГ служат корреляционные связи параметров адгезии и хемотаксиса лейкоцитов с показателями эластичности сосудистой стенки. При ХАГ они взаимосвязаны с показателями адгезии и хемотаксиса лимфоцитов и нейтрофилов, в группе с ПЭ – с адгезивными свойствами нейтрофилов и продукцией хемокинов, при ПЭ на фоне ХАГ – с параметрами рецепции хемокинов.

При различных видах гипертензии у беременных имеет место своя патоморфологическая основа развития АГ (Сидорова И.С., 2013), что согласуется с полученными нами результатами. Основными патоморфологическими изменениями, развивающимися в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами, являются острые и хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения (Милованов А. П., 2008, Гамзаева С. Э., 2013). Одной из основных причин нарушений кровотока в межворсинчатом пространстве при АГ у беременных является сочетание облитерации спиральных артерий и местных сдвигов гемостаза на поверхности ворсин, оцениваемого по экспрессии аннексина V (плацентарного протеинового антикоагулянта) в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого цитотрофобласта (ЦТБ). Максимальный индекс экспрессии (ИЭ) аннексина V выявлен нами в СТБ плацент при ХАГ

($4,26 \pm 0,23$ у.е.), что было достоверно выше относительно других групп ($p < 0,05$ во всех случаях) и сочеталось с низкой частотой инфарктов, стаза, тромбоза межворсинчатого пространства, определяя структурную основу компенсированной ПН. В плацентах женщин с ПЭ на фоне ХАГ выявлено снижение ИЭ аннексина V относительно контроля и группы с ХАГ ($2,38 \pm 0,14$ у.е.), как и при ПЭ ($2,29 \pm 0,26$ у.е.; $p = 0,001$ во всех случаях), которое сопровождалось тромбозом межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон, а также вен базальной пластинки с последующим развитием интрадецидуальных кровоизлияний, создавая морфологический субстрат суб- и декомпенсированной ПН. Известно, что антикоагулянтный белок аннексин V способствует процессу имплантации, инвазии хориона, обеспечивает оплодотворение, адекватную плацентацию и рост плода (Degrelle S. A. et al., 2017), полученные нами результаты подтвердили его значимость в патогенезе гипертензивных расстройств при беременности.

Одним из условий благоприятных исходов беременности у женщин с АГ является развитие адаптационных и компенсаторных реакций в плаценте, которые оцениваются по плацентарной экспрессии ЭПО, усиливающейся в условиях ишемии плаценты, его высокие уровни препятствуют сокращению сосудов, что улучшает плацентарную перфузию (Медведев Б. И., Сюдюкова Е.Г. и др., 2015). При умеренной ПЭ в тканях плаценты была выявлена достоверно более высокая экспрессия ЭПО ($5,08 \pm 0,13$ у.е.) по сравнению с контролем ($3,37 \pm 0,33$ у.е.) и другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях). При ПЭ на фоне ХАГ экспрессия ЭПО ($4,12 \pm 0,21$ у.е.) была достоверно выше, чем в группе контроля и при ХАГ ($3,84 \pm 0,66$ у.е.; $p = 0,01$ в обоих случаях). При тяжелой ПЭ экспрессия ЭПО была достоверно ниже относительно всех остальных групп ($3,09 \pm 0,36$ у.е.; $p = 0,01$ во всех случаях). По данным литературы при тяжелой ПЭ снижается синтез ЭПО в эритроцитах капилляров ворсин, что свидетельствует об угнетении эритропоэза (Медведев Б. И., Сюдюкова Е.Г. и др., 2015), снижении компенсаторных возможностей, что в сочетании с нарушениями плацентарной перфузии играет важную роль в патогенезе тяжелой ПЭ. Увеличение ИЭ ЭПО в плаценте при умеренной ПЭ говорит о хорошо развитых механизмах компенсации и более благоприятном течении беременности.

Определенная роль в формировании АГ при беременности отводится развитию оксидативного стресса в плаценте, который напрямую связан с митохондриальной дисфункцией (Кулида Л. В., Перетятко Л. П., 2018). Проведенное в нашей работе иммунопероксидазное исследование выявило, что ИЭ ТФАМ митохондриальной ДНК в периферическом ЦТБ плацент при умеренной ПЭ ($0,41 \pm 0,02$ у.е.) достоверно не отличались от такового в группе контроля ($0,42$

$\pm 0,03$ у.е; $p=0,05$); ИЭ ТРАМ при тяжелой ПЭ ($0,3\pm 0,02$ у.е.) был достоверно ниже, чем в группе контроля и умеренной ПЭ ($p=0,002$ в обоих случаях).

Полученные данные позволили разработать II этап программы персонализированного ведения беременных с гипертензивными расстройствами

Дифференциальная диагностика и определение степени тяжести преэклампсии

С целью дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии при помощи одномерного ROC-анализа были получены пограничные критерии и разработаны математические модели с наилучшими операционными характеристиками.

В результате ROC-анализа определены дополнительные дифференциально-диагностические критерии различных видов АГ у беременных и степени тяжести ПЭ. Так, при значении CD11b+ моноцитов в крови $< 80\%$ можно диагностировать ХАГ, при $\geq 80\%$ - ПЭ, в том числе на фоне ХАГ (Se - 74,2%, Sp - 85,7%, AUC=0,832); при уровне CD99+ нейтрофилов $\leq 61\%$ диагностировать ПЭ, а при $> 61\%$ - ХАГ с присоединившейся ПЭ (Se - 82,6%, Sp - 90,6%, AUC=0,926).

Для диагностики присоединения ПЭ у беременных с ХАГ были выявлены несколько пограничных критериев, в результате их пошагового включения в формулу логистической регрессии, представленную ранее, была получена модель с наилучшими операционными характеристиками (Se - 96,4%, Sp - 89,7%, AUC=0,969), где $z = -21,783 + 0,359 * X1 + 0,194 * X2$, X1 - относительное содержание CD11b+ лимфоцитов (%), X2 - относительное содержание CD49b+ нейтрофилов в венозной крови (%); при $P > 0,3$ диагностируется ПЭ; при $P \leq 0,3$ - отсутствие ПЭ. Разработаны **способы диагностики присоединения ПЭ у беременных с ХАГ** (Патенты № 2561060 и № 2652447).

В диагностике степени тяжести ПЭ хороший уровень информативности при проведении одномерного ROC - анализа показали несколько критериев, в результате их пошагового включения в формулу логистической регрессии была получена модель с наилучшими операционными характеристиками (Se - 87,5%, Sp - 88,9%, AUC=0,926), где $z = 1,997 - 0,092 * X1 + 0,144 * X2$, X1 - относительное содержание CD62L+ нейтрофилов (%), X2 - относительное содержание CX3CR1+ нейтрофилов в венозной крови (%); при $P \geq 0,5$ диагностируется тяжелая ПЭ; при $P < 0,5$ - умеренная ПЭ. Разработан **«Способ диагностики тяжелой преэклампсии»** (Патент № 2587781). На основе программы Excel были созданы калькуляторы для быстрого расчета математических формул.

Выявленная динамика ИЭ ТФAM при умеренной и тяжелой ПЭ была положена в основу разработки «Способа морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии» (Патент № 2682251) (Se - 91,7%, Sp –83,3%, AUC=0,965): при ИЭ > 0,31 у.е. патоморфологически подтверждается диагноз умеренной ПЭ, при ИЭ ≤ 0,31 у.е. – тяжелой ПЭ.

Базовой терапией ХАГ, ПЭ во время беременности является антигипертензивная, одной из главных задач которой является профилактика сердечно-сосудистых осложнений у беременных с АГ путем достижения целевого уровня АД (Ткачева О. Н. и др., 2012, Гурьева В.М. и др., 2013). Анализ зависимости схемы терапии от клинических проявлений при ХАГ и ХАГ с ПЭ показал, что в подгруппе, получавших комбинированную терапию, женщины имели более высокое среднее АД при поступлении в стационар ($p=0,00$ в обоих случаях), и максимальное среднее АД с первые сутки пребывания в стационаре ($p=0,00$ в обоих случаях). При умеренной ПЭ - более ранний срок появления АГ ($p=0,00$), протеинурии ($p=0,03$) и максимальное среднее АД в первые сутки пребывания в стационаре ($p=0,04$).

Анализ зависимости эффективности антигипертензивной терапии от особенностей генотипа, исходной активности локальной и системной регуляции тонуса сосудов, иммунологического фона показал, что резистентность к однокомпонентной терапии у женщин с ХАГ сочеталась с присутствием в генотипе аллеля *AGT* 704C в 75,0% случаев против 35,7% ($p=0,02$); достоверно более высокими значениями СРПВэ и Еэ (7,55 (7,08-7,87) м/с и 7,71 (6,77-8,37) 1000•дин/см² соответственно), чем у пациенток, получавших однокомпонентную схему лечения (7,15 (6,57-7,71) м/с и 6,85 (5,55-7,88) 1000•дин/см² соответственно; $p=0,04$ во всех случаях); повышенными уровнями М и Me (0,69 (0,67-0,75) сек. и 0,69 (0,66-0,75) сек. соответственно) относительно другой подгруппы (0,64 (0,57-0,72) сек. и 0,62 (0,56-0,71) сек. соответственно; $p=0,001$ во всех случаях). Резистентность к однокомпонентной терапии у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ ассоциировалась с генотипом *GNB3* 825T/T в 30,8% случаев против 3,6% ($p=0,04$); с достоверно более высоким исходным содержанием CD49b+ лимфоцитов в крови (22,10 (12,70-38,30)%), чем у пациенток, применявших однокомпонентную схему лечения (13,75 (12,65-37,85)%; $p=0,01$); и более высоким сывороточным уровнем IL-8 – 20,86 (18,92-30,18) пкг/мл и 13,53 (13,91-28,05) пкг/мл соответственно ($p=0,04$); при умеренной ПЭ - с повышенным уровнем CCR2+ клеток в популяции моноцитов (86,0 (76,7-92,9)% против 66,35 (53,1-83,63)%; $p=0,02$).

В литературе имеются сведения о том, что у беременных с ХАГ, у которых при проведении антигипертензивной терапии не достигается целевое АД,

выявлена высокая частота наличия мутантных аллелей гена *ACE* и полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (Чулков В. С., Вереина Н. К., 2014, Радьков О. В., 2012). По нашим данным отсутствие эффекта от однокомпонентной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ ассоциируется с наличием в генотипе женщины аллеля *AGT 704C* и/или полиморфизма *GNB3 825T/T*, выраженной жесткостью сосудистой стенки, высокой активностью симпатического отдела ВНС. Использование иммунологических показателей у беременных предоставляет дополнительные возможности для выбора схемы терапии при различных видах АГ с учетом понимания особенностей развития воспалительной реакции, характерной для данной патологии (Rodriguez-Iturbe B. et al., 2017). IL-8, являясь основным фактором хемотаксиса нейтрофилов, может способствовать развитию выраженного нейтрофильного воспаления у женщин с ПЭ на фоне ХАГ на уровне эндотелия сосудов, тем самым определяя необходимость применения комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД. Усиление экспрессии CCR2 моноцитами при ПЭ создает условия для интенсивной миграции клеток в органы-мишени, в том числе и в местах поврежденного эндотелия сосудистой стенки, обуславливая ее значительные нарушения, и отсутствие эффекта от однокомпонентной антигипертензивной терапии.

В настоящее время практически отсутствуют данные о влиянии антигипертензивной терапии на жесткость сосудистой стенки, вегетативную регуляцию тонуса сосудов, иммунологические параметры при АГ различного генеза у беременных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с ХАГ на 5-е сутки антигипертензивной терапии независимо от применяемой схемы, происходило достоверное снижение исходно повышенных показателей СРПВм и Em ($p < 0,05$ во всех случаях), уровня амплитуды моды; достоверно увеличилось число женщин с вегетативным равновесием и снизилась частота умеренной и выраженной симпатикотонии; в популяции моноцитов достоверно снизилось относительное содержание CD49b+ клеток ($p = 0,01$) и CCR2+клеток ($p = 0,04$) в крови; в популяции нейтрофилов - повысились уровни CD62L+ и CD11b+ клеток ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно), снизились значения CD49b+ клеток и CD99b+ клеток ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно) и сывороточное содержание IL-8 ($p = 0,02$). У беременных с ХАГ и ПЭ на фоне терапии уменьшилось число пациенток с выраженной симпатикотонией, достоверно снизились уровни CD49b+ моноцитов и нейтрофилов в крови ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно), сывороточный уровень IL-8 ($p = 0,002$); повысилось содержание CD62L+ нейтрофилов ($p = 0,01$). При умеренной ПЭ на фоне терапии отмечено повышение исходно низких уровней ИВР и ИН ($p < 0,05$ во всех случаях), частоты встречаемости вегетативного равновесия, и уменьшение случаев умеренной ваготонии ($p < 0,05$ во всех случаях); достоверное снижение содержания в крови

CD49b+ и CXCR1+ моноцитов ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно), а также CCR2+ нейтрофилов ($p=0,04$).

Отсутствие эффекта от терапии умеренной ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, по нашим данным, ассоциировалось с достоверно более высокими значениями СРПВэ и Еэ (7,26 (6,74-7,74) м/с и 7,12 (6,42-7,74) 1000•дин/см² соответственно) по сравнению с женщинами с положительным эффектом от лечения (6,97 (6,46-7,14) м/с и 6,66 (5,60-7,01) 1000•дин/см² соответственно; $p=0,04$ в обоих случаях); повышенным уровнем Me – 0,79 (0,76-0,84)% против 0,68 (0,61-0,77)% ($p=0,001$); более высоким относительным содержанием CCR2+ нейтрофилов - 51,50 (43,65-60,60)% против 25,0 (14,95-34,85)% ($p=0,03$).

Анализ данных в зависимости от тактики ведения пациенток с ранней тяжелой ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, показал, что возможность выжидательной тактики ассоциировалась с достоверно более высокими уровнями CD11b+ нейтрофилов (90,30 (84,10-92,80)%) и CCR5+ лимфоцитов в крови (36,10 (21,90-55,10)%, чем при активной тактике ведения (82,70 (77,45-88,65)%; $p=0,04$ и 14,00 (8,05-21,60)%; $p=0,001$ соответственно).

Полученные данные легли в основу III этапа программы персонализированного ведения беременных с гипертензивными расстройствами

Персонализированная терапия и тактика ведения

С целью обоснования персонализированного подхода к назначению и оценке эффективности антигипертензивной терапии, выбору тактики ведения у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза при помощи одномерного ROC-анализа была рассчитана прогностическая ценность полученных показателей, получены пограничные критерии.

При помощи многомерного математического анализа методом пошагового включения всех прогностических критериев в формулу логистической регрессии, представленную ранее, были получены модели с наилучшими операционными характеристиками. На основе программы Excel были созданы калькуляторы для быстрого расчета математических моделей.

Модель для выбора схемы антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ можно представить следующим образом: $P=1/(1+e^{-z})$, где $z = -18,372 + 0,111 \cdot X1 + 0,077 \cdot X2 \cdot 100$, X1 – уровень среднего АД при поступлении в стационар (мм. рт. ст.); X2 – значение медианы (сек.) (Se – 73,8%, Sp – 79,0%, AUC=0,831). При $P \leq 0,34$ прогнозируется эффективность однокомпонентной антигипертензивной терапии; при $P > 0,34$ – отсутствие эффекта и необходимость назначения комбинированной терапии у пациенток с ХАГ.

В модели для выбора схемы антигипертензивной терапии у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ $z = -12,910 + 0,084 * X1 + 0,240 * X2$, где X1 – уровень среднего АД при поступлении в стационар (мм. рт. ст.); X2 – значение сыровоточного уровня IL-8 (пкг/мл) (Se – 94,4%, Sp – 80,0%, AUC=0,908). При $P \leq 0,58$ прогнозируется эффективность применения одного антигипертензивного препарата; при $P > 0,58$ - отсутствие эффекта и необходимость назначения комбинированной терапии у пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ.

Модель для выбора схемы антигипертензивной терапии у пациенток с умеренной ПЭ имеет значение $z = -12,190 + 0,074 * X1 + 0,043 * X2$, где X1 – относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов (%); X2 – уровень максимального систолического АД в течение 1-х суток пребывания в стационаре (мм рт. ст.) (Se – 80,0%, Sp – 62,5%, AUC=0,781). При $P \leq 0,34$ прогнозируется положительный эффект однокомпонентной терапии; при $P > 0,34$ – необходимость комбинированной терапии у беременных с умеренной ПЭ.

В модели для прогнозирования эффективности лечения умеренной ПЭ, в том числе у беременных с ХАГ, $z = -10,294 + 0,057 * X1 + 0,953 * (X2 * 10)$, где X1 – относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в крови (%); X2 – значение Медианы (сек.) (Se – 66,7%, Sp – 88,9%, AUC=0,902). При $P < 0,5$ прогнозируется положительный эффект антигипертензивной терапии, при этом возможно пролонгирование беременности; при $P \geq 0,5$ - отсутствие эффекта и утяжеление ПЭ, что требует родоразрешения. Разработан «Способ прогнозирования эффективности лечения преэклампсии средней тяжести» (заявка на изобретение № 2019117007).

Модель для выбора тактики ведения при тяжелой ранней ПЭ, в том числе у пациенток с ХАГ, имеет значение $z = -0,325 - 0,0562 * X1 + 0,427 * X2$, где X1 – 1- относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови $\leq 22,6\%$; 0 - относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови $> 22,6\%$; X2 – 1 - уровень суточной протеинурии $> 4,1$ г/сут; 0 - уровень суточной протеинурии $\leq 4,1$ г/сут (Se – 72,1%, Sp – 70,0%, AUC=0,856). При $P \leq 0,53$ прогнозируется положительный эффект от лечения, возможна выжидательная тактика; при $P > 0,53$ - прогнозируется отсутствие эффекта, рекомендуется активная тактика ведения.

Таким образом, полученные данные об особенностях патогенеза различных видов гипертензивных расстройств у беременных, разработанные прогностические, дифференциально-диагностические критерии, критерии выбора терапии и тактики ведения позволили научно обосновать программу ведения беременных женщин с различными гипертензивными расстройствами (ХАГ, ПЭ, ХАГ с присоединившейся ПЭ), отличающуюся от существующих персонализированным подходом к ведению женщин в зависимости от нозологической

формы. Использование данной программы позволит своевременно выявлять группы риска развития ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ, проводить диагностический и дифференциально-диагностический поиск при данных осложнениях беременности, определять схему антигипертензивной терапии и тактику ведения пациенток, что будет способствовать своевременной профилактике ПЭ, повышению эффективности диагностики и лечения гипертензивных расстройств, снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимым сочетанием медико-биологических факторов риска развития преэклампсии, определяемым до 12 недель беременности, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, являются: хронический пиелонефрит (ОР 1,39 и 1,60), среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. (ОР 1,49 и 3,18), исходный индекс массы тела более 30 кг/м² (ОР 1,33 и 1,79), наследственность, отягощенная по гипертонической болезни (ОР 1,21 и 1,33), диастолическое артериальное давление более 80 мм рт. ст. (ОР 1,41 и 1,37). Дополнительными предикторами преэклампсии у женщин без хронической артериальной гипертензии являются: преэклампсия при предыдущей беременности (ОР 1,52) и угроза прерывания беременности в I триместре (ОР 1,32). Дополнительные факторы риска у женщин с хронической артериальной гипертензией: наличие гипертонической болезни II стадии (ОР 1,69), гипертоническая ангиопатия сетчатки Ib, II стадии (ОР 2,07 и 1,92), нерегулярная антигипертензивная терапия до беременности (ОР 1,45), хронический гастрит (ОР 1,46), первая беременность (ОР 1,34), табакокурение (ОР 1,75).
2. Преэклампсия, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности в III триместре (ОР 2,52 и 2,36 соответственно) и задержкой развития плода (ОР 2,13 и 2,06); повышает риск преждевременных родов (ОР 3,29 и 4,55); родоразрешения путем кесарева сечения (ОР 2,26 и 1,70); перинатальной патологии новорожденных (ОР 3,56 и 3,19).
3. Молекулярно-генетическими предикторами хронической артериальной гипертензии у женщин является сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A; преэклампсии, независимо от степени тяжести – гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS3* (-786)T/C и наличие аллели *NOS3* (-786)C; ПЭ у женщин с хронической артериальной гипертензией –

наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и полиморфизма *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в сочетании; преэклампсии независимо от наличия у беременной хронической артериальной гипертензии – сочетание аллеля *NOS3* (-786)C и полиморфизма *NOS3* 894G/T.

4. При всех видах гипертензивных расстройств у беременных имеет место повышенная скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типов и увеличение модуля упругости данных типов артерий, наиболее выраженные при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсии. При умеренной преэклампсии имеет место изменение показателей, определенных методом кардиоинтервалографии – увеличение вариационного размаха и снижение вегетативного показателя ритма и индекса напряжения регуляторных систем, в группах с хронической артериальной гипертензией – повышение амплитуды моды, напрямую коррелирующее с увеличенной жесткостью артерий.
5. Для всех видов гипертензивных расстройств у беременных характерно снижение относительного содержания CD49b+ лимфоцитов и CX3CR1+ нейтрофилов в периферической крови; для хронической артериальной гипертензии – CD11b+ лимфоцитов, CD11b+ и CD62L+ моноцитов; для преэклампсии, независимо от наличия хронической артериальной гипертензии – CD49b+ моноцитов и CD62L+ нейтрофилов; для преэклампсии – CD62L+ лимфоцитов. Повышение относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и сывороточного уровня MCP-1 и Fractalkine характерно для всех видов гипертензивных расстройств; CD11b+ лимфоцитов – для хронической артериальной гипертензии с преэклампсией; CD99+ нейтрофилов – для всех женщин с хронической артериальной гипертензией; сывороточных RANTES и IL-8 – для преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Для женщин с тяжелой преэклампсией характерно снижение содержания в крови CD62L+ нейтрофилов, повышение относительного содержания CD49b+ моноцитов и уровня моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы к Fractalkine.
6. Острые и хронические нарушения маточно-плацентарного кровообращения являются основными патоморфологическими изменениями, развивающимися в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами. Снижение индексов экспрессии аннексина V в плацентах при преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, материнская мальперфузия, тромбоз межворсинчатого пространства и крупноочаговых интрадецидуальных кровоизлияний формируют морфологический субстрат суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Компенсаторное увеличение индекса экспрессии аннексина V при храни-

ческой артериальной гипертензии и эритропоэтина при умеренной преэклампсии, низкая частота инфарктов, стаза, тромбоза межворсинчатого пространства и сосудистого русла ворсинчатого хориона, составляют основу компенсированной плацентарной недостаточности.

7. На фоне антигипертензивной терапии при всех видах гипертензивных расстройств, независимо от применяемой схемы лечения, отмечено снижение скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа и снижение модуля упругости артерий данного типа; адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов. При хронической артериальной гипертензии выявлено снижение уровня амплитуды моды, определенной методом кардиоинтервалографии, адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса нейтрофилов и сывороточного уровня IL-8; при хронической артериальной гипертензии и присоединившейся преэклампсии – повышение значения медианы определенной методом кардиоинтервалографии; при умеренной преэклампсии – повышение индекса вегетативного равновесия и индекса напряжения, чем достигнуто вегетативное равновесие, и снижение экспрессии рецептора IL-8 нейтрофилами.
8. Резистентность к однокомпонентной антигипертензивной терапии сочетается в группах с хронической артериальной гипертензией с наличием в генотипе полиморфизмов *AGT* 704T/C и *GNB3* 825T/T, увеличенной скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типов и повышением модуля упругости данных типов артерий, высокими значениями математического ожидания и медианы; определенных методом кардиоинтервалографии, при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсии – с повышением сывороточного уровня IL-8 и относительного содержания CD49b+ лимфоцитов; при умеренной преэклампсии – с повышением относительного содержания CCR2+ моноцитов.
9. Отсутствие эффекта от терапии умеренной преэклампсии, в том числе у беременных с хронической артериальной гипертензией, сочетается с исходно высокой скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типов, повышением модуля упругости данных типов артерий, уровня медианы, определенной методом кардиоинтервалографии, и максимальным усилением рецепции нейтрофилами MCP-1. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

10. Диагностическими критериями присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии у женщин в периферической венозной крови являются относительное содержание CD49b+ нейтрофилов $\geq 73\%$ (AUC – 0,902, Se – 88,2%, Sp – 91,7%); CD11b+ лимфоцитов $> 19,8\%$ (AUC – 0,926, Se – 88,2%, Sp – 96,2%); диагностическими критериями тяжелой преэклампсии являются относительное содержание CD62L+ нейтрофилов $\leq 57\%$ (AUC – 0,852, Se – 81,5%, Sp – 88,9%); индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте $\leq 0,31$ у. е. (AUC – 0,965, Se – 91,7%, Sp – 83,3%).
11. Прогностическими критериями положительного эффекта от лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, являются относительное содержание CCR2+ нейтрофилов $\leq 38,8\%$ в венозной крови и среднее артериальное давление ≤ 110 мм рт. ст. (AUC – 0,902, Se – 93,5%, Sp – 78,6%).
12. Разработана и обоснована программа персонализированного ведения беременных пациенток, состоящая из этапов прогнозирования преэклампсии; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу акушеру-гинекологу при сборе анамнеза у беременных при постановке на учет рекомендуется дополнительно уточнить наличие факторов риска развития преэклампсии: наличие преэклампсии в анамнезе, хронического пиелонефрита, признаков угрозы прерывания беременности в первом триместре, рассчитать индекс массы тела, определить среднее артериальное давление и с использованием «Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин» выявить наличие у пациентки высокого риска развития преэклампсии.
2. У женщин с хронической артериальной гипертензией при постановке на учет для прогнозирования преэклампсии необходимо уточнить наличие следующих факторов риска: II стадии гипертонической болезни, гипертонической ангиопатии сетчатки, хронического пиелонефрита и хронического гастрита в анамнезе, исходного диастолического артериального давления – более 80 мм рт. ст., исходного индекса массы тела – более 30 кг/м², первая беременность, первые роды, наследственность, отягощенная по ги-

пертонической болезни, табакокурение, и с применением «Нейросетевой системы прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» выявить наличие у пациентки высокого риска развития преэклампсии.

3. У беременных с хронической артериальной гипертензией для прогнозирования преэклампсии дополнительно рекомендуется оценивать клинико-anamnestические данные (среднее артериальное давление при первой явке в женскую консультацию до 12 недель беременности выше 95 мм рт. ст. и отсутствие регулярной антигипертензивной терапии до наступления беременности), а также определение генетических полиморфизмов генов ангиотензиногена (*AGT 704C*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2 (-344)T*) в венозной крови с последующим расчетом дискриминантной формулы, при значении Y , равном или более 0,68, беременная относится к группе высокого риска развития преэклампсии.
4. При наличии у беременной артериальной гипертензии неясного генеза для дифференциальной диагностики вида гипертензивных расстройств дополнительно рекомендуется определение относительного содержания в венозной крови CD11b+ моноцитов, при значении которого менее 80% диагностируется хроническая артериальная гипертензия, более или равном 80% – хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией, при уровне которых равном или менее 61% диагностируется преэклампсия, а более 61% – хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией.
5. У беременных с хронической артериальной гипертензией для диагностики присоединения преэклампсии рекомендуется определять в венозной крови относительное содержание CD11b+ лимфоцитов и CD49b+ нейтрофилов с последующим расчетом математической модели, при значении P более 0,3 диагностируется присоединение преэклампсии; при P , равном или менее 0,3, – отсутствие преэклампсии.
6. Пациенткам с преэклампсией для определения степени ее тяжести рекомендуется дополнительное определение относительного содержания CD62L+ нейтрофилов и CX3CR1+ нейтрофилов в венозной крови с последующим расчетом математической модели с применением Excel-калькулятора, при значении P , равном или более 0,5, диагностируется тяжелая преэклампсия; при P менее 0,5 – преэклампсия средней степени тяжести. Для подтверждения клинического диагноза тяжелой преэклампсии и преэклампсии средней тяжести предлагается оценивать индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в синцитиотрофобласте плацент родоразрешенных женщин, при значении которого более 0,31

у. е. подтверждается диагноз преэклампсии средней степени тяжести, при уровне, равном и менее 0,31 у. е. – тяжелой преэклампсии.

7. Для выбора схемы антигипертензивной терапии при поступлении в стационар беременным с хронической артериальной гипертензией рекомендуется определять среднее артериальное давление и медиану по данным variability ритма сердца; пациенткам с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией – среднее артериальное давление и сывороточный уровень IL-8; при умеренной преэклампсии – относительное содержание CCR2+ клеток в популяции моноцитов в венозной крови и максимальное систолическое артериальное давление в течение первых суток пребывания в стационаре с последующим расчетом математических моделей с применением Excel-калькулятора. При указанных в программе значениях P от 0 до 1,0 прогнозируется эффективность однокомпонентной антигипертензивной терапии либо отсутствие эффекта, что требует назначения комбинированной терапии.
8. Беременным с преэклампсией средней степени тяжести, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, для прогнозирования утяжеления преэклампсии дополнительно рекомендуется до начала антигипертензивной терапии определение среднего артериального давления, относительного содержания CCR2+ нейтрофилов в крови и медианы с последующим расчетом математической модели с применением Excel-калькулятора. При значении P, равном или более 0,5, прогнозируется нарастание симптомов преэклампсии, что требует родоразрешения, при P менее 0,5 – положительный эффект от проводимой терапии, возможно пролонгирование беременности.
9. Беременным с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, для выбора тактики ведения рекомендуется дополнительно определять относительное содержание CCR5+ лимфоцитов в крови до начала интенсивной терапии и уровень суточной протеинурии с последующим расчетом математической модели с применением Excel-калькулятора. При значении P, равном или менее 0,53, возможна выжидательная тактика, при P более 0,53 рекомендуется применение активной тактики ведения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Генетические аспекты преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.А. Рокотянская, С.Ю. Ратникова, Е.В. Смирнова, Н.С. Фетисов, А.О. Назарова // Со-

- временные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1040. URL: <http://www.science-education.ru/120-15739>
2. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, А.И. Малышкина, **Е.А. Рокотянская**, Е.В. Смирнова // Российский вестник акушера-гинеколога – Т. 14, № 6. – 2014. – С. 37–42.
 3. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Д.А. Хлипунова, Е.В. Смирнова, **Е.А. Рокотянская** // Российский иммунологический журн. – 2014. – Т.8 (17), № 3 (1). – С. 360–364.
 4. Синтез матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов периферическими фагоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.И. Малышкина, А.В. Кудряшова, Д.А. Хлипунова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 3. – С. 26–32.
 5. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, А.И. Малышкина, Д.А. Хлипунова, **Е.А. Рокотянская** // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 33–37.
 6. Иммунологические критерии дифференциальной диагностики гипертензии беременных / И.А. Панова, А.И. Малышкина, Д.А. Хлипунова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова, А.В. Кудряшова // Современные технологии в медицине. – 2015. – № 7. – С. 103–108.
 7. Особенности оксигенации тканей предплечья и вегетативной регуляции у беременных с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией / И.А. Панова, С.Б. Назаров, Е.В. Смирнова, **Е.А. Рокотянская**, О.В. Тихомирова, Л.А. Сытова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3 (62). – С. 44–49.
 8. Генетические факторы развития преэклампсии / И. Н. Фетисова, И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, С.Ю. Ратникова, Е.В. Смирнова, Н.С. Фетисов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.
 9. Характеристика эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии различного генеза у беременных женщин / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, А.И. Малышкина, О.В. Тихомирова, Л.А. Сытова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 2. – С. 1–4.
 10. Особенности нарушений регуляции функции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, Л.А. Сытова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 2. – С. 189–193.
 11. Показатели эндотелиальной дисфункции как критерии дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных / **Е.А. Рокотянская** [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 75–81.
 12. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Г.Н. Кузьменко, А.В. Кудряшова, И.Г. Попова, Л.А. Сытова, С.Б. Назаров, Д.А. Хлипунова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 692–696.
 13. Иммунологические критерии диагностики преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Д.А. Хлипунова, Л.А. Сытова // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 86–88.

14. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина, Н. С. Фетисов, С. Ю. Ратникова, **Е. А. Рокотянская** // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 160–165.
15. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности / Н.В. Харламова, Т.В. Чаша, И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Н.А. Шилова, М.А. Ананьева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 19–23.
16. Клиническое значение изменений трансмиграционной активности лейкоцитов в диагностике тяжелой преэклампсии / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Е.А. Рокотянская**, А.И. Малышкина, В.В. Парейшвили, И.К. Богатова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 77–84.
17. Особенности эластических свойств артерий и вариабельности ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, А.И. Малышкина, О.В. Тихомирова // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 65–71.
18. Использование нейросетевой технологии для прогнозирования преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, И.Ф. Ясинский, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, В.В. Парейшвили, И.К. Богатова // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 151–158.
19. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Е.А. Рокотянская**, А.И. Малышкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 1. – С. 18–26.
20. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами / Л.В. Кулида, **Е.А. Рокотянская**, А.И. Малышкина, И.А. Панова, А.И. Майсина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 1. – С. 27–32.
21. Пат. 2561060 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Кудряшова А.В., Панова И.А., Хлипунова Д.А., **Рокотянская Е.А.**; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2014125409; заяв. 24.06.2014; опубл. 20.08.2015; Бюл. № 23. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
22. Пат. 2587781 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики тяжелой преэклампсии / Панова И.А., Кудряшова А.В., Хлипунова Д.А., **Рокотянская Е.А.**; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2015102240; заяв. 26.01.2015; опубл. 20.06.2016; Бюл. № 17. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
23. Пат. 2613088 Российская Федерация, МПК A61B 5/00. Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Панова И.А., Смирнова Е.В., Малышкина А.И., Сытова Л.А., Назаров С.Б., **Рокотянская Е.А.**; заявитель и па-

- тентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2015137369 ; заяв. 01.09.2015 ; опубл. 15.03.2017 ; Бюл. № 8. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
24. Пат. 2652447 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Панова И.А., Кудряшова А.В., Малышкина А.И., **Рокотянская Е.А.**, Сытова Л.А. ; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2016146762 ; заяв. 29.11.2016 ; опубл. 26.04.2018 ; Бюл. № 12. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
 25. Пат. 2682251 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии / Кулида Л.В., Перетятко Л.П., **Рокотянская Е.А.**, Панова И.А., Малышкина А.И., Майсина 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). № 2017144731 ; заяв. 19.12.2017 ; опубл. 18.03.2019 ; Бюл. № 8. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
 26. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612460. Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic» / Малышкина А.И., Панова И.А., Ясинский И.Ф., **Рокотянская Е.А.**, Назаров С.Б. ; опубл. 16.02.2018 ; Бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топология интегральных микросхем» № 2. Электрон. опт. диск (CD-ROM).
 27. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019613074. Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин / Панова И.А., **Рокотянская Е.А.**, Назаров С.Б., Малышкина А.И., Снегирев А.В. ; опубл. 19.02.2019 ; Бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топология интегральных микросхем» № 3. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. Факторы риска развития преэклампсии у женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Д.А. Хлипунова, Е.В. Смирнова // Бюл. ФЦСКЭ им В.А. Алмазова. – 2013. – С.63.
2. Гипертензивные расстройства у беременных: факторы риска, критерии дифференциальной диагностики / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Д.А. Хлипунова, **Е.А. Рокотянская** // *Мать и дитя : матер.* XIV Всероссийского научного форума. – М., 2013. – С. 150–151.
3. Клинико-диагностическое значение определения экспрессии молекул клеточной адгезии фагоцитами беременных с гипертензивными расстройствами / Панова И.А., Кудряшова А.В., Хлипунова Д.А., **Рокотянская Е.А.** // *Мать и дитя : матер.* XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 143–144.
4. Предикторы преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, беременность которых завершилась преждевременными родами / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Д.А. Хлипунова, Е.В. Смирнова // *Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья семьи в свете «Концепции демографической политики на период до 2025 года» :*

- сборник научных статей под ред. д.м.н. А.И.Малышкиной. – Иваново : «Издательство МИК» – 2014. – С. 69–72.
5. Содержание MCP-1 и CCR2+ лейкоцитов в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Е.В. Смирнова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Российский иммунологический журн. – 2015. – Т. 9 (18), №1 (1). – С. 117–118.
 6. Особенности эластических свойств сосудов у беременных с различными видами гипертензивных расстройств / И.А. Панова, С.Б. Назаров, **Е.А. Рокотянская** [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Узбекистан, Ташкент. – 2015. – № 2. – С. 106–107.
 7. Особенности оксигенации тканей предплечья у беременных с различными формами гипертензивных расстройств / И.А. Панова, С.Б. Назаров, Е.В. Смирнова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Узбекистан, Ташкент. – 2015. – № 2. – С. 107-108.
 8. Особенности эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у беременных с хронической артериальной гипертензией / **Е.А. Рокотянская** [и др.] // Мать и дитя : матер. VIII Регион. науч. форума. – Сочи, 2015. – С. 51–52.
 9. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у женщин с различными формами гипертензивных расстройств во время беременности и после родов / Е.В. Смирнова, Л.А. Сытова, С.Б. Назаров, И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская** // Мать и дитя : матер. VIII Регион. науч. форума. – Сочи, 2015. – С. 60–61.
 10. Факторы риска развития ранней и поздней преэклампсии / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Е.В. Смирнова, Д.А. Малышкина // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сб. науч. тр. – Иваново, 2015. – С. 32–37.
 11. Фетисов, Н.С. Полиморфизм генов при гипертензивных осложнениях беременности / Н.С. Фетисов, **Е.А. Рокотянская** // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии : матер. III Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Курск, 2016. – С. 102-104.
 12. Сывороточное содержание фракталкина и экспрессия CX3CR1 лейкоцитами беременных женщин с гипертензивными расстройствами до и после лечения / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, Е.В. Смирнова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Российский иммунологический журн. – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 217-218.
 13. Преэклампсия у женщин с хронической артериальной гипертензией: факторы риска, критерии диагностики / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская** [и др.] // Мать и дитя : матер. XVII Всероссийского научного форума. – М., 2016. – С. 80–81.
 14. Панова, И.А. Ранняя преэклампсия как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов / И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Мать и дитя : матер. IX Регион. науч. форума. – Сочи, 2016. – С. 55–57.
 15. Кудряшова, А.В. Экспрессия молекул адгезии лимфоцитами периферической крови женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / А.В. Кудряшова, И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская** // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, спец. вып. – С. 185–186.
 16. Влияние антигипертензивной терапии на экспрессию L-селектина и CX3CR1 лейкоцитами периферической крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами /

- И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Е.А. Рокотянская**, В.В. Парейшвили // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, спец. вып. – С. 190.
17. Генетические маркеры повышенного риска развития преэклампсии / Н. С. Фетисов, И. А. Панова, И. Н. Фетисова, **Е. А. Рокотянская** // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : матер. V Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 2017. – С. 142-144.
 18. Преэклампсия: факторы риска, критерии дифференциальной диагностики / И. А. Панова, А. В. Кудряшова, **Е. А. Рокотянская**, Р. И. Садов // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : матер. V Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново, 2017. – С.102-104.
 19. Майсина, А.И. Патоморфология плацент и структура перинатальной заболеваемости у новорожденных при преэклампсии различной степени тяжести / А.И. Майсина, Л.В. Кулида, **Е.А. Рокотянская** // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста : матер. Межрегион. науч.-образоват. конф., посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 53-55.
 20. Наследственные факторы тромбогенного риска у женщин с хронической артериальной гипертензией при беременности / Н.С. Фетисов, И.А. Панова, Р.А. Зинченко, И.Н. Фетисова, **Е.А. Рокотянская** // Молекулярная диагностика : матер. IX Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2017. – С. 77-78.
 21. Особенности функции эндотелия при преэклампсии различной степени тяжести у беременных женщин / **Е.А. Рокотянская**, И.А. Панова, Е.В. Смирнова, И.Г. Попова // Микроциркуляция и гемореология : матер. XI междунар. конф., посвященной 100-летию со дня рождения академика А.М. Чернуха. – Ярославль, 2017. – С. 111.
 22. Влияние антигипертензивной терапии на экспрессию молекул адгезии и рецепторов к Фракталкину лейкоцитами венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, **Е.А. Рокотянская**, Л.А. Сытова // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2018. – С. 277–279.
 23. Генетические маркеры преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, Н.С. Фетисов, Ратникова С.Ю., **Е.А. Рокотянская** // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М., 2018. – С. 82–83.
 24. Кукушкина, Е.С. Особенности суточного профиля артериального давления у беременных с различными видами гипертензивных расстройств / Е.С.Кукушкина, **Е.А. Рокотянская** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. IV Всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием и XIV областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области». – Иваново, 2018. – С. 178-179.
 25. Кулида, Л.В. Иммуногистохимические параметры структурной перестройки в плаценте при гипертензивных расстройствах у беременных. / Л.В. Кулида, **Е.А. Рокотянская**, И.А. Панова. // Акушерство и гинекология. Приложение №4. Тезисы Первого национального конгресса с междунар. участием ЛАБРИН 2019 – М., 2019. – С.72.

26. **Рокотянская, Е.А.** Изменения параметров адгезии лейкоцитов и сывороточного содержания IL-8 у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией в зависимости от антигипертензивной терапии / **Е.А. Рокотянская**, А.В. Кудряшова, И.А. Панова. // Акушерство и гинекология. Приложение №4. Тезисы Первого национального конгресса с междунар. участием ЛАБРИН 2019 – М., 2019. – С.73.
27. Генный контроль артериального давления и риск гипертензивных расстройств при беременности. / И.Н. Фетисова, А.И. Малышкина, И.А. Панова, **Е.А. Рокотянская**, Н.С. Фетисов, С.Ю. Ратникова. // Акушерство и гинекология. Приложение №4. Тезисы Первого национального конгресса с междунар. участием ЛАБРИН 2019 – М., 2019. – С.86.
28. Взаимосвязь эластических свойств сосудов и медиаторов воспаления при гипертензивных расстройствах у беременных женщин / **Е.А. Рокотянская**, И.А. Панова, А.В. Кудряшова, О.В. Тихомирова // Лабораторная служба. – 2018. – Том 7, № 3. – С. 161-162.
29. Персонализированный подход к назначению антигипертензивной терапии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией / **Е.А. Рокотянская**, А.М. Талаев, И.А. Панова // Высшая школа : научные исследования : матер. Межвузовского науч. конгресса - Москва, 2019 – С. 143-150.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЗРП – задержка роста плода
ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
ИМТ – индекс массы тела
ИЭ – индекс экспрессии
ОР – относительный риск
ПН – плацентарная недостаточность
ПЭ – преэклампсия
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
СТБ – синцитиотрофобласт
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ЦНС – центральная нервная система
ЦТБ – цитотрофобласт
ЭПО – эритропоэтин