

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
“ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА”
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХЛИПУНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ФАГОЦИТОВ В РАЗВИТИИ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.01- акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Панова Ирина Александровна

доктор биологических наук
Кудряшова Анна Владимировна

Иваново 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Организация и объем исследований.....	36
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	44
3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности.....	44
3.2. Особенности течения и исходов беременности в обследованных группах женщин.....	53
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	69
4.1. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	69
4.2. Содержание тканевого активатора плазминогена в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	72
4.3. Содержание С-реактивного белка в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	74
4.4. Содержание гомоцистеина в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	76
4.5. Содержание суммарных нитратов и нитритов в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	79
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	83

5.1. Особенности содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	84
5.2. Особенности содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	90
5.3. Моноциты, экспрессирующие молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	97
5.4. Моноциты, экспрессирующие молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	101
5.5. Нейтрофилы и моноциты, экспрессирующие молекулы CD56, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	104
ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СИНТЕЗА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	110
6.1. Синтез мРНК MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 в популяции нейтрофилов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	110
6.2. Синтез мРНК MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 в популяции моноцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.....	112
ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БЕРЕМЕННЫХ.....	116
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	128
ВЫВОДЫ.....	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРДМ – аномалия родовой деятельности матки

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЦ – гомоцистеин

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЗРП – задержка роста плода

ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

МВП – мочевыводящие пути

МКБ – мочекаменная болезнь

НМФ – нарушение менструальной функции

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОР – относительный риск

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ – преэклампсия

РДС – респираторный дистресс-синдром

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЦНС – центральная нервная система

ЯБЖ и ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

CD – кластер дифференцировки клеток

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

IL – интерлейкин

MFI – средняя интенсивность флуоресценции

NOx – суммарные нитраты и нитриты

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гипертензивных расстройств при беременности является одной из ведущих в области охраны здоровья матери и ребенка [1, 29, 30, 97, 260, 332]. Частота данной патологии составляет до 30% в структуре осложнений беременности [97, 332, 162, 261], а доля преждевременных родов у пациенток с гипертензивными расстройствами значительно превышает соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности, что, несомненно, отражается и на здоровье новорожденных [154, 152, 250]. Многие годы проблема артериальной гипертензии у беременных не теряет актуальности и остается в центре внимания научных исследований. Однако, несмотря на постоянное внимание к данной проблеме, вопросы этиологии и патогенеза гипертензивных процессов остаются дискуссионными [48]. Кроме того, в клинической практике на сегодняшний день есть ряд несогласованных аспектов: отсутствие единой терминологии, использование различных классификаций и критериев тяжести данной патологии, а так же сложности с проведением дифференциальной диагностики и определения генеза артериальной гипертензии у беременных.

Известно, что в основе гипертензивных расстройств беременных, а в частности преэклампсии, лежит нарушение процессов в иммунной системе [15, 23, 31, 34, 36, 175, 271] и генерализованная эндотелиальная дисфункция [24, 25, 129, 130], на наш взгляд научный интерес представляет изучение миграционной активности лейкоцитов и маркеров эндотелиоза, поскольку активированные лейкоциты в материнском кровотоке могут быть вовлечены в формирование сосудистой дисфункции.

Усиление продукции провоспалительных цитокинов [20, 31, 34, 38, 134], активация лейкоцитов [67] и повышение белков острой фазы воспаления [256] при гипертензии у беременных позволяет провести аналогию между преэклампсией и системной воспалительной реакцией [23, 175, 176, 271]. Эндотелиальная дисфункция, как часть системного воспалительного ответа,

сопровождается изменением взаимодействия циркулирующих клеток крови и эндотелия с усилением проницаемости стенок сосудов. Процесс транссосудистой миграции клеток является многоступенчатым и обусловлен участием молекул адгезии различных классов, каждая из которых участвует на определенном этапе взаимодействия клеток крови и эндотелиоцитов сосудистой стенки.

Изменения в экспрессии молекул адгезии у пациентов с гипертензией отмечались различными авторами, однако данные работы посвящены изучению определенных этапов взаимодействия клеток и не дают единого представления о характере транссосудистой миграции лейкоцитов, а некоторые из них являются и довольно противоречивыми [126, 173, 273, 315]. Поэтому изучение особенностей экспрессии молекул адгезии лейкоцитами на фоне эндотелиальной дисфункции позволит уточнить механизмы, определяющие развитие гипертензивных расстройств различного генеза при беременности, и разработать новые критерии их дифференциальной диагностики.

Цель исследования:

Разработка дифференциально-диагностического алгоритма гипертензивных расстройств различного генеза у беременных на основании изучения особенностей экспрессии молекул клеточной адгезии периферическими фагоцитами и выраженности дисфункции эндотелия.

Задачи исследования.

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза при беременности, определить факторы риска их развития.

2. Определить содержание в периферической крови маркеров дисфункции эндотелия (десквамированных эндотелиоцитов, тканевого активатора плазминогена, С-реактивного белка, гомоцистеина, суммарных нитратов и нитритов) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

3. Выявить особенности экспрессии молекул клеточной адгезии моноцитами и нейтрофилами периферической крови (CD11b, CD11c, CD31, CD49b, CD56, CD62L, CD99,) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

4. Установить характер синтеза моноцитами и нейтрофилами периферической крови матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (ММР-2, ММР-9, TIMP-1, TIMP-2) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

5. Выявить новые критерии диагностики генеза, степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных и разработать дифференциально-диагностический алгоритм данной патологии.

Научная новизна исследования.

Выявлены факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией: среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. в I триместре беременности, заболевания мочевыделительной системы, хронический эндометрит; позднее начало или отсутствие антигипертензивной терапии при беременности и на предгравидарном этапе, артериальная гипертензия 3 степени.

Впервые показано, что гипертензивные расстройства различного генеза у беременных ассоциируются с увеличением экспрессии молекул L селектина и PECAM-1 нейтрофилами, развитие преэклампсии – с увеличением экспрессии $\alpha 2\beta 1$ -интегрин нейтрофилами.

Впервые у беременных отмечено повышение уровня экспрессии молекул NCAM нейтрофилами при всех гипертензивных расстройствах и моноцитами при преэклампсии.

Гипертензивные расстройства различного генеза при беременности сочетаются с повышением протеолитической активности нейтрофилов, проявляющейся усилением синтеза ими ММР-9, и подавлением протеолитической активности моноцитов, выражающимся в усилении синтеза ими TIMP-1 и TIMP-2.

Впервые установлено, что относительное содержание в периферической крови беременных CD49b+ нейтрофилов позволяет диагностировать преэклампсию у женщин с хронической артериальной гипертензией, а содержание CD62L+ нейтрофилов – диагностировать преэклампсию тяжелой степени.

Практическая значимость.

В клиническую практику предложены новые способы диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией на основании определения относительного содержания CD49b+ нейтрофилов в периферической крови (патент 2561060 Российская Федерация, МПК G01N 33/53) и преэклампсии тяжелой степени, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, на основании определения относительного содержания CD62L+ нейтрофилов в периферической крови женщин (приоритетная справка №2014125409 от 24.06.2014г).

Предложен дифференциально-диагностический алгоритм гипертензивных расстройств различного генеза у беременных.

Положения, выносимые на защиту.

Развитие гипертензивных расстройств у беременных различного генеза связано с усилением трансмиграционной активности нейтрофилов, проявляющейся повышением их адгезивных и протеолитических свойств, что лежит в основе развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Показатель относительного содержания CD49b+ нейтрофилов является диагностическим критерием присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии, а уровень CD62L+ нейтрофилов - диагностическим критерием тяжелой преэклампсии, в том числе у женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией.

Внедрение результатов в практику.

Разработанные способы диагностики преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией и диагностики тяжелой преэклампсии

прошли предрегистрационные испытания в акушерской клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Материалы диссертации используются в учебной работе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Апробация работы.

Основные результаты диссертационной работы представлены на 93-й ежегодной научной конференции студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2013» с международным участием, посвящённой 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Е.С. Мясоедова (г. Иваново, 2013 г.); на объединенном иммунологическом форуме (г. Нижний Новгород, 2013 г.); на I и II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 2014, 2015 гг.); на межрегиональном проекте популяризации науки «Только умная молодежь» (Иваново, 2014 г.); на научно-практической конференции молодых ученых ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (г. Иваново, 2013, 2014, 2015 гг.); на XIV и XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2013, 2014 гг.); на молодежном научно-инновационном конкурсе «УМНИК» (г. Ярославль, 2015 г.); на VII ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), на III национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, из них 9 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 312 источников. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 50 рисунками.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность проблемы гипертензивных нарушений у беременных, как в практическом акушерстве, так и в науке обусловлена высокой частотой встречаемости и отсутствием точных данных о причинах и механизмах развития данного патологического состояния при беременности. Гипертензия, осложняющая от 5% до 30% всех беременностей, является одной из ведущих причин материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов во всем мире [4, 29, 47, 48, 60, 61, 127, 179, 216, 217, 257, 258, 309]. Согласно показателям службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации частота гипертензивных расстройств у беременных не имеет тенденции к снижению: в 2009 году составила – 17,1%, в 2010 – 18,1%, в 2011 – 17,4%, в 2012 – 16,7%, в 2013 – 15,9% [47, 48].

Гипертензия во время беременности способствует развитию наиболее грозных осложнений для материнского организма: острая почечная и печеночная недостаточность, HELLP-синдром, отек легких, отек зрительного нерва и отслойка сетчатки, церебральные кровоизлияния, отслойка плаценты и геморрагический шок [4, 39, 60, 61, 72, 259]. Для плода и новорожденных гипертензия при беременности является причиной таких осложнений как задержка внутриутробного развития, поражение центральной нервной системы, недоношенность, синдром дыхательных расстройств, а в ряде случаев – внутриутробная гибель плода и мертворождение [5, 57, 87, 216, 259].

Факторы риска развития преэклампсии многообразны. Условно их можно разделить на несколько групп. Семейно-анамнестические факторы: наличие преэклампсии или гестационной гипертензии в предыдущих беременностях [213] и у матери беременной женщины [116]. Материнские факторы: возраст женщины более 35 лет, отсутствие родов в анамнезе, малый (менее 2 лет) или длительный (более 10 лет) интергенетический интервал и бесплодие в анамнезе [42, 116]. Медицинские факторы риска: существующая хроническая артериальная гипертензия [34, 116, 213], ожирение [34, 80, 81, 213], нарушение

углеводного обмена [3, 34, 81], хронические заболевания почек [20, 34], антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные заболевания [95], тромбофилия [177], хронические воспалительные заболевания [100, 135]. Факторы риска при беременности: многоплодие, первая беременность с настоящим партнером, беременность после оплодотворения донорской спермой и после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [292].

Гипертензивные нарушения у беременных – неоднородное понятие, включающее в себя несколько нозологических форм. В 2000 году в рамках программы The National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) принята классификация, согласно которой выделяют четыре типа гипертензивных расстройств при беременности: хроническая (или существовавшая ранее) гипертензия, гестационная гипертензия (транзиторная гипертензия или хроническая артериальная гипертензия, выявленная во второй половине беременности), преэклампсия и эклампсия, а так же преэклампсия на фоне хронической гипертензии [269]. Считается, что артериальная гипертензия, в том числе и у беременных, диагностируется при уровне систолического артериального давления 140 мм рт. ст. и больше, диастолического – 90 мм рт. ст. и больше. Тяжелой артериальная гипертензия считается, если систолическое артериальное давление больше или равно 160 мм рт. ст., а диастолическое – 110 мм рт. ст. и более, однако NHBPEP воздерживается от употребления терминов легкой или тяжелой гипертензии, подчеркивая тот факт, что степень гипертензии не коррелирует с вероятностью развития грозных осложнений, в том числе эклампсии. В настоящее время в клинической практике согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра выделяют (МКБ-Х): существовавшую ранее (хроническую) гипертензию (шифр по МКБ-Х - O10), существовавшую ранее гипертензию с присоединившейся протеинурией (преэклампсией) (шифр по МКБ-Х - O11), вызванную беременностью гипертензию (шифр по МКБ-Х - O13), преэклампсию (средней тяжести и тяжелую) (шифр по МКБ-Х - O14.0, O14.1), эклампсию (шифр по МКБ-Х - O15).

Несмотря на наличие общепризнанной клинической классификации гипертензивных расстройств, на сегодняшний день существует множество несогласованных аспектов: отсутствует единая терминология (поздний токсикоз беременных, ОПГ-гестоз, гипертензия беременных, водянка беременных, нефропатия, чистый и сочетанный гестоз), на практике используются различные классификации гипертензивных расстройств, применяются разные критерии оценки степеней тяжести артериальной гипертензии и преэклампсии [26, 55, 68]. Результатом этого является отсутствие единого мнения о тактике ведения пациенток. Кроме того, в клинической практике специалистам приходится сталкиваться с затруднениями при проведении дифференциальной диагностики артериальной гипертензии у беременных и определении ее генеза. Сложности диагностического поиска могут быть обусловлены отсутствием контроля артериального давления женщинами до и во время беременности; физиологической гипотензией, формирующейся в первом и втором триместре беременности; скорригированными гипотензивной терапией показателями артериального у женщин с хронической артериальной гипертензией; стертое, атипичное или малосимптомное течение преэклампсии, особенно если она присоединилась к существовавшей ранее гипертензии. В результате этого зачастую бывает сложно по данным анамнеза, общему состоянию, уровню артериального давления и протеинурии определить нозологическую форму артериальной гипертензии и оценить истинную тяжесть преэклампсии.

Важное медико-социальное значение данной группы осложнений беременности определяет необходимость поиска дополнительных прогностических и дифференциально-диагностических критериев гипертензивных расстройств у беременных. Изучение патогенеза гипертензии беременных и биохимических процессов, лежащих в ее основе, позволило некоторым авторам выявить новые предикторы развития преэклампсии. Группой ученых из Великобритании был установлен протокол, который выходит за рамки традиционного скрининга первого триместра беременности.

[163]. Прогнозирование развития преэклампсии, согласно данному алгоритму, включает такие показатели как уровень артериального давления, пульсационный индекс маточных артерий, связанный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А) и плацентарный фактор роста (PIGF). В результате сочетания данного алгоритма с базовыми факторами риска удалось разработать новый метод диагностики раннего гестоза [105]. Однако показатели содержания РАРР-А и PIGF оказались неинформативны в прогнозировании поздней преэклампсии и гестационной гипертензии [294, 232].

Авторами нескольких публикаций в качестве маркеров преэклампсии так же было предложено использование определения повышенного уровня антиангиогенных факторов плацентарного происхождения – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng) [43, 283, 284, 303]. В соответствии с исследованиями, уровень повышения sFlt-1 и sEng в сыворотке крови коррелирует с тяжестью преэклампсии и снижается после родов [283].

Еще одним потенциальным биомаркером преэклампсии является плацентарный протеин-13 (PP-13). Низкий уровень PP-13 в начале беременности (на 9-12 неделях) идентифицирует повышенный риск развития преэклампсии [128]. Некоторыми исследованиями доказана высокая прогностическая ценность при использовании комбинации маркеров – сывороточного уровня PP-13 и доплеровского исследования маточных артерий [73, 245]. Однако, согласно другим данным, использование в первом триместре беременности комбинированного скрининга (PP-13, РАРР-А и пульсационный индекс маточных артерий) не имеет более широкую прогностическую ценность по сравнению с использованием этих параметров в отдельности [162].

В настоящее время продолжают научные исследования и поиск других показателей, способствующих ранней диагностике гипертензивных нарушений у беременных. В качестве дополнительных биомаркеров изучаются:

адипонектин [161], ингибин и активин [123], гомоцистеин [107], лептин [214], асимметричный диметиларгинин (ADMA) [248], свободно-клеточная ДНК плода [82], альфа-1-микроглобулин [251] и др. Несмотря на множество изученных предикторов преэклампсии, надежность некоторых маркеров для прогнозирования преэклампсии остается под сомнением, поскольку многие данные часто основаны на исследовании небольших групп с малой выборкой, зачастую высокая прогностическая ценность имеется только при определении либо нескольких показателей, либо при сочетании биохимических и биофизических маркеров.

Не менее важный вопрос дифференциальной диагностики вида артериальной гипертензии у беременных некоторые авторы предлагают решать путем проведения таких дополнительных обследований как определение уровня нейроспецифических белков (NSE, GFAP) в сыворотке крови [54], внеклеточной плодной ДНК в плазме крови беременной [82], аутоантител класса IgG к двуспиральной ДНК, антигенам мембран тромбоцитов, антигенам почечной ткани и антигену митохондрий печени [52], пептидного профиля мочи [14], проведение суточного мониторинга артериального давления [20, 77, 78], определение характера гемодинамики в маточных артериях в сочетании с лабораторными показателями (общий белок крови, креатинин и щелочная фосфатаза плазмы крови, тромбоциты и растворимые фибринмономерные комплексы периферической крови) [51]. Однако данные методики имеют ряд недостатков: значительная вариабельность некоторых параметров, изменение ряда показателей могут носить неспецифический характер и быть обусловленными рядом сопутствующих состояний, что определяет снижение чувствительности предлагаемого способа. Ряд показателей может быть информативен только для определенной нозологической формы гипертензии либо изменяться при наиболее тяжелых формах заболеваний, что делает невозможным использования их при проведении дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных. Кроме того, длительность и трудоемкость проведения определенных видов обследования

(например – суточное мониторирование АД) отсрочивает правильную постановку диагноза.

Таким образом, поиск маркеров, способствующих диагностике и дифференцировке гипертензивных расстройств у беременных, в настоящее время остается актуальной проблемой акушерства. Проведение своевременной диагностики и определение характера выявленной патологии может оказать решающее влияние на тактику ведения беременных женщин и своевременное начало лечения, на исходы беременности и состояние здоровья новорожденных детей.

Современные представления об этиологии и патогенезе преэклампсии.

Существует множество теорий развития артериальной гипертензии при беременности, однако трудно определить какие механизмы возникновения и прогрессирования гестационной гипертензии являются первичными, поэтому преэклампсия до настоящего времени остается "болезнью теорий". Большинство авторов сходятся на мнении, что развитие гипертензивных нарушений у беременных – это результат сочетания множества патогенетических звеньев, составляющих своеобразный порочный круг [29, 279]. В качестве основы и первопричины развития преэклампсии были исследованы генетические [17], иммунологические [25, 43, 50, 98, 183], сосудистые [15, 43, 173, 279] и гуморальные факторы [195, 279], однако окончательно генез этого осложнения беременности не ясен. Поскольку известно, что преэклампсия – это состояние, связанное непосредственно с беременностью, внимание исследователей многие годы остается сосредоточено на изучении функций и структурных изменений плаценты и системы мать-плацента-плод. Множество систем организма женщины вовлекается в патологический процесс при развитии преэклампсии, но все же центральную роль играет непосредственно сама плацента [13, 44, 49, 58, 62, 63, 257, 279]. Это подтверждает тот факт, что преэклампсия не поддается никакой терапии кроме прерывания беременности и клинические проявления заболевания

регрессируют только после родоразрешения. Более того, известны случаи, когда при задержке отделения частей плаценты, признаки болезни сохраняются и в послеродовом периоде, до тех пор, пока плацентарная ткань не будет полностью устранена из материнского организма [173].

При нормальном формировании плаценты происходит постепенная инвазия цитотрофобласта в стенки спиральных артерий децидуального и миометриального сегментов. Инвазия сопровождается лизисом мышечных элементов спиральных артерий с последующим замещением их фибриноидом и приводит к утрате мышечно-эластической структуры сосудов, расширению их просвета и рефрактерности к вазопрессорным влияниям [173, 224]. Это преобразование позволяет увеличить маточно-плацентарный кровоток и обеспечить его постоянство.

На клеточную регуляцию процессов имплантации оказывают влияние несколько факторов – исходное структурно-функциональное состояние эндометрия, процесс апоптоза, про- и антиангиогенные факторы [173, 312]. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (tРА и uРА), изменяется локальная продукция матриксных металлопротеиназ и вазоконстриктора эндотелина-1 [49, 58, 130, 141, 173, 312]. Эти механизмы регулируют местный гемостаз, фибринолиз, сосудистый тонус и трансформацию экстрацеллюлярного матрикса, что предотвращает образование геморрагий и способствует инвазии трофобласта. Для обеспечения должного питания растущего эмбриона в пролиферативную фазу происходит активное развитие сосудистой сети эндометрия с участием таких ростовых факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и ангиопоэтины (Ang-1 и Ang-2) [173]. При преэклампсии трансформация сосудов является неполной, инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды

неравномерно. При этом в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура, и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы [224].

Даже при нормально протекающей беременности иммунная система женщины реагирует на чужеродный плод развитием системной воспалительной реакции. Пусковым сигналом развития воспалительного ответа могут выступать факторы плодового происхождения при формировании синцитиотрофобласта [82, 249, 287, 291]. Поскольку плацента не является абсолютным барьером между материнскими и фетальными клетками они могут вступать в непосредственный контакт. Так, по мере формирования маточно-плацентарного комплекса, синцитиотрофобласт, изменяя эндотелиальные клетки спиральных артерий, постоянно находится в прямом взаимодействии с материнской кровью, контактируя с различными клетками, включая макрофаги, НК-клетки и Т-клетки. Составляя до одной трети от общего числа иммунокомпетентных клеток, находящихся в плацентарной ткани, макрофаги, под влиянием чужеродных плодовых факторов, участвуют в формировании измененного иммунного ответа организма матери, что и предрасполагает к развитию системной воспалительной реакции и преэклампсии [234]. Маточные макрофаги являются важным источником простагландинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ [249]. Необходимая для инвазии трофобласта перестройка внеклеточного матрикса эндометриальной ткани регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП), в частности ММП-2 и ММП-9 [130], а также активаторами плазминогена [141]. Связывание uPA со своим растворимым рецептором uPAR приводит к активации плазминогена на поверхности клеток, что в свою очередь стимулирует ММП-2 и ММП-9 [182]. Плацентарные макрофаги, фагоцитируя продукты апоптоза, образующиеся в результате реконструкции трофобласта и запрограммированной гибели клеток, высвобождают противовоспалительные цитокины (например, IL-10), формируя иммунологическую толерантность к тканям эмбриона [249]. Однако активированные макрофаги выделяют также цитокины, инициирующие

воспалительные реакции, в частности – IL-1, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Эти цитокины, активируя лимфоциты, оказывают провоспалительное действие и являются посредниками формирования системного воспалительного ответа. При преэклампсии, в отличие от нормальной беременности, цитокиновый профиль изменяется – отмечаются более высокие концентрации ИФН- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8 и IL-16, и более низкие концентрации IL-10 [25, 36, 67, 191, 249]. Кроме того, некоторые цитокины, действуя в качестве хемоаттрактантов, способствуют еще большей активации и мобилизации лейкоцитов. Важно отметить, что макрофаги под воздействием лимфокинов Т-хелперных лимфоцитов (интерлейкин-1 и интерлейкин-2, интерферон-гамма или его комбинации с TNF α , TNF β и липидом А) способны продуцировать оксид азота, регулируя этот процесс через индуцибельную синтазу оксида азота [246]. Оксид азота, в свою очередь, стимулирует синтез простагландинов за счет активации циклооксигеназ, усиливает антиоксидантную защиту, активируя продукцию глутатиона и супероксиддисмутазы и напрямую способствует вазодилатации за счет активации гуанилатциклазы [11, 56, 89, 246].

Таким образом, к развитию преэклампсии может предрасполагать любой дисбаланс регуляторных процессов, так как их избыточное или недостаточное влияние может привести к декомпенсации иммунологической адаптации организма матери.

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии гипертензивных нарушений у беременных.

Хотя развитие преэклампсии, по всей видимости, имеет плацентарное происхождение, мишенью патологических воздействий является материнский организм, а именно – эндотелий сосудов. Поэтому для понимания аномального иммунного ответа, связанного с преэклампсией, важно понимать механизм иммунных взаимодействий не только внутри плаценты, но и на системном уровне. Клинические проявления преэклампсии являются следствием развития эндотелиальной дисфункции в организме женщины в результате вазоспазма,

оксидантного стресса и гипоксически-ишемических изменений органов-мишеней [6, 30, 33, 35, 53, 69, 110, 287]. Именно окислительный стресс плацентарного генеза и материнский системный воспалительный ответ – два центральных патогенетических звена формирования преэклампсии [28, 35, 37, 41, 53, 110, 139, 287]. Повышенный пул цитокинов, воздействуя на эндотелиоциты, вызывает «окислительный взрыв» клетки, который ассоциируется с дисфункцией систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты с постепенным истощением потенциала последней [59, 64, 66, 152, 193, 201]. Маркеры окислительного стресса продуцируются преимущественно плацентой при повреждении мембран клеток активными формами кислорода, но обнаруживаются так же и в системном кровотоке. Исследования показывают, что в плацентарной ткани у женщин с преэклампсией имеется высокое содержание специфического маркера окислительного стресса – изопростана, образуемого при окислении жирных кислот, в основном арахидоновой [114]. Взаимодействие оксида азота и супероксида приводит к образованию пероксинитрита – сильного оксиданта, осуществляющего нитрование тирозиновых остатков белков, уровень которого значительно повышается при развитии преэклампсии [246].

Наличие окислительного стресса может быть существенным фактором развития эндотелиальной дисфункции как за счет прямого деструктивного воздействия на эндотелиальные клетки, так и косвенно – за счет изменения вазодилататорной, антиагрегантной и барьерной функций эндотелия [64, 66, 214, 296]. Это сопровождается появлением в циркулирующей крови множества маркеров активации эндотелия: тромбоксана А₂, эндотелина 1, простациклина, фактора Виллебранда, фибронектина, эндотелиального релаксирующего фактора, клеток эндотелия [20, 30, 38, 56, 131, 293].

Исследования последних лет показывают, что эндотелиальная дисфункция материнского организма, являясь патогенетической основой преэклампсии, имеет общность происхождения с генерализованной внутрисосудистой воспалительной реакцией [53, 70, 152, 173]. Это отражается

в активации моноцитов, гранулоцитов, системы комплемента и Т-клеточного звена иммунитета, повышении концентрации С-реактивного белка, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАI-1) и цитокинов. Активация эндотелия – ключевая часть воспалительной реакции, которая в свою очередь вызывает повышение проницаемости сосудов, образованию лейкоцитарных агрегатов, выбросу факторов хемотаксиса и усилению фагоцитоза [204]. Эти процессы у женщин с преэклампсией не являются локализованными, а представляют собой часть системной воспалительной реакции.

Роль цитокинов в развитии преэклампсии подтверждается рядом исследований, авторы которых отмечают повышение выброса в кровотоки провоспалительных фракций – IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , и IFN γ [25, 35, 209, 285]. Сниженная способность мононуклеаров периферической крови к продукции иммуносупрессорного цитокина IL-10 у женщин с преэклампсией может свидетельствовать о сдвиге цитокинового профиля в пользу провоспалительных фракций [104]. Цитокины, взаимодействуя со специфическими рецепторами клеток-мишеней, реализуют внутриклеточные пути передачи сигналов и активацию транскрипции и тем самым выступают в качестве ген-регуляторных белков [285]. Большинство провоспалительных эффектов и синтез протеинов, участвующих в адгезии и мобилизации лейкоцитов, реализуется данным путем. Активированный под влиянием воспаления эндотелий увеличивает экспрессию молекул адгезии, таких как селектины, сосудистые молекулы адгезии (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [22, 71, 228]. Это способствует взаимодействию эндотелиоцитов с моноцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами, что вторично усиливает выработку дополнительных цитокинов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ (ММР). Таким образом, стимулируется пролиферация и дифференциация иммунокомпетентных клеток (Т- и В-клеток, макрофагов), рост клеток сосудов, индукция апоптоза, образование активных форм кислорода, хемотаксис лейкоцитов, а так же адгезия клеток иммунной системы к эндотелию с увеличением проницаемости сосудов.

В последнее время в качестве триггерного механизма эндотелиальной дисфункции при преэклампсии рассматривается активация клеток микрочастицами синцитиотрофобласта [28, 63, 291]. В литературе имеются данные о повышенном содержании микрочастиц плодово-плацентарного происхождения в периферическом кровотоке женщин с преэклампсией [82, 129], являющихся стимулом для системного воспалительного ответа и повреждения эндотелиальной выстилки сосудов.

Маркеры эндотелиальной дисфункции.

Оксид азота.

Среди множества биологически активных веществ, влияющих на функциональное состояние эндотелия, большое значение имеет оксид азота – NO. В условиях нормального функционирования для поддержания базального тонуса сосудов эндотелий осуществляет непрерывную продукцию NO с помощью NO-синтазы (NOS) из аминокислоты L-аргинина [159, 285]. NO-синтаза имеет три изоформы – эндотелиальная (eNOS), макрофагальная (iNOS) и нейрональная (nNOS). Эндотелиальная и нейрональная синтазы являются конститутивными ферментами, постоянно участвующие в кальцийзависимом синтезе оксида азота [90, 159, 285]. Макрофагальная (или индуцибельная) синтаза в условиях физиологического функционирования неактивна. Данная изоформа фермента активируется под влиянием продуктов воспалительной реакции и свободнорадикального окисления, вызывая выделение макрофагами, нейтрофилами и моноцитами избыточного количества NO [110, 159, 285].

Биологическая активность NO в организме отличается полифункциональностью его действий: регуляторное влияние NO на сосудистый тонус, адгезию клеток, проницаемость сосудов, нейротрансмиссию, агрегацию тромбоцитов; защитное действие NO, проявляющееся в антиоксидантной активности, ингибировании адгезии лейкоцитов и защите от воздействия фактора некроза опухолей [11, 159]. Однако NO имеет и повреждающее действие, проявляющееся в ингибировании ряда ферментов, нарушении

структуры ДНК, снижении антиоксидантного потенциала клеток, повышении их чувствительности к токсичным воздействиям [56, 90, 110, 159].

NO является самым мощным эндогенным вазодилататором. Сосудорасширяющее действие связано с активацией растворимой формы фермента гуанилатциклазы, которая катализирует синтез циклического 3,5-гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата. Образование цГМФ и последующее снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция способствуют расслаблению гладкомышечных волокон и вазодилатации [159, 246]. Вазодилаторное действие NO осуществляется не только путем активации гуанилатциклазы, но и в результате обратимого ингибирования цитохромоксидазы [239]. Ингибирование цитохромоксидазы в сосудистой ткани вызывает нарушение энергетического метаболизма, а это, вероятно, приводит к расслаблению сосудов за счет гиперполяризации мембраны, обусловленной открытием АТФ-зависимых калиевых каналов, а также за счет снижения уровня АТФ, необходимого для функции сократительного аппарата [246]. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция проявляется снижением образования и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид-аниона и продукции мощных вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу медиаторов, обеспечивающих в норме эндотелий-зависимые процессы [239, 246, 247]. Однако до настоящего времени данные о роли нарушения продукции NO в патогенезе эндотелиальной дисфункции при гипертензивных нарушениях не систематизированы и довольно противоречивы. Ряду авторов не удалось выявить различий в активности NO-синтазы и продукции NO при преэклампсии и нормально протекающей беременности [93, 194, 202]. Многие исследования отмечают снижение активности NO-синтазы в плаценте и уровня NO и его метаболитов в периферической крови при преэклампсии [102, 154, 201]. Другие авторы указывают на повышение NO-синтазной активности и увеличение концентрации NO в периферической крови женщин и пуповинной крови, что, по-видимому, связано с компенсаторными механизмами [110, 134, 247, 248].

Десквамированные эндотелиоциты.

Один из важных патогенетических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии – это нарушение целостности внутренней выстилки сосудов с обнажением субэндотелиальных структур, что инициирует адгезию форменных элементов, тромбогенез и повышает сосудистую проницаемость [21, 23, 30, 56, 132, 150]. Маркером таких деструктивных процессов при преэклампсии служит увеличение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в системном кровотоке [21, 27, 131, 214, 293]. Как показано некоторыми исследованиями, уровень десквамированных эндотелиоцитов в крови коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений преэклампсии, что может выступать в качестве маркера степени тяжести, прогноза развития и эффективности лечения преэклампсии [21, 27]. Гипотезу о том, что циркулирующие эндотелиоциты являются маркером дисфункции эндотелия, подтверждает и тот факт, что у беременных с преэклампсией после родов по мере регресса клинических проявлений уровень десквамированных эндотелиоцитов так же прогрессивно снижается [21, 27, 131].

Тканевой активатор плазминогена.

В эндотелии образуются и секретируются активаторы плазминогена – тканевой (t-РА) и урокиназный (u-РА), а так же их ингибиторы – PAI-1 и PAI-2. Секреция t-РА происходит постоянно, однако выброс его из эндотелиоцитов может резко увеличиваться при повреждающих воздействиях [32, 184]. Взаимодействуя с рецепторами к плазминогену на эндотелиальных клетках, t-РА способствует поддержанию антиромбогенных свойств путем активации фибринолиза и расщепления плазминогена. Кроме того, активация протеаз, деструкция базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, приводящие к повышению проницаемости эндотелия, являются важным процессом, обеспечивающем транссосудистую миграцию клеток.

Изменение продукции t-РА при преэклампсии, согласно исследованиям, отражается в его повышении, причем степень выраженности клинических

проявлений напрямую коррелирует с уровнем t-РА [147]. В работах некоторых авторов так же отмечено, что развитию клинически выраженной гипертензии предшествует повышение t-РА [132], на основании чего данный показатель может быть потенциальным биомаркером риска развития преэклампсии.

Гомоцистеин

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой аминокислоту с сульф-гидрильной группой, образующуюся в организме в метаболическом цикле метионина. Процесс метаболизма ГЦ, в том числе при его избытке, происходит с участием витаминов В₂, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты. Превращение ГЦ обратно в метионин требует наличия активной формы фолиевой кислоты, которая образуется при участии фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТНФР) [8, 19, 24, 212]. Доказано, что мутация в гене, кодирующем МТНФР – наиболее распространенная генетическая причина гипергомоцистеинемии [24, 207]. ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку, он быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород, а также окисленных липопротеидов низкой плотности [8, 83, 93, 111, 212]. Повреждая внутрисосудистую выстилку, ГЦ также угнетает продукцию NO и сульфатированных гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов и нарушается микроциркуляция [111]. При гипергомоцистеинемии (ГГЦ) повышается количество циркулирующих эндогенных катехоламинов и снижается синтез простациклина, что приводит к развитию вазоспазма. Недавние исследования показали, что ГГЦ может быть связана с повышенным риском развития преэклампсии [10, 45, 65, 90, 273, 289]. Прямая зависимость между содержанием гомоцистеина в крови беременной и тяжестью преэклампсии выявлена многими отечественными и зарубежными исследованиями [45, 90, 136, 237, 289]. Тем не менее, до конца не ясно, существует ли истинная причинно-следственная связь между ГГЦ и преэклампсией, или ГГЦ отражает риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом [19, 279].

С-реактивный белок.

С-реактивный белок – высокочувствительный, но неспецифичный маркер острой фазы воспаления, участвующий в защитных реакциях врожденного иммунитета. Изученные ранее свойства С-реактивный белок свидетельствуют о его полифункциональной роли в организме [46]. Известно, что С-реактивный белок способствует активации макрофагов, ЕК-клеток, Т-лимфоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов, взаимодействуя со специальными рецепторами на их клеточных мембранах [137, 146, 277]. Кроме того, С-реактивный белок способен потенцировать развитие сердечно-сосудистой патологии за счет снижения синтеза оксида азота и простациклина, увеличения уровня эндотелина-1, усиления экспрессии хемоаттрактанта-1 моноцитов и молекул клеточной адгезии, а также увеличения продукции ингибитора активатора плазминогена-1 [137, 169, 277]. С-реактивный белок также активизирует процессы перекисного окисления липидов, участвует в развитии оксидативного стресса, оказывая тем самым деструктивное влияние эндотелий [46, 139, 277]. Содержание С-РБ при преэклампсии изучается уже довольно долго. Доказано, что повышение концентрации С-РБ коррелирует с развитием преэклампсии [98, 137, 198] и более того, сохраняется повышенной у женщин с преэклампсией в анамнезе, предрасполагая к развитию кардиоваскулярной патологии в будущем. Установлено, что уровень С-РБ напрямую связан со степенью повышения артериального давления при тяжелой преэклампсии и отмечался гораздо более высокими значениями, чем при умеренной преэклампсией и при неосложненной беременности [40, 192]. Кроме того, повышенный уровень С-РБ у беременных в первом триместре ассоциирован с риском развития тяжелой преэклампсии [40].

Иммунологические аспекты развития преэклампсии.

Особенности экспрессии молекул адгезии при гипертензивных нарушениях.

Активация и повреждение эндотелиальных клеток является частью общего воспалительного ответа и сопровождается повышением

функциональной активности гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, активацией системы комплемента, повышением в системном кровотоке провоспалительных цитокинов и изменением коагуляционных свойств крови. [1, 2, 25, 35, 36, 37, 79, 155, 200, 209, 265, 285]. Существует несколько факторов нарушения микроциркуляции при развитии дисфункции эндотелия – дисбаланс между факторами, регулирующими тонус сосудов, местные процессы гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови [185, 254, 266, 268]. В свою очередь, усиление сосудистой проницаемости сопряжено с изменениями экспрессии молекул клеточной адгезии эндотелиоцитами и лейкоцитами периферической крови [12, 185, 254, 268]. Миграция и проникновение иммунокомпетентных клеток, в частности периферических макрофагов, в толщу стенок кровеносных сосудов, интерстиций и периваскулярную жировую ткань является важным компонентом измененного врожденного и адаптивного иммунного ответа при развитии и прогрессировании артериальной гипертензии, системного повреждения сосудов и тканей органов-мишеней [118, 203, 306]. При отсутствии воспалительных стимулов и в условиях нормальной гемодинамики контакт циркулирующих лейкоцитов с эндотелием является случайным. При развитии дисфункции эндотелия, лейкоциты, имеющие до этого слабый контакт с эндотелиальной стенкой, переходят в активированное состояние, при этом повышается экспрессия молекул адгезии и продукции факторов хемотаксиса [164, 308]. Лейкоциты, переходя в активированное состояние, начинают процесс роллинга или пристеночного прокатывания по поверхности эндотелия. После этого активированные лейкоциты прочно прилегают к эндотелию, изменяют свою конфигурацию и начинают непосредственную трансэндотелиальную миграцию [117, 308] с последующим накоплением активированных клеток в периваскулярном пространстве [181]. Параллельно с этим активация лейкоцитов сопровождается синтезом лейкотриенов, дегрануляцией, высвобождением супероксидных радикалов и протеаз, что приводит к еще большим деструктивным изменениям каркаса сосудистой стенки и экстрацеллюлярного матрикса [217, 263, 270].

Молекулы адгезии являются главными посредниками контакта между клетками и принимают непосредственное участие в лейкоцитарно-эндотелиальном взаимодействии. Они представлены несколькими структурными семействами: селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, кадгерины и хоминговые рецепторы [7, 91, 282]. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелиоцитов опосредовано всеми типами молекул, каждая из которых последовательно участвует в определенном этапе транссосудистой миграции клеток. Непосредственная миграция клеток через сосудистую стенку происходит в основном в соединениях между эндотелиальными клетками [112], на стыке которых так же находятся специфические молекулы (PECAM-1, CD99, JAM, ESAM), способные выступать посредниками трансклеточной (трансэндотелиальной) миграции [106, 112]. Небольшая часть лейкоцитов переходит в периваскулярный матрикс иным путем, называемым трансцеллюлярной миграцией, проходя непосредственно через эндотелиальные клетки с помощью мембранно-связанных переходов [122, 236]. Предполагается, что эта форма миграции может быть опосредована теми же семействами молекул адгезии [153], но данные механизмы не были широко изучены.

Поскольку молекулы адгезии являются непосредственными участниками в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии артериальной гипертензии, исследование содержания лейкоцитов, экспрессирующих данные молекулы при беременности, осложнившейся гипертензивными расстройствами, представляет особый интерес.

Изменения в экспрессии молекул адгезии у пациентов как с эссенциальной, так и с гестационной гипертензией отмечались различными авторами, но некоторые из этих данных являются довольно противоречивыми. [115, 148, 189]. Исследованиями Rea I.M. и соавт. (2013), посвященными изучению артериальной гипертензии вне гестации, была доказана взаимосвязь между повышенным уровнем экспрессии CD11b молекул на нейтрофилах и моноцитах, высоким содержанием TNF α и уровнем артериальной гипертензии

[115]. В работах Androulakis E. и соавт. (2011) молекулы межклеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1) и уровень продукции хемокинов у пациентов с гипертонической болезнью рассматривается как маркер развития данной патологии и прогноза терапевтической эффективности [189]. В экспериментальных моделях на животных так же было показано, что изменения в экспрессии интегринов лейкоцитами и клетками эндотелия ассоциированы с артериальной гипертензией [103, 171], причем функциональная блокада молекул интегринов (β_1 и β_3) способна ингибировать вазоконстрикцию артериол [215].

Исследованиями Зиганшиной М.М. и соавт. (2011) было выявлено наличие выраженного дисбаланса в содержании молекул клеточной адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 в крови пациенток с преэклампсией [22]. Однако в работе Haller H. и соавт (1997) у женщин с преэклампсией не выявлено повышенной экспрессии VCAM-1 на эндотелиальных клетках, уровень интегриновых рецепторов для ICAM-1 на циркулирующих лейкоцитах так же не отличался у женщин с преэклампсией и нормальной беременностью [148].

Изучая адгезионные свойства клеток системного кровотока при преэклампсии Sabatier F. и соавт. (2000) в своих исследованиях выявил, что изменение адгезионных свойств нейтрофилов отражалось в усилении экспрессии интегринов (CD11b) наряду со снижением экспрессии селектинов (CD62L), но с увеличением уровня растворимого сывороточного L-селектина [241]. Аналогичные данные были получены Tsukimori K. и соавт. (2008), исследованиями которого у женщин с преэклампсией выявлена повышенная адгезионная способность нейтрофилов к эндотелию, опосредованная интегрином CD11b на фоне высокого уровня активных форм кислорода [242]. Это подтверждает данные о том, что адгезия лейкоцитов может усиливаться в условиях формирующего оксидантного стресса при развитии преэклампсии [300]. Исследованиями Crocker I.P. (1999), напротив, изменений в уровне CD62L+ и CD11b+ нейтрофилов при развитии преэклампсии у беременных женщин выявлено не было [138].

По мнению Chavarría M.E. и соавт. (2008) снижение содержания растворимых форм молекул CD62L в крови у женщин в ранние сроки беременности может выступать предиктором преэклампсии, так как изменение адгезионных свойств клеток этими исследователями отмечалось еще на доклинической стадии развития преэклампсии [101]. Некоторые авторы приводят данные о повышении содержания сывороточного L-селектина у женщин с преэклампсией [241], что может быть связано с элюцией его мембранной формы при контакте лейкоцитов с активированным эндотелием или под действием медиаторов воспаления [7, 228]. Этот процесс, по мнению данных авторов, может обуславливать и снижение уровня CD62L+ нейтрофилов у женщин с преэклампсией [228]. Данный механизм может препятствовать миграции клеток в ткани и способствовать циркуляции активированных при преэклампсии нейтрофилов в периферическом кровотоке, тем самым способствуя еще большей продукции лейкоцитами активных форм кислорода, блокируя вазодилаторные эффекты оксида азота, и приводить к выраженному вазоспазму при преэклампсии.

Некоторыми исследователями проводилось так же исследование адгезионных свойств клеток, полученных из пуповинной крови и плаценты (экспрессии ICAM-1, ICAM-2, VCAM, CD11a, CD49d, P-, E- и L-селектина), при этом существенных различий между нормально протекающей беременностью и беременностью, осложненной преэклампсией выявлено не было [140].

Таким образом, в литературе имеются данные об усилении адгезионных свойств клеток периферического кровотока и эндотелия при развитии гипертензии, однако некоторые исследования отрицают наличие данных изменений. Кроме того большое количество работ посвящено изучению экспрессии молекул, определяющих ранние этапы взаимодействия клеток, но практически отсутствуют данные о характере экспрессии молекул более поздних этапов транссосудистой миграции лейкоцитов.

Особенности продукции матриксных металлопротеиназ при гипертензивных нарушениях.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой большое семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, способствующих деградации белков внеклеточного матрикса – коллагена, эластина, ламинина, фибронектина и протеогликанов. Деятельность ММП регулируется с помощью тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР) [74, 92, 196]. Дисбаланс между активностью ММП и ТИМР приводит к разрушению внеклеточного матрикса и способствует ремоделированию тканей, сосудов, пролиферации и миграции клеток [175, 196]. Данный процесс может лежать как в основе физиологических процессов – имплантация и эмбриогенез [99], рост и дифференцировка тканей [196], так и в основе патологических изменений – атеросклероз [222], варикозное расширение вен [210], опухоли [188, 290, 297]. Гипертензия является мультифакториальным заболеванием, которое во многом ассоциируется с ремоделированием сосудов в результате изменения структуры экстрацеллюлярного матрикса [220]. Поскольку повреждение сосудов имеет место при развитии преэклампсии, изменение активности ММП может рассматриваться одним из потенциальных механизмов артериальной гипертензии и эндотелиоза при беременности.

Особый интерес представляет исследование синтеза и продукции лейкоцитами матриксных протеиназ и их ингибиторов, так как именно эти молекулы обеспечивают протеолиз компонентов внеклеточного матрикса, облегчая миграцию клеток и их прохождение через базальную мембрану (БМ) сосуда [310]. Мигрирующие клетки, пройдя через эндотелий встречают на своем пути еще две преграды – слой перицитов и жесткую базальную мембрану. Механизмы прохождения лейкоцитов через перицитарную оболочку до конца не выяснены. Миграция клеток через БМ осуществляется в зависимости от типа сосудов и типа лейкоцитов путем активации различных рецепторов к компонентам БМ (например $\beta 1$ интегрины, такие как $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$, рецепторы для коллагена IV и ламинин) и протеаз лейкоцитов [304]. Базальная

мембрана состоит из различных компонентов, таких как: ламинин, коллаген IV типа, нидоген и др. При экстравазации лейкоциты выделяют матриксные металлопротеиназы деградирующие базальную мембрану. Кроме того, недавно было показано, что БМ вен содержит предварительно сформированные области с низким уровнем экспрессии определенных компонентов внеклеточного матрикса (например, ламинин-8, ламинин-10 и коллаген IV), через которые преимущественно и происходит миграция нейтрофилов и моноцитов [304]. Причем именно нейтрофилы играют важную роль в реконструкции этих регионов, способствуя увеличению их размеров [304], что может свидетельствовать о причастности к данному процессу продуцируемых ими протеаз.

Изменения в продукции матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при гипертензивных расстройствах отмечались различными авторами [96, 156, 158, 220, 230, 255]. Проведенное Derosa G. с соавт. (2006) исследование показало, что у пациентов с гипертонической болезнью увеличиваются уровни MMP-2, MMP-9 и TIMP -1 в плазме крови. По мнению этих авторов данный факт может приводить к нарушению метаболизма экстрацеллюлярного матрикса [220]. Другие исследователи показали иные результаты – уменьшение уровня в плазме и подавление активности MMP-2 и MMP-9 у пациентов с эссенциальной гипертензией. Причем прием амлодипина в течение 6 месяцев нормализовало плазменные концентрации MMP-9, но не MMP-2 [255]. Другие исследователи выявили снижение концентрации MMP-1 в плазме крови при гипертонической болезни по сравнению с показателями у пациентов с нормальным давлением [96]. Исследование сывороточного уровня MMP-1, TIMP-1 и комплекса MMP-1/TIMP-1 у пациентов с гипертонией показало снижение содержания свободного MMP-1, но повышение уровня свободного TIMP-1 [96].

Методом иммуноблотинга при гипертонии было выявлено снижение тканевого уровня MMP-9, MT1-MMP (белка активирующего MMP) и протеина EMMPRIN, который стимулирует транскрипцию MMP. Кроме того, измерение

в плазме маркеров синтеза коллагена (procollagen type I amino-terminal propeptide [PINP]) и деградации коллагена (carboxy-terminal telopeptide of collagen type I [ICTP]) выявило подавление деградации коллагена при отсутствии изменений уровня PINP при гипертонии. Эти данные демонстрируют, что не только MMP-1 и MMP-9, но и MMP-индуцирующие и активирующие белки down-регулируют состояние гипертонии, что может закончиться усилением депонирования коллагена при гипертонии [142].

Проведенные экспериментальные исследования также показали, что гипертония ассоциируется с сосудистым ремоделированием и изменением экспрессии и активности MMP в сосудистой ткани [235]. На экспериментальной крысиной модели гипертонии было выявлено повышение экспрессии и активности MMP-2 в аорте, тогда как MMP-9 экспрессировалась слабо. Экспрессия TIMP-2 была повышена в аорте экспериментальных крыс, но едва обнаруживалась у контрольных животных [235]. Эти данные позволили авторам предположить, что ремоделирование тканей аорты при гипертонии, проявляющееся в увеличение толщины стенки и медиальной области, связано с действием специфических MMP, как например, MMP-2. В то же время увеличение экспрессии TIMP-2 предлагается рассматривать как адаптивный процесс в ответ на рост уровня MMP-2. Кроме того в экспериментах на мышах было показано, что начало гипертонии индуцированной Ангиотензином-II сопровождалось усилением активности MMP-9 в сосудах [271].

Преэклампсия является одним из основных осложнений беременности при котором MMP-опосредованное ремоделирование сосудов может играть важную патогенетическую роль [230]. В экспериментальной модели Li W. и соавт. (2014) показано, что плацентарная ишемия способствует уменьшению в матке и в плаценте продукции MMP-2 и MMP-9, приводя к нарушению ремоделирования сосудов [205]. Исследования Yang Z.M. так же доказано снижение уровня MMP-9 в плаценте женщин с преэклампсией [158]. Однако данные о системной и локальной активности MMP и их ингибиторов при преэклампсии, полученные различными авторами не всегда совпадают друг с

другом. Так одни исследователи показали, что сывороточный уровень MMP-9 у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности повышен, а уровни TIMP-1 и TIMP-2 при этом оказываются снижены по сравнению с показателями женщин без акушерской патологии [221]. В то время как исследованиями Montagnana M. с соавт. (2009) доказано, что уровень TIMP-1 в сыворотке крови при преэклампсии значительно выше, чем у небеременных и у женщин с физиологической беременностью [156]. Отмечено, что уровень MMP-2 в плазме крови женщин с преэклампсией заметно повышается [219], кроме того доклиническое повышение плазменного содержания MMP-2 на более ранних сроках беременности так же ассоциировано с последующим развитием преэклампсии [233]. Исследованиями Шетиковой О. В. не выявлено значимых изменений активности MMP-2 и -9 в сыворотке крови во II и в III триместрах при беременности, осложненной преэклампсией [88]. Изменения в уровне циркулирующих MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 также наблюдались и при гестационной гипертензии [221]. Предполагается, что усиление активности MMP-2 может содействовать развитию дисфункции эндотелия, которая является патогенетической основой преэклампсии [233].

Источник повышенного уровня MMP в плазме остается неясным, но существует предположение об их плацентарном происхождении [186]. Исследование секреции MMP децидуальными клетками плаценты при неосложненной беременности и при преэклампсии не выявило достоверных различий в сравниваемых группах в содержании MMP-9 и TIMP-1 [186]. Тем не менее, базовая и стимулированная секреция MMP-1 была более высокой при неосложненной беременности. Это позволило авторам предположить, что более низкой уровень продукции MMP1 децидуальными клетками при преэклампсии может тормозить вторжение синцитиотрофобласта [261]. Таким образом, ремоделирование сосудов, опосредованное MMP, по данным Merchant S.J. может играть роль и в патогенезе преэклампсии [230].

Анализ литературы показал, что в настоящее время данные об особенностях миграционного потенциала периферических фагоцитов при

гестационных гипертензивных расстройствах изучены не достаточно и в ряде случаев противоречивы. Практически полностью отсутствуют исследования, отражающие изменения миграционной активности нейтрофилов и моноцитов в зависимости от нозологической формы гипертензивных расстройств у беременных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем исследований

Клинические исследования выполнялись на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обследование проводилось в отделениях патологии беременных и родовых блоках акушерской клиники. Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии, в лаборатории клинической биохимии и генетики.

В исследование включено 338 женщин в сроке беременности 20-37 недель. Обследованные женщины были разделены на группы, согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-Х) и Федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2014 г.).

Основную группу составили 258 с гипертензивными расстройствами при беременности, которые в зависимости от генеза артериальной гипертензии были разделены на следующие группы:

- 1 группа – 94 беременных с существовавшей ранее артериальной гипертензией (шифр МКБ-Х О 10.0). Критерии включения: артериальная гипертензия с уровнем систолического давления 140 мм рт. ст. и выше, диастолического – 90 мм рт. ст. и выше, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности.
- 2 группа – 65 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (шифр МКБ-Х О11), из них 39 женщин с преэклампсией средней тяжести, 26 – с тяжелой.

Критерии включения: диагностированная ранее артериальная гипертензия и появившаяся после 20 недель протеинурия (0,3 г белка и более в

суточной моче и более) и/или внезапное нарастание протеинурии, если таковая имела до 20 недель беременности; внезапная прогрессирующая артериальная гипертензия, которая до 20 недель беременности контролировалась. Женщины с систолическим давлением 160 мм рт. ст. и выше, диастолическим давлением 110 мм рт. ст. и выше, уровнем протеинурии более 5 г/л в суточной моче или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, появившимися признаками биохимических и/или гематологических нарушений, полиорганной недостаточности и с церебральной симптоматикой были отнесены в группу тяжелой преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

- 3 группа – 99 женщин с преэклампсией (шифр МКБ-Х О 14), из них 45 женщин с преэклампсией средней тяжести и 54 – с тяжелой.

Критерии включения: женщины с артериальной гипертензией, возникшей после 20-й недели беременности, в сочетании с протеинурией в суточной моче равной 0,3 г/л и более либо в двух пробах мочи, взятых с интервалом в 6 часов. Женщины с систолическим давлением 160 мм рт. ст. и выше, диастолическим давлением 110 мм рт. ст. и выше, уровнем протеинурии более 5 г/л в суточной моче или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, появившимися признаками биохимических и/или гематологических нарушений, полиорганной недостаточности и с церебральной симптоматикой были отнесены в группу тяжелой преэклампсии.

Контрольную группу составили 80 женщин без признаков гипертензивных расстройств с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Со всех обследованных женщин было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые и обострение хронических воспалительных заболеваний на момент обследования, аллергические реакции на момент

обследования, злокачественные новообразования различной локализации, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность.

2.2. Методы исследования

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).

Всем беременным было проведено обследование, которое включало в себя: сбор анамнестических данных; общеклиническое (физикальное) обследование; наружное и внутреннее акушерское обследование; лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи и суточная потеря белка, биохимическое исследование крови, гемостазиограмма); инструментальное исследование (электрокардиография, суточное мониторирование АД). Проводилось наблюдение за состоянием плода с использованием кардиотокографии, ультразвукового сканирования и доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Кроме клинико-лабораторного обследования женщины были проконсультированы терапевтом, окулистом, по показаниям проведены консультации кардиолога, невролога, эндокринолога.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую выкопировывались результаты исследований и наблюдений из индивидуальной карты беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденного.

Для решения поставленных в работе задач 158 женщинам были проведены специальные лабораторные иммунологические и биохимические исследования.

Иммунологические методы:

- определение в периферической крови содержания моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии методом проточной цитометрии;
 - определение уровня синтеза матриксных металлопротеиназ моноцитами и нейтрофилами периферической крови методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR);
- Биохимические методы:
- определение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в периферической крови (кл/мкл) по методу Hladovec J. (1978);
 - определение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) в периферической крови методом иммуноферментного анализа (нг/мл);
 - определение С-реактивного высокочувствительного белка (hsCRP) в периферической крови методом иммунохемилюминисценции анализа (мг/л);
 - определение уровня гомоцистеина (ГЦ) в периферической крови методом иммунохемилюминисценции (мкмоль/мл);
 - определение содержания суммарных нитратов и нитритов (NOx) путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (Miranda K.M., 2001) (мкмоль/л).

Материалом для исследования служила периферическая кровь из локтевой вены. Венозную кровь брали для исследования в утренние часы, натощак. Кровь забирали в центрифужные пробирки, содержащие 2,7% раствор ЭДТА из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора ЭДТА. Для проведения популяционного анализа выделяли общий пул лейкоцитов методом скоростного центрифугирования при 1500 об/мин в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,114). При проведении ПЦР-анализа выделяли обогащенные пулы нейтрофилов и моноцитов. Для этого выделение клеток из периферической крови методом скоростного центрифугирования при 1500 об/мин в двойном градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078, d-1,114).

На границе интерфазы фиколл-урографин d-1,078 – d-1,114 собирали фракцию нейтрофилов, на границе интерфазы Среда-199 - фиколл-урографин d-1,078 – общую фракцию периферических моноклеарных клеток. По данным светового микроскопирования чистота выделения фракции нейтрофилов составила 98%. Последующее выделение моноцитов из фракции периферических моноклеарных клеток производили методом магнитной сепарации с использованием Dynabeads CD14 (Invitrogen™, Норвегия). Для позитивной селекции моноцитов 0,2 мл выделенных клеток в концентрации 2×10^6 кл/мл инкубировали в течение 30 мин с 5 мкл магнитных частиц с иммобилизованными на них моноклональными антителами анти-CD14 в концентрации 8×10^6 частиц/мл. Взвесь инкубировали 30 мин при 2-8°C при ротационном перемешивании. При этом магнитные частицы, взаимодействовали с моноцитами. Затем пробирки помещали в магнитные колонки Dynal MPC-S (Dynal Biotech ASA, Норвегия). Магнитные частицы с присоединившимися моноцитами примагнитивались к стенке пробирок. Жидкостная фаза, содержащая лимфоциты, отбиралась. Магнитные частицы с моноцитами ресуспендировались в 1 мл PBS и осаждались центрифугированием. К осадкам выделенных клеток добавляли раствор для лизиса ядерных клеток (ООО «ГеноТехнология», Россия).

Проточная цитофлуориметрия проводилась на приборе FACSCanto (Becton Dickinson, США). Анализ результатов проводили в программе FACSDiva™ в нейтрофильном (CD14-CD45+) и моноцитарном (CD14+CD45+) гейтах. При анализе моноцитарный гейт включал не менее 96-100% клеток с фенотипом CD45+CD14+, нейтрофильный гейт – 98-100% клеток с фенотипом CD14-CD45+. В каждом образце анализировали не менее 10000 клеток. В гейтах определяли относительное содержание CD62L+, CD11b+, CD11c+, CD49b+, CD31+, CD56+, CD99+ клеток. В качестве количественной оценки экспрессии поверхностных биомаркеров использовали индекс средней интенсивности флюоресценции (median fluorescent intensity, MFI). Процедуру окрашивания и

фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика.

В работе использовали моноклональные антитела анти-CD11b PE (клон ICRF44), анти-CD11c FITC (клон 3.9), анти-CD14 PE-Cy7 (клон 61D3), анти-CD31 PE-Cy7 (клон WM59), анти-CD45 PerCP-Cy5.5 (клон HI30), анти-CD49b FITC (клон Y418), анти-CD56 FITC (клон MEM188), анти-CD62L FITC (клон DREG56), анти-CD99 FITC (клон 3B2/TA8) производства фирмы eBioscience (Франция) и анти-CD14 PE (клон RM052) производства фирмы Beckman Coulter (Франция).

Для проведения ПЦР анализа выделение тотальной РНК из моноцитов и нейтрофилов крови и перевод ее в комплементарную кДНК осуществляли с использованием набора RNA-экстракт-5 (ООО «ГеноТехнология», Россия) в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя. Амплификацию и детекцию результатов проводили на амплификаторе с оптической насадкой iCycler iQ (BIO-RAD, США) для проведения полимеразной цепной реакции в масштабе реального времени RT-PCR. Количественное определение экспрессии мРНК MMP-2, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 моноцитами и нейтрофилами периферической крови осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в масштабе реального времени (RT-PCR). В работе проводили определение экспрессии мРНК MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 и β_2 -микроглобулина, который использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Для проведения количественной PCR в реальном времени использовались коммерческие наборы из ферментов, праймеров, зондов и стандартов производства ООО «Синтол» (Россия) в соответствии с предложенными протоколами фирмы-производителя. В каждом образце определяли количество копий нуклеотидов β_2 -микроглобулина и специфических генов с помощью стандартных кривых, построенных при использовании программного обеспечения амплификатора iCycler iQ. Затем количество копий пар нуклеотидов специфического гена делили на количество копи пар β_2 -микроглобулина для получения нормализованного значения

экспрессии гена. Результаты представлены как нормализованное значение специфического гена $\times 10^3$ /мкл для всех изученных генов.

Количество десквамированных клеток эндотелия в периферической крови определяли по методу Hladovec J. (1978) при помощи фазово-контрастной микроскопии с использованием аппарата МИКМЕД-1 (Россия) и подсчетом количества клеток эндотелия в камере Горяева.

Проведение иммуноферментного анализа для определения сывороточного уровня t-PA осуществляли на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы «Asserachrom» (Франция).

Иммунохемилюминисцентный анализ проводили на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). Определение содержания в сыворотке периферической крови hsCRP и уровня ГЦ производили с использованием тест-системы фирмы Siemens (Германия).

Для определения NOx в периферической крови путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия использовали спектрофотометр Solar PV 1251С (Белоруссия).

2.3. Статистическая обработка данных

Математический анализ проводился по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ “Microsoft Office 2010”, “Statistica for Windows 6.0.”, “Open Epi”, “MedCalc 7.4.4.1”. Проверка рядов данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро-Уилка. Количественное описание величин с нормальным распределением производилось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). В случае если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me, C_{25}-C_{75}$). Достоверность различий между

показателями выборок с нормальным распределением оценивалась по t-критерию (Стьюдента), если распределение отличалось от нормального – по непараметрическому критерию U (Манна-Уитни). Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился в программе “Open Epi” с определением 95%-го доверительного интервала (ОР, 95% ДИ). Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а так же уровню чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

В акушерской клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации было обследовано 338 беременных женщин в сроке гестации 20-37 недель. Исход беременности был прослежен у всех беременных. Сравнительная характеристика клинических данных обследованных представлена в таблицах 3.1.1-3.4.1.

Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 43 лет (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Сравнительная характеристика возрастного состава обследованных женщин

Возраст	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Средний возраст	27,53±0,47	32,53±0,57 ^{xxxx zzzz}	31,74±0,75 ^{xxxx z}	29,41±0,58 ^x
До 20 лет	3 (3,8%)	1 (1,1%)	3 (4,6%)	6 (6,1%)
21 – 25 лет	20 (25,0%)	5 (5,3%) ^{xxxx zz}	2 (3,1%) ^{xxxx zzz}	18 (18,1%)
26 – 30 лет	29 (36,2%)	25 (26,6%)	18 (27,7%)	28 (28,3%)
31 – 35 лет	26 (32,5%)	31 (33,0)	23 (35,4%)	30 (30,3%)
старше 35 лет	2 (2,5%)	32 (34,0%) ^{xxxx zz}	19 (29,2%) ^{xxxx}	17 (17,2%) ^{xx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				<i>1,76 (1,41-2,17)</i>

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - p<0,05; xx - p<0,02; xxxx - p<0,001), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (yy - p<0,02), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - p<0,05; zz - p<0,02, zzz - p<0,01; zzzz - p<0,001).

Средний возраст у женщин всех групп с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой был достоверно выше (p<0,001 для 1-ой, 2-ой групп, p<0,05 для 3-ей группы соответственно), при этом у беременных с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией он был выше среднего возраста женщин с преэклампсией (p<0,001, p<0,05

соответственно). В группах ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией женщины возрастной категории 21 – 25 лет встречались достоверно реже, чем в группе контроля ($p < 0,001$ в обоих случаях) и в группе с преэклампсией ($p < 0,02$, $p < 0,01$ соответственно). Беременные возрастной категории старше 35 лет чаще встречались в группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ для 1-ой и 2-ой групп, $p < 0,02$ для 3-ей группы соответственно) и преобладали в группе женщин с ХАГ ($p < 0,02$ по сравнению с 3-ей группой). Возраст женщины старше 35 лет повышал риск развития преэклампсии в 1,76 раза (95% ДИ 1,41-2,17).

При сравнительной характеристике социального статуса обследованных (таблица 3.1.2) отмечено, что количество безработных женщин было наибольшим в 1-ой и 3-ей группах – 25,5% и 24,2% женщин соответственно, против 12,5% женщин контрольной группы ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Таблица 3.1.2

Сравнительная характеристика социального статуса обследованных женщин

Данные социального статуса	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Рабочие	60 (75,0%)	64 (68,1%)	47 (72,3%)	60 (60,6%)
Служащие	8 (10,0%)	6 (6,4%)	6 (9,23%)	11 (11,1%)
Учащиеся	1 (1,25%)	-	2 (3,1%)	5 (5,1%) ^y
Неработающие	10 (12,5%)	24 (25,5%) ^x	9 (13,9%)	24 (24,2%) ^x
Образование:				
высшее	46 (57,5%)	41 (43,6%)	19 (29,2%) ^{xxx}	34 (34,3%) ^{xxx}
среднее	35 (43,8%)	53 (56,4%)	46 (70,8%) ^{xx}	65 (65,7%) ^{xxx}
Замужние	66 (82,5%)	80 (85,1%)	44 (67,7%) ^{y z}	79 (79,8%)
Беременность вне брака	14 (17,5%)	14 (14,9%)	21 (32,3%) ^{x yy}	20 (20,2%)
Городские жители	71 (88,8%)	63 (67,0%) ^{xxxx zz}	48 (73,8%) ^{x z}	86 (86,9%)
Сельские жители	9 (11,3%)	31 (33,0%) ^{xxxx zz}	17 (26,2%) ^x	13 (13,1%)

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой ($x - p < 0,05$; $xx - p < 0,02$; $xxx - p < 0,01$; $xxxx - p < 0,001$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ ($y - p < 0,05$; $yy - p < 0,02$), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ ($z - p < 0,05$, $zz - p < 0,02$).

По роду профессиональной принадлежности обследованные женщины не различались ($p > 0,05$ во всех случаях). Высшее образование достоверно реже имели женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для

беременности – с преэклампсией (34,3%) и ХАГ с присоединившейся преэклампсией (29,2%) по сравнению с группой контроля (57,5%) ($p < 0,01$ в обоих случаях). Во 2-ой группе достоверно чаще беременность у женщин была вне брака по сравнению с 1-ой ($p < 0,02$) и контрольной ($p < 0,05$) группами. Женщины 1-ой и 2-ой групп достоверно чаще были сельскими жителями по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно), а так же по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,02$ для 1-ой группы). Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии обследованных женщин представлена в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3

Характеристика перенесенных заболеваний и экстрагенитальной патологии обследованных женщин

Экстрагенитальная патология	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Заболевания сердечно-сосудистой системы:				
ХАГ: ГБ I стадии	-	74 (78,7%)	38 (58,5%) ^{yy}	-
ГБ II стадии	-	20 (21,3%)	27 (41,5%) ^{yy}	-
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,69 (1,19-2,42)	
ГБ III стадии	-	-	-	-
Степень АГ: 1	-	62 (66,0%)	31 (47,7%) ^y	-
2	-	29 (30,9%)	26 (40,0%)	-
3	-	3 (3,2%)	8 (12,3%) ^y	-
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,89 (1,25-2,86)	
Стаж АГ (лет)	-	7,49±0,51	7,26±0,67	-
Наследственность по АГ	15 (18,8%)	66 (70,2%) ^{xxxx zzzz}	42 (64,6%) ^{xxxx zzzz}	29 (29,3%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (3,8%)	14 (14,9%) ^{xx}	9 (13,8%) ^x	10 (10,1%)
ЗЧМТ в анамнезе	1 (1,25%)	8 (8,5%) ^x	6 (9,2%) ^x	8 (8,1%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,66 (1,27-2,18)
Заболевания мочевыделительной системы:				
всего	9 (11,3%)	26 (27,7%) ^{xx}	33 (50,8%) ^{xxxx yyy}	40 (40,4%) ^{xxxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,75 (1,21-2,52)	1,80 (1,43-2,27)
МКБ	2 (2,5%)	9 (9,6%) ^x	15 (23,1%) ^{xxxx y}	16 (16,2%) ^{xxxx y}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,68 (1,15-2,47)	1,72 (1,38-2,15)
хронический пиелонефрит	6 (7,5%)	14 (14,9%)	24 (36,9%) ^{xxxx yyy}	26 (26,3%) ^{xxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,86 (1,32-2,64)	1,64 (1,30-2,07)
хронический цистит	3 (3,75%)	12 (12,8%) ^x	9 (13,8%) ^x	14 (14,1%) ^{xx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,57 (1,21-2,05)
Ожирение (при постановке на диспансерный учет):				
всего	3 (3,8%)	64 (68,1%) ^{xxxx zzzz}	33 (50,8%) ^{xxxx y zzzz}	16 (16,2%) ^{xxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,62 (1,27-2,08)

Экстрагенитальная патология	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
1 ст. (ИМТ 30,0-34,9)	3 (100,0%)	37 (57,8%) ^{xxxx}	23 (69,7%) ^{xxx}	14 (87,5%) ^{yy}
2 ст. (ИМТ 35,0-39,9)	-	12 (18,8%) ^{xxxx}	3 (9,1%)	2 (12,5%)
3 ст. (ИМТ 40,0 и >)	-	15 (23,4%) ^{xxxxzzz}	7 (21,2%) ^{xxzz}	-
Сахарный диабет	-	2 (2,1%)	-	1 (1,0%)
Заболевания ЖКТ:				
всего	17 (21,3%)	36 (38,3%)	24 (37,4%)	31 (31,3%)
хронический гастрит и/или гастроуденит	15 (18,8%)	17 (18,1%)	14 (21,5%)	21 (21,2%)
ЯБЖ и ДПК	1 (1,3%)	4 (4,3%)	1 (1,5%)	4 (4,0%)
ДЖВП	1 (1,3%)	8 (8,5%) ^x	5 (7,7%)	6 (6,1%)
ЖКБ	-	7 (7,4%) ^{xxzz}	5 (7,7%) ^{xz}	-
Заболевания органов дыхания:				
всего	11 (13,8%)	27 (28,8%) ^{xx}	10 (15,4%) ^y	20 (20,2%)
бронхит	10 (12,5%)	26 (27,7%) ^{xx}	7 (10,8%) ^{yy}	19 (19,2%)
бронхиальная астма	1 (1,3%)	1 (1,1%)	3 (4,6%)	1 (1,0%)
Заболевания щитовидной железы	2 (2,5%)	21 (22,3%) ^{xxxx}	3 (4,6%) ^{yyy}	6 (6,1%) ^{yyy}
Соматически здоровы	55 (68,8%)	-	-	24 (24,2%) ^{xxxx}

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,02$; xxx - $p < 0,01$; xxxx - $p < 0,001$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (y - $p < 0,05$; yy - $p < 0,02$; yyy - $p < 0,01$), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - $p < 0,05$; zz - $p < 0,02$; zzzz - $p < 0,001$).

В группе контроля соматически здоровыми были 68,8% беременных женщин, в группе женщин с ПЭ – 24,2% ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля), в 1-ой и 2-ой группах данная категория беременных отсутствовала.

Сравнительный анализ стадий гипертонической болезни и степени артериальной гипертензии показал, что у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией в отличие женщин с ХАГ достоверно реже встречалась ГБ I стадии ($p < 0,02$), а ГБ II стадии встречалась чаще, чем у женщин 1-ой группы ($p < 0,02$, ОР 1,69, 95% ДИ 1,19-2,42). ГБ III стадии в обследуемых группах не встречалась. У женщин с преэклампсией на фоне ХАГ достоверно реже имела место АГ 1 степени по сравнению с женщинами с ХАГ ($p < 0,05$), но чаще имела место АГ 3 степени ($p < 0,05$, ОР 1,89, 95% ДИ 1,25-2,86). По стажу артериальной гипертензии данные группы достоверно не различались ($p > 0,05$).

Черепно-мозговые травмы в анамнезе достоверно чаще имели беременные всех групп с гипертензивными нарушениями ($p < 0,05$ во всех случаях), наличие данной патологии в анамнезе повышало риск развития преэклампсии в 1,66 раз (95% ДИ 1,27-2,18).

Всех беременных с гипертензивными расстройствами от группы контроля так же отличала высокая частота встречаемости заболеваний мочевыводящих путей в анамнезе ($p < 0,02$ для 1-ой группы, $p < 0,001$ для 2-ой, 3-й групп соответственно). Наиболее часто данную патологию имели женщины 2-ой группы (50,8%, ОР 1,75, 95% ДИ 1,21-2,52) по сравнению с группой контроля ($p = 0,00001$) и 1-ой группой ($p = 0,004$). Мочекаменная болезнь достоверно чаще выявлялась у беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ для 1-ой группы, $p < 0,001$ для 2-ой и 3-ей групп соответственно), а в группах женщин, имевших гипертензивные расстройства, специфичные для беременности (ХАГ с присоединившейся преэклампсией и с преэклампсией) чаще по сравнению с группой ХАГ ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом наличие мочекаменной болезни в 1,72 повышало риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,38-2,15) и в 1,68 раза присоединения преэклампсии к ХАГ (95% ДИ 1,15-2,47).

Хроническим пиелонефритом чаще страдали женщины 2-ой (36,5%, ОР 1,86, 95% ДИ 1,32-2,64) и 3-ей (26, 3%, ОР 1,64, 95% ДИ 1,30-2,07) групп в отличие от женщин 1-ой ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно) и контрольной групп ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно), где данная патология имела место у 7,5% и 14,9% женщин соответственно. Хронический цистит в анамнезе чаще имели все группы беременных с гипертензивными расстройствами ($p < 0,05$ для 1-ой и 2-ой групп, $p < 0,02$ для 3-ей группы соответственно). При этом наличие данной патологии в 1,57 раза повышало риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,21-2,05).

При анализе семейного анамнеза отмечено, что наследственность, отягощенную АГ, имели 70,2% женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией и 64,6% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией, что

достоверно больше чем в контрольной группе (18,8% женщин) ($p < 0,001$ в обоих случаях) и группе женщин с преэклампсией (29,3% женщин) ($p < 0,001$ в обоих случаях).

У всех беременных с гипертензивными расстройствами отмечена высокая частота встречаемости ожирения: у 68,1% беременных 1-ой группы, у 50,8% 2-ой группы, у 16,2% женщин 3-ей группы (ОР 1,62, 95% ДИ 1,27-2,08) в отличие от женщин с неосложненной беременностью, у которых данная патология встречалась в 3,8% случаев ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). При этом у беременных всех групп, в том числе и в контрольной, преобладала 1 степень ожирения. Ожирение 2 степени чаще имели беременные с существовавшей ранее артериальной гипертензией по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,001$); ожирение 3 степени имели только беременные с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,001$, $p < 0,02$ соответственно по сравнению с 3-ей группой; $p < 0,001$, $p < 0,02$ соответственно по сравнению контрольной группой).

Из патологии желудочно-кишечного тракта у обследованных женщин 1-ой группы дискинезия желчевыводящих путей встречалась у 8,5% беременных, что было достоверно чаще, чем в группе контроля (у 1,3% женщин) ($p < 0,05$). Желчекаменная болезнь чаще встречалась у женщин 1-ой и 2-ой групп, чем в группе контроля ($p < 0,02$, $p < 0,05$) и в 3-ей группе ($p < 0,02$, $p < 0,05$).

Заболевания органов дыхания достоверно чаще имели беременные с ХАГ по сравнению с беременными контрольной ($p < 0,05$) и 2-ой групп ($p < 0,05$), при этом в структуре данной патологии у женщин с ХАГ преобладал острый и/или хронический бронхит в анамнезе.

Достоверно более высокая частота встречаемости заболеваний щитовидной железы так же отличала группу беременных с существовавшей ранее гипертензией от группы контроля ($p < 0,001$), а так же от 2-ой ($p < 0,01$) и 3-ей групп ($p < 0,01$).

Варикозная болезнь нижних конечностей достоверно чаще встречалась в 1-ой и 2-ой группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно).

При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин (таблица 3.1.4) отмечено, что все женщины, имеющие гипертензивные расстройства при беременности, от группы контроля отличались более высокой частотой встречаемости гинекологических заболеваний ($p < 0,01$ для 1-ой и 2-ой групп, $p < 0,001$ для 3-ей группы) и их наличие ассоциировалось с риском развития преэклампсии (ОР 1,69, 95% ДИ 1,18-2,43).

Таблица 3.1.4

Акушерско-гинекологический анамнез обследованных женщин

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контроль- ная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Гинекологические заболевания:				
всего <i>ОР (95% ДИ)</i>	45 (56,3%)	76 (80,9%) ^{xxx}	52 (80,0%) ^{xxx}	78 (78,8%) ^{xxxx} 1,69 (1,18-2,43)
отсутствуют	35 (43,8%)	18 (19,1%) ^{xxx}	13 (20,0%) ^{xxx}	21 (21,2%) ^{xxx}
Кольпит	31 (38,8%)	46 (48,9%)	26 (40%)	46 (46,5%)
Аднексит	19 (23,8%)	27 (28,7%)	18 (28,1%)	30 (30,3%)
Эндомиометрит <i>ОР (95% ДИ)</i>	2 (2,5%)	8 (8,5%)	13 (20,0%) ^{xxx y} 1,64 (1,10-2,45)	10 (10,1%) ^x 1,56 (1,17-2,09)
Неопухолевые заболевания шейки матки	26 (32,5%)	29 (30,9%)	23 (35,4%) ^z	53 (53,5%) ^{xxx yyy}
Эндометриоз	5 (6,3%)	5 (5,3%)	4 (6,2%)	6 (6,1%)
НМФ	3 (3,8%)	23 (24,5%) ^{xxxx zzz}	10 (15,4%) ^x	6 (6,1%)
Кисты яичников	4 (5,0%)	12 (12,8%)	5 (7,7%)	8 (8,1%)
Миома матки	1 (1,3%)	14 (14,9%) ^{xxxx}	12 (18,5%) ^{xxxx}	9 (9,1%) ^{xx}
Бесплодие всего <i>ОР (95% ДИ)</i>	2 (2,5%)	31 (33,0%) ^{xxxx zzz}	16 (24,6%) ^{xxxx}	13 (13,1%) ^{xx} 1,65 (1,29-2,11)
Бесплодие I	1 (50,0%)	20 (64,5%)	9 (56,2%)	7 (53,9%)
Бесплодие II	1 (50,0%)	11 (35,5%)	7 (43,8%)	6 (46,1%)
Первобеременные	39 (48,8%)	29 (30,9%) ^x	22 (33,8%)	41 (41,4%)
Повторнобеременные	41 (51,3%)	65 (69,1%) ^x	43 (66,2%)	58 (58,6%)
Первородящие	52 (65,0%)	38 (40,4%) ^{xxx z}	31 (47,7%) ^x	58 (58,6%)
Повторнородящие	28 (35,0%)	56 (59,6%) ^{xxx}	34 (52,3%) ^x	41 (41,4%) ^y
Медицинские аборт	21 (26,3%)	35 (37,2%)	28 (43,1%) ^x	32 (32,3%)
Выкидыши	4 (5,0%)	20 (21,3%) ^{xxx}	10 (15,4%) ^x	7 (7,1%) ^{yy}
Внематочные беременности	-	3 (3,2%)	2 (3,1%)	2 (2,0%)
Погибшие беременности	11 (13,8%)	8 (8,5%)	3 (4,6%)	8 (8,1%)

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контроль- ная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Перинатальные потери	-	8 (8,5%) ^{xx}	4 (6,2%) ^x	6 (6,1%) ^{xx}
Преждевременные роды	2 (2,5%)	10 (10,6%) ^x	8 (12,3%) ^x	12 (12,1%) ^x
Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях <i>ОР (95% ДИ)</i>	-	16 (28,6%) ^{xxxx}	13 (38,2%) ^{xxxx}	12 (28,6%) ^{xxxx} <i>1,92 (1,66-2,22)</i>

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,02$; xxx - $p < 0,01$; xxxx - $p < 0,001$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (y - $p < 0,05$; yy - $p < 0,02$; yyy - $p < 0,01$), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - $p < 0,05$; zzz - $p < 0,01$).

Беременные с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и с преэклампсией имели эндометрит в анамнезе в 20,0% и 10,1% случаев, что достоверно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно). У беременных с преэклампсией на фоне ХАГ частота данной патологии была выше и по сравнению с 1-ой группой, где частота встречаемости эндометрита составила 8,5% соответственно ($p < 0,05$). При этом наличие эндометрита являлось фактором риска развития преэклампсии – ОР 1,56, 95% ДИ 1,17-2,09, в том числе и у женщин с ХАГ – ОР 1,64, 95% ДИ 1,10-2,45. Нарушение менструальной функции в анамнезе имели 24,5% беременных с существовавшей ранее гипертензией, что достоверно чаще, чем в группе контроля (3,8%, $p < 0,001$) и в группе беременных с преэклампсией (6,1%, $p < 0,001$), а так же 15,4% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля).

Достоверно чаще у всех женщин с гипертензивными нарушениями в отличие от женщин с неосложненной беременностью в анамнезе встречалась миома матки ($p < 0,001$ для 1-ой, 2-ой групп, $p < 0,02$ для 3-ей группы) и бесплодие в анамнезе ($p < 0,001$ для 1-ой, 2-ой групп, $p < 0,01$ для 3-ей группы). При этом бесплодие в анамнезе в 1-й группе встречалось чаще и по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,01$). Наличие у женщин бесплодия в анамнезе ассоциировалось с повышенным риском развития преэклампсии в 1,65 (95% ДИ

1,29-2,11) раза. Неопухолевые заболевания шейки матки чаще имели беременные с преэклампсией по сравнению с 1-ой и 2-ой группами и группой контроля ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Большинство обследованных женщин были повторнобеременными, как в группе контроля, так и в группах с гипертензивными нарушениями. При этом в процентном соотношении число повторнобеременных женщин преобладало в группе беременных с существовавшей ранее гипертензией (69,1% женщин) в сравнении с группой контроля (51,3% женщин) ($p < 0,05$). Число первородящих женщин было достоверно меньше в 1-ой (40,4%) и 2-ой (47,7%) группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно), а в 1-ой группе и по сравнению с 3-ей ($p < 0,05$). Медицинские аборт в анамнезе достоверно чаще имели беременные 2-ой группы в отличие от группы контроля ($p < 0,05$). Беременные с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией чаще имели в анамнезе самопроизвольные выкидыши (21,3% и 15,4% случаев соответственно), по сравнению с контрольной группой, где данная категория женщин составила 5,0% ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно).

Перинатальные потери в анамнезе имели только беременные с гипертензивными расстройствами ($p < 0,02$ для 1-ой, 3-ей групп, $p < 0,05$ для 2-ой группы по сравнению с группой контроля). Предыдущие беременности заканчивались преждевременными родами чаще так же у женщин с гипертензивными нарушениями ($p < 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой), без достоверных различий между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях наблюдались только у беременных основной группы: у 28,6% женщин с ХАГ, у 38,2% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и у 28,6% женщин с преэклампсией (ОР 1,92, 95% ДИ 1,66-2,22) ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой).

3.2. Особенности течения и исходов беременности в обследованных группах женщин

Анализ данных диспансерного наблюдения обследованных женщин, особенностей течения и осложнений беременности представлен в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1

Особенности течения и структура осложнений беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Постановка на диспансерный учет:				
до 12 недель	71 (88,8%)	70 (74,5%) ^{xx}	48 (73,8%) ^x	70 (70,7%) ^{xxx}
после 12 недель	9 (11,2%)	24 (25,5%) ^{xx}	17 (26,2%) ^x	29 (29,3%) ^{xxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,54 (1,21-1,96)
ИМТ при постановке на учет	22,28±0,36	31,98±0,75 ^{xxxxzzzz}	29,18±0,76 ^{xxxx yy zzz}	24,41±0,40 ^{xxxx}
Артериальное давление при постановке на учет, мм рт.ст.:				
Среднее АД	77,5±0,7	99,7±1,2 ^{xxxxzzzz}	99,4±1,3 ^{xxxxzzzz}	83,9±0,9 ^{xxxx}
Среднее АД выше 95	0	51 (54,3%) ^{xxxx zzz}	46 (70,8%) ^{xxxx y zzzz}	14 (14,4%) ^{xxxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,55 (1,01-2,38)	1,94 (1,67-2,25)
диастолическое АД выше 80	0	40 (42,6%) ^{xxxx zzz}	39 (60,0%) ^{xxxx y zzzz}	8 (8,0%) ^{xxx}
			1,52 (1,03-2,24)	1,88 (1,63-2,16)
Антигипертензивная терапия до беременности:				
Регулярная терапия	-	45 (47,9%)	16 (24,6%) ^{yyy}	-
Эпизодическая терапия	-	49 (52,1%)	49 (75,4%) ^{yyy}	-
			1,91 (1,20-3,03)	
Антигипертензивная терапия при беременности:				
всего	-	75 (79,8%)	33 (50,8%) ^{yyy}	-
с I триместра		32 (42,7%)	14 (42,4%)	
со II триместра		39 (52,0%)	11 (33,3%)	
с III триместра		4 (5,3%)	8 (24,2%) ^y	
<i>ОР (95% ДИ)</i>			1,72 (1,10-2,69)	
Отсутствие терапии	-	19 (20,2%)	32 (49,2%) ^{yyy}	-
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,05 (1,44-2,93)	
Угроза прерывания				
I триместр	17 (21,5%)	29 (30,9%)	22 (33,8%)	36 (36,4%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,36 (1,10-1,75)
II триместр	13 (16,3%)	33 (35,1%) ^{xxx}	18 (27,7%)	35 (35,4%) ^{xxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,49 (1,17-1,91)
III триместр	10 (12,5%)	18 (19,1%)	2 (3,1%) ^{xyyy}	7 (7,1%) ^{yy}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контроль- ная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Ранний гестоз	10 (12,5%)	10 (10,6%)	7 (10,8%)	20 (20,2%)
Анемия	18 (22,5%)	44 (46,8%) ^{xxx}	17 (26,2%) ^{yyy zz}	47 (47,5%) ^{xxxx}
Заболевания МВП при беременности				
Всего	1 (1,3%)	8 (8,5%) ^{xxx}	12 (18,5%) ^{xxxx}	12 (12,1%) ^{xxxx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,76 (1,42-2,81)
Обострение хр. пиелонефрита	-	6 (6,4%) ^{xx}	7 (10,8%) ^{xx}	4 (4,0%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,84 (1,61-2,11)
Гестационный пиелонефрит	1 (1,3%)	2 (2,1%)	5 (7,7%)	8 (8,1%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,66 (1,27-2,18)
ОРЗ при беременности	18 (22,5%)	31 (33,0%)	14 (21,5%) ^z	37 (37,4%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,35 (1,04- 1,73)
Гестационный диабет	-	9 (9,6%) ^{xxx}	3 (4,6%)	4 (4,0%) ^x
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,84 (1,61-2,11)
Плацентарная недостаточность	11 (13,8%)	40 (42,6%) ^{xxxx}	56 (86,2%) ^{xxxx yyy}	86 (86,9%) ^{xxxx yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,79 (1,40-2,29)	4,08 (2,18-7,65)	5,60 (3,38-9,25)
ЗРП	1 (1,3%)	19 (20,2%) ^{xxxx}	35 (53,8%) ^{xxxx yyy}	53 (53,5%) ^{xxxx yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,95 (1,61-2,36)	2,27 (1,58-3,25)	2,67 (2,11-3,37)
Многоводие	2 (2,5%)	9 (9,6%) ^x	6 (9,2%)	5 (5,1%)
Маловодие	2 (2,5%)	13 (13,8%) ^{xx}	8 (12,3%) ^x	23 (23,2%) ^{xxxx}
ВУИ	8 (10,0%)	24 (25,5%) ^{xx}	11 (16,9%)	24 (24,2%) ^{xx}
<i>ОР (95% ДИ)</i>				1,47 (1,14-1,90)
Аntenатальная гибель плода	-	-	3 (4,6%)	6 (6,1%) ^{xx yy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,52 (2,07-3,05)	1,86 (1,62-2,14)
Беременность без осложнений	39 (48,8%)	2 (2,1%) ^{xxxx}	-	-

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - p<0,05; xx - p<0,02; xxx - p<0,01; xxxx - p<0,001), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (y - p<0,05; yy - p<0,02; yyy - p<0,01; yyyy - p<0,001), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - p<0,05; zz- p<0,02, zzz - p<0,01; zzzz - p<0,001).

Все обследованные женщины состояли на диспансерном учете в женской консультации. Ранняя явка по беременности отмечалась у большинства обследованных женщин, однако беременные основной группы достоверно чаще вставали на диспансерный учет после 12 недель: беременные с ХАГ – в 25,5% случаев, с ХАГ с присоединившейся преэклампсией – 26,2%, с преэклампсией – 29,3% женщин (ОР 1,54, 95% ДИ 1,21-1,96) (p<0,02, p<0,05, p<0,01 соответственно по сравнению с группой контроля).

Более высокий исходный индекс массы тела достоверно чаще имели все беременные основной группы по сравнению с группой контроля, а женщины 1-ой и 2-ой групп и по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,001$ во всех случаях).

Более высокое исходное среднее артериальное давление имели все беременные с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ во всех случаях), а женщины 1-ой и 2-ой групп и по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,001$ в обоих случаях). Среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст. и диастолическое выше 80 мм рт. ст. чаще так же имели все женщины основной группы ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с группой контроля), в особенности женщины 1-ой ($p < 0,001$ по сравнению с 3-ей группой в обоих случаях) и 2-ой групп ($p < 0,001$ по сравнению с 3-ей, $p < 0,05$ по сравнению с 1-ой группами в обоих случаях). Отмечено, что среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст. и диастолическое – выше 80 мм рт. ст. ассоциируется с повышенным риском преэклампсии (ОР 1,94, 95% ДИ 1,67-2,25; ОР 1,88, 95% ДИ 1,63-2,16), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 1,55, 95% ДИ 1,01-2,38; ОР 1,52, 95% ДИ 1,03-2,24).

Анализ зависимости развития преэклампсии от приема антигипертензивных препаратов показал, что в группе с ХАГ женщины, получавшие регулярную антигипертензивную терапию до беременности встречались достоверно чаще, чем в группе ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$), у которых в основном преобладала эпизодическая симптоматическая терапия ($p < 0,01$), что повышало риск развития преэклампсии в 1,91 раза (95% ДИ 1,20-3,03). Антигипертензивную терапию при беременности достоверно реже получали женщины ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$ по сравнению с ХАГ). Начало антигипертензивной терапии при беременности приходилось в основном на I и II триместр во обеих группах ($p > 0,05$). При этом отсутствие или позднее начало (с III триместра) антигипертензивной терапии при беременности в 2,05 (95% ДИ 1,44-2,93) и 1,72 (95% ДИ 1,10-2,69) раза соответственно повышало риск присоединения преэклампсии у женщин с ХАГ ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно).

Из осложнений беременности угроза прерывания в I триместре встречалась у 36,4% женщин с преэклампсией (ОР 1,36, 95% ДИ 1,10-1,75), что было достоверно чаще, чем в группе контроля, где данное осложнение отмечено у 21,5% беременных ($p < 0,05$). Угрозой прерывания во II триместре чаще осложнялась беременность у женщин 1-ой и 3-ей групп в отличие от группы контроля ($p < 0,01$ $p < 0,02$ соответственно), а в III триместре – у женщин 2-ой группы ($p < 0,05$). При этом риск развития преэклампсии при наличии угрозы прерывания в I и II триместрах повышался в 1,36 (95% ДИ 1,10-1,75) и 1,49 раза (95% ДИ 1,17-1,91) соответственно. Анемия при беременности встречалась у 46,8% беременных с существовавшей ранее гипертензией и у 47,5% женщин с преэклампсией, что было достоверно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно) и во 2-ой группе ($p < 0,01$, $p < 0,02$ соответственно), где анемия выявлялась лишь у 22,5% и 26,2% беременных соответственно.

Обращает на себя внимание высокая частота заболеваний мочевыводящих путей при беременности у женщин с гипертензивными нарушениями в отличие от женщин с неосложненным течением беременности ($p < 0,01$ для 1-ой группы, $p < 0,001$ для 2-ой, 3-ей групп), повышающих риск развития преэклампсии в 1,76 раз (95% ДИ 1,42-2,81). Так обострение хронического пиелонефрита при беременности отмечалось у 6,4% женщин 1-ой группы, у 10,8% женщин 2-ой группы и 4,0% беременных 3-ей группы (ОР 1,84, 95% ДИ 1,61-2,11) ($p < 0,02$, $p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно по сравнению с группой контроля). Гестационный пиелонефрит в отличие от группы контроля достоверно чаще встречался у женщин с преэклампсией (8,1% случаев) ($p < 0,05$, ОР 1,66, 95% ДИ 1,27-2,18).

Заболеваемость ОРЗ при беременности была достоверно больше у женщин с преэклампсией в отличие от женщин неосложненной беременностью ($p < 0,05$, ОР 1,35, 95% ДИ 1,04-1,73). Осложнение беременности гестационным диабетом чаще отмечалось в группе женщин с ХАГ (9,6%) и в группе женщин с

преэклампсией (4,0%) (ОР 1,84, 95% ДИ 1,61-2,11), в контрольной группе данное осложнение не встречалось ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно).

Развитием плацентарной недостаточности с нарушением маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков достоверно чаще осложнялась беременность у всех женщин с гипертензивными расстройствами ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с группой контроля): у 42,6% женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией (ОР 1,79, 95% ДИ 1,40-2,29), у 86,2% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 4,08, 95% ДИ 2,18-7,65), у 86,9% женщин с преэклампсией (ОР 5,60, 95% ДИ 3,38-9,25). При этом у женщин 2-ой и 3-ей групп плацентарная недостаточность встречалась чаще и по сравнению с 1-ой группой ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Задержка роста плода так же чаще выявлялась у женщин основной группы и преобладала у беременных с преэклампсией (ОР 2,67, 95% ДИ 2,11-3,37) и с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,27, 95% ДИ 1,58-3,25) – у 53,5 и 53,8% беременных соответственно, против 1,3% женщин контрольной ($p < 0,001$ в обоих случаях) и 20,2% женщин 1-ой групп ($p < 0,001$ в обоих случаях) (ОР 1,95, 95% ДИ 1,61-2,36). Патология околоплодных вод в виде многоводия чаще отмечалась у беременных с существовавшей ранее гипертензией ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой), маловодие – у всех беременных с гипертензивными расстройствами ($p < 0,02$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой контроля).

Перенесенные ВУИ, подтвержденные данными иммуноферментного анализа и/или полимеразной цепной реакции и ультразвуковыми признаками, имели 25,5% беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и 24,2% беременных с преэклампсией (ОР 1,47, 95% ДИ 1,14-1,90), что было достоверно чаще, чем в группе контроля – 10,0% женщин ($p < 0,02$ в обоих случаях), во 2-ой группе данное осложнение отмечено у 16,9% женщин ($p > 0,05$).

Аntenатальная гибель плода, как наиболее неблагоприятный исход беременности, отмечена только у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, и имела место у 6,1% женщин с

преэклампсией (ОР 1,86, 95% ДИ 1,62-2,14) и у 4,6% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 2,29, 95% ДИ 1,90-2,76) ($p < 0,02$ по сравнению с группой контроля и 1-ой группой). В контрольной группе и в группе женщин с ХАГ данное осложнение беременности не отмечено.

При анализе клинического течения преэклампсии, в том числе, присоединившейся к ХАГ, достоверных различий в гестационном сроке на момент манифестации преэклампсии в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Клиническая характеристика течения преэклампсии

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)	
	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Время развития преэклампсии (недель беременности)	31,91±0,44	32,81±0,32
Артериальное давление при поступлении в стационар, мм рт. ст.:		
Среднее систолическое АД	157,3±2,9	153,9±2,31
Среднее диастолическое АД	105,3±2,3	102,9±1,44
Протеинурия при поступлении в стационар, г/л:		
в разовой порции мочи	2,75±0,38 ^{zzzz}	4,85±0,43
в суточной моче	1,41±0,32 ^z	2,49±0,37
Церебральная симптоматика	7 (10,8%)	22 (22,2%)
Олигоурия	9 (13,8%)	18 (18,2%)
Макулопатия	3 (4,6%)	1 (1,0%)
Лечение в стационаре до родоразрешения (койко-дней)	7,84±1,05 ^z	5,32±0,62

z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ ($z - p < 0,05$;
zzzz - $p < 0,001$).

По уровню среднего систолического и диастолического артериального давления при поступлении в стационар женщины с преэклампсией и ХАГ с присоединившейся преэклампсией достоверно не различались ($p > 0,05$ в обоих случаях). Уровень протеинурии у женщин с преэклампсией оказался достоверно выше, чем у женщин с преэклампсией на фоне ХАГ как в разовой порции мочи ($p < 0,001$), так и в суточном ее объеме ($p < 0,05$).

У беременных с тяжелой формой преэклампсии, в том числе и на фоне ХАГ, на момент постановки диагноза уровень среднего систолического и

диастолического артериального давления был достоверно выше, чем у женщин с преэклампсией средней тяжести ($p < 0,01$ во всех случаях) (рисунок 3.2.1). Закономерным является и тот факт, что уровень протеинурии как в разовой порции, так и в суточном объеме мочи был так же достоверно выше у беременных с тяжелой формой преэклампсии ($p < 0,0001$, $p < 0,01$), в том числе на фоне ХАГ ($p < 0,001$, $p < 0,05$), по сравнению с преэклампсией средней тяжести (рисунок 3.2.2).

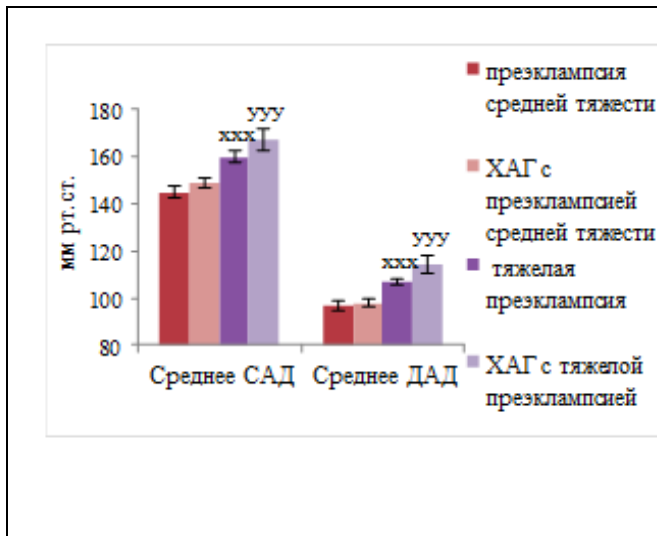


Рис. 3.2.1. Среднее систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление у женщин с преэклампсией при поступлении в стационар. х – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести ($xxx - p < 0,01$), у – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с ПЭ средней тяжести ($yyy - p < 0,01$).

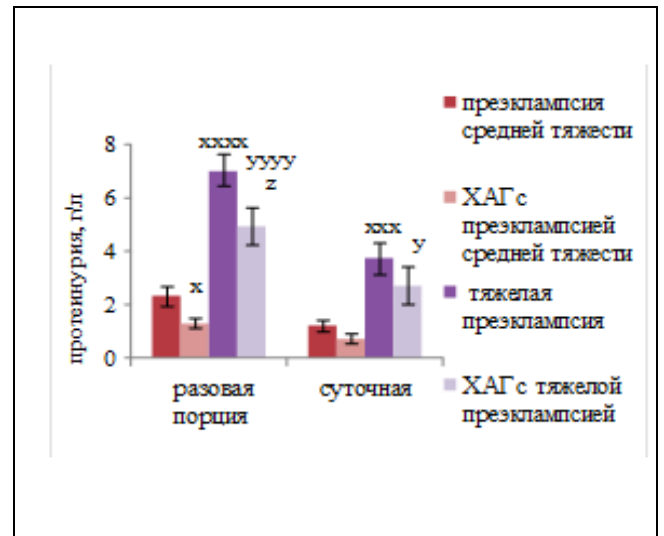


Рис. 3.2.2. Уровень протеинурии в разовой порции и в суточном объеме мочи у женщин с преэклампсией при поступлении в стационар. х – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести ($xxx - p < 0,01$, $xxxx - p < 0,001$), у – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с ПЭ средней тяжести ($y - p < 0,05$, $yyyy - p < 0,001$), z – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению тяжелой ПЭ ($z - p < 0,05$).

По уровню среднего систолического и диастолического артериального давления между собой женщины с преэклампсией и с преэклампсией на фоне ХАГ как средней степени тяжести, так и тяжелой достоверно не отличались ($p > 0,05$ во всех случаях). Так же группы между собой не имели достоверных отличий по уровню суточной протеинурии ($p > 0,05$ в обоих случаях), однако уровень протеинурии в разовой порции мочи у женщин с преэклампсией на фоне ХАГ средней степени и тяжелой был ниже, чем у женщин с преэклампсией без существовавшей ранее ХАГ ($p < 0,05$ в обоих случаях).

По наличию церебральной симптоматики в виде головных болей, головокружения, нарушения зрения, тошноты, а так же появление олигоурии и макулопатии сетчатки беременные с преэклампсией и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией достоверно не отличались ($p>0,05$). Длительность периода терапии с момента поступления в стационар до момента родоразрешения была меньше у беременных с преэклампсией по сравнению с женщинами с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p<0,05$).

Анализ исходов беременности (таблица 3.2.3) показал, что в группе контроля у всех женщин беременность завершилась своевременными родами, у женщин с ХАГ – у 78,7%, а в группах беременных с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ – только у 14,1% и 18,5% женщин соответственно ($p<0,001$ во всех случаях по сравнению с группой контроля), при этом у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (2-ой и 3-ей группы) число своевременных родов было меньше и по сравнению с группой ХАГ ($p<0,001$ в обоих случаях).

Таблица 3.2.3

Характеристика исходов беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контроль- ная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Срок родоразрешения (недель гестации)	39,13±0,09	37,45±0,25 ^{xxxx}	33,14±0,43 ^{xxxx yyy}	33,20±0,31 ^{xxxx yyy}
Своевременные роды	80 (100,0%)	74 (78,7%) ^{xxxx}	12 (18,5%) ^{xxxx yyy}	14 (14,1%) ^{xxxx yyy}
Преждевременные роды: <i>ОР (95% ДИ)</i>	-	20 (21,3%) ^{xxxx} 2,08 (1,77-2,45)	53 (81,5%) ^{xxxx yyy} 7,67 (4,52-12,99)	85 (85,9%) ^{xxxx yyy} 6,71 (4,14-10,89)
в 22-27 недель		1 (5,0%)	8 (15,1%) ^z	3 (3,5%)
в 28-33 недель		3 (15,0%)	22 (41,5%) ^{yy zz}	54 (63,5%) ^{yy}
в 34-37 недель		16 (80,0%)	23 (43,4%) ^{yy}	28 (32,9%) ^{yy}
Живорожденные	80 (100,0%)	94 (100,0%)	62 (95,4%)	93 (93,9%) ^{xx yy}
Мертворожденные	-	-	3 (4,6%)	6 (6,1%) ^{xx yy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,52 (2,07-3,05)	1,86 (1,62-2,14)
Роды per vias naturales	48 (60,0%)	36 (38,3%) ^{xxx}	10 (15,4%) ^{xxxx yyy}	16 (16,1%) ^{xxxx yyy}
Кесарево сечение	32 (40,0%)	59 (62,7%) ^{xxx}	55 (84,6%) ^{xxxx yyy}	83 (83,9%) ^{xxxx yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,17 (1,22-3,87)	2,89 (1,86-4,48)
Индукцированные роды	-	11 (11,7%) ^{xxx}	55 (84,6%) ^{xxxx yyy}	88 (88,9%) ^{xxxx yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,96 (1,69-2,28)	7,10 (4,03-12,50)	8,27 (4,75-14,40)
Осложнения родов:				

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контроль- ная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Несвоевременное излитие околоплодных вод	22 (27,5%)	16 (17,0%) ^{zzzz}	4 (6,1%) ^{xxxx y}	2 (2,02%) ^{xxxx}
АРДМ	6 (7,5%) ^{zz}	5 (5,3%) ^z	2 (3,0%)	-
Патология последрового периода	2 (2,5%)	4 (4,3%)	1 (1,5%)	2 (2,0%)
Послеродовое кровотечение (раннее)	-	-	2 (3,0%)	3 (3,0%)
Структура показаний к оперативному родоразрешению:				
Утяжеление ПЭ средней степени тяжести	-	-	11 (20,0%)	15 (18,1%)
Неэффективность терапии преэклампсии	-	-	20 (36,4%)	22 (26,5%)
Внутриутробное страдание плода	-	10 (16,9%) ^{xxxx}	15 (27,3%) ^{xxxx}	29 (34,9%) ^{xxxx y}
Тазовое предлежание	3 (9,4%)	5 (8,5%) ^c	-	2 (2,4%)
Предлежание плаценты	-	-	-	-
Рубец на матке	8 (25,0%)	19 (32,2%)	3 (3,6%) ^{xx yyy}	2 (2,4%) ^{xx yyy}
ПОНРП	-	2 (3,4%)	2 (3,6%)	9 (10,84%) ^{xxx}
Экстрагенитальные заболевания	6 (18,8%) ^{zz cc}	3 (5,1%)	-	-
Клинически/анатомически узкий таз	7 (21,9%) ^{yy cc}	-	-	1 (1,2%) ^{xx}
Симфизит	1 (3,1%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	1 (1,2%)
ОАГА	-	11 (18,6%) ^{xxx}	2 (3,6%) ^{yy}	1 (1,2%) ^{yyy}
Острая гипоксия плода	2 (6,3%)	2 (3,4%)	-	1 (1,2%)
АРДМ	2 (6,3%)	2 (3,4%)	-	-
Отсутствие готовности к родам	3 (9,4%)	4 (6,8%)	2 (3,6%)	-

х - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (хх - $p < 0,02$; ххх - $p < 0,01$; хххх - $p < 0,001$), у - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (у - $p < 0,05$; уу - $p < 0,02$; ууу - $p < 0,01$; уууу - $p < 0,001$), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - $p < 0,05$; zz - $p < 0,02$, zzz - $p < 0,01$), с - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ с ПЭ (с - $p < 0,05$; сс - $p < 0,02$).

Средний срок беременности на момент родоразрешения в контрольной группе составил $39,13 \pm 0,09$ недель, группе ХАГ – $37,45 \pm 0,25$ недель, в группе ХАГ с присоединившейся преэклампсией – $33,14 \pm 0,43$ недель, в группе женщин с преэклампсией – $33,20 \pm 0,31$ недель ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с группой контроля). Преждевременными родами закончилась беременность у большинства женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности: у 81,5% женщин с ХАГ с присоединившейся

преэклампсией (ОР 7,67, 95% ДИ 4,52-12,99), у 85,9% женщин с преэклампсией (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89), что достоверно больше, чем в группе женщин с ХАГ (21,3%) ($p < 0,001$ в обоих случаях) и в контрольной группе ($p < 0,001$ в обоих случаях). В структуре преждевременных родов очень ранние преждевременные роды достоверно чаще отмечались у женщин 2-ой группы ($p < 0,05$ по сравнению с 3-ей группой), ранние преждевременные роды – у женщин 2-ой и 3-ей групп в отличие от беременных 1-ой группы ($p < 0,02$, $p < 0,001$ соответственно), у которых 80% преждевременных родов произошли в 34-37 недель ($p < 0,01$ по сравнению со 2-ой группой, $p < 0,001$ по сравнению с 3-ей группой). Индуцированными были 84,6% родов у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 7,10, 95% ДИ 4,03-12,50) и 88,9% родов у женщин с преэклампсией (ОР 8,27, 95% ДИ 4,75-14,40), что было достоверно чаще, чем в группе женщин с существовавшей ранее гипертензией (11,7% родов) ($p < 0,001$ в обоих случаях) и в группе женщин с неосложненной беременностью, где индуцированные роды не встречались ($p < 0,001$ в обоих случаях). Мертворождение встречалось только у женщин 2-ой и 3-ей групп и составило 4,6 и 6,1% случаев соответственно (ОР 2,52, 95% ДИ 2,07-3,05; ОР 1,86, 95% ДИ 1,62-2,14).

Путем кесарева сечения достоверно чаще родоразрешались женщины с гипертензивными расстройствами, при этом в большинстве случаев это были женщины с преэклампсией (83,8%) (ОР 2,89, 95% ДИ 1,86-4,48) и с преэклампсией на фоне ХАГ (84,6%) (ОР 2,17, 95% ДИ 1,22-3,87) в отличие от беременных контрольной группы ($p < 0,001$ в обоих случаях) и группы женщин с ХАГ ($p < 0,01$ в обоих случаях), которые имели кесарево сечение в 40,0 и 62,8% родов соответственно. Основными показаниями к оперативному родоразрешению в контрольной группе являлись: рубец на матке с ОАГА, анатомически или клинически узкий таз, сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Аналогичные показания к кесареву сечению преобладали и у женщин с ХАГ, при этом в данной группе среди показаний к оперативному родоразрешению чаще отмечалось ухудшение внутриутробного состояния

плода ($p < 0,01$ по сравнению с группой контроля). В структуре показаний к кесареву сечению только у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, встречались неэффективность лечения и утяжеление преэклампсии, а так ухудшение внутриутробного состояния плода по сравнению с контрольной ($p < 0,001$ во всех случаях) и 1-ой группами ($p < 0,05$ для 3-ей группы). ПОНРП, как показание к операции кесарева сечения, достоверно чаще встречалось у женщин с преэклампсией ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). Из осложнений родов у женщин с существовавшей ранее гипертензией в отличие от женщин 2-ой и 3-ей групп достоверно чаще встречалось несвоевременное излитие околоплодных вод ($p < 0,001$ в обоих случаях). Аномалии родовой деятельности так же преобладали в 1-ой и контрольной группах по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,05$, $p < 0,02$ соответственно). Только у женщин с преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, отмечалось наличие раннего послеродового кровотечения, в 1-ой группе и группе контроля данное осложнение родов не встречалось.

Проведенный анализ состояния детей при рождении у обследованных женщин представлен в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4

Состояние детей обследованных женщин при рождении

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
Новорожденные:				
-живорожденные	80 (100,0%)	94 (100,0%)	62 (95,4%)	93 (93,9%) ^{xx yy}
-мертвоорожденные	-	-	3 (4,6%)	6 (6,1%) ^{xx yy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>			2,52 (2,07-3,05)	1,86 (1,62-2,14)
-доношенные	80 (100,0%)	74 (78,7%) ^{xxxx}	12 (18,5%) ^{xxxx yyy}	14 (14,1%) ^{xxxx yyy}
-недоношенные	-	20 (21,3%) ^{xxxx}	53 (81,5%) ^{xxxx yyy}	85 (85,9%) ^{xxxx yyy}
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,08 (1,77-2,45)	5,64 (3,19-9,96)	6,71 (4,14-10,89)
Оценка состояния новорожденного				
По шкале Апгар на 1 минуте (баллы), из них:				
-у доношенных	7,56±0,08	6,98±0,14 ^{xxxx}	5,45±0,26 ^{xxxx yyy}	5,29±0,20 ^{xxxx yyy}
-у недоношенных	7,56±0,08	7,45±0,09	7,73±0,14	7,31±0,24
	-	5,25±0,38	4,90±0,25	4,94±0,21

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=65	3 группа - ПЭ n=99
По шкале Апгар на 5 минуте (баллы), из них:	8,60±0,07	8,06±0,12 ^{xxxx}	6,60±0,25 ^{xxxx yyyu}	6,43±0,18 ^{xxxx yyyu}
-у доношенных	8,60±0,07	8,47±0,08	8,73±0,14 ^{yy zz}	8,38±0,18 ^{yy}
-у недоношенных	-	6,55±0,29	6,06±0,24	6,09±0,19
По шкале Downs (баллы):	-	3,60±0,25	2,54±0,19	2,48±0,25
Массо-ростовые показатели новорожденных				
Средняя масса (г), из них:	3489,3±42,8	3084,7±87,8 ^{xxxx}	2020,2±121,5 ^{xxxxyyu}	1815,6±77,1 ^{xxxxyyu}
-доношенных	3489,3±42,8	3410,4±59,2	3331,8±201,0 ^z	2830,0±105,7 ^{xxxxyyu}
-недоношенных	-	1937,2±160,0	1731,7±104,1	1648,5±73,8 ^{yy}
Средний рост (см), из них:	52,44±0,25	50,12±0,54 ^{xxxx}	43,53±0,84 ^{xxxx yyyu}	42,66±0,60 ^{xxxx yyyu}
-доношенных	52,44±0,25	51,9±0,4	51,3±1,0	50,0±0,7 ^{xy}
-недоношенных	-	43,7±1,3	41,8±0,8	41,4±0,6

x- коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x- p<0,05; xx- p<0,02; xxx- p<0,01; xxxx- p<0,001), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (y - p<0,05; yy - p<0,02; yyy - p<0,01; yyyu - p<0,001), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z- p<0,05; zz- p<0,02; zzz - p<0,01; zzzz - p<0,001).

Количество доношенных новорожденных в контрольной группе составило 100%, в группе женщин с ХАГ – 78,7% детей (p<0,001 по сравнению с группой контроля). В группе беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и группе беременных с преэклампсией большинство новорожденных были недоношенными – 81,5% (ОР 5,64, 95% ДИ 3,19-9,96) и 85,9% (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89) соответственно, что достоверно чаще чем в группе контроля и в группе ХАГ (p<0,001 во всех случаях). Количество мертворождений было достоверно больше у женщин с преэклампсией – 6,1% (ОР 1,86, 95% ДИ 1,62-2,14) в отличие от контрольной и 1-ой групп, где все дети были живорожденными (p<0,02 в обоих случаях).

Более низкие баллы по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте после рождения имели все новорожденные женщин с гипертензивными расстройствами (p<0,001 во всех случаях по сравнению с контрольной группой). При этом у женщин 2-ой и 3-ей групп ниже и по сравнению с 1-ой группой (p<0,001 во всех случаях). Однако при анализе баллов по шкале Апгар отдельно у доношенных и недоношенных детей достоверных отличий между

группами не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Средние массо-ростовые показатели новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ во всех случаях), при этом средняя масса новорожденных у женщин 2-ой и 3-ей групп ниже и по 1-ой группой ($p < 0,001$ во всех случаях). Средний вес доношенных новорожденных был достоверно ниже у женщин с преэклампсией по сравнению с контрольной ($p < 0,001$), 1-ой ($p < 0,001$) и 2-ой ($p < 0,05$) группами. Средний вес недоношенных новорожденных был так же наименьшим в 3-ей группе ($p < 0,01$ по сравнению с 1-ой группой).

Средний рост новорожденных в группах женщин с гипертензивными расстройствами был достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ во всех случаях). Наименьшие ростовые показатели имели новорожденные 2-ой и 3-ей групп и по сравнению с группой контроля, и по сравнению с женщинами группы ХАГ ($p < 0,001$ во всех случаях). Средний рост доношенных новорожденных у женщин с преэклампсией был достоверно ниже, чем у новорожденных контрольной и 1-ой групп ($p < 0,02$ $p < 0,05$ соответственно). Средний рост недоношенных новорожденных в группах между собой не различался ($p > 0,05$ во всех случаях).

Согласно данным, приведенным в таблице 3.2.5, количество детей с перинатальной патологией было достоверно больше у всех женщин с гипертензивными расстройствами, и преобладало в группах женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с 1-ой группой ($p < 0,001$ во всех случаях).

Таблица 3.2.5

Структура перинатальной патологии детей обследованных женщин в неонатальном периоде

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=62	3 группа - ПЭ n=93
Без перинатальной патологии	62 (77,5%)	47 (50,0%) ^{xxxx}	9 (14,5%) ^{xxxx уууу}	11(11,8%) ^{xxxx уууу}

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=80	1 группа - ХАГ n=94	2 группа - ХАГ с ПЭ n=62	3 группа - ПЭ n=93
ЗРП <i>ОР (95% ДИ)</i>	1 (1,3%)	16 (17,0%) ^{xxxx} <i>1,89(1,56-2,31)</i>	30 (48,4%) ^{xxxx уууу} <i>2,24 (1,56-3,21)</i>	51 (54,8%) ^{xxxx уууу} <i>2,78 (2,18-3,55)</i>
из них:				
-I степени	1 (100%)	5 (31,3%)	12 (40,0%) ^{zz}	7 (13,7%)
-II степени	-	5 (31,3%)	10 (33,3%)	18 (35,3%)
-III степени	-	6 (37,5%)	8 (26,7%) ^{zz}	26 (51,0%)
Перинатальное поражение ЦНС:				
гипоксического генеза <i>ОР (95% ДИ)</i>	9 (11,3%)	24 (25,5%) ^{xx}	42 (67,7%) ^{xxxx уууу} <i>2,86(1,87-4,39)</i>	74 (79,6%) ^{xxxx уууу} <i>4,22 (2,81-6,34)</i>
геморрагического генеза <i>ОР (95% ДИ)</i>	-	11 (11,7%) ^{xxx} <i>1,96 (1,69-2,28)</i>	35 (56,5%) ^{xxxx уууу} <i>3,1 (2,15-4,47)</i>	48 (51,6%) ^{xxxx уууу} <i>2,78 (2,20-3,51)</i>
Врожденная пневмония	-	2 (2,1%)	23 (37,1%) ^{xxxx уууу}	38 (40,9%) ^{xxxx уууу}
РДС	-	7 (7,4%) ^{xx}	28 (45,2%) ^{xxxx уууу}	45 (48,4%) ^{xxxx уууу}
ДН 1 степени	-	2 (2,1%)	7 (11,3%) ^{xy}	4 (4,3%) ^x
ДН 2 степени	-	2 (2,1%)	7 (11,3%) ^{xy z}	22 (23,7%) ^{xxxx уууу}
ДН 3 степени	-	3 (3,2%)	14 (22,6%) ^{xxxx уууу}	19 (20,4%) ^{xxxx уууу}
Энтероколит	-	2 (2,1%)	4 (6,5%) ^x	6 (6,5%) ^{xx}
Конъюгационная желтуха	10 (12,5%)	19 (20,2%)	8 (12,9%)	5 (5,4%) ^{yy}
Пролечены в ДРО <i>ОР (95% ДИ)</i>	-	9 (9,6%) ^{xxxx} <i>1,94 (1,67-2,25)</i>	32 (51,6%) ^{xxxx уууу} <i>2,79 (2,00-3,89)</i>	61 (65,6%) ^{xxxx уууу} <i>3,50 (2,61-4,69)</i>
Выписаны домой	71 (88,8%)	58 (61,7%) ^{xxxx}	14 (22,6%) ^{xxxx уууу}	19 (20,4%) ^{xxxx уууу}
Переведены в другой стационар	9 (11,3%)	35 (37,2%) ^{xxxx}	43 (69,4%) ^{xxxx уууу}	70 (75,3%) ^{xxxx уууу}
Умерли в неонатальный период <i>ОР (95% ДИ)</i>	-	1 (1,1%)	5 (8,1%) ^x <i>2,19 (1,45-3,31)</i>	4 (4,3%) ^x <i>1,90 (1,65-2,19)</i>

x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - p<0,05; xx - p<0,02; xxx - p<0,01; xxxx - p<0,001), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ (yy - p<0,02; ууу - p<0,01; уууу - p<0,001), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ПЭ (z - p<0,05; zz - p<0,02).

Задержка внутриутробного роста плода достоверно чаще встречалась у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности: у 17,0% в 1-ой группе (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56-2,31), у 48,4% во 2-ой группе (ОР 2,24, 95% ДИ 1,56-3,21) и 54,8% в 3-ей группе (ОР 2,78, 95% ДИ 2,18-3,55) (p<0,001 во всех случаях по сравнению с группой контроля). При этом число детей с данной патологией во 2-ой и 3-ей группах было достоверно выше и по сравнению с 1-ой группой (p<0,001 в обоих случаях). Перинатальные поражения ЦНС как гипоксического, так и геморрагического генеза диагностировались в основном у детей женщин с гипертензивными нарушениями при беременности (p<0,001

во всех случаях по сравнению с группой контроля). У женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ частота гипоксических поражений ЦНС новорожденных составила 67,7% (ОР 4,22, 95% ДИ 2,81-6,34) и 79,6% соответственно (ОР 2,86, 95% ДИ 1,87-4,39), против 11,3% случаев в группе контроля ($p < 0,001$ в обоих случаях) и 25,5% случаев в группе женщин с ХАГ ($p < 0,001$ в обоих случаях). Аналогичная закономерность прослеживалась в отношении распределения частоты геморрагических поражений ЦНС новорожденных: их достоверно чаще имели дети от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности, в особенности во 2-ой (ОР 3,1, 95% ДИ 2,15-4,47) и 3-ей группах (ОР 2,78, 95% ДИ 2,20-3,51) ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной и 1-ой группами). Врожденная пневмония достоверно чаще встречалась у новорожденных от женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ как по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ в обоих случаях), так и по сравнению с 1-ой группой ($p < 0,001$ в обоих случаях). Так же у детей женщин 2-ой и 3-ей групп достоверно чаще диагностировался респираторный дистресс-синдром (45,2% и 48,4% случаев соответственно) по сравнению с 1-ой группой, где данная патология составила 7,4% случаев ($p < 0,001$ в обоих случаях), и группой контроля, где данная патология у детей отсутствовала ($p < 0,001$ в обоих случаях). При этом у всех новорожденных детей в группах женщин с преэклампсией, том числе на фоне ХАГ, по сравнению с группой контроля преобладала дыхательная недостаточность 2 степени ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно) и 3 степени ($p < 0,001$ в обоих случаях). Дыхательную недостаточность 1 степени чаще имели новорожденные женщин 2-ой ($p < 0,02$ по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ по сравнению с 1-ой группой) и 3-ей групп ($p < 0,05$ по сравнению с группой контроля). Число детей с конъюгационной желтухой преобладало у женщин с ХАГ по сравнению с 3-ей группой ($p < 0,01$), однако от группы контроля достоверно не отличалось ($p > 0,05$).

Новорожденных, потребовавших лечение в отделении детской реанимации, было достоверно больше у всех женщин с гипертензивными

нарушениями в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$ во всех случаях), в особенности во 2-ой и 3-ей группах – 51,6% и 65,6% соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной и 1-ой группами). Детей, нуждающихся в дальнейшем наблюдении и лечении, и переведенных вследствие этого в другой стационар так же было больше у всех женщин с гипертензивными нарушениями при беременности и преобладало во 2-ой и 3-ей группах ($p < 0,001$ во всех случаях по сравнению с контрольной и 1-ой группами). В неонатальный период умерло 8,1% детей у женщин 2-ой группы и 4,3% детей у женщин 3-ей группы ($p < 0,05$ в обоих случаях по сравнению с контрольной группой).

Таким образом, наличие гипертензивных расстройств при беременности, а в особенности преэклампсии, отрицательно влияет на ее течение и исходы. На основании приведенного исследования выявлены факторы риска развития преэклампсии, которые зачастую являются общими с факторами риска присоединения преэклампсии к хронической артериальной гипертензии, а так же выделены специфичные факторы для данных двух нозологических форм. Кроме того, выявлено неблагоприятное влияние гипертензивных расстройств различного генеза на состояние здоровья новорожденных детей. При этом наиболее неблагоприятные перинатальные исходы отмечены у женщин с преэклампсией вне зависимости от наличия ХАГ.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Эндотелий играет важную роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции за счет способности регулировать сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови. Структурно-функциональные изменения эндотелия и эндотелиальная дисфункция являются индикаторами сердечно-сосудистой патологии, в том числе у беременных женщин [16, 23, 38, 214].

4.1. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведен анализ показателей дисфункции эндотелия в периферической венозной крови у женщин исследуемых групп. Данные о содержании десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в венозной крови у женщин контрольной группы и у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	Десквамированные эндотелиоциты, кл/мкл (M±m)
Контрольная группа n=28	5,48±0,70
Основная группа n=103	13,92±0,85 ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx} - p<0,001).

Исследования показали, что у женщин основной группы, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, отмечено более высокое

содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови в отличие от группы контроля ($p < 0,001$). При этом повышение их содержания было характерно для беременных всех подгрупп: с существовавшей ранее гипертензией, с преэклампсией, с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ ($p < 0,001$ во всех случаях) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Десквамированные эндотелиоциты, кл/мкл (M±m)
Контрольная группа n=28	5,48±0,70
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=30	13,03±1,63 ^{xxxx}
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	14,56±0,98 ^{xxxx}
Преэклампсия n=43	15,28±1,52 ^{xxxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=30	13,53±0,94 ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx} - $p < 0,001$).

В подгруппах между собой данный показатель не имел статистически значимых отклонений ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ содержания десквамированных эндотелиоцитов в группе беременных с различной степенью тяжести преэклампсии, независимо от наличия хронической гипертензии (рисунок 4.1.1), показал, что повышение данного показателя отмечено и при преэклампсии средней тяжести, и при тяжелой ($p < 0,001$ в обоих случаях по сравнению с группой контроля), причем при преэклампсии тяжелой степени уровень десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови был достоверно выше, чем при средней степени тяжести ($p < 0,05$).

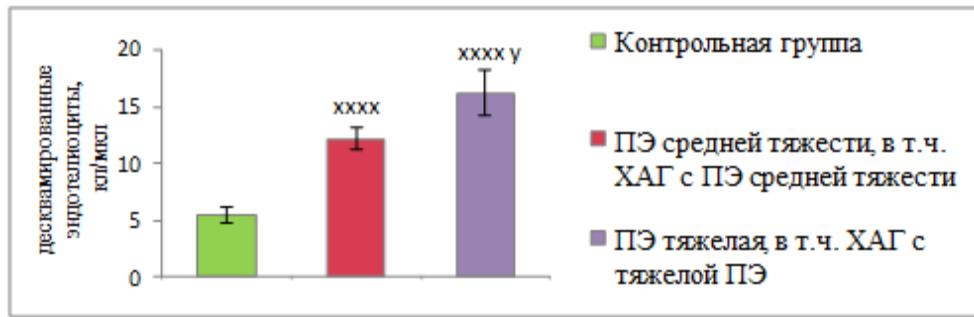


Рис.4.1.1. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xxxx - $p < 0,001$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести (y - $p < 0,05$).

При этом уровень десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови не имел достоверных различий у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией на фоне хронической гипертензии ($p > 0,05$) (рисунок 4.1.2).

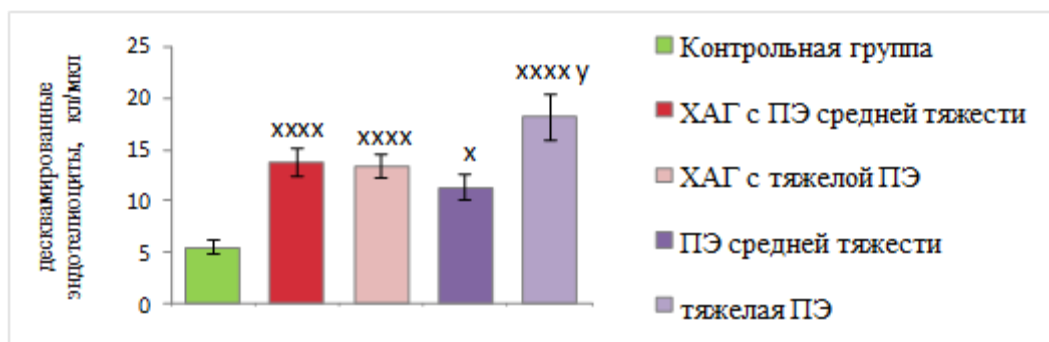


Рис.4.1.2. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, x – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x - $p < 0,05$; xxxx - $p < 0,001$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести (y - $p < 0,05$).

У женщин с тяжелой преэклампсией без хронической артериальной гипертензии уровень десквамированных эндотелиоцитов был выше, чем при преэклампсии средней степени тяжести ($p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость повышения данного показателя от степени выраженности клинических проявлений преэклампсии – уровня среднего давления ($r=0,80$, $p=0,0001$) и суточной протеинурии ($r=0,88$, $p=0,0001$) (рисунок 4.1.3, рисунок 4.1.4).

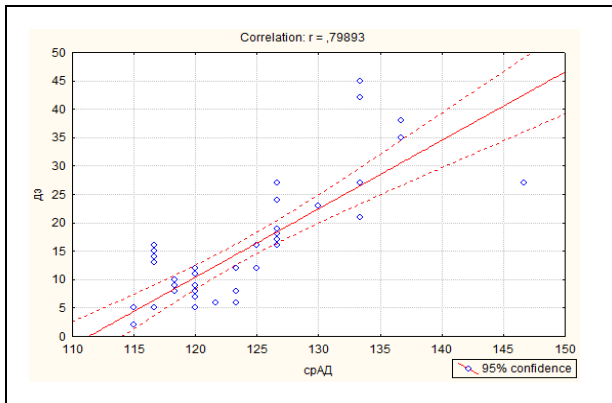


Рис. 4.1.3 Корреляционная связь между уровнем десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в венозной крови и средним давлением (срАД) при преэклампсии.

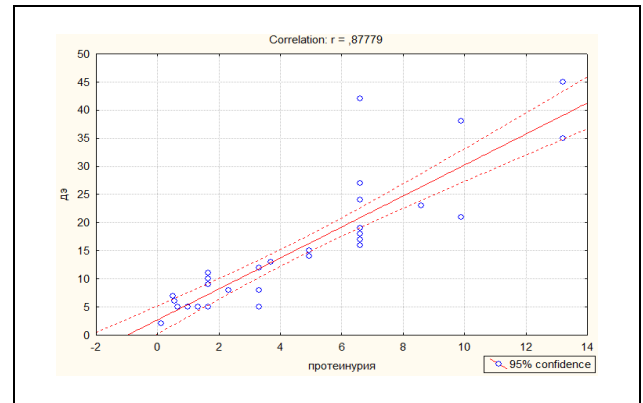


Рис. 4.1.4. Корреляционная связь между уровнем десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в венозной крови и суточной протеинурией при преэклампсии.

4.2. Содержание тканевого активатора плазминогена в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Из полученных данных по содержанию тканевого активатора плазминогена (t-РА) в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, представленным в таблице 4.2.1, следует, что уровень данного показателя у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 4.2.1

Содержание тканевого активатора плазминогена в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	t-РА, нг/мл (Me (C25–C75))
Контрольная группа n=21	5,08 (3,57-5,77)
Основная группа n=68	8,36 (6,40-10,93) ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx} - $p < 0,001$).

У женщин с хронической артериальной гипертензией и у женщин с неосложненным течением беременности содержание t-РА в периферической венозной крови достоверно не различалось ($p>0,05$) (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Содержание тканевого активатора плазминогена в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	t-РА, нг/мл (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа n=21	5,08 (3,57-5,77)
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=15	6,47 (4,50-8,05)
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	9,15 (6,54-11,90) ^{xxxx}
Преэклампсия n=27	8,80 (6,54-13,20) ^{xxxx yy}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=26	9,42 (6,46-11,90) ^{xxx yy}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxx} - $p<0,01$; ^{xxxx} - $p<0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p<0,02$).

Наиболее высокий уровень t-РА отмечен как у всех женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности ($p<0,001$), так и у женщин с преэклампсией и с преэклампсией, присоединившейся к хронической гипертензии ($p<0,001$, $p<0,01$ соответственно по сравнению с группой контроля). Кроме того, беременные с преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к хронической гипертензии, имели достоверно более высокие показатели содержания t-РА и по сравнению с женщинами группы ХАГ ($p<0,02$ в обоих случаях).

Анализ зависимости уровня t-РА в периферической венозной крови от степени тяжести преэклампсии, в том числе и преэклампсии, на фоне хронической артериальной гипертензии, показал, что женщины с преэклампсией средней и тяжелой степени отличались достоверно более высоким содержанием t-РА от группы контроля ($p<0,001$ в обоих случаях).

Однако статистически значимых различий по уровню t-РА между собой женщины с умеренной и с тяжелой формой преэклампсии не имели как при преэклампсии на фоне хронической гипертензии, так и без нее ($p > 0,05$ во всех случаях) (рисунок 4.2.1, рисунок 4.2.2).

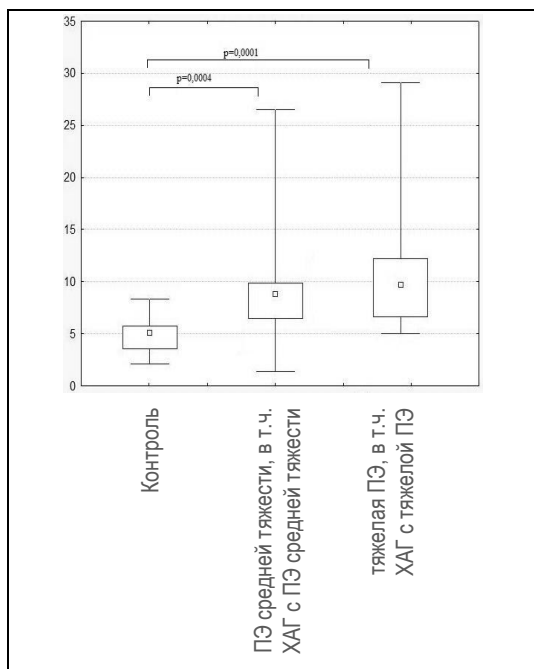


Рис.4.2.1. Содержание t-РА (нг/мл) в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.
□ Median □ 25%-75% ┘ Min-Max

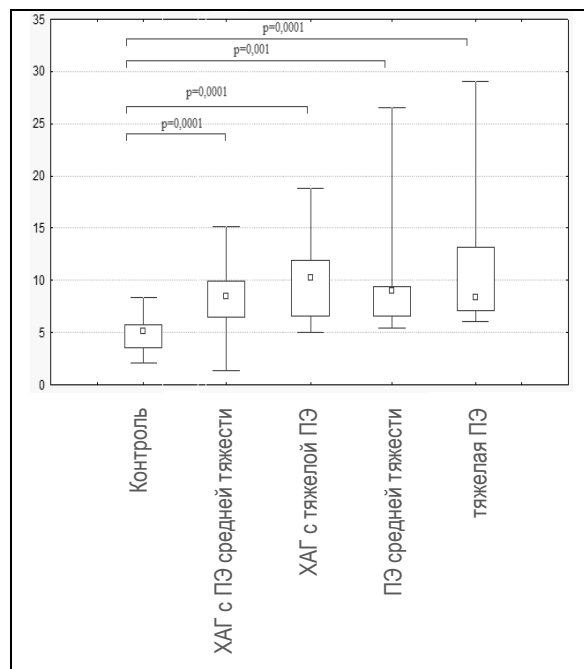


Рис. 4.2.2. Содержание t-РА (нг/мл) в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.
□ Median □ 25%-75% ┘ Min-Max

Проведенный корреляционный анализ не выявил зависимости содержания t-РА в венозной крови с клиническими проявлениями преэклампсии и другими маркерами эндотелиальной дисфункции у женщин исследуемых групп.

4.3. Содержание С-реактивного белка в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Исследование содержания высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRB) в венозной крови у беременных женщин исследуемых групп (таблица

4.3.1) выявило, что все женщины, имевшие гипертензивные нарушения при беременности, отличались от контрольной группы более высоким уровнем данного показателя ($p < 0,001$).

Таблица 4.3.1

Содержание С-реактивного белка в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	hsCRB, мг/л (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа n=27	3,40 (2,20-4,72)
Основная группа n=104	8,90 (3,99-15,53) ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx} - $p < 0,001$).

При этом, повышение С-реактивного белка имели как беременные с существовавшей ранее гипертензией ($p < 0,01$), так и женщины с преэклампсией ($p < 0,01$) и преэклампсией на фоне хронической гипертензии ($p < 0,001$) (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Содержание С-реактивного белка в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	hsCRB, мг/л (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа n=27	3,40 (2,20-4,72)
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=29	9,40 (3,70-16,80) ^{xxx}
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	
Преэклампсия n=43	8,50 (4,57-14,80) ^{xxxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=32	8,20 (3,00-17,40) ^{xxx}
	9,70 (5,50-13,10) ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxx} - $p < 0,01$; ^{xxxx} - $p < 0,001$).

Статистически значимых изменений в содержании hsCRB в группах между собой, а так же зависимости данного показателя от степени тяжести преэклампсии (рисунок 4.3.1, рисунок 4.3.2) не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

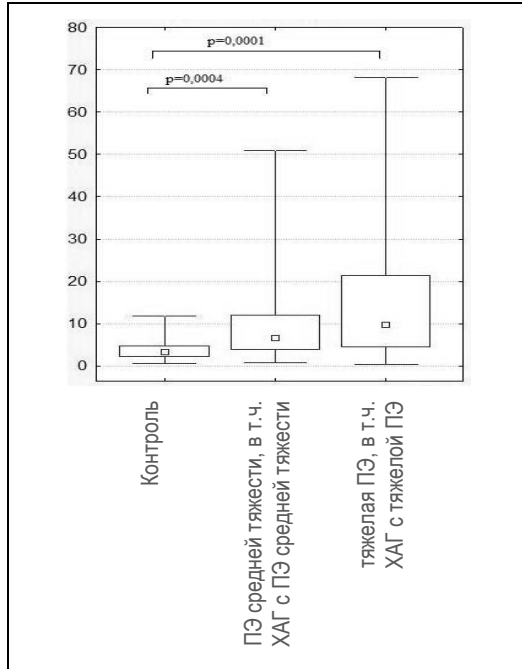


Рис. 4.3.1. Содержание hsCRB (мг/л) в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□ Median □ 25%-75% ⊥ Min-Max

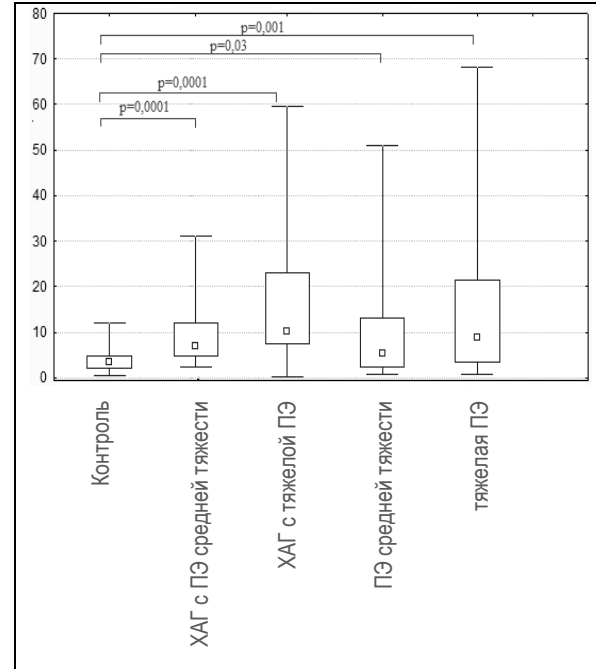


Рис. 4.3.2. Содержание hsCRB (мг/л) в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□ Median □ 25%-75% ⊥ Min-Max

Корреляционный анализ содержания С-реактивного белка в венозной крови с клиническими проявлениями преэклампсии, а так же с другими маркерами эндотелиальной дисфункции не выявил статистически значимой зависимости.

4.4. Содержание гомоцистеина в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведенный анализ содержания гомоцистеина (ГЦ) у беременных исследуемых групп (таблица 4.4.1) показал, что все женщины с

гипертензивными расстройствами при беременности в отличие от группы контроля имели достоверно более высокое содержание ГЦ в венозной крови ($p < 0,001$).

Таблица 4.4.1

Содержание гомоцистеина в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	ГЦ, мкмоль/л ($M \pm m$)
Контрольная группа n=20	8,00±0,61
Основная группа n=89	14,09±0,99 ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx} - $p < 0,001$).

Повышение уровня ГЦ в венозной крови относительно группы контроля имели беременные и с существовавшей ранее гипертензией ($p < 0,05$), и с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности ($p < 0,001$) (таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2

Содержание гомоцистеина в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	ГЦ, мкмоль/л ($M \pm m$)
Контрольная группа n=20	8,00±0,61
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=28	10,61±0,87 ^x
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	16,00±1,30 ^{xxxx yy}
Преэклампсия n=36	17,98±1,91 ^{xxxx yy}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=25	13,18±1,56 ^{xx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xx} - $p < 0,02$; ^{xxxx} - $p < 0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p < 0,02$).

При этом наибольший уровень ГЦ отмечен у женщин с преэклампсией ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля).

В сравнении с группой ХАГ, беременные гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, так же имели более высокое содержание ГЦ ($p < 0,01$), в основном за счет беременных с преэклампсией без ХАГ ($p < 0,001$). У женщин с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией уровень ГЦ достоверно не различался ($p > 0,05$).

Наличие гипергомоцистеинемии с уровнем гомоцистеина более 12 мкмоль/л отмечалось у 28,6% беременных ХАГ, у 56,0% женщин с преэклампсией на фоне ХАГ и у 64,7% женщин с преэклампсией. В контрольной группе гипергомоцистеинемия отмечена у 1 женщины (5%), которая на момент обследования осложнений беременности не имела, однако в III триместре данными УЗ и доплеровского исследования у нее была диагностирована фетоплацентарная недостаточность.

Беременные с преэклампсией различной степени тяжести по уровню ГЦ в венозной крови друг от друга достоверно не отличались ($p > 0,05$ в обоих случаях), поскольку женщины и с умеренной, и с тяжелой преэклампсией имели высокое содержание данного показателя (рисунок 4.4.1).

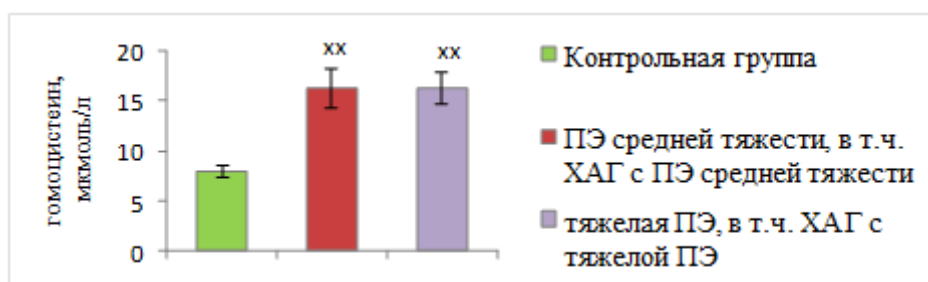


Рис. 4.4.1. Содержание гомоцистеина в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xx - $p < 0,02$).

В подгруппах между собой женщины с умеренной и тяжелой преэклампсией как на фоне хронической гипертензии, так и без нее в содержании ГЦ венозной крови так же не имели достоверных различий ($p > 0,05$ во всех случаях) (рисунок 4.4.2).

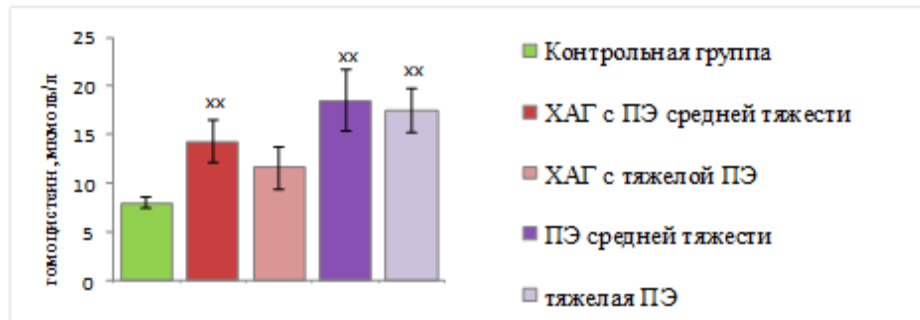


Рис.4.4.2. Содержание гомоцистеина в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xx - $p < 0,02$).

Проведенный в исследуемых группах корреляционный анализ не выявил значимой зависимости содержания ГЦ в венозной крови как с клиническими проявлениями преэклампсии, так и другими маркерами эндотелиальной дисфункции.

4.5. Содержание суммарных нитратов и нитритов в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведен анализ уровня суммарных нитратов и нитритов (NO_x) в венозной крови (таблица 4.5.1), по результатам которого выявлено, что содержание данного показателя у женщин основной группы, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, не имел достоверных отличий от группы контроля ($p > 0,05$).

Таблица 4.5.1

Содержание суммарных нитратов и нитритов в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	NOx, (мкмоль/л) (Me (C25–C75))
Контрольная группа n=28	47,0 (40,0-63,0)
Основная группа n=108	53,0 (43,8-66,3)

Анализ содержания NOx в венозной крови в зависимости от нозологической формы гипертензивных расстройств (таблица 4.5.2) показал, у женщин с ХАГ данный показатель достоверно не отличался от группы контроля ($p > 0,05$).

Таблица 4.5.2

Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	NOx, (мкмоль/л) (Me (C25–C75))
Контрольная группа n=28	47,0 (40,0-63,0)
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=27	47,0 (41,0-57,0)
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	59,0 (45,0-69,0) ^{xy}
Преэклампсия n=47	62 (50,0-76,0) ^{xxxyy}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=34	50,0 (44,0-64,0)

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x- $p < 0,05$; ^{xx}- $p < 0,02$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p < 0,02$, ^{yyy} - $p < 0,01$).

Женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, в отличие от группы контроля и от группы с ХАГ имели достоверно более высокие показатели содержания NOx ($p < 0,05$, $p < 0,02$ соответственно), за счет группы женщин с преэклампсией ($p < 0,02$, $p < 0,01$ соответственно). У женщин с хронической гипертензией с присоединившейся

преэклампсией уровень NOx достоверно не отличался от группы контроля ($p>0,05$).

Зависимости уровня NOx в венозной крови от тяжести развившейся преэклампсии, в том числе и у женщин с хронической гипертензией не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях) (рисунок 4.5.1, рисунок 4.5.2).

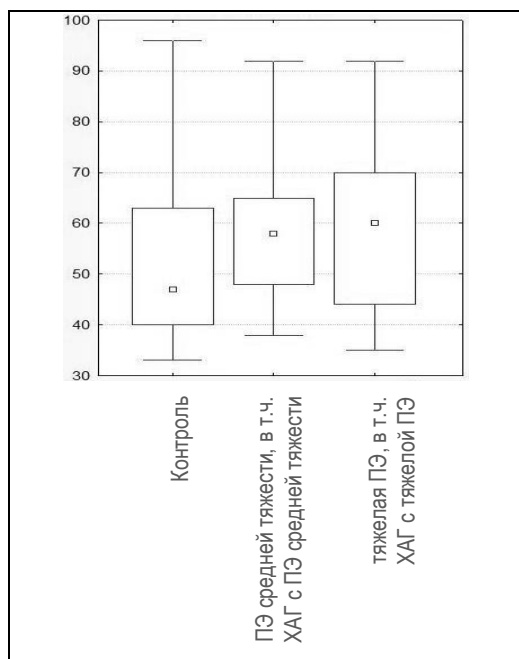


Рис. 4.5.1. Содержание суммарных нитратов и нитритов (мкмоль/л) в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□Median □25%-75% ▮Min-Max

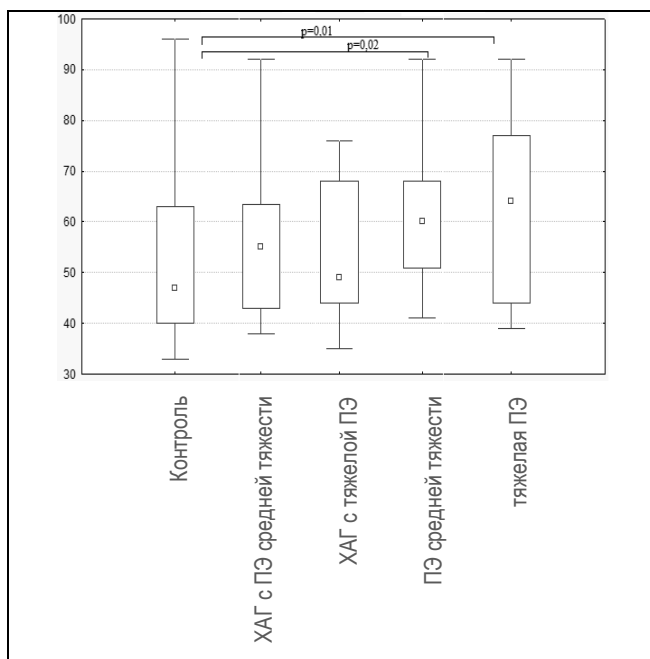


Рис. 4.5.2. Содержание суммарных нитратов и нитритов (мкмоль/л) в венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□Median □25%-75% ▮Min-Max

Значимых корреляционных связей между содержанием суммарных нитратов и нитритов в венозной крови с клиническими проявлениями преэклампсии или другими маркерами эндотелиальной дисфункции не выявлено.

Таким образом, для беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза было характерно повышение в периферической венозной крови маркеров эндотелиальной дисфункции: десквамированных

эндотелиоцитов, тканевого активатора плазминогена, С-реактивного белка, гомоцистеина, а так же суммарных нитратов и нитритов. Выявлено, что повышение уровня десквамированных эндотелиоцитов при преэклампсии напрямую зависело от выраженности клинических проявлений данного осложнения беременности. Повышение содержания тканевого активатора плазминогена было характерным явлением только для женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, однако со степенью тяжести преэклампсии данный показатель не коррелировал. Высокий уровень С-реактивного белка был выявлен у всех беременных с гипертензивными расстройствами при беременности, но достоверных отличий между группами и зависимости от степени тяжести преэклампсии показатель не имел. Повышение содержания гомоцистеина в венозной крови так же было характерно для всех беременных с гипертензивными нарушениями и наиболее высокий уровень данного показателя имели беременные с преэклампсией, в том числе, присоединившейся к ХАГ. Однако зависимости от степени тяжести преэклампсии уровень гомоцистеина не имел. Высокие показатели содержания суммарных нитратов и нитритов имели только женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, без статистически значимых различий между собой и без зависимости от степени тяжести преэклампсии.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Взаимодействие активированных лейкоцитов с эндотелием в процессе миграции происходит в несколько этапов, каждый из которых опосредован определенными молекулами адгезии.

Первый этап "каскада адгезии" – обратимое связывание и роллинг лейкоцитов на эндотелии, происходит при участии молекул группы селектина, представленных как на эндотелиальных клетках (E- и P-селектин), так и на лейкоцитах (L-селектин или CD62L). Вторым этапом – стойкая адгезия лейкоцитов на эндотелии, опосредованная $\beta 2$ интегринами (CD11a, CD11b, CD11c). Однако особенностью данных молекул является быстрый переход от низкого сродства клеток через промежуточное состояние до плотной адгезии и наоборот, возврат от высокого сродства к непрочной адгезии [282]. Под воздействием хемокинов взаимодействие $\beta 2$ интегринов с эндотелиальными лигандами ICAM-1 и -2 усиливается и активированные лейкоциты прочно прилегают к эндотелию, изменяют свою конфигурацию и начинают непосредственную трансэндотелиальную миграцию.

Непосредственная миграция клеток через сосудистую стенку и базальную мембрану происходит в основном в соединениях между эндотелиальными клетками [112], на стыке которых так же находятся специфические молекулы. Этот этап миграции опосредуется $\beta 1$ интегринами (CD49b, CD49d, CD49f), $\beta 3$ интегринами (CD51/61), иммуноглобулин-подобными молекулами (PECAM-1 или CD31) и молекулами CD99.

5.1. Особенности содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведенное нами исследование содержания клеток в популяции нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, показало, что в объединенной группе женщин с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно изменялось только содержание CD62L+ нейтрофилов – уровень данного показателя был ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	Нейтрофилы, %		
	CD62L+ (M ± m)	CD11b+ (M ± m)	CD11c+ (Me (C ₂₅ –C ₇₅))
Контрольная группа n=42	70,54±2,99	81,22±2,18	86,00 (77,40-92,40)
Основная группа n=116	62,56±1,61 ^x	83,03±1,03	87,00 (78,40-92,50)

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$).

В содержании CD11b+ и CD11c+ нейтрофилов у женщин объединенной группы с гипертензивными расстройствами при беременности достоверных изменений не выявлено ($p > 0,05$ в обоих случаях по сравнению с группой контроля).

Анализ содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, в венозной крови в зависимости от нозологической формы гипертензивных расстройств выявил определенные изменения не только в содержании CD62L+ клеток, но и CD11c+ нейтрофилов. Согласно полученным данным, приведенным в таблице 5.1.2, при существовавшей ранее

артериальной гипертензии по сравнению с показателями группы контроля отмечался более высокий уровень CD11c+ клеток ($p < 0,05$).

Таблица 5.1.2

Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Нейтрофилы, %		
	CD62L+ (M ± m)	CD11b+ (M ± m)	CD11c+ (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа n=42	70,54±2,99	81,22±2,18	86,00 (77,40-92,40)
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=35	63,39±3,29	84,25±1,89	89,90 (81,85-93,95) ^x
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=81 в том числе:	61,46±1,90 ^{xx}	82,50±1,23	85,80 (77,95-92,00) ^{yy}
Преэклампсия n=46	61,63±2,53 ^x	82,67±1,65	86,80 (80,40-91,00)
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=35	61,25±2,93 ^x	82,29±1,85	85,35 (80,23-89,95) ^y

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xx} - $p < 0,02$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - $p < 0,05$; ^{yy} - $p < 0,02$).

В содержании CD62L+ и CD11b+ нейтрофилов у женщин с ХАГ достоверных изменений не выявлено ($p > 0,05$ в обоих случаях по сравнению с группой контроля).

При гипертензивных расстройствах, обусловленных беременностью, в отличие от женщин контрольной группы, обращало на себя внимание снижение содержания CD62L+ нейтрофилов ($p < 0,02$), причем данный показатель снижался как у женщин с преэклампсией ($p < 0,05$), так и у беременных с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ ($p < 0,05$). Содержание CD11b+ и CD11c+ нейтрофилов у женщин с преэклампсией и с преэклампсией на фоне ХАГ практически не отличалось от аналогичных показателей беременных группы контроля ($p > 0,05$ в обоих случаях).

При сравнении групп между собой отмечено, что женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, в частности – беременных с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, от женщин с ХАГ без преэклампсии отличало более низкое содержание CD11c+ нейтрофилов ($p < 0,05$, $p < 0,02$ соответственно).

Достоверных различий между группами по относительному содержанию CD62L+ и CD11b+ нейтрофилов в венозной крови отмечено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

При оценке средней интенсивности флюоресценции нейтрофилов выявлено, что достоверные изменения отмечались только в популяции CD62L+ клеток (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Средняя интенсивность флюоресценции (MFI) нейтрофилов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Нейтрофилы, MFI		
	CD62L+ (M ± m)	CD11b+ (M ± m)	CD11c+ (M ± m)
Контрольная группа n=42	2000,3±192,0	60327,9±4817,1	4367,5±247,4
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ) n=35	3359,1±471,6 ^{xx}	67569,5±6022,6	4451,8±307,5
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=81 в том числе:	3649,5±237,5 ^{xxxx}	54615,3±3473,7	4221,9±233,3
Преэклампсия n=46	3708,0±302,4 ^{xxxx}	53163,2±4005,9	4173,5±288,0
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=35	3568,5±386,9 ^{xxx}	56514,2±6144,9	4289,8±394,3

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xx} - $p < 0,02$, ^{xxx} - $p < 0,01$, ^{xxxx} - $p < 0,001$).

У всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности отмечено увеличение MFI CD62L+ нейтрофилов по сравнению с группой контроля: и при хронической артериальной гипертензии ($p < 0,02$), и при

преэклампсии ($p < 0,001$), и при ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$). Однако группы между собой по интенсивности флюоресценции CD62L+ нейтрофилов достоверно не отличались ($p > 0,05$ во всех случаях). Достоверных изменений средней интенсивности флюоресценции CD11b+ и CD11c+ нейтрофилов по сравнению с группой контроля и в группах между собой не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ исследуемых показателей при преэклампсии различной степени тяжести (рисунок 5.1.3) показал, что экспрессия нейтрофилами молекул CD11b и CD11c не имела зависимости со степенью тяжести развившейся преэклампсии, в том числе при наличии хронической гипертензии ($p > 0,05$ во всех случаях).

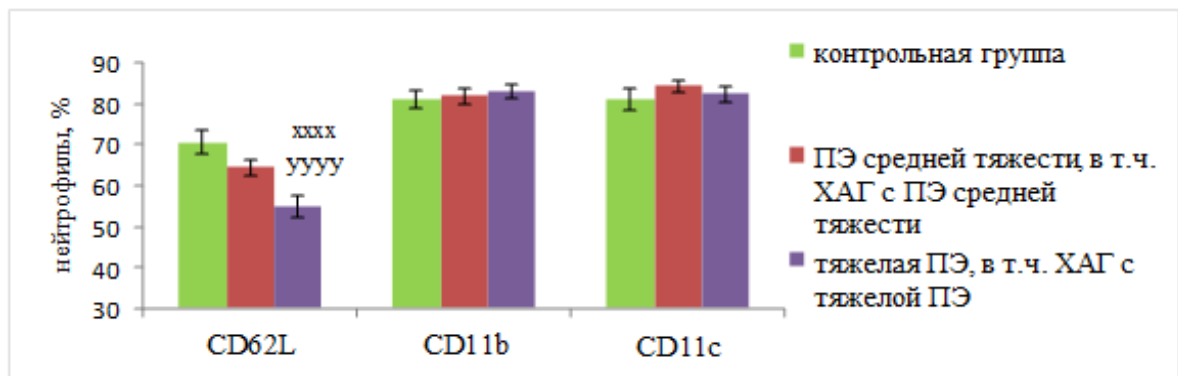


Рис. 5.1.3. Содержание CD62L+, CD11b+, CD11c+ нейтрофилов в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xxxx}- $p < 0,001$), у – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести (^{yyyy}- $p < 0,001$).

Зависимость от степени тяжести преэклампсии выявлена у показателя относительного содержания CD62L+ нейтрофилов венозной крови. Беременные в обобщенной группе с тяжелой формой преэклампсии, и тяжелой преэклампсией на фоне хронической гипертензии, имели достоверно более низкое содержание CD62L+ нейтрофилов как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению беременными, имеющими умеренную преэклампсию ($p < 0,001$). Данная зависимость выявлена в подгруппах женщин с

преэклампсией как на фоне существовавшей ранее гипертензии, так и без нее. Наиболее низкие значения показателя CD62L+ нейтрофилов имели беременные с тяжелой формой преэклампсии, в том числе с тяжелой преэклампсией на фоне ХАГ, как по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$, $p < 0,02$ соответственно), так и по сравнению с группой преэклампсии средней тяжести ($p < 0,01$, $p < 0,05$) (рисунок 5.1.4).

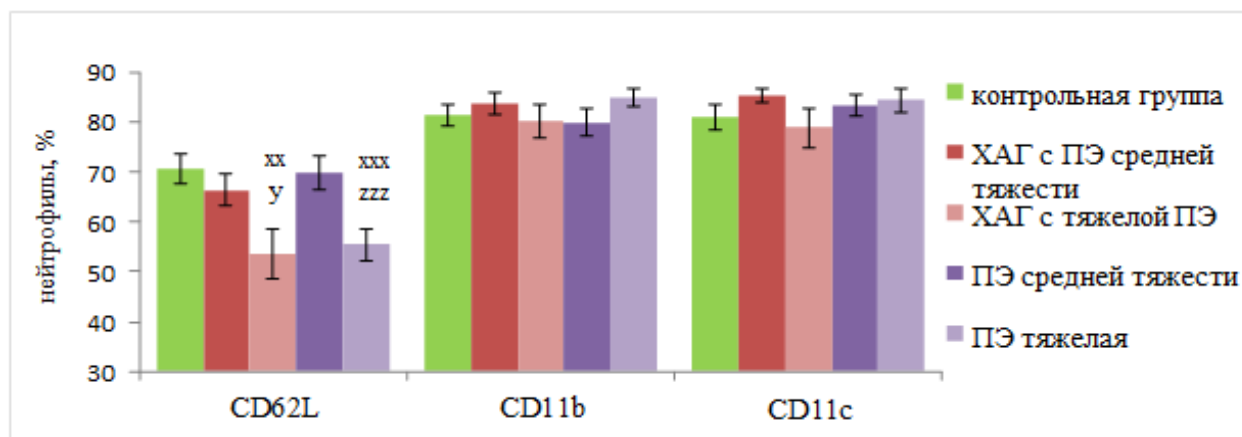


Рис. 5.1.4. Содержание CD62L+, CD11b+, CD11c+ нейтрофилов в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xx - $p < 0,02$; xxx - $p < 0,01$), y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с ПЭ средней тяжести (y - $p < 0,05$), z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ средней тяжести (zzz - $p < 0,01$).

Учитывая наличие данной зависимости, был проведен корреляционный анализ выраженности клинических проявлений преэклампсии и содержания CD62L+ нейтрофилов в венозной крови у беременных с преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к ХАГ. Так как основными клиническими критериями оценки степени тяжести преэклампсии являются уровень артериального давления и суточная протеинурия, то именно эти характеристики были использованы в корреляционном анализе (рисунок 5.1.5, рисунок 5.1.6).

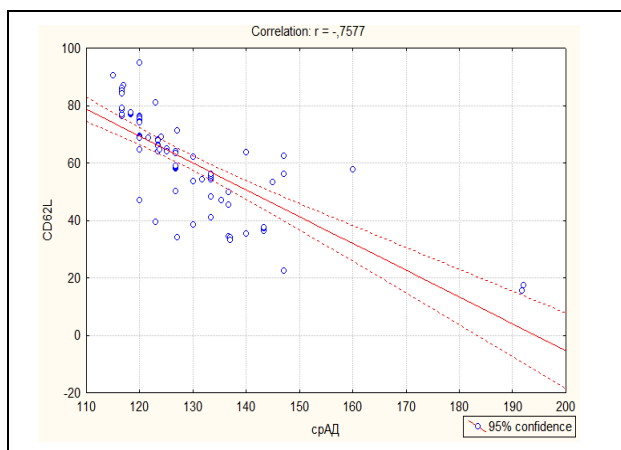


Рис. 5.1.5. Корреляционная связь между относительным содержанием CD62L+ нейтрофилов в венозной крови и уровнем среднего давления у беременных женщин при преэклампсии и преэклампсии на фоне ХАГ.

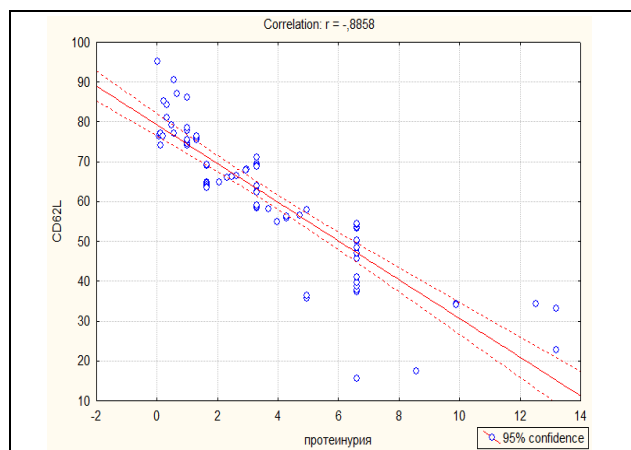


Рис. 5.1.6. Корреляционная связь между относительным содержанием CD62L+ нейтрофилов в венозной крови и уровнем суточной протеинурии у беременных женщин при преэклампсии и преэклампсии на фоне ХАГ.

По результатам анализа выявлено, что показатель относительного содержания CD62L+ нейтрофилов в венозной крови у женщин с преэклампсией и с преэклампсией на фоне ХАГ имел обратную корреляционную связь с клиническими проявлениями преэклампсии. Так, чем выше был уровень среднего артериального давления, и чем значительнее была суточная протеинурия, тем ниже был уровень CD62L+ нейтрофилов ($r=-0,76$, $p=0,0001$ и $r=-0,89$, $p=0001$ соответственно).

Кроме того у беременных с преэклампсией удалось выявить выраженную обратную корреляционную связь показателя относительного содержания CD62L+ нейтрофилов с маркерами эндотелиальной дисфункции: уровнем десквамированных эндотелиоцитов ($r=-0,82$, $p=0,0001$) и тканевого активатора плазминогена ($r=-0,83$, $p=0,0001$) в венозной крови (рисунок 5.1.7, рисунок 5.1.8).

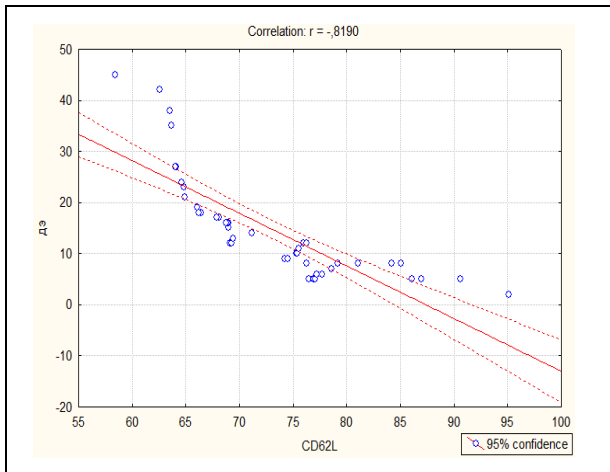


Рис. 5.1.7. Корреляционная связь между относительным содержанием CD62L+ нейтрофилов и уровнем десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в венозной крови у беременных женщин при преэклампсии.

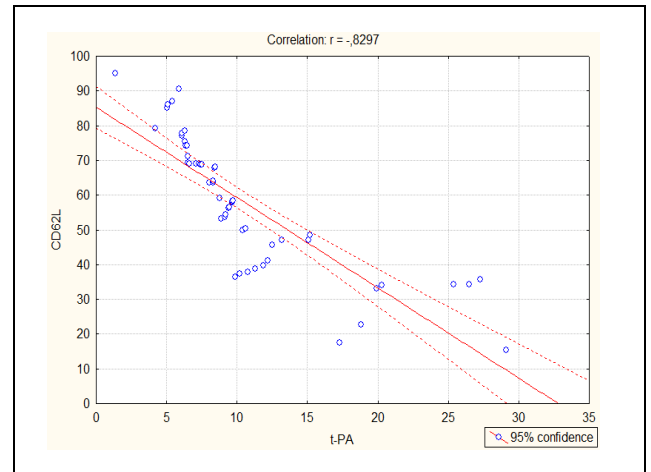


Рис. 5.1.8. Корреляционная связь между относительным содержанием CD62L+ нейтрофилов и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в венозной крови у беременных женщин при преэклампсии.

5.2. Особенности содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Изменения содержания нейтрофилов в венозной крови, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, были более выражены, чем изменения в содержании клеток, экспрессирующих молекулы ранних этапов. По данным, приведенным в таблице 5.2.1, видно, что у беременных обобщенной группы, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, относительно группы контроля имелось более высокое содержание CD49b+ ($p < 0,01$) и CD31+ клеток ($p < 0,001$).

Таблица 5.2.1

Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	Нейтрофилы, % (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа n=34	54,72±3,08	41,87±4,45	30,77±1,09
Основная группа n=86	66,42±1,65 ^{xxx}	50,70±2,47	37,41±1,18 ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xxx} - $p < 0,01$; ^{xxxx} - $p < 0,001$).

Уровень CD99+ нейтрофилов венозной крови у женщин контрольной группы и у женщин обобщенной группы с гипертензивными расстройствами при беременности достоверно не различался ($p>0,05$).

Анализ содержания нейтрофилов в венозной крови, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, в зависимости от нозологической формы гипертензивных расстройств (таблица 5.2.2) показал, что при существовавшей ранее гипертензии по сравнению с показателями женщин контрольной группы имелось более высокое содержание CD99+ и CD31+ ($p<0,05$ во всех случаях), содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы CD49b, у женщин с ХАГ достоверно не изменялось ($p>0,05$).

Таблица 5.2.2

Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Нейтрофилы, % (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа n=34	54,72±3,08	41,87±4,45	30,45±1,01
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=28	60,36±2,62	54,75±3,94 ^x	36,35±2,22 ^x
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=58, в том числе:	69,34±2,00 ^{xxxxyy}	48,57±3,14	37,86±1,41 ^{xxxx}
Преэклампсия n=35	67,87±2,34 ^{xx}	39,49±3,44 ^{yyy}	36,75±1,80 ^{xxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=23	75,48±2,29 ^{xxxxyyyyzz}	62,20±4,63 ^{xxxyyyy zzz}	39,23±2,22 ^{xxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p<0,05$; ^{xx} - $p<0,02$; ^{xxx} - $p<0,01$; ^{xxxx} - $p<0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p<0,02$; ^{yyy} - $p<0,01$; ^{yyyy} - $p<0,001$), ^z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ПЭ (^{zz} - $p<0,02$; ^{zzzz} - $p<0,001$).

При гипертензивных расстройствах, специфичных для беременности, отмечалось более высокое относительное содержание CD49b+ и CD31+ клеток в популяции нейтрофилов ($p<0,001$ в обоих случаях по сравнению с группой

контроля). При этом повышение уровня CD49b+ нейтрофилов было характерно как для женщин с преэклампсией ($p < 0,02$), так и для беременных с преэклампсией на фоне ХАГ ($p < 0,001$).

Повышение уровня CD31+ клеток в популяции нейтрофилов у женщин с гипертензивными расстройствами, обусловленными беременностью, так же определялось достоверным повышением данной фракции клеток и у женщин с преэклампсией и у женщин преэклампсией, присоединившейся к ХАГ ($p < 0,01$ в обоих случаях по сравнению с группой контроля).

Более высокое содержание CD99+ нейтрофилов в венозной крови по сравнению с группой контроля отмечалось у беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$).

В группах между собой так же имелись определенные изменения в экспрессии нейтрофилами молекул поздних этапов адгезии. Так по сравнению с группой ХАГ женщины с гипертензивными расстройствами, обусловленными беременностью, имели достоверно более высокое содержание CD49b+ клеток ($p < 0,02$). Эти изменения определялись в основном высокими значениями данного показателя у беременных с ХАГ и присоединившейся преэклампсией ($p < 0,001$), которые имели самый высокий уровень CD49b+ нейтрофилов, превышающий таковой и у женщин с преэклампсией ($p < 0,02$). Кроме того беременные с ХАГ от женщин с преэклампсией отличались более высоким содержанием CD99+ нейтрофилов ($p < 0,01$).

При анализе средней интенсивности флюоресценции нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у женщин с существовавшей ранее гипертензией выявлено, что по сравнению с группой контроля достоверно повышалась MFI CD31+ клеток, ($p < 0,02$), а MFI CD49b+ и CD99+ нейтрофилов от группы контроля достоверно не отличалась (таблица 5.2.3).

Таблица 5.2.3

Средняя интенсивность флюоресценции (MFI) нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Нейтрофилы, MFI (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа, n=34	4334,0± 291,2	2618,0±241,2	7336,5± 810,2
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=28	5046,6±417,6	2289,8± 162,5	18314,0±3701,8 ^{xx}
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=58, в том числе:	6539,8± 570,1 ^{xxxу}	3525,6±329,1 ^{yy}	12950,4±1257,3 ^{xxx}
Преэклампсия, n=35	6492,5±744,5 ^{xx}	3134,6±282,6 ^y	13600,4±1762,5 ^{xxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=23	6608,1±912,0 ^x	4198,9±740,1 ^{yy}	12130,7±1801,3 ^x

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - p<0,05; ^{xx} - p<0,02; ^{xxx} - p<0,01), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - p<0,05; ^{yy} - p<0,02; ^{yyy} - p<0,01).

У женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности средняя интенсивность флюоресценции CD31+ была выше, чем у женщин контрольной группы (p<0,01 в обоих случаях), а CD49b+ клеток выше и по сравнению с группой контроля, и по сравнению с группой ХАГ (p<0,01, p<0,05 соответственно). У женщин с преэклампсией и с преэклампсией на фоне ХАГ повышение MFI CD99+ нейтрофилов наблюдалось только по сравнению с женщинами с ХАГ (p<0,05, p<0,02 соответственно).

Проведенное исследование экспрессии нейтрофилами молекул поздних этапов адгезии при преэклампсии различной степени тяжести вне зависимости от наличия хронической гипертензии (рисунок 5.2.1) показало, что женщины с преэклампсией как средней тяжести, так и тяжелой в отличие от контрольной группы имели достоверно более высокий уровень CD49b+ клеток (p<0,01 и p<0,001 соответственно) и CD31+ клеток в популяции нейтрофилов (p<0,01 и p<0,02 соответственно).

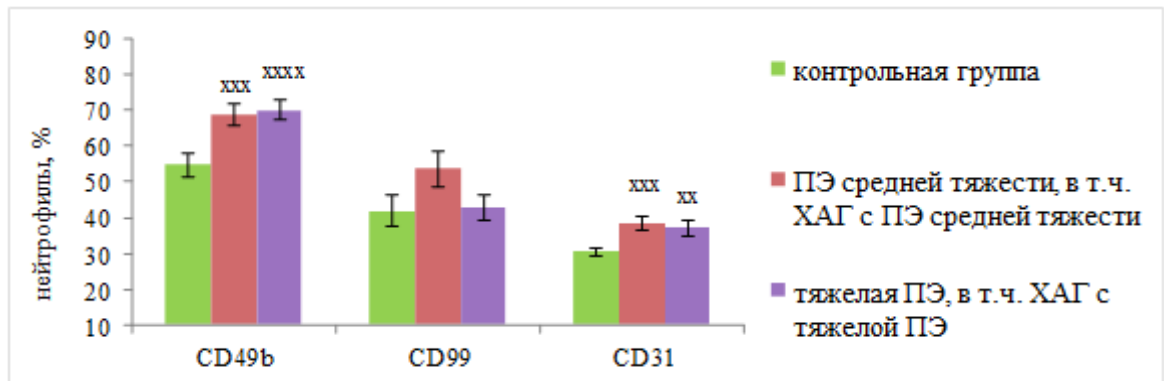


Рис. 5.2.1. Содержание CD49b+, CD99+, CD31+ нейтрофилов в венозной крови у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (х- $p < 0,05$; xxx- $p < 0,01$; xxxx- $p < 0,001$).

В группах между собой женщины с умеренной и с тяжелой преэклампсией по этим показателям статистически значимых различий не имели ($p > 0,05$ во всех случаях).

Изменения содержания CD99+ нейтрофилов в зависимости от степени тяжести преэклампсии не выявлено ($p > 0,05$).

Данные о содержании нейтрофилов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, при тяжелой и умеренной преэклампсии на фоне хронической гипертензии и без нее представлены на рисунке 5.2.2.

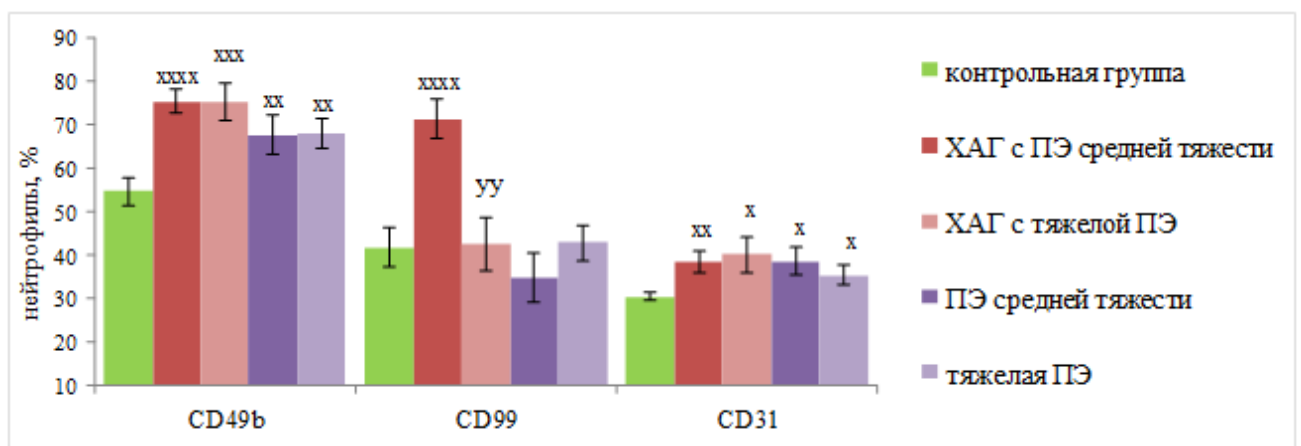


Рис. 5.2.2. Содержание CD49b+, CD99+, CD31+ нейтрофилов в венозной крови у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (х- $p < 0,05$; xx- $p < 0,02$; xxx- $p < 0,01$; xxxx- $p < 0,001$), у – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с ПЭ средней тяжести (yy- $p < 0,02$).

Женщины как с умеренной, так и с тяжелой преэклампсией, имели достоверно более высокий уровень CD49b+ клеток в отличие от контрольной группы ($p < 0,02$ в обоих случаях), в том числе и женщины с преэклампсией на фоне ХАГ ($p < 0,001$, $p < 0,02$ соответственно). Однако статистически значимых различий между собой женщины данных групп не имели ($p > 0,05$).

Уровень относительного содержания CD49b+ нейтрофилов в венозной крови при ХАГ с присоединившейся преэклампсией имел положительную корреляционную связь с одним из маркеров эндотелиальной дисфункции – тканевым активатором плазминогена ($r = 0,82$, $p < 0,001$) (рисунок 5.2.3).

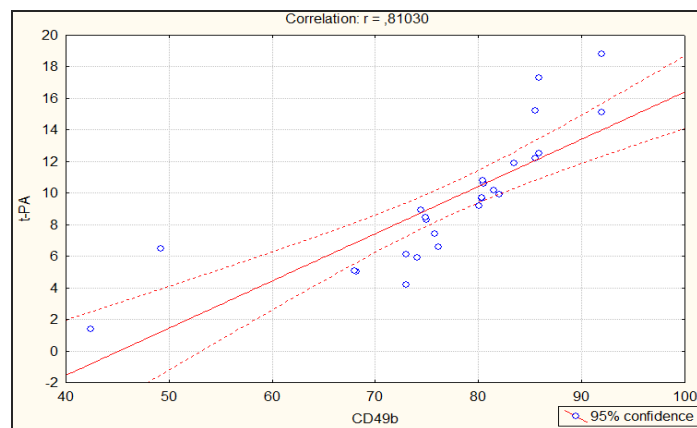


Рис. 5.2.3. Корреляционная связь между относительным содержанием CD49b+ нейтрофилов и тканевого активатора плазминогена в венозной крови у беременных женщин при ХАГ с присоединившейся преэклампсией.

Относительное содержание CD31+ клеток в популяции нейтрофилов так же повышалось у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией ($p < 0,05$ в обоих случаях), в том числе на фоне ХАГ ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно). Было отмечено, что степень повышения данного показателя напрямую коррелировала с уровнем среднего давления ($r = 0,75$, $p < 0,001$) (рисунок 5.2.4) и выраженностью протеинурии у беременных ($r = 0,81$, $p < 0,001$) (рисунок 5.2.5).

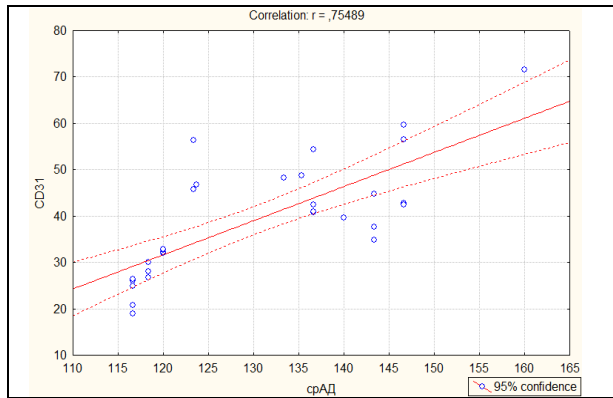


Рис. 5.2.4. Корреляционная связь между относительным содержанием CD31+ нейтрофилов в венозной крови и уровнем среднего давления у беременных женщин при ХАГ с присоединившейся преэклампсией.

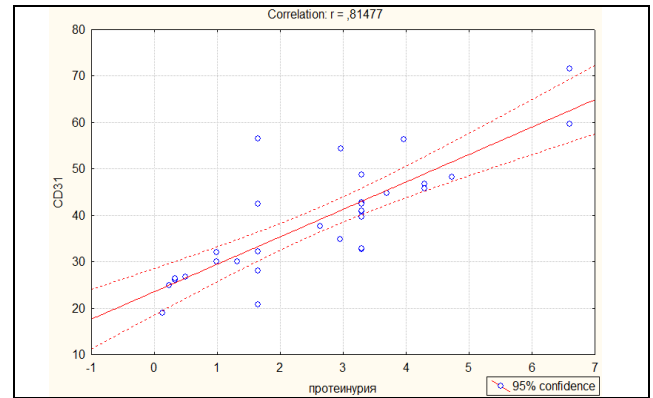


Рис. 5.2.5. Корреляционная связь между относительным содержанием CD31+ нейтрофилов в венозной крови и уровнем суточной протеинурии у беременных женщин при ХАГ с присоединившейся преэклампсией.

Поскольку нами ранее была выявлена аналогичная выраженная корреляционная связь между клиническими проявлениями преэклампсии и содержанием CD62L+ нейтрофилов в венозной крови, был проведен анализ взаимосвязи данных показателей между собой (рисунок 5.2.6).

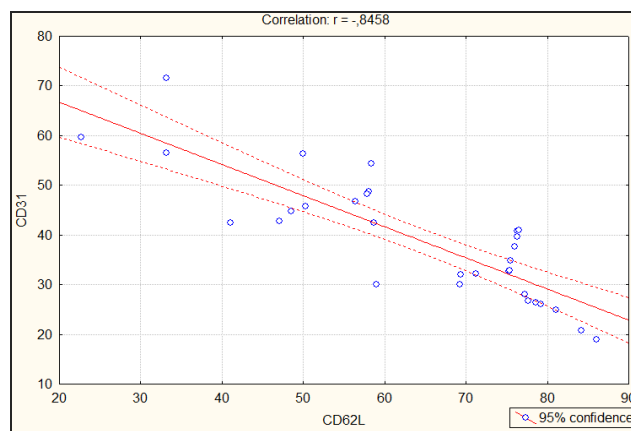


Рис. 5.2.6. Корреляционная связь между относительным содержанием CD62L+ и CD31+ нейтрофилов в венозной крови у беременных женщин при ХАГ с присоединившейся преэклампсией.

Результаты анализа показали, что при ХАГ с присоединившейся преэклампсией между уровнем CD62L+ и CD31+ нейтрофилов в венозной крови имелась обратная зависимость: чем выше был показатель относительного содержания CD31+ нейтрофилов, тем ниже был уровень CD62L+ клеток ($r = -0,85$, $p < 0,001$).

Изменение уровня CD99+ нейтрофилов у женщин с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, имело свои особенности. Данный показатель повышался у женщин с умеренной формой преэклампсии ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля), однако у женщин с тяжелой преэклампсией был ниже ($p < 0,01$ по сравнению с группой ХАГ с умеренной ПЭ).

Значимых изменений содержания CD99+ нейтрофилов крови венозной у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией без существовавшей ранее гипертензии выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

5.3. Моноциты, экспрессирующие молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

При анализе относительного содержания моноцитов венозной крови, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии определено, что в данной популяции клеток, так же как и в популяции нейтрофилов, изменения не имели выраженного характера. По результатам исследования, представленным в таблице 5.3.1, выявлено, что в объединенной группе женщин, имевших гипертензивные расстройства при беременности, достоверных изменений в содержании CD62L+, CD11b+ и CD11c+ моноцитов не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 5.3.1

Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	Моноциты, %		
	CD62L+ (M ± m)	CD11b+ (M ± m)	CD11c+
Контрольная группа n=42	68,24±3,23	81,87±1,77	88,95±1,41
Основная группа n=116	62,55±1,94	80,43±0,83	86,99±0,68

Однако при анализе относительного содержания моноцитов венозной крови, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, в подгруппах женщин с различными нозологическими формами гипертензии отмечены изменения относительного содержания CD11b+ и CD62L+ клеток (таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2

Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Моноциты, % (M ± m)		
	CD62L+	CD11b+	CD11c+
Контрольная группа, n=42	68,24±3,23	81,87±1,77	88,95±1,41
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=35	56,38±3,97 ^x	76,54±1,47 ^x	88,07±0,95
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=81, в том числе:			
Преэклампсия, n=46	65,22±2,13	82,14±0,94 ^{yy}	86,52±0,87
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=35	65,47±2,62	82,30±1,29 ^{yyy}	86,95±1,23
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=35	64,90±3,56	81,92±1,40 ^{yy}	85,96±1,23

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - p<0,05), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - p<0,05; ^{yy} - p<0,02; ^{yyy} - p<0,01).

В отличие от неосложненной беременности у женщин с существовавшей ранее гипертензией в венозной крови имелось более низкое содержание CD62L+ моноцитов, а так же CD11b+ моноцитов (p<0,05 в обоих случаях).

При гипертензивных расстройствах, обусловленных беременностью, по сравнению с контрольной группой достоверных изменений относительного содержания CD62L+, CD11b+ и CD11c+ моноцитов венозной крови не выявлено (p>0,05 во всех случаях). Однако, по сравнению с женщинами с существовавшей ранее гипертензией данная категория беременных имела достоверно более высокие показатели содержания CD11b+ моноцитов (p<0,05). Причем данная тенденция прослеживалась как у женщин с преэклампсией, так

и у беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$, $p < 0,02$ соответственно по сравнению с группой ХАГ).

Уровень относительного содержания CD11c+ моноцитов во всех исследуемых в группах между собой не имел статистически значимых отклонений ($p > 0,05$ во всех случаях).

Средняя интенсивность флюоресценции моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных с гипертензивными расстройствами относительно группы контроля достоверно изменялась только во фракции CD11c+ клеток. При этом у женщин как с существовавшей ранее гипертензией, так и с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, MFI CD11c+ моноцитов был ниже, чем в контроле ($p < 0,02$, $p < 0,001$ соответственно) (таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3

Средняя интенсивность флюоресценции (MFI) моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Моноциты, MFI (M ± m)		
	CD62L+	CD11b+	CD11c+
Контрольная группа, n=42	2373,7±264,3	95759,7± 10467,9	8589,6±602,6
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=35	3809,1±475,4	107323,7 ± 11068,5	7991,6±439,0 ^{xx}
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=81, в том числе:	4527,3±482,2	90652,7±6856,8	7391,1±382,5 ^{xxxx}
Преэклампсия, n=46	3945,3±272,7	74554,6±6254,3 ^{yyzz}	7244,6±468,0 ^{xxxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=35	5353,4± 1094,4	111191,5±12544,1	7594,2± 649,9 ^{xx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^{xx} - $p < 0,02$, ^{xxxx} - $p < 0,001$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - $p < 0,05$), ^z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с ПЭ (^{zz} - $p < 0,02$).

У женщин с преэклампсией средняя интенсивность флюоресценции моноцитов CD11b+ достоверно не отличалась от контрольной группы ($p > 0,05$),

но была ниже, чем при ХАГ и при ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,05$, $p < 0,02$ соответственно).

Зависимости относительного содержания моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, от степени тяжести преэклампсии у беременных исследуемых групп не выявлено, вне зависимости от наличия или отсутствия хронической гипертензии (рисунок 5.3.1, рисунок 5.3.2).

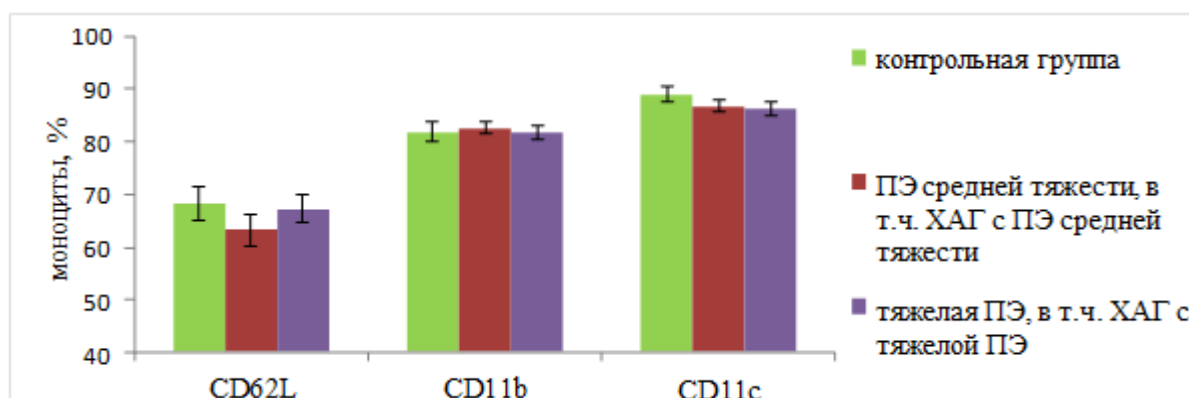


Рис. 5.3.1. Экспрессия молекул поздних этапов адгезии нейтрофилами у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

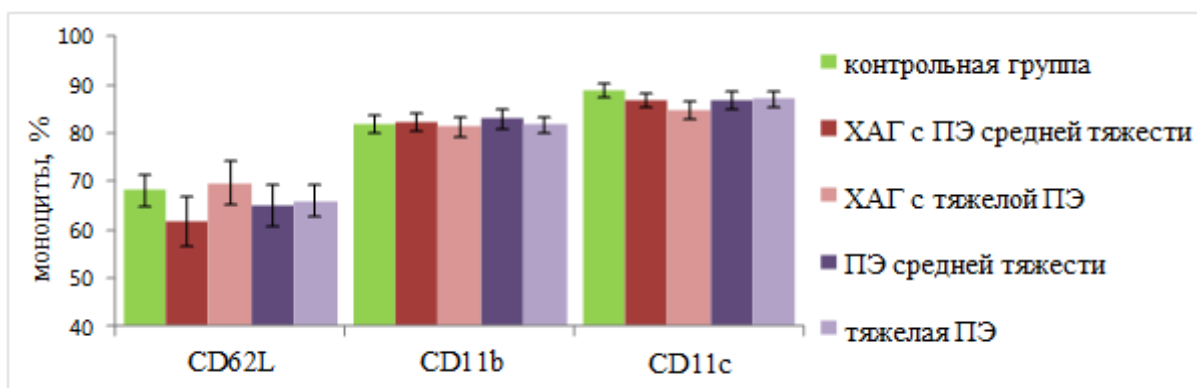


Рис. 5.3.2. Экспрессия молекул ранних этапов адгезии моноцитами у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

5.4. Моноциты, экспрессирующие молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Содержание моноцитов венозной крови, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, так же как и содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы ранних этапов адгезии, у беременных с гипертензивными расстройствами не имело значимых изменений ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с группой контроля) (таблица 5.4.1).

Таблица 5.4.1

Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	Моноциты, % (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа n=34	92,45±1,57	88,76±1,32	64,99±2,10
Основная группа n=84	91,87±1,13	88,00±1,31	64,36±1,53

Проведенный анализ содержания моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, в зависимости от нозологической формы гипертензивных расстройств показал, что содержание CD49b+, CD31+ и CD99+ клеток в популяции моноцитов так же не имело статистически значимых отклонений у обследованных женщин как по сравнению с контрольной группой, так и между собой ($p > 0,05$ во всех случаях) (таблица 5.4.2).

Таблица 5.4.2

Содержание моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Моноциты, % (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа, n=34	92,45±1,57	88,76±1,32	64,99±2,10
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=29	93,47±1,42	90,34±1,24	67,75±2,75

Группы женщин	Моноциты, % (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=55, в том числе:	91,03±1,56	86,77±1,88	61,23±1,93
Преэклампсия, n=33	92,11±1,78	88,64±2,09	60,82±2,20
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=22	89,42±2,85	83,97±3,47	65,64±3,07

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - p<0,05), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^y - p<0,05; ^{yy} - p<0,02), ^z - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ с присоединившейся ПЭ (^z - p<0,05).

Средняя интенсивность флюоресценции CD99+ и CD31+ моноцитов у женщин с гипертензивными расстройствами не имела достоверных изменений по сравнению с группой контроля и между собой (p>0,05 во всех случаях) (таблица 5.4.3).

Таблица 5.4.3

Средняя интенсивность флюоресценции (MFI) моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	Моноциты, MFI (M ± m)		
	CD49b+	CD99+	CD31+
Контрольная группа, n=34	15113,0±1269,7	11934,9±875,0	20385,5±2302,9
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ), n=29	18313,4±1640,0	14355,8±1201,4	31190,5±5698,6
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, n=55, в том числе:	18051,0±1578,9	13167,0±1123,6	23055,9±2115,7
Преэклампсия, n=33	18659,9±2218,4	13387,4±1575,9	24708,1±3153,1
ХАГ с присоединившейся преэклампсией, n=22	17137,7±2189,0	12775,3±1429,0	21036,6±2707,8

У женщин с гипертензивными расстройствами при беременности средняя интенсивность флюоресценции CD49b+, CD99+, CD31+ моноцитов от группы контроля достоверно не отличалась (p>0,05).

Значимых изменений в содержании моноцитов, экспрессирующих молекулы поздних этапов адгезии, зависящих от степени тяжести преэклампсии, так же выявлено не было (рисунок 5.4.1).

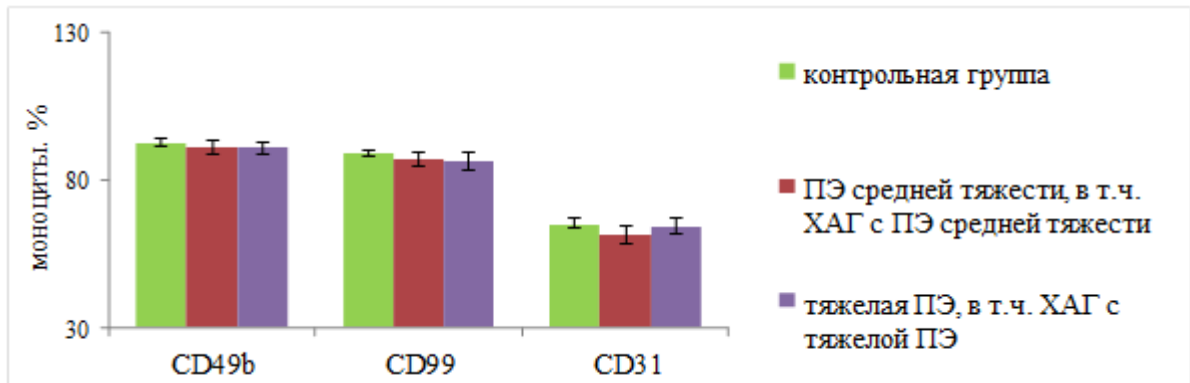


Рис. 5.4.1. Экспрессия молекул поздних этапов адгезии моноцитами у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

Зависимости исследуемых показателей от степени тяжести преэклампсии у женщин и с ХАГ и без нее как по сравнению с неосложненной беременностью, так и между собой выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях) (рисунок 5.4.2).

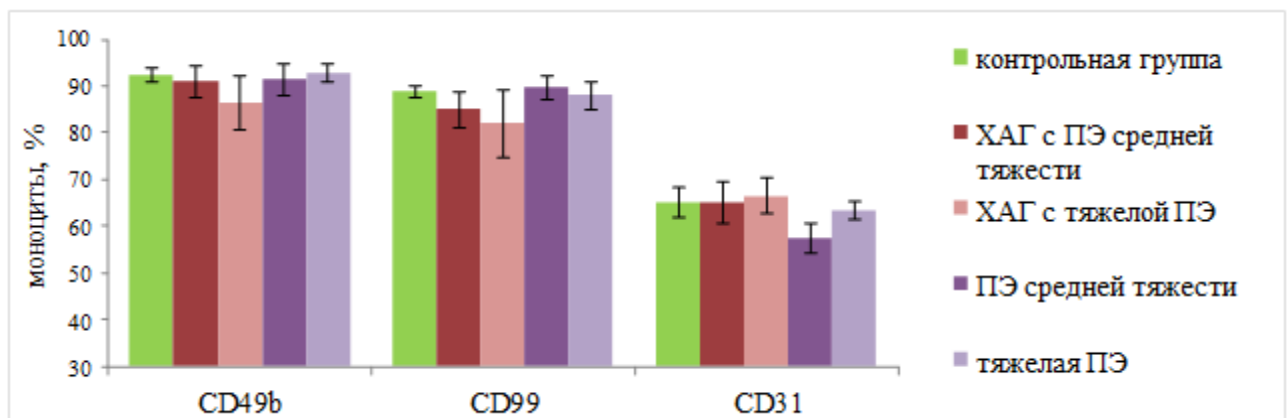


Рис. 5.4.2. Экспрессия молекул поздних этапов адгезии моноцитами у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

5.5. Нейтрофилы и моноциты, экспрессирующие молекулы CD56, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Изучение пула CD56+ нейтрофилов и моноцитов представляет особый интерес, поскольку данные молекулы гликопротеина NCAM в значительной степени экспрессируются на нейрональных клетках. Изучения экспрессии молекул CD56 лейкоцитами у беременных с гипертензивными нарушениями ранее не проводилось.

Данные собственного исследования относительного содержания CD56+ клеток в популяции нейтрофилов у беременных с гипертензивными расстройствами представлены в таблице 5.5.1.

Таблица 5.5.1

Экспрессия молекул CD56+ нейтрофилами у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	CD56+ нейтрофилы, % (M ± m)
Контрольная группа n=23	7,99±0,96
Основная группа n=86	13,96±0,89 ^{xxxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xxxx- p<0,001).

Все женщины, имевшие гипертензивные расстройства при беременности от группы контроля отличались достоверно более высоким уровнем CD56+ нейтрофилов в венозной крови (p<0,001).

Повышение уровня CD56+ клеток в популяции нейтрофилов относительно группы контроля имело место и при существовавшей ранее гипертензии (p<0,05), и при преэклампсии, возникшей как на фоне ХАГ (p<0,01), так и без нее (p<0,001) (таблица 5.5.2).

Экспрессия молекул CD56+ нейтрофилами венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	CD56+ нейтрофилы, % (M ± m)
Контрольная группа n=23	7,99±0,96
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ)	11,76±1,29 ^x
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	14,51±1,14 ^{xxxx}
Преэклампсия n=37	14,69±1,49 ^{xxxx}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=25	14,23±1,82 ^{xxx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x- p<0,05; ^{xxx}- p<0,01; ^{xxxx}- p<0,001).

Однако во всех исследуемых группах между собой относительное содержание CD56+ нейтрофилов не имело значимых различий (p>0,05 во всех случаях).

Анализ экспрессии молекул CD56 нейтрофилами в зависимости от степени тяжести преэклампсии (рисунок 5.5.1) не выявил достоверных различий между группами женщин с умеренной и с тяжелой преэклампсией, (p>0,05 во всех случаях), поскольку высокий уровень CD56+ клеток имели как беременные обеих групп (p=0,0001, p=0,004 по сравнению с контрольной группой).

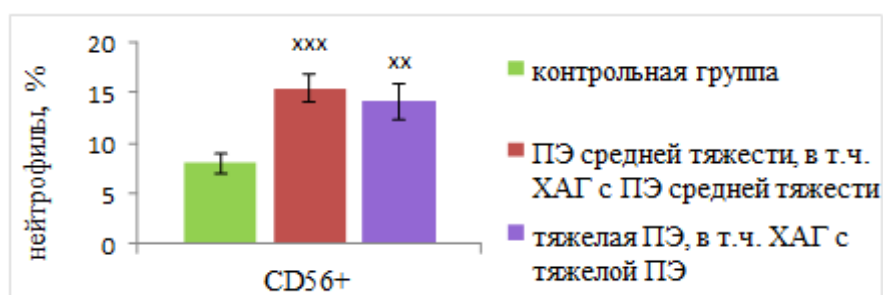


Рис. 5.5.1. Экспрессия молекул CD56 нейтрофилами у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xx- p<0,02; xxx- p<0,01).

В подгруппах между собой беременные с умеренной и тяжелой преэклампсией как на фоне ХАГ, так и без нее по уровню CD56+ нейтрофилов тоже не имели достоверных различий ($p>0,05$) (рисунок 5.5.2).

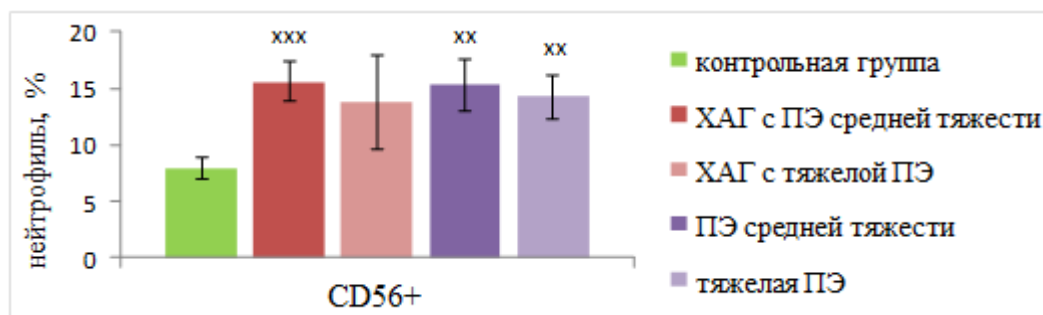


Рис. 5.5.2. Экспрессия молекул CD56 нейтрофилами у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, х – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (xx- $p<0,02$; xxx- $p<0,01$).

Данные об относительном содержании CD56+ моноцитов у женщин обобщенной группы с гипертензивными расстройствами при беременности отражены в таблице 5.5.3.

Таблица 5.5.3

Экспрессия молекул CD56+ моноцитами у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности

Группы женщин	CD56+ моноциты, % (Me (C25–C75))
Контрольная группа n=23	11,10 (6,80-20,10)
Гипертензивные расстройства при беременности n=82	20,45 (9,45-32,30) ^{xx}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x- $p<0,05$; xx- $p<0,02$).

Так же как и в популяции нейтрофилов, уровень CD56+ моноцитов в венозной крови у женщин, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,02$). При этом данное изменение в обобщенной группе было обусловлено повышением фракции CD56+ моноцитов у женщин с гипертензивными расстройствами, обусловленными беременностью ($p<0,01$), поскольку у женщин с

существовавшей ранее гипертензией уровень CD56+ моноцитов не отличался от группы контроля ($p > 0,05$) (таблица 5.5.4).

Таблица 5.5.4

Экспрессия молекул CD56+ моноцитами венозной крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группы женщин	CD56+ моноциты, % (Me (C25–C75))
Контрольная группа n=23	11,10 (6,80-20,10)
Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия (ХАГ)	10,20 (6,90-20,50)
Гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, в том числе:	23,05 (11,90-38,20) ^{xx yyy}
Преэклампсия n=38	26,70 (10,70-38,20) ^{xx yyy}
ХАГ с присоединившейся преэклампсией n=20	22,60 (13,95-36,70) ^{xx yy}

^x - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (^x - $p < 0,05$; ^{xx} - $p < 0,02$), ^y - коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с ХАГ (^{yy} - $p < 0,02$; ^{yyy} - $p < 0,01$; ^{yyyy} - $p < 0,001$).

Женщины с преэклампсией, в том числе с преэклампсией, присоединившейся к ХАГ, имели более высокое относительное содержание CD56+ моноцитов и по сравнению с группой беременных с существовавшей ранее гипертензией ($p < 0,01$, $p < 0,02$ соответственно).

Относительное содержание CD56+ моноцитов у беременных с умеренной преэклампсией, вне зависимости от наличия ХАГ, было достоверно выше, чем в группе контроля, однако от группы женщин с тяжелой преэклампсией достоверных отличий не имело (рисунок 5.5.3, рисунок 5.5.4).

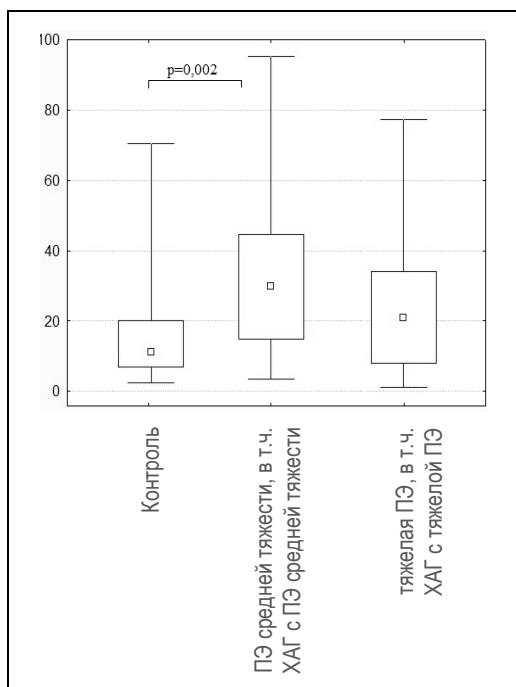


Рис. 5.5.3. Экспрессия молекул CD56 моноцитами венозной крови (%) у беременных женщин с преэклампсией различной степени тяжести. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□ Median □ 25%-75% ▭ Min-Max

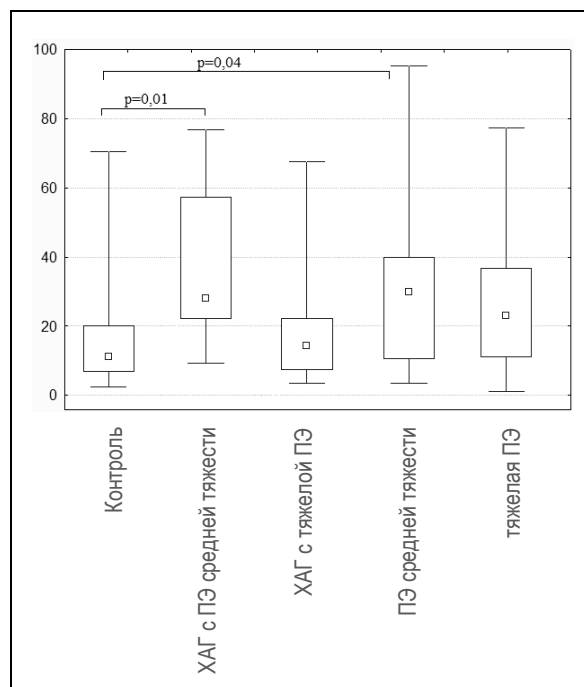


Рис. 5.5.4. Экспрессия молекул CD56 моноцитами венозной крови (%) у беременных женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, р – коэффициент достоверности разности результатов.

□ Median □ 25%-75% ▭ Min-Max

Таким образом, было выявлено, что независимо от генеза гипертензивных расстройств у беременных в популяции нейтрофилов по сравнению с группой контроля повышается содержание CD31+, CD56+ клеток, а при хронической артериальной гипертензии – увеличивается уровень CD99+ и CD11c+ клеток. При преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, у беременных повышается уровень CD49b+ клеток, при тяжелой преэклампсии – снижается содержание CD62L+ клеток.

В популяции моноцитов при хронической артериальной гипертензии по сравнению с группой контроля выявлено снижение уровня CD11b+ и CD62L+ клеток, а при гипертензивных расстройствах, специфичных для беременности, – повышение содержания CD56+ клеток. Установлено, что при гипертензивных расстройствах у беременных, независимо от генеза, по сравнению с группой контроля повышена экспрессия CD31 и CD62L молекул нейтрофилами,

снижена экспрессия CD11c молекул моноцитами, только при преэклампсии – усилена экспрессия молекул CD49b нейтрофилами.

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что развитие гипертензивных расстройств у беременных различного генеза связано с усилением трансмиграционной активности нейтрофилов, проявляющейся повышением их адгезивных и протеолитических свойств.

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СИНТЕЗА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Исследование синтеза лейкоцитами матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов представляет особый интерес, так как именно эти ферменты обеспечивают протеолиз компонентов внеклеточного матрикса, облегчая миграцию клеток и их прохождение в экстрацеллюлярное пространство [310].

6.1. Синтез мРНК MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 в популяции нейтрофилов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Проведенные исследования показали, что синтез MMP-2 нейтрофилами у женщин исследуемых групп имел крайне низкие показатели (таблица 6.1.1) без достоверно значимых различий между группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 6.1.1

Содержание мРНК MMP-2 в популяции нейтрофилов у беременных с
гипертензивными расстройствами

Группы	Показатель, копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$ (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа, n=20	0,089 (0,008 – 1,919)
Существовавшая ранее гипертензия (ХАГ), n=12	0,002 (0,001 – 2,663)
Гипертензивные расстройства, обусловленные беременностью (ПЭ и ХАГ с ПЭ), n=32, в том числе:	0,033 (0,001 – 0,119)
Преэклампсия, n=20	0,017 (0,001 – 0,119)
ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=12	0,040 (0,001 – 2,663)

Синтез ММР-9 нейтрофилами венозной крови у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности в отличие от группы контроля был достоверно повыше: и при существовавшей ранее гипертензии ($p < 0,05$), и при гестационных гипертензивных расстройствах ($p < 0,05$) – преэклампсии ($p < 0,05$) и преэклампсии на фоне ХАГ ($p < 0,05$) (рисунок 6.1.1), однако в группах между собой достоверно не различался.

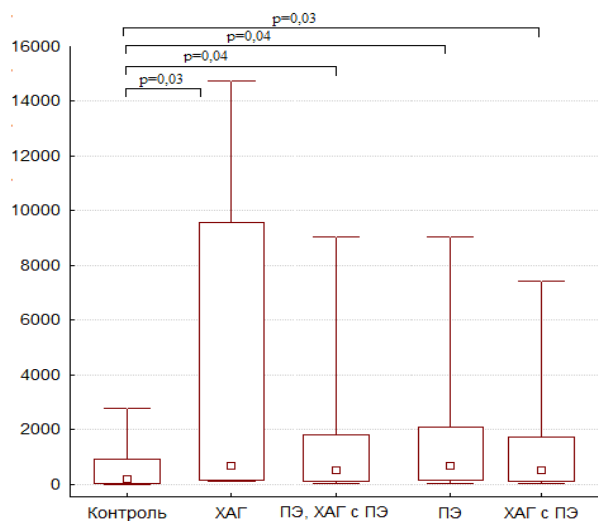


Рис. 6.1.1. Характер экспрессии мРНК ММР-9 в популяции нейтрофилов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, p – коэффициент достоверности разности результатов.
 □ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max

Достоверных изменений в экспрессии мРНК TIMP-1 и TIMP-2 в популяции нейтрофилов как у женщин с гипертензивными расстройствами обусловленными беременностью, так и у женщин с существовавшей ранее гипертензией в отличие от группы контроля и в группах между собой не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях) (рисунок 6.1.2, рисунок 6.1.3).

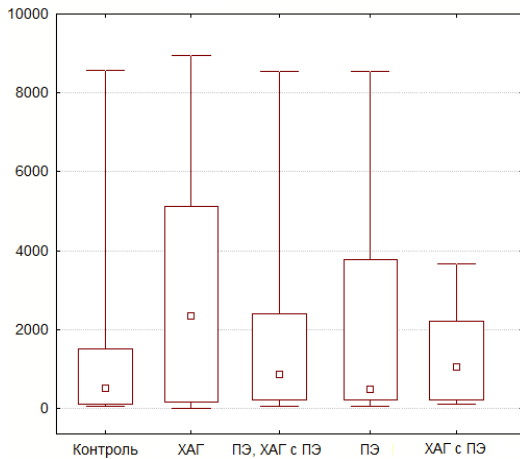


Рис. 6.1.2. Характер экспрессии мРНК TIMP-1 в популяции нейтрофилов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

□ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max

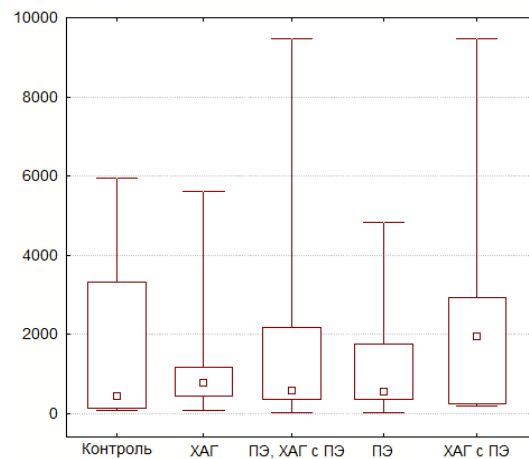


Рис. 6.1.3. Характер экспрессии мРНК TIMP-2 в популяции нейтрофилов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия. □ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max

6.2. Синтез мРНК MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 в популяции моноцитов у беременных женщин с гипертензивными расстройствами

Синтез мРНК MMP-2 популяцией моноцитов венозной крови у обследованных женщин (таблица 6.2.1), аналогично популяции нейтрофилов, практически отсутствовал. В контрольной группе синтез мРНК MMP-2 моноцитами не определялся, группах женщин с гипертензивными нарушениями имел крайне низкие значения, без статистически значимых различий между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 6.2.1

Содержание мРНК MMP-2 в популяции нейтрофилов у беременных с гипертензивными расстройствами

Группы	Показатель, копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$ (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Контрольная группа, n=10	–

Группы	Показатель, копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$ (Me (C ₂₅ -C ₇₅))
Существовавшая ранее гипертензия (ХАГ), n=14	0,001 (0,001 – 0,138)
Гипертензивные расстройства, обусловленные беременностью (ПЭ и ХАГ с ПЭ), n=32, в том числе:	0,001 (0,001 – 0,071)
Преэклампсия, n=22	0,001 (0,001 – 0,153)
ХАГ с присоединившейся ПЭ, n=10	0,035 (0,001 – 0,176)

Анализируя полученные данные по экспрессии мРНК MMP-9 в популяции моноцитов венозной крови у беременных исследуемых групп (рисунок 6.2.1) выявлено, что данный показатель не имел статистически значимых различий у беременных с гипертензивными расстройствами как по сравнению с группой контроля, так и в группах между собой ($p > 0,05$ во всех случаях).

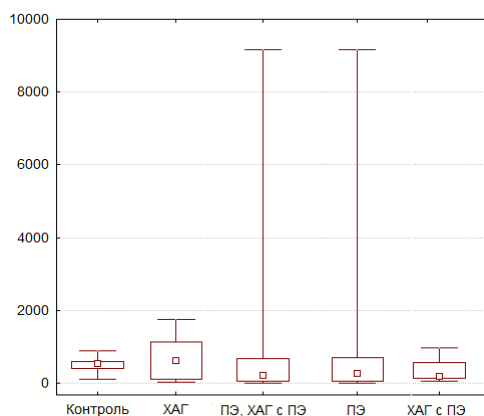


Рис. 6.2.1. Характер экспрессии мРНК MMP-9 в популяции моноцитов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

□ Median □ 25%-75% ▭ Min-Max

Уровень экспрессии мРНК TIMP-1 в популяции моноцитов (рисунок 6.2.2) имел достоверное повышение у всех женщин с гипертензивными расстройствами при беременности в отличие от группы контроля: и при

существовавшей ранее гипертензии ($p < 0,001$), и при гестационных гипертензивных расстройствах ($p < 0,02$) – преэклампсии ($p < 0,02$) и преэклампсии на фоне ХАГ ($p < 0,01$).

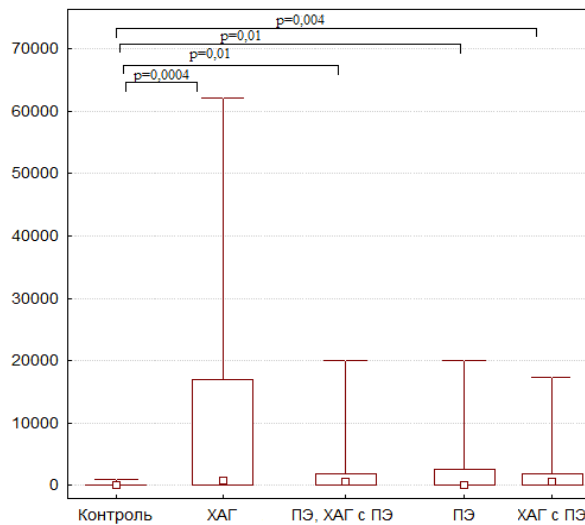


Рис. 6.2.2. Характер экспрессии мРНК TIMP-1 в популяции моноцитов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, p – коэффициент достоверности разности результатов.
 □ Median □ 25%-75% ▭ Min-Max

Однако статистически значимых изменений характера экспрессии мРНК TIMP-1 моноцитами в группах между собой беременные с гипертензивными расстройствами не имели ($p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе экспрессии мРНК TIMP-2 моноцитами венозной крови (рисунок 5.2.3) отмечено, что данный показатель имел достоверно более высокие значения у женщин с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля).

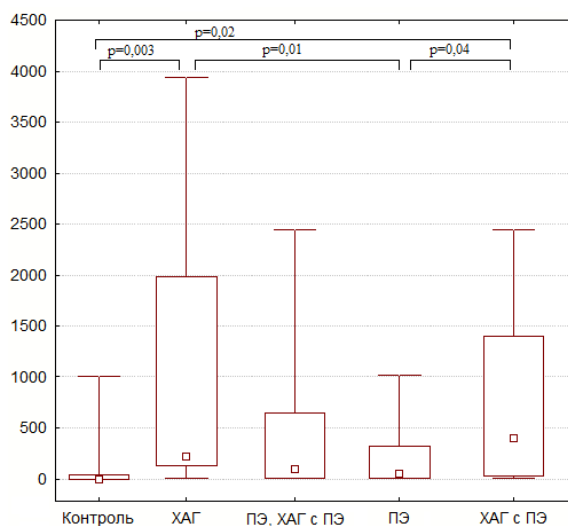


Рис. 6.2.3. Характер экспрессии мРНК TIMP-2 в популяции моноцитов венозной крови у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл $\times 10^4$). ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия, p – коэффициент достоверности разности результатов. □ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max

Беременные обобщенной группы с гестационными гипертензивными расстройствами по уровню экспрессии мРНК TIMP-2 моноцитами от женщин с неосложненной беременностью достоверно не отличались ($p > 0,05$). В частности и беременные с преэклампсией не отличались от группы контроля по уровню экспрессии TIMP-2 моноцитами ($p > 0,05$), но по сравнению с беременными с ХАГ и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией данный показатель у них был достоверно ниже ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно).

Таким образом, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза повышается протеолитическая активность нейтрофилов за счет усиления синтеза ими MMP-9, а так же подавляется протеолитическая активность моноцитов, что выражается в усилении синтеза ими TIMP-1 и TIMP-2 при хронической артериальной гипертензии.

ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БЕРЕМЕННЫХ

Повышение артериального давления является одним из клинических проявлений гипертензивных расстройств у беременных, представленных рядом нозологических форм. Поэтому на практике нередко возникают трудности определения геноза артериальной гипертензии, проведения дифференциальной диагностики и оценки тяжести данных осложнений беременности [61, 68]. Это определяет необходимость поиска показателей, которые могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев при определении нозологической формы гипертензивных расстройств у беременных.

Выявленные нами изменения маркеров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, и относительного содержания нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии, у беременных с гипертензивными нарушениями позволили предположить, что эти различия могут быть специфичны для конкретных нозологических форм и, следовательно, являться диагностически значимыми. Для выявления наиболее точных, чувствительных и специфичных показателей был проведен ROC-анализ, по результатам которого определены их пограничные значения.

Женщины с существовавшей ранее гипертензией и с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к ХАГ), имели достоверно различающиеся уровни относительного содержания CD11b⁺ моноцитов (глава 5, таблица 5.3.2) и тканевого активатора плазминогена (глава 4, таблица 4.2.2) в венозной крови. Поэтому именно эти показатели были выбраны для проведения ROC-анализа.

По результатам ROC-анализа содержания CD11b⁺ моноцитов венозной крови (рисунок 7.1) площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,832, чувствительность данного показателя – 74,2%, а специфичность – 85,7%.

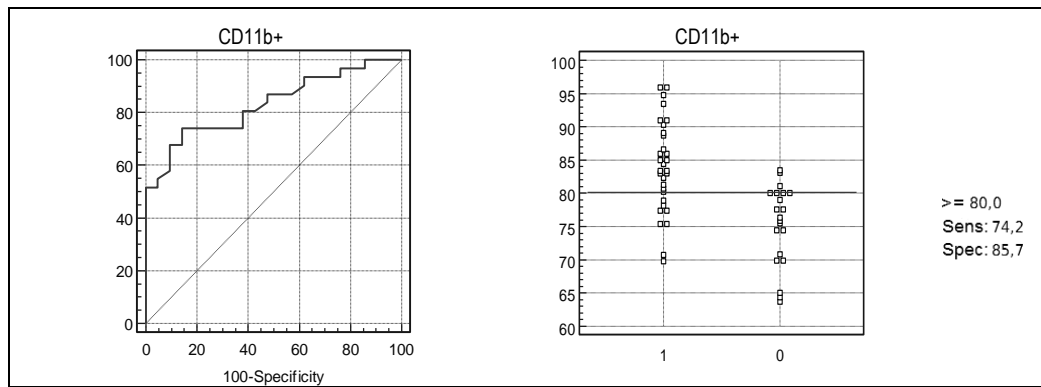


Рис. 7.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD11b+ моноцитов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (1).

Пограничное значение показателя относительного содержания CD11b+ моноцитов составило 80%. Значение данного показателя менее 80% соответствовало диагностическому критерию хронической артериальной гипертензии. Значение относительного содержания CD11b+ моноцитов венозной крови равном 80% и более – диагностическому критерию гипертензивных расстройств, специфичных для беременности (преэклампсия или ХАГ с присоединившейся преэклампсией).

При ROC-анализе содержания тканевого активатора плазминогена в венозной крови выявлено, что данный показатель так же является диагностически значимым (рисунок 7.2).

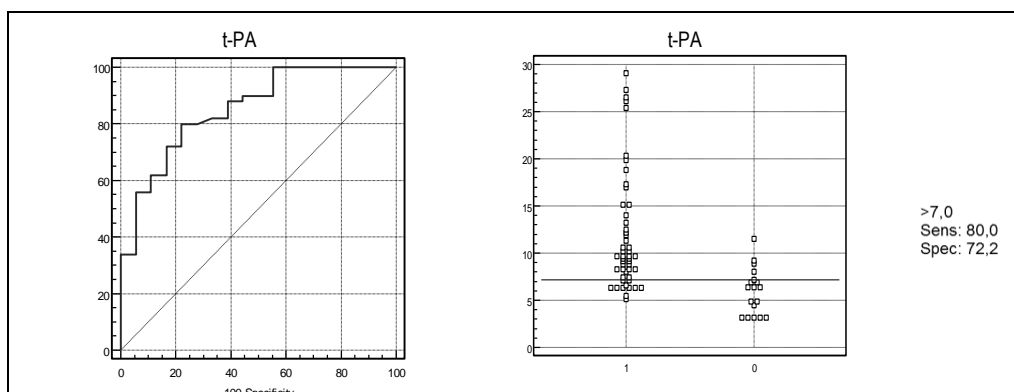


Рис. 7.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности содержания тканевого активатора плазминогена (t-PA) в венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и гипертензивными расстройствами, обусловленными беременностью (1).

Площадь AUC составила 0,853, чувствительность – 80,0%, специфичность – 72,2%. Пограничное значение содержания t-PA определено на

уровне 7,0 нг/мл. При значении данного показателя 7,0 нг/мл и менее у беременной диагностируется хроническая артериальная гипертензия. Если содержание t-РА составляет более 7,0 нг/мл – диагностируется преэклампсия или преэклампсия, присоединившаяся к ХАГ.

Таким образом, определение содержания CD11b+ моноцитов и t-РА позволяет диагностировать либо ХАГ, либо гипертензивные расстройства, специфичные для беременности, но не позволяет провести дифференциальную диагностику преэклампсии и преэклампсии на фоне ХАГ. Это определило необходимость поиска дополнительных показателей, с помощью которых было бы возможно проведение дифференциальной диагностики данных двух нозологических форм. Этими показателями явились относительное содержание CD99+ и CD49b+ нейтрофилов (глава 5, таблица 5.2.2).

При построении ROC-кривой для показателя CD99+ нейтрофилов вычислена площадь AUC, которая составила 0,926, определена чувствительность – 82,6% и специфичность – 90,6% (рисунок 7.3).

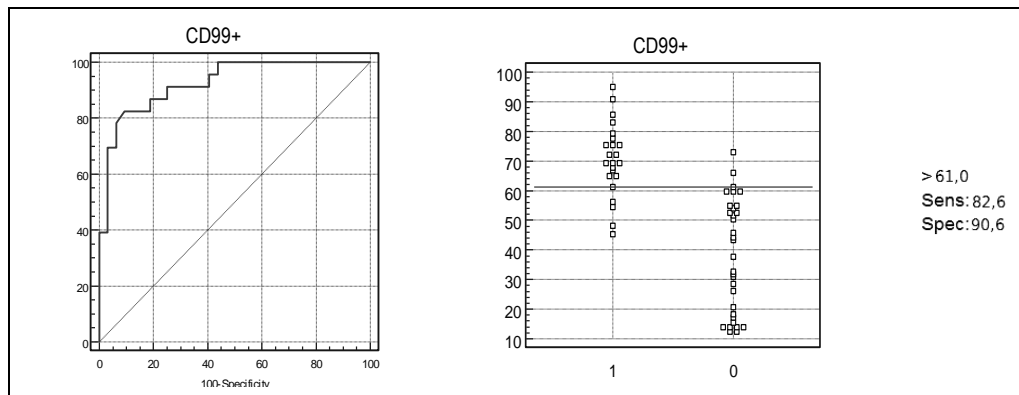


Рис. 7.3. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD99+ нейтрофилов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1) и преэклампсией (0).

Пограничное значение показателя относительного содержания CD99+ нейтрофилов в венозной крови определено на уровне 61%. Таким образом, значение содержания CD99+ нейтрофилов 61% и менее соответствовало диагностическому критерию преэклампсии, а значение показателя более 61% – преэклампсии, присоединившейся к ХАГ.

При ROC-анализе относительного содержания CD49b+ нейтрофилов, определено, что данный показатель оказался менее точным и специфичным для дифференциальной диагностики преэклампсии и хронической гипертензии с присоединившейся преэклампсией (рисунок 7.4)

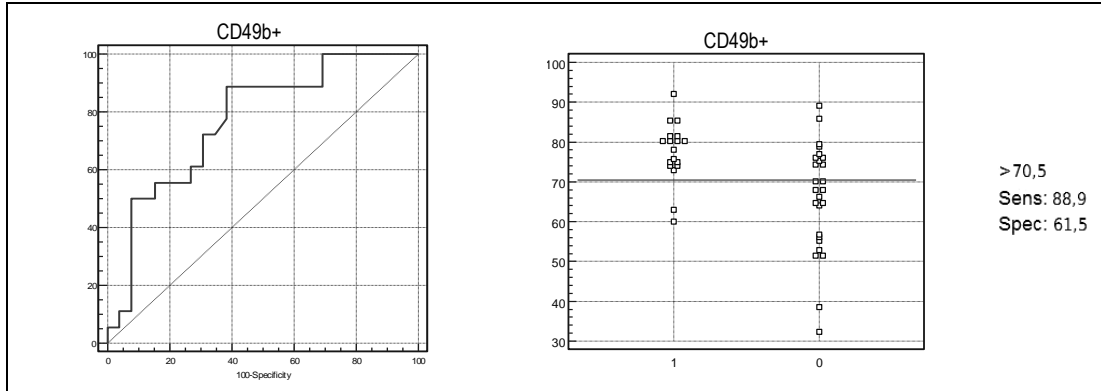


Рис. 7.4. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD49b+ нейтрофилов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1) и преэклампсией (0).

Площадь AUC по результатам анализа составила 0,770. Пограничное значение относительного содержания CD49b+ нейтрофилов определено на уровне 70,5%. Диагностическому критерию хронической гипертензии с присоединившейся преэклампсией соответствовал уровень CD49b+ нейтрофилов более 70,5%, а диагностическому критерию преэклампсии без ХАГ – 70,5% и менее. Специфичность показателя содержания CD49b+ нейтрофилов при этом составила 61,5%, чувствительность 88,9%.

В клинической практике еще одним важным моментом является установление факта развития преэклампсии у беременных с хронической гипертензией, что в ряде случаев бывает затруднительно. Поэтому было выделено еще несколько показателей для проведения ROC-анализа и определения их диагностической значимости. Это относительное содержание CD49b+ нейтрофилов и CD11b+ моноцитов, а так же уровень t-PA, поскольку именно по этим показателям имелись достоверные различия у беременных с хронической гипертензией и хронической гипертензией с присоединившейся преэклампсией (глава 5, таблица 5.2.2 и 5.3.2, глава 4, таблица 4.2.2).

При проведении ROC-анализа показателя CD11b+ моноцитов венозной крови (рисунок 7.5) определено его пороговое значение, позволяющее диагностировать преэклампсию у беременных с хронической гипертензией, которое составило 80,5% и более.

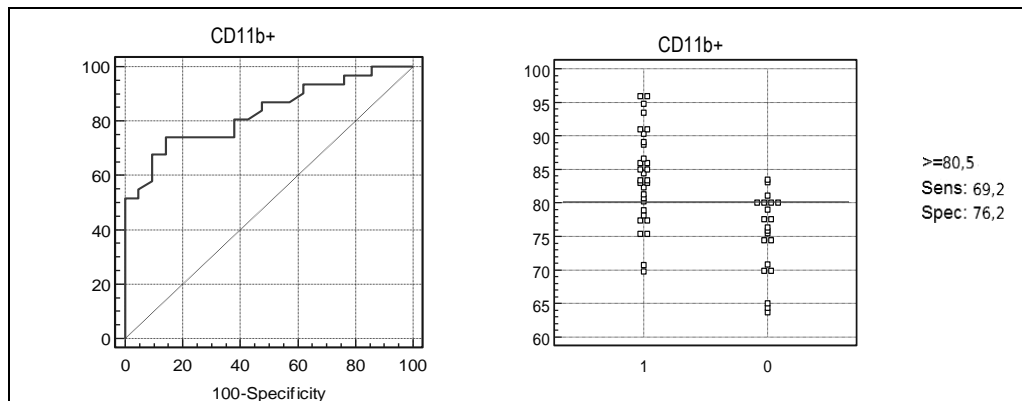


Рис. 7.5. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD11b+ моноцитов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,801, однако чувствительность и специфичность имели низкие значения – 69,2% и 76,2% соответственно.

При ROC-анализе содержания CD49b+ нейтрофилов венозной крови выявлено, что этот показатель так же является диагностически значимым (рисунок 7.6).

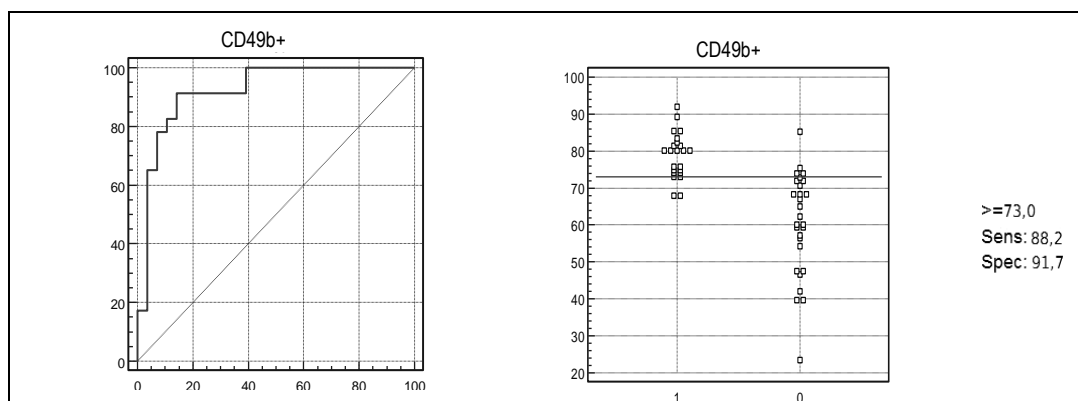


Рис. 7.6. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD49b+ нейтрофилов венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1).

Пороговое значение данного показателя определено на уровне 73%. Поэтому диагностическому критерию развития преэклампсии у беременных с ХАГ соответствовало содержание CD49b+ нейтрофилов 73% и более, а значение показателя менее 73% – хронической артериальной гипертензии без преэклампсии. Чувствительность показателя составила 88,2%, специфичность – 91,7%, AUC – 0,902.

На основании выявленного критерия относительного содержания CD49b+ клеток в популяции нейтрофилов был разработан «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией» (патент 2561060 Российская Федерация, МПК G01N 33/53).

Определен еще один диагностически значимый показатель в дифференциальной диагностике ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией – это тканевой активатор плазминогена (рисунок 7.7).

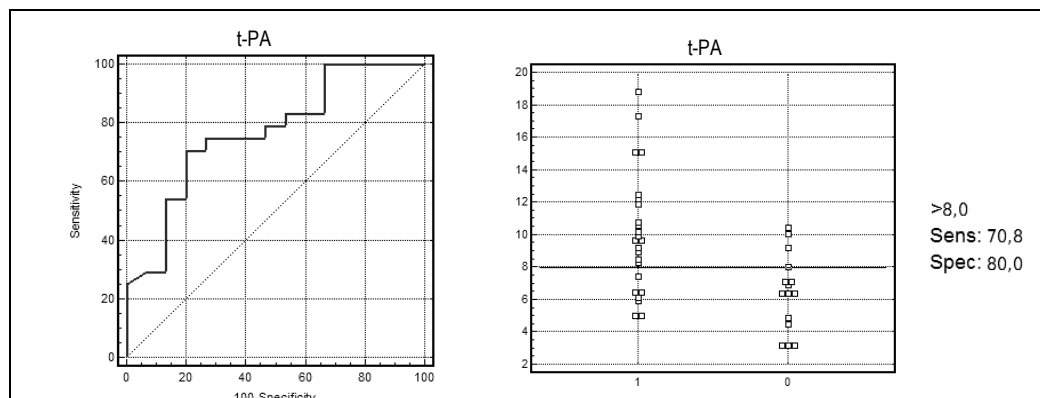


Рис. 7.7. ROC-кривая чувствительности и специфичности содержания тканевого активатора плазминогена (t-PA, нг/мл) в венозной крови у женщин с хронической артериальной гипертензией (0) и хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией (1).

По результатам ROC-анализа выявлено, что его чувствительность составила 70,8%, специфичность – 80,0%, площадь AUC – 0,803. Значение показателя t-PA, позволяющее диагностировать преэклампсию у женщин с ХАГ определено на уровне 8,0 нг/мл и более.

Среди исследуемых показателей были выделены и те, которые зависели от степени тяжести преэклампсии. Отмечено, что отличие женщин с тяжелой

преэклампсией, в том числе и на фоне хронической гипертензии, от беременных с преэклампсией средней тяжести определялось достоверно более низким уровнем относительного содержания CD62L+ нейтрофилов (глава 5, таблица 5.1.2) и более высоким уровнем десквамированных эндотелиоцитов (глава 4, таблица 4.1.2). Поэтому данные показатели были рассмотрены как потенциальные маркеры тяжелой преэклампсии. При ROC-анализе содержания CD62L+ нейтрофилов (рисунок 7.8) определена площадь AUC, которая составила 0,852, а так же чувствительность данного показателя – 81,5% и специфичность – 88,9%.

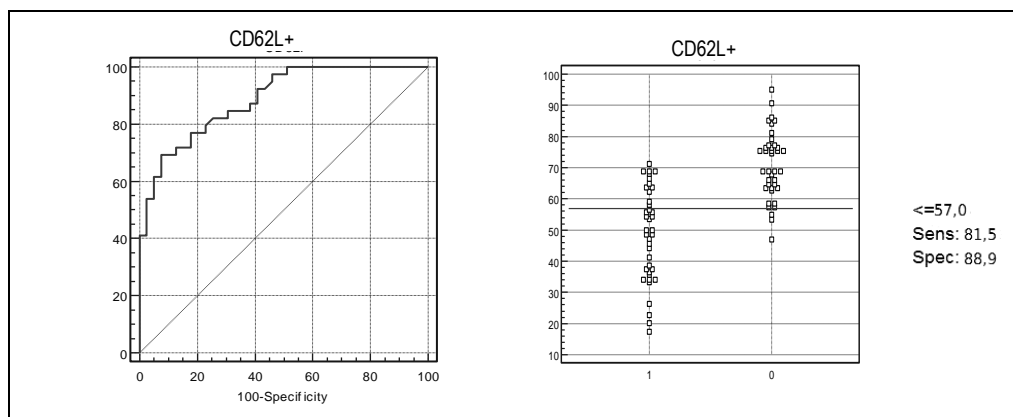


Рис. 7.8. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя относительного содержания CD62L+ нейтрофилов венозной крови у женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой (1).

Пограничное значение показателя относительного содержания CD62L+ нейтрофилов в венозной крови составило 57%. Результаты ROC-анализа подтвердили, что данный показатель имеет диагностическую значимость при определении степени тяжести преэклампсии. Так значение показателя более 57% соответствует диагностическому критерию умеренной преэклампсии. Относительное содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови у беременных равно 57% и менее позволяет диагностировать тяжелую преэклампсию, в том числе и у беременных с хронической артериальной гипертензией.

На основании выявленного пограничного значения относительного содержания CD62L+ нейтрофилов был разработан «Способ диагностики тяжелой преэклампсии» (приоритетная справка №2014125409 от 24.06.2014г).

Так же дифференциально-диагностическим критерием степени тяжести преэклампсии является показатель содержания десквамированных эндотелиоцитов. При ROC-анализе определено, что данный показатель имел меньшую чувствительность – 77,3% и специфичность – 72,2% (рисунок 7.9).

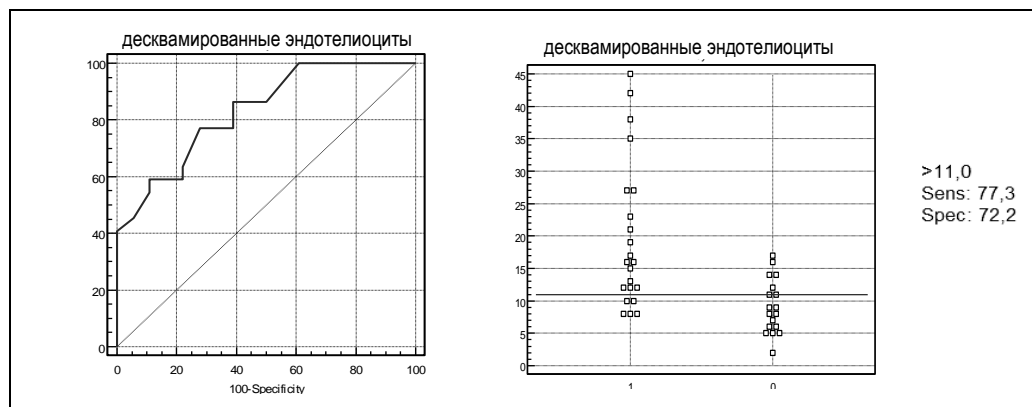


Рис. 7.9. ROC-кривая чувствительности и специфичности уровня десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови у женщин с преэклампсией средней тяжести (0) и тяжелой (1).

Площадь AUC составила 0,830, а пограничный критерий, позволяющий диагностировать тяжелую преэклампсию, составил 11 кл/мкл и более.

Таким образом, было определено, что ряд исследуемых показателей относительного содержания нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих различные молекулы адгезии, а так же маркеров эндотелиальной дисфункции могут являться дополнительными дифференциально-диагностическими критериями различных нозологических форм гипертензивных нарушений у беременных женщин.

Определение содержания CD11b+ моноцитов и уровня t-PA в венозной крови позволяет провести дифференциальную диагностику между хронической артериальной гипертензией и гипертензивными расстройствами, специфичными

для беременности – преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ (таблица 7.1).

Таблица 7.1

Дифференциально-диагностические критерии существовавшей ранее гипертензии и гипертензивных расстройств, специфичных для беременности

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	Существовавшая ранее гипертензия (ХАГ)	Преэклампсия, в том числе присоединившаяся к ХАГ			
CD11b+ моноциты	< 80%	≥ 80%	74,2%	85,7%	0,832
t-PA	≤ 7 нг/мл	> 7 нг/мл	80,0%	72,2%	0,853

При проведении дифференциальной диагностики преэклампсии и хронической гипертензии с присоединившейся преэклампсией в качестве дополнительных критериев может быть использовано определение содержания CD49b+ и CD99+ нейтрофилов в венозной крови (таблица 7.2).

Таблица 7.2

Дифференциально-диагностические критерии преэклампсии и преэклампсии, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	Преэклампсия	ХАГ с присоединившейся преэклампсией			
CD49b+ нейтрофилы	≤ 70,5%	> 70,5%	88,9%	61,5%	0,770
CD99+ нейтрофилы	≤ 61%	> 61%	82,6%	90,6%	0,926

В качестве маркеров развития преэклампсии у беременных с существовавшей ранее гипертензией могут быть использованы показатели содержания CD49b+ нейтрофилов, CD11b+ моноцитов и уровень t-PA в венозной крови (таблица 7.3).

Таблица 7.3

Дифференциально-диагностические критерии хронической артериальной гипертензии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	Существовавшая ранее гипертензия (ХАГ)	ХАГ с присоединившейся преэклампсией			
CD49b+ нейтрофилы	< 73%	≥ 73%	88,2%	91,7%	0,902
CD11b+ моноциты	< 80,5%	≥ 80,5%	69,2%	76,2%	0,801
t-PA	< 8 нг/мл	≥ 8 нг/мл	70,8%	80,0%	0,803

Из всех исследуемых показателей, способных являться дополнительными критериями степени тяжести преэклампсии, оказались десквамированные эндотелиоциты и CD62L+ нейтрофилы в венозной крови (таблица 7.4).

Таблица 7.4

Дифференциально-диагностические критерии преэклампсии средней тяжести и тяжелой

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	Преэклампсия средней тяжести	Преэклампсия тяжелая			
CD62L+ нейтрофилы	> 57%	≤ 57%	81,5%	88,9%	0,852
Десквамированные эндотелиоциты	≤ 11 кл/мкл	> 11 кл/мкл	77,3%	72,2%	0,830

На основании проведенного исследования, с учетом наиболее точных, чувствительных и специфичных показателей, разработан дифференциально-диагностический алгоритм определения генеза и степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных женщин (рисунок 7.9).

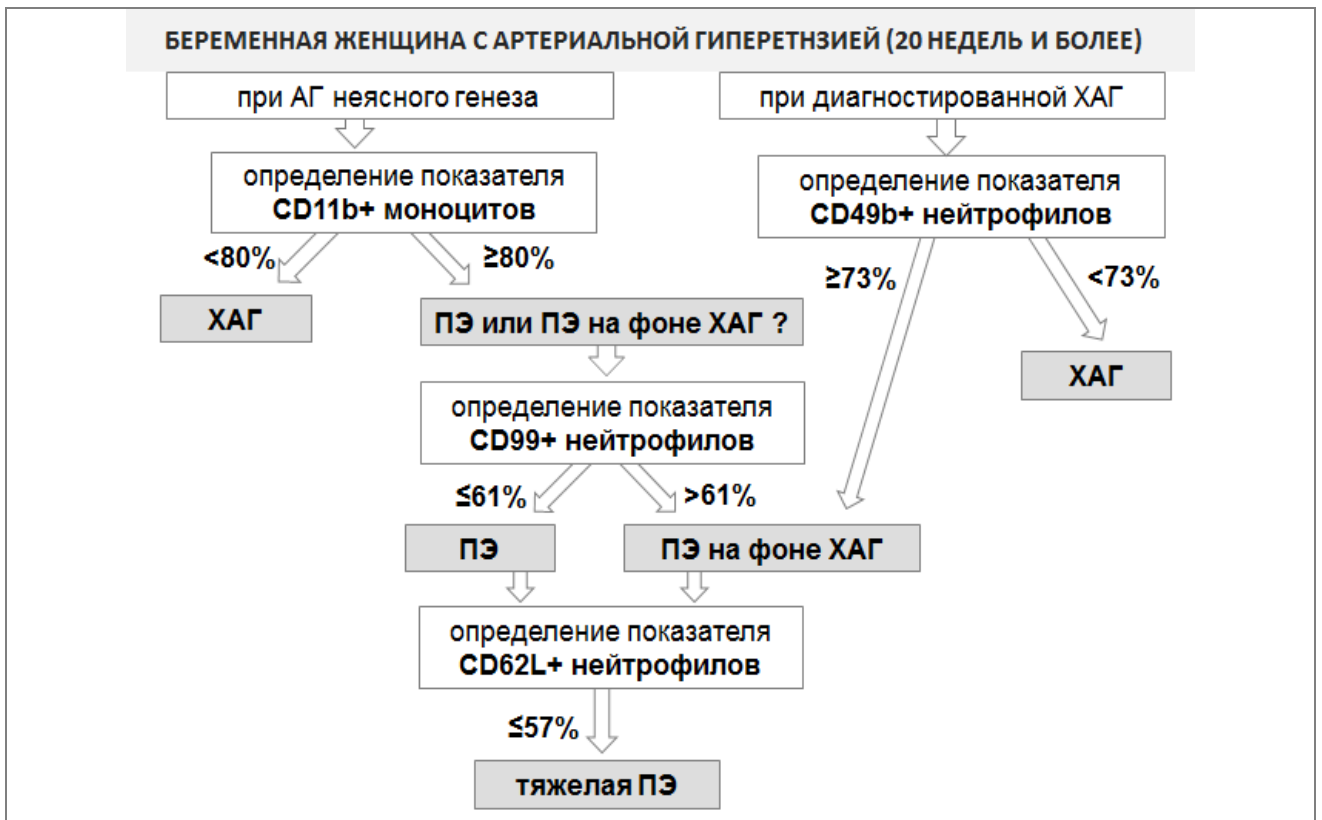


Рис. 7.9. Алгоритм дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных женщин. АГ – артериальная гипертензия, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ПЭ – преэклампсия.

Уточнение нозологической формы артериальной гипертензии у женщин после 20 недель беременности возможно путем определения ряда показателей.

Если точно не определено, является ли имеющаяся гипертензия у беременной проявлением хронической или это состояние является ассоциированным с беременностью, то предлагается исследовать относительное содержание CD11b+ моноцитов в венозной крови. Значение данного показателя менее 80% позволяет диагностировать существовавшую ранее гипертензию, при значении показателя 80% и более у женщины диагностируется гипертензивное расстройство, специфичное для беременности, – либо преэклампсия, либо хроническая артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией. Поэтому пациенткам для дифференциальной диагностики двух данных нозологических форм необходимо определить в венозной крови относительное содержание CD99+ нейтрофилов. Значение показателя содержания CD99+ нейтрофилов 61% и

менее является диагностическим критерием преэклампсии, а значение показателя более 61% – преэклампсии на фоне существовавшей ранее гипертензии.

В том случае, если у женщины ранее был установлен диагноз хронической артериальной гипертензии, то при значении показателя CD49b+ нейтрофилов 73% и более диагностируют присоединение преэклампсии. Таким образом, использование показателей содержания CD11b+ моноцитов, CD99+ и CD49b+ нейтрофилов в венозной крови при проведении дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных позволяет определить генез имеющейся гипертензии.

Для оценки степени тяжести преэклампсии в качестве дополнительного критерия возможно применение определения относительного содержания CD62L+ нейтрофилов в венозной крови. При значении этого показателя 57% и менее, вне зависимости от наличия у беременной хронической артериальной гипертензии, диагностируется тяжелая преэклампсия, значение показателя более 57% соответствует диагностическому критерию преэклампсии средней степени.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-социальная значимость проблемы гипертензивных расстройств у беременных обуславливает ее актуальность на протяжении многих десятилетий. Заболеваемость и смертность беременных, обусловленная данной патологией, стабильно занимает одно из ведущих мест [4, 34, 60, 61, 309]. Однако это не только значимая проблема структуры патологии беременности, но и проблема здоровья детей, рожденных от матерей с гипертензивными расстройствами, и имеющих, как правило, высокую перинатальную заболеваемость и неонатальную смертность [42, 86, 170]. Несмотря на то, что последние годы в литературе широко обсуждаются факторы и механизмы, способствующие развитию гипертензивных расстройств у беременных, единая картина патогенеза данных осложнений на сегодняшний день отсутствует [72, 76].

В нашей работе с целью выявления новых иммунологических механизмов развития гипертензивных нарушений было проведено обследование 338 женщин в сроке беременности 20-37 недель, в том числе 258 пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза и 80 женщин с неосложненным течением беременности. В зависимости от генеза гипертензивных расстройств у обследованных были выделены следующие группы: 1 – 94 беременных с существовавшей ранее артериальной гипертензией; 2 – 65 женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией, из них 39 женщин с преэклампсией средней тяжести и 26 с тяжелой; 3 – 99 женщин с преэклампсией, из них 45 женщин с преэклампсией средней тяжести и 54 с тяжелой.

Возрастной интервал обследованных беременных колебался от 17 до 43 лет. Средний возраст у женщин всех групп с гипертензивными расстройствами по сравнению с контрольной группой был достоверно выше, а у беременных с ХАГ и ХАГ с присоединившейся преэклампсией был выше среднего возраста женщин с преэклампсией. Беременные возрастной категории старше 35 лет

чаще встречались в группах с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля и преобладали в группе женщин с ХАГ. Следует отметить, что возраст женщины старше 35 лет повышал риск развития преэклампсии в 1,76 раза (95% ДИ 1,41-2,17). Женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности (с преэклампсией и с ХАГ с присоединившейся преэклампсией), достоверно реже имели высшее образование, чем беременные группы контроля.

По данным литературы многие соматические заболевания имеют тенденцию к прогрессированию во время беременности и, как правило, ухудшают ее течение [34, 42, 81, 177]. Анализ перенесенных заболеваний обследованных показал, что все женщины с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля достоверно чаще имели черепно-мозговые травмы в анамнезе, что повышало риск преэклампсии в 1,66 раза (95% ДИ 1,27-2,18). Возможно, это обусловлено нарушениями процессов нейрогуморальной и вегетативной регуляции при черепно-мозговых травмах и развитием гипертензивных расстройств в последующем.

Высокая распространенность заболеваний мочевыводящих путей у женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ так же позволила выделить их в факторы риска данного осложнения беременности (ОР 1,80, 95% ДИ 1,43-2,27 и ОР 1,75, 95% ДИ 1,21-2,52 соответственно). Мочекаменная болезнь достоверно чаще выявлялась у беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля, в особенности в группах женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности. Наличие мочекаменной болезни в 1,72 повышало риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,38-2,15) и в 1,68 раза у женщин с ХАГ (95% ДИ 1,15-2,47). Хронический пиелонефрит чаще встречался у женщин 2-ой (ОР 1,86, 95% ДИ 1,32-2,64) и 3-ей (ОР 1,64, 95% ДИ 1,30-2,07) групп в отличие от женщин 1-ой и контрольной групп. Хронический цистит в анамнезе чаще имели все беременные с гипертензивными расстройствами, и наличие данной патологии в 1,57 раза повышало риск развития преэклампсии (95% ДИ 1,21-2,05). Кроме

того, обострение хронического пиелонефрита при беременности в отличие от группы контроля чаще отмечалось у женщин 2-ой группы и 3-ей групп (ОР 1,84, 95% ДИ 1,61-2,11), а гестационный пиелонефрит достоверно чаще встречался у женщин с преэклампсией (ОР 1,66, 95% ДИ 1,27-2,18).

Полученные результаты согласуются с литературными данными о роли патологии мочевыводящих путей в развитии преэклампсии [4, 9 20, 31, 34]. Объяснить взаимосвязь преэклампсии с воспалительными процессами мочевыводящих путей можно прямым повреждающим воздействием инфекционных агентов на стенки артерий с развитием дисфункции эндотелия и системной воспалительной реакцией, которые в свою очередь затрагивают и маточно-плацентарный кровоток, приводя к дезадаптации иммунологических процессов и оксидантному стрессу плацентарного генеза [173].

У всех беременных с гипертензивными расстройствами нами отмечена высокая частота встречаемости ожирения: у 68,1% беременных 1-ой группы, у 50,8% 2-ой группы, у 16,2% женщин 3-ей группы (ОР 1,62, 95% ДИ 1,27-2,08) в отличие от женщин с неосложненной беременностью, у которых данная патология встречалась в 3,8% случаев. Известно, что женщины, которые страдают ожирением, имеют больше шансов на развитие преэклампсии при беременности [62, 80, 81, 145, 184]. Это подтверждает и наше исследование. В основе данной взаимосвязи лежит механизм иммунной активации при ожирении, поскольку синтезируемые жировой тканью медиаторы воспаления (адипокины, провоспалительные цитокины) и компоненты системы комплемента (С3, фактор В, фактор D или adipsin) способствуют формированию системного воспалительного ответа, что усугубляется наступлением беременности [120, 262].

При проведении ретроспективной оценки гинекологического анамнеза обследуемых женщин установлено, что все женщины, имеющие гипертензивные расстройства при беременности, от группы контроля отличались более высокой частотой встречаемости гинекологических заболеваний и их наличие ассоциировалось с риском развития преэклампсии

(ОР 1,69, 95% ДИ 1,18-2,43). При этом среди гинекологических заболеваний у женщин преэклампсией, том числе на фоне ХАГ, достоверно чаще встречался эндометрит в анамнезе, чем в группе контроля. Наличие эндомиометрита являлось фактором риска развития преэклампсии – ОР 1,56, 95% ДИ 1,17-2,09, в том числе и у женщин с ХАГ – ОР 1,64, 95% ДИ 1,10-2,45. Достоверно чаще у всех женщин с гипертензивными нарушениями в отличие от женщин с неосложненной беременностью встречалась миома матки и бесплодие в анамнезе. Наличие бесплодия в анамнезе ассоциировалось с повышенным риском развития преэклампсии в 1,65 раз (95% ДИ 1,29-2,11). Медицинские аборт в анамнезе достоверно чаще имели беременные 2-ой группы в отличие от группы контроля. Полученные нами данные согласуются с данными литературы о том, что группу повышенного риска по развитию преэклампсии составляют женщины с наличием в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза и медицинских абортов [9, 36, 135]. Поскольку на фоне хронического воспалительного процесса гениталий происходят локальные изменения системы иммунного ответа, это может приводить к нарушению процесса инвазии и развития хориона и являться одной из основных причин развития преэклампсии [28, 63].

Большинство пациенток, принимавших участие в исследовании, встали на учет в женскую консультацию по поводу беременности в сроке до 12 недель. Однако 25,5% беременных с ХАГ, 26,2% с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и 29,3% женщин с преэклампсией (ОР 1,54, 95% ДИ 1,21-1,96) вставали на диспансерный учет после 12 недель. Вероятно, это стало причиной отсутствия своевременного выявления факторов риска преэклампсии и проведения профилактических мероприятий.

На момент постановки на диспансерный учет более высокое исходное среднее артериальное давление имели все беременные с гипертензивными расстройствами по сравнению с группой контроля, в особенности женщины 1-ой и 2-ой групп. Отмечено, что среднее АД при постановке на учет выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. являются предрасполагающими

факторами развития преэклампсии (ОР 1,94, 95% ДИ 1,67-2,25; ОР 1,88, 95% ДИ 1,63-2,16 соответственно), в том числе у женщин с ХАГ (ОР 1,55, 95% ДИ 1,01-2,38; ОР 1,52, 95% ДИ 1,03-2,24 соответственно). При анализе зависимости развития преэклампсии у женщин с ХАГ от приема антигипертензивных препаратов выявлено, что повышенный риск присоединения преэклампсии имеют женщины, не получавшие антигипертензивной терапии на предгравидарном этапе (ОР 1,91, 95% ДИ 1,20-3,03), и при беременности (ОР 2,05, 95% ДИ 1,44-2,93), либо получавшие ее с III триместра беременности (ОР 1,72, 95% ДИ 1,10-2,69), что согласуется с данными литературы [240].

В структуре осложнений беременности угроза прерывания в I триместре встречалась достоверно чаще у женщин с преэклампсией, угроза прерывания во II триместре – у женщин с ХАГ и с преэклампсией. При этом риск развития преэклампсии при наличии угрозы прерывания в I и II триместрах повышался в 1,36 (95% ДИ 1,10-1,75) и 1,49 раза (95% ДИ 1,17-1,91) соответственно. Поскольку проявления угрозы прерывания беременности могут являться результатом нарушенной инвазии хориона, то это доказывает патогенетическую взаимосвязь преэклампсии с данным осложнением беременности, что было подтверждено многими авторами [13, 63, 257].

Заболеваемость ОРЗ при беременности была достоверно больше у женщин с преэклампсией в отличие от женщин с неосложненной беременностью и являлась фактором, повышающим риск развития преэклампсии в 1,35 раза (95% ДИ 1,04-1,73), что согласуется данными проведенных ранее исследований [135].

Бесспорным является факт неблагоприятного влияния гипертензивных расстройств у матери на внутриутробное состояние плода и течение неонатального периода. Согласно полученным нами данным развитием плацентарной недостаточности осложнялась беременность у 42,6% женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией (ОР 1,79, 95% ДИ 1,40-2,29), у 86,2% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 4,08, 95% ДИ 2,18-7,65), у 86,9% женщин с преэклампсией (ОР 5,60, 95% ДИ 3,38-9,25).

Задержка роста плода имела место у 53,5% беременных с преэклампсией (ОР 2,67, 95% ДИ 2,11-3,37), у 53,8% беременных с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,27, 95% ДИ 1,58-3,25) и 20,2% женщин с ХАГ (ОР 1,95, 95% ДИ 1,61-2,36).

Перенесенные ВУИ, подтвержденные данными ИФА и/или ПЦР и УЗ-признаками, имели 25,5% беременных с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и 24,2% беременных с преэклампсией (ОР 1,47, 95% ДИ 1,14-1,90), что было достоверно чаще, чем в группе контроля (10,0% женщин). Выявление маркеров активного инфекционного процесса при преэклампсии отмечалось многими исследователями [9, 36, 37, 135] и эти данные свидетельствуют о том, что иммунный ответ у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности мог определяться реакциями с вирусными и бактериальными антигенами.

Анализ исходов беременности у обследованных женщин показал, что преждевременными родами закончилась беременность у большинства женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности: у 81,5% женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 7,67, 95% ДИ 4,52-12,99), у 85,9% женщин с преэклампсией (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89), что оказалось достоверно больше, чем в группе женщин с ХАГ (21,3%) и в контрольной группе, где все роды были своевременными. Наиболее ранний гестационный срок на момент родоразрешения имели женщины 2-ой и 3-ей групп как по сравнению с женщинами контрольной группы, так и по сравнению с 1-ой группой. При этом индуцированными были 84,6% родов у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 7,10, 95% ДИ 4,03-12,50) и 88,9% родов у женщин с преэклампсией (ОР 8,27, 95% ДИ 4,75-14,40), что достоверно чаще, чем в группе женщин с существовавшей ранее гипертензией (11,7% родов) и в группе женщин с неосложненной беременностью, где индуцированные роды не встречались. Полученные данные о том, что наличие гипертензивных расстройств во время беременности являются фактором риска преждевременных родов согласуются с данными литературы [42, 86, 253].

Достоверно чаще женщины основной группы родоразрешались путем операции кесарева сечения и в большинстве случаев это были женщины с преэклампсией (ОР 2,89, 95% ДИ 1,86-4,48) и с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,17, 95% ДИ 1,22-3,87) в отличие от беременных с ХАГ и контрольной группы. Основными показаниями к оперативному родоразрешению в контрольной группе являлись: рубец на матке с ОАГА, анатомически или клинически узкий таз, сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Аналогичные показания к кесареву сечению преобладали и у женщин с ХАГ. Однако в данной группе среди показаний к оперативному родоразрешению отмечалось и ухудшение внутриутробного состояния плода по сравнению с группой контроля. Только у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, в структуре показаний к кесареву сечению встречались неэффективность лечения и утяжеление преэклампсии. Ухудшение внутриутробного состояния плода, как показание к оперативному родоразрешению, в данных группах было чаще по сравнению с контрольной и 1-ой группами. ПОНРП, как показание к операции кесарева сечения, достоверно чаще встречалось у женщин с преэклампсией по сравнению с контрольной группой. Из осложнений родов у женщин с существовавшей ранее гипертензией в отличие от женщин 2-ой и 3-ей групп достоверно чаще встречалось несвоевременное излитие околоплодных вод ($p < 0,001$ в обоих случаях). Полученные данные совпадают с мнением других авторов [33, 86, 259].

В группе беременных с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, большинство новорожденных были недоношенными: 81,5% в группе ХАГ с присоединившейся преэклампсией (ОР 5,64, 95% ДИ 3,19-9,96) и 85,9% в группе женщин с преэклампсией (ОР 6,71, 95% ДИ 4,14-10,89), что было достоверно чаще чем в группе контроля и в группе ХАГ. Мертворождение встречалось только у женщин с ХАГ с присоединившейся преэклампсией и с преэклампсией – 4,6 и 6,1% случаев соответственно (ОР 2,52, 95% ДИ 2,07-3,05; ОР 1,86, 95% ДИ 1,62-2,14). Средние массо-ростовые

показатели детей при рождении у женщин с гипертензивными расстройствами были достоверно ниже, чем в контрольной группе, а средняя масса и рост новорожденных у женщин 2-ой и 3-ей групп ниже, чем и в 1-ой группе.

Количество детей с перинатальной патологией было больше у всех женщин основной группы и преобладало у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с 1-ой группой. Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза диагностировались у 67,7% женщин с преэклампсией (ОР 4,22, 95% ДИ 2,81-6,34) и у 79,6% женщин с преэклампсией на фоне ХАГ (ОР 2,86, 95% ДИ 1,87-4,39), что было достоверно чаще, чем группе контроля и у женщин с ХАГ. Аналогичная закономерность прослеживалась в отношении распределения частоты геморрагических поражений ЦНС новорожденных: их достоверно чаще имели дети от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности, в особенности во 2-ой (ОР 3,1, 95% ДИ 2,15-4,47) и 3-ей группах (ОР 2,78, 95% ДИ 2,20-3,51). Врожденная пневмония и респираторный дистресс-синдром достоверно чаще встречалась у новорожденных от женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с 1-ой группой.

Полученные нами данные согласуются с литературными источниками о том, что группу повышенного риска по перинатальной патологии составляют беременные с гипертензивными расстройствами, в особенности с преэклампсией [5, 86, 170, 253].

Таким образом, риск развития преэклампсии повышен у женщин с исходным средним АД выше 95 мм рт. ст. (в 1,94 раза); с гипертензивными расстройствами в предыдущих беременностях (в 1,92 раза); с исходным диастолическим АД выше 80 мм рт. ст. (в 1,88 раза); с обострением хронического пиелонефрита при беременности (в 1,84 раза); у женщин старше 35 лет (в 1,76 раза); при наличии мочекаменной болезни (в 1,72); с перенесенным гестационным пиелонефритом (в 1,66 раза); с ЗЧМТ в анамнезе (в 1,66 раза); с бесплодием в анамнезе (в 1,65 раза); с хроническим

пиелонефритом (в 1,64 раза); с ожирением (в 1,62 раза); с хроническим циститом (в 1,57 раза); хроническим эндомиометритом (в 1,56 раза); при постановке на диспансерный учет по беременности после 12 недель (в 1,54 раза); с угрозой прерывания I и II триместра (в 1,36 и 1,49 раза); перенесших ВУИ при беременности (в 1,47 раза); у перенесших ОРЗ при беременности (в 1,35 раза).

Присоединение преэклампсии у женщин с существовавшей ранее гипертензией имеет специфичные факторы риска: позднее начало и отсутствие гипотензивной терапии при беременности (в 1,72 и 2,05 раза), отсутствие гипотензивной терапии на предгравидарном этапе (в 1,91 раза), а так же наличие АГ 3 степени (в 1,89 раза). Кроме того, у женщин с существовавшей ранее гипертензией риск преэклампсии ассоциирован и с некоторыми факторами, характерными и для женщин без ХАГ: хроническим пиелонефритом (в 1,86 раза) и мочекаменной болезнью (в 1,68 раза); хроническим эндометритом (в 1,64 раза); исходном среднем АД выше 95 мм рт. ст. (в 1,55 раза) и диастолическом АД выше 80 мм рт. ст. (в 1,52 раза).

Развитие преэклампсии и преэклампсии на фоне существовавшей артериальной гипертензии ассоциируется с рисками следующих состояний: индуцированные (в 8,27 и 7,10 раза) и преждевременные (в 6,71 и 7,67 раза) роды; фетоплацентарная недостаточность при беременности (в 5,60 и 4,08 раза); оперативное родоразрешение путем кесарева сечения (в 2,89 и 2,17 раза); антенатальная гибель плода и мертворождение (в 1,86 и 2,52 раза). А так же рядом неблагоприятных исходов для новорожденных: перинатальное поражение ЦНС гипоксического и/или геморрагического генеза (в 4,22 и 3,1 раза); лечение в отделении детской реанимации (в 3,50 и 2,79 раза); ЗРП (в 2,78 и 2,24 раза) и неонатальная смертность (в 1,90 и 2,19 раза).

Клинические проявления преэклампсии являются следствием развития эндотелиальной дисфункции в организме женщины в результате вазоспазма, оксидантного стресса и гипоксически-ишемических изменений органов-мишеней [44, 139, 193]. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению

функций систем органов и развитию полиорганной недостаточности, а у беременных – еще и к комплексным изменениям в фетоплацентарной системе. Известно, что в основе эндотелиальной дисфункции лежит нарушение регуляции вазоактивных, гемореологических и адгезивных свойств эндотелия. Изменение вазомоторной функции эндотелия приводит к преобладанию вазоконстрикции и опосредовано изменением синтеза ряда веществ: простаглицина, оксида азота, брадикинина, эндотелина, асимметричного диметиларгинина, натрийуретического пептида С [44, 199, 247, 248, 277, 288]. Снижение тромборезистентных свойств эндотелия является следствием нарушения синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, тромбоцитарного ростового фактора, аннексина-II [38, 56, 84, 85, 90, 147, 172, 214, 296].

С целью оценки функционального состояния эндотелия у обследованных беременных женщин нами были изучены маркеры эндотелиальной дисфункции: уровень десквамированных эндотелиоцитов, тканевого активатора плазминогена, С-реактивного белка, гомоцистеина и метаболитов оксида азота. Согласно полученным данным, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности выявлены изменения содержания всех исследуемых маркеров по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью. Достоверное повышение уровня десквамированных эндотелиоцитов, С-реактивного белка и гомоцистеина было характерно для всех беременных и с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, и для беременных с существовавшей ранее гипертензией. Повышение содержания тканевого активатора плазминогена и уровня суммарных нитратов и нитритов имели только женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, без статистически значимых различий между собой.

Десквамированные эндотелиоциты – непосредственный наиболее специфический маркер повреждения внутренней выстилки сосудов. Случивание в кровь эндотелиальных клеток происходит в определенном количестве и в физиологических условиях, и, как правило, не превышает 4×10^4

клеток в 1 мл крови (Hladovec J., 1978). Повышение содержания десквамированных эндотелиоцитов в крови беременных с гипертензивными расстройствами отражает сам процесс эндотелиоза, обусловленный воздействием эндотоксинов, супероксидных радикалов, гомоцистеина, гистамина и других повреждающих факторов [21, 214]. В литературе имеются данные, указывающие на увеличение циркулирующих эндотелиоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных и результаты, полученные нами, согласуются с ними [21, 27, 56].

По результатам собственных исследований мы определили, что все беременные с гипертензивными расстройствами, вне зависимости от их генеза, имели высокий уровень десквамированных эндотелиоцитов в крови, что свидетельствует о выраженном повреждении эндотелия. При этом заслуживает внимания тот факт, что содержание десквамированных эндотелиоцитов напрямую коррелировало со степенью выраженности клинических проявлений преэклампсии – уровнем среднего артериального давления и протеинурии. Следовательно, явления эндотелиоза у беременных с преэклампсией усиливаются при утяжелении данного состояния, что создает условия для нарушения барьерного слоя эндотелия и появления межклеточных щелей с повышением проницаемости эндотелиального монослоя.

Признанным маркером повреждения эндотелия является тканевой активатор плазминогена – гликопротеин, вырабатываемый эндотелиоцитами и резко возрастающий при повреждающих воздействиях на данные клетки [32, 184]. Результаты наших исследований показали, что женщины с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности – преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ, отличались достоверным повышением содержания тканевого активатора плазминогена от женщин с неосложненной беременностью и женщин с существовавшей ранее гипертензией без преэклампсии. Поскольку t-РА является основным активатором фибринолитической системы в крови, то взаимодействуя с рецепторами к плазминогену, он способствует активации фибринолиза.

Обнаруженное нами усиление выброса t-PA в кровь при преэклампсии согласуется с данными некоторых, проведенных ранее исследований, и может отражать изменение гемостатического потенциала эндотелия [132, 184]. В исследовании Belo L. и соавт. выявленное повышение t-PA при преэклампсии коррелировало с уровнем протеинурии [147], однако, в нашем исследовании не подтверждено данной закономерности. Кроме того те же авторы предполагают, что высокий уровень t-PA в крови может выступать потенциальным биомаркером риска развития преэклампсии. Хотя в нашем исследовании не было задачи выявить предикторы преэклампсии, обращает на себя внимание тот факт, что женщины с ХАГ без присоединившейся преэклампсии не отличались высоким уровнем t-PA, в то время как женщины с ХАГ, у которых развилась преэклампсия, имели достоверно более высокий уровень данного показателя. Таким образом, повышение содержания t-PA с одной стороны является показателем процесса эндотелиоза при преэклампсии, а с другой стороны его высокий уровень еще больше может усугублять дисфункцию эндотелия за счет влияния на гемостатический потенциал внутренней выстилки сосудов.

Другим косвенным показателем состояния эндотелия является С-реактивный белок – важный компонент системы врожденного иммунитета, вырабатываемый в ответ на воспалительные стимулы [46]. Доказано, что показатель содержания С-реактивного белка служит косвенным маркером эндотелиоза у больных с кардио-васкулярной патологией [169], следовательно, он может быть так же информативен в выявлении эндотелиальной дисфункции и у беременных с гипертензивными расстройствами.

В собственном исследовании нами установлено, что наличие высокого содержания С-реактивного белка было характерно для всех беременных с гипертензивными расстройствами, как для женщин с существовавшей ранее гипертензией, так и для беременных с преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ. В настоящее время накоплено достаточно сведений о взаимосвязи hsCRP с поражением сосудистой стенки и его непосредственном участии в

эндотелиальной дисфункции [137, 169, 231]. Полученные нами данные согласуются с другими исследованиями, в которых была доказана взаимосвязь высокой концентрации С-реактивного белка и наличием преэклампсии [98, 198].

Общепризнанным является тот факт, что одним из факторов риска развития преэклампсии являются инфекционно-воспалительные заболевания [100, 135, 311]. В нашем исследовании так же установлено, что высокий риск развития преэклампсии был ассоциирован с наличием воспалительных заболеваний мочеполовой системы, пренесенными ВУИ и заболеваемостью ОРЗ при беременности. Это подтверждает значимость воспалительного фона, а следовательно и высокой концентрации С-реактивного белка, в последующем развитии преэклампсии. Кроме того, известна ассоциация между избыточным весом, изменениями липидного спектра крови и активацией маркеров воспаления [133, 145, 225]. Эти метаболические нарушения, как правило, имеют и беременные с гипертензивными расстройствами [262, 295]. В нашем исследовании так же отмечено, что более высокие средние значения ИМТ имели беременные с гипертензивными расстройствами, что в 1,62 раза увеличивало вероятность развития преэклампсии (95% ДИ 1,27-2,08). Это можно объяснить тем, что адипоциты являются основными источником базальной секреции ИЛ-6 и ФНО, которые являются первичными стимулами для продукции С-реактивного белка [295].

Еще одним показателем, отражающим наличие эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин. Предполагается, что одной из причин нарушения целостности эндотелия и последующего развития эндотелиальной дисфункции может быть гипергомоцистеинемия [10, 19, 237]. Некоторыми исследованиями уже было показано, что преэклампсия у беременных ассоциируется с более высокой концентрацией гомоцистеина в крови [45, 90, 237].

Согласно результатам нашего исследования было определено, что все женщины с гипертензивными расстройствами при беременности имели

достоверно более высокий уровень гомоцистеина в венозной крови по сравнению с неосложненной беременностью. Так же выявлено, что наиболее высокие значения данного показателя отмечались у беременных с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности – преэклампсией и ХАГ с присоединившейся преэклампсией. У большинства женщин данных групп отмечалось наличие гипергомоцистеинемии (уровень гомоцистеина более 12 мкмоль/л) – у 64,7% женщин с преэклампсией и у 56,0% женщин с преэклампсией на фоне ХАГ, в то время как у женщин с ХАГ без присоединившейся преэклампсии гипергомоцистеинемия отмечена лишь у 28,6% беременных.

Известно, что при повышенных концентрациях гомоцистеин может обладать выраженным токсическим эффектом на эндотелиальные клетки за счет образования супероксидных радикалов при окислении [8, 111], а так же способен угнетать продукцию оксида азота и простациклина [111], что напрямую связано с нарушением вазоактивных свойств и развитием эндотелиоза при гипергомоцистеинемии. Таким образом, нами еще раз подтверждена прямая связь между повышенным содержанием гомоцистеина в крови при преэклампсии и наличием эндотелиальной дисфункции.

По мнению многих авторов, ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является дисбаланс продукции оксида азота [90, 247]. Существуют два пути секреции NO – базальный и стимулированный. Гипоксия, механическая деформация и биологические активные вещества (ацетилхолин, брадикинин) вызывают стимулированную секрецию NO и увеличивают его синтез [159]. При этом NO выступает мощным фактором релаксации [159], в том числе за счет опосредованного им действия других вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина) и торможения образования вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина, тромбоксана A₂). Кроме того, NO способен блокировать активацию тромбоцитов и стимулировать фибринолиз, обеспечивая антитромбогенные свойства эндотелия [159]. Данные литературы о продукции NO при гипертензивных

расстройствах многочисленны, но довольно противоречивы. Ряд авторов отмечает повышение NO-синтетазной активности при гипертензии у беременных [110, 134, 247, 248], некоторые указывают на снижение уровня NO и его метаболитов в периферической крови [154, 201], другим не удалось выявить различий в активности NO-синтазы и продукции NO при преэклампсии и нормально протекающей беременности [93, 194, 202].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, уровень суммарных нитратов и нитритов в венозной крови у женщин основной группы, имеющих гипертензивные расстройства при беременности, не имел достоверных отличий от группы контроля. Однако при анализе данных в зависимости от генеза гипертензивных расстройств, выявлено, что только женщины с преэклампсией имели достоверно более высокие показатели содержания NOx. У женщин с хронической гипертензией вне зависимости от присоединения преэклампсии уровень NOx достоверно не отличался от группы контроля.

Выявленное в нашем исследовании повышение уровня метаболитов оксида азота у беременных с преэклампсией может иметь компенсаторное значение и свидетельствовать о стимуляции продукции NO в результате развившейся при артериальной гипертензии гипоксии. Целью данного процесса является адаптивное расширение сосудов микроциркуляторного русла и улучшение оксигенации тканей, находящихся в условиях гипоксии. Вероятно, при хронической артериальной гипертензии данный компенсаторный процесс с постоянным образованием и выделением из клеток эндотелия NO не может осуществляться длительно. Следовательно, к процессу патологической адаптации, в условиях сформировавшейся гипертензии, подключаются иные долгосрочные компенсаторные механизмы: ангиогенез [264], распределение капиллярного кровотока [176], структурная реконструкция каркаса сосудистой стенки [301].

Таким образом, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза и степени тяжести выявлены достоверные

изменения содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с пациентками неосложненной беременностью, что подтверждает непосредственное участие эндотелиоза в патогенезе данных состояний. При этом наиболее выраженные изменения маркеров эндотелиоза имели беременные с преэклампсией, что отражает более агрессивное течение данного осложнения в отличие от хронической артериальной гипертензии у беременных.

Нарушение барьерной функции при эндотелиальной дисфункции способствует усилению проницаемости монослоя эндотелия, что является природной реакцией организма в ответ на повреждающие стимулы. Это происходит с одной стороны за счет сокращения эндотелиальных клеток, разрушения клеточных контактов и появления межклеточных щелей, а с другой стороны – опосредовано повышением экспрессии молекул адгезии как клетками эндотелия, так и циркулирующими форменными элементами, что так же приводит к усилению контактного взаимодействия и миграции клеток.

Нарушение барьерной функции при эндотелиальной дисфункции способствует усилению проницаемости монослоя эндотелия, что является природной реакцией организма в ответ на повреждающие стимулы. Это происходит с одной стороны за счет сокращения эндотелиальных клеток, разрушения клеточных контактов и появления межклеточных щелей, а с другой стороны – опосредовано повышением экспрессии молекул адгезии как клетками эндотелия, так и циркулирующими форменными элементами, что так же приводит к усилению контактного взаимодействия и миграции клеток.

Результаты исследований последних лет показывают, что развитие гипертензивных расстройств у беременных ассоциируется с изменениями показателей иммунитета [37, 50, 75, 104, 189, 191]. Известно, что ключевым элементом в инициации, прогрессировании и клиническом проявлении сердечно-сосудистых заболеваний является воспаление [190, 200, 275, 285]. Многие маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии значительно повышаются не

только у больных гипертонической болезнью, но и у лиц с нормальным артериальным давлением и риском развития гипертонии, выступая предикторами развития данного заболевания и будущих осложнений [190]. По данным литературы как хроническая, так и гестационная артериальная гипертензия сопровождаются повышением функциональной активности гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов, активацией системы комплемента и повышенным выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов [37, 190, 200, 275]. Процесс активации лейкоцитов сопровождается повышением экспрессии молекул адгезии, что приводит к усилению контактного взаимодействия клеток с эндотелием сосудов [185]. Десквамация эндотелиоцитов с разрушением клеточных контактов и образованием межклеточных щелей способствует повышенной проницаемости эндотелия. Этот процесс так же опосредован повышением экспрессии молекул адгезии, как клетками эндотелия, так и циркулирующими форменными элементами, что приводит к усилению контактного взаимодействия между ними и миграции циркулирующих клеток [181]. Завершающим этапом процесса экстравазации является выход клеток в ткань.

В настоящее время существует ряд работ, в которых было показано наличие лейкоцитарного инфильтрата в структурах стенки сосуда при различных проявлениях гипертензивных расстройств [229, 250, 285, 305]. Исследования Zhao Z. и соавт. указывают на то, что при хронической артериальной гипертензии усиливается миграционная активность моноцитов [187], что может приводить к моноцитарно-опосредованной воспалительной реакции в тканях [143, 256]. Так, при хронической артериальной гипертензии некоторые авторы находили мононуклеарную инфильтрацию в периваскулярном пространстве и в жировой ткани, окружающей сосуда [238, 272]. Другие исследования показали, что при преэклампсии стенки сосудов инфильтрируются в основном нейтрофилами, но не моноцитами/макрофагами. Так показано, что при преэклампсии значительно повышается уровень нейтрофилов в толще эндотелия, в интиме и в мышечном слое [118, 244, 281].

Начало процесса трансмиграции клеток определяется активацией и усилением экспрессии молекул адгезии, как лейкоцитами, так и эндотелиоцитами, а также продукцией факторов хемотаксиса [7, 164, 226, 274]. Лейкоциты, переходя в активированное состояние, начинают процесс роллинга по поверхности эндотелия. Затем, по типу каскадной реакции, они изменяют свою конфигурацию за счет прочного прилегания к эндотелию и начинают непосредственную трансэндотелиальную миграцию (диапедез) [117, 276]. Главные посредники этого процесса – молекулы адгезии: селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов [7, 91], каждая из которых участвует в определенном этапе миграции клеток. Непосредственная транссосудистая миграция клеток происходит в основном в соединениях между эндотелиальными клетками [112], на стыке которых так же находятся специфические молекулы (PECAM-1, CD99, JAM), способные выступать посредниками трансклеточной (трансэндотелиальной) миграции [106, 276].

В проведенном нами исследовании мы попытались выявить механизмы, способствующие трансмиграции нейтрофилов и моноцитов, их внедрению в мышечные структуры стенки сосуда, и уточнить взаимосвязь изменений показателей клеточной адгезии фагоцитов с развитием гипертензивных расстройств у беременных.

Нами было изучено содержание нейтрофилов и моноцитов венозной крови, экспрессирующих молекулы адгезии ранних и поздних этапов клеточной миграции. Наиболее выраженные изменения экспрессии интегринов, селектинов и иммуноглобулин-подобных молекул в нашем исследовании были отмечены в популяции нейтрофилов и в основном у женщин, имевших гипертензивные расстройства, специфичные для беременности.

По результатам исследования нейтрофилов, экспрессирующих молекулы раннего этапа активации и миграции клеток, выявлено, что основным отличием женщин с преэклампсией и преэклампсией, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии, от женщин с нормальным течением беременности было снижение в периферическом кровотоке уровня клеток экспрессирующих

молекулы L-селектина. По данным MFI нами выявлено, что уровень экспрессии молекул L-селектина нейтрофилами у всех женщин с преэклампсией достоверно повышался.

Изменения в содержании CD62L⁺ нейтрофилов при ХАГ были менее выражены. Так у беременных женщин с ХАГ отмечалась лишь тенденция к снижению уровня CD62L⁺ нейтрофилов, а повышение MFI CD62L нейтрофилами относительно аналогичного показателя в контрольной группе было минимальным.

С одной стороны, снижение уровня нейтрофилов, экспрессирующих молекулы селектинов, при преэклампсии может свидетельствовать о накоплении активированных нейтрофилов в кровотоке и поддержании тем самым системной воспалительной реакции, как это предположили Chen A.Y. и соавт., исследуя уровень P-селектин-позитивных лейкоцитов у крыс со спонтанной гипертензией [267]. С другой стороны, что представляется более вероятным, отмеченное нами снижение содержания CD62L⁺ нейтрофилов при преэклампсии могло определяться их повышенной адгезионной способностью к эндотелию, образованием большего числа контактов L-селектина с его лигандами (CD34, P-selectin) и быстрым рекрутированием CD62L-позитивных клеток из свободного кровотока. Это предположение подтверждается данными литературы о снижении уровня CD62L⁺ нейтрофилов [241], на фоне увеличения растворимого сывороточного L-селектина у беременных с преэклампсией [101, 109, 241]. Повышение сывороточного уровня молекул L-селектина у женщин с преэклампсией может происходить за счет элюции молекул CD62L с клеточной мембраны после взаимодействия с соответствующим лигандом эндотелия [7, 227]. Шеддинг молекул CD62L с клеточной мембраны нейтрофилов возможен и под влиянием возрастающего при преэклампсии уровня медиаторов воспаления [228] или при воздействии на клетки ангиотензина-II [108].

По нашим данным снижение содержания показателя CD62L⁺ нейтрофилов проявлялось только при тяжелой преэклампсии и коррелировало

с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции – десквамированных эндотелиоцитов и тканевого активатора плазминогена. Это отражает патогенетическую взаимосвязь иммунологических нарушений и эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Активированные нейтрофилы при плотном взаимодействии с клетками эндотелия продуцируют факторы воспаления (интерлейкины, TNF- α , активные формы кислорода, тромбоксан, миелопероксидазы и др.), которые могут способствовать развитию эндотелиоза и гемореологических нарушений [7, 118, 180, 185]. На основании полученных данных об изменении содержания CD62L+ нейтрофилов нами был разработан способ диагностики тяжелой преэклампсии. По данным этого способа у женщин в 24-37 недель беременности при относительном содержании CD62L+ клеток в популяции нейтрофилов периферической венозной крови равном или менее 57% диагностируют тяжелую преэклампсию (приоритетная справка №2014125409 от 24.06.2014г). Точность способа составила 85,2%, чувствительность – 81,5%, специфичность – 88,9%.

Остановка клеток на поверхности эндотелия и последующий их контакт определяется взаимодействием CD11b с ICAM-1, и CD11c молекул с соответствующими лигандами ICAM-1,-2, VCAM-1 [7, 125, 276]. В литературе имеются данные о повышении уровня CD11b+ нейтрофилов при преэклампсии [241]. По нашим данным содержание CD11b+ и CD11c+ нейтрофилов при преэклампсии и преэклампсии на фоне ХАГ, а также уровень экспрессии этих молекул по данным MFI при всех видах гипертензивных расстройств не имели достоверных различий по сравнению с показателями при неосложненной беременности. В тоже время известно, что для беременных с преэклампсией характерно повышение сывороточного уровня ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1 и экспрессии их эндотелием [203]. Следовательно, при преэклампсии дальнейшее плотное присоединение нейтрофилов к эндотелию может определяться определяется активированным состоянием самих эндотелиальных клеток.

В нашем исследовании так же отмечено, что только при хронической артериальной гипертензии без присоединившейся преэклампсии в

периферической крови отмечался более высокий уровень CD11c⁺ нейтрофилов. Существуют данные, что экспрессия молекул интегрина CD11c лейкоцитами значительно увеличивается у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [119]. Следовательно, выявленное нами повышение содержания CD11c⁺ нейтрофилов у беременных с ХАГ не является ассоциированным с беременностью процессом, а отражает особый механизм формирования эссенциальной гипертензии. Известно, что молекулы интегринов CD11c конститутивно экспрессируются нейтрофилами. Однако значительная часть их депонирована в гранулах клеток и экспрессируются на поверхность после стимуляции цитокинами [7]. Следовательно, исходно высокий уровень экспрессии молекул CD11c при ХАГ может определяться влиянием особого микроокружения нейтрофилов при данном заболевании, что может способствовать более быстрому установлению контакта CD11c с межклеточными адгезивными молекулами на клетках эндотелия (ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3). Как известно, особенностью данных молекул является быстрый переход от низкого сродства клеток через промежуточное состояние до плотной адгезии и наоборот, возврат от высокого сродства к непрочной адгезии [282]. Впоследствии, при присоединении преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, снижение уровня CD11c⁺ нейтрофилов могло быть обусловлено изменением баланса в соотношении активирующих сигналов, например, воздействием цитокинов, и ускоренному переходу к другим этапам миграции.

Следующий этап миграции лейкоцитов происходит в основном на стыке эндотелиальных клеток или в более глубоких слоях эндотелия, примыкающих к базальной мембране [112, 282]. Он опосредован специфическими молекулами поздних этапов адгезии: иммуноглобулин-подобными молекулами PECAM-1 (CD31) и молекулами CD99 [7, 276]. Молекулы адгезии PECAM-1 и CD99, конститутивно экспрессируемые лейкоцитами, осуществляют гомофильное взаимодействие с аналогичными молекулами в эндотелиальных переходах, активно поддерживая как трансцеллюлярную (через клетку), так и

парацеллюлярную (межклеточную) миграцию [7, 298, 299]. В литературе имеются немногочисленные данные об экспрессии этих молекул лейкоцитами при гипертензивных расстройствах у беременных [97].

Непосредственная миграция клеток через сосудистую стенку происходит в основном в соединениях между эндотелиальными клетками, на стыке которых находятся специфические молекулы PECAM-1, способные выступать посредниками трансэндотелиальной миграции. PECAM-1 участвует в регуляции двух различных этапов миграции лейкоцитов: внедрении клетки в межклеточное пространство и, позднее, в преодолении базальной мембраны [164].

В нашей работе у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности выявлено повышение уровня CD31+ нейтрофилов по сравнению с показателями в контрольной группе, сочетающееся и с повышенной экспрессией клетками CD31 молекул по данным MFI. Наиболее высокое содержание CD31+ нейтрофилов было характерно для беременных с преэклампсией, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии. При этом повышение уровня CD31+ нейтрофилов в данной группе имело выраженную корреляционную связь со снижением содержания CD62L+ нейтрофилов.

Как показали исследования Zeisler H. и соавт. (2001) у женщин с преэклампсией в сыворотке крови повышается содержание растворимых форм иммуноглобулин-подобных молекул CD31 [278], что, возможно, свидетельствует об общей тенденции к усилению экспрессии данных молекул при гипертензивных расстройствах во время беременности. В проведенном ранее исследовании Mellembakken J.R. и соавт. (2002) было установлено, что при преэклампсии повышение экспрессии молекул $\beta 2$ (CD31a, CD31b, CD31c) интегринов нейтрофилами происходит после прохождения ими маточно-плацентарного кровотока [97]. Однако подобного повышения экспрессии молекул PECAM-1 клетками эндотелия сосудов плаценты при преэклампсии не отмечалось [260]. В аналогичном исследовании Goksu Erol A.Y. и соавт.

(2012) выявили снижение экспрессии молекул CD31 на плацентарном уровне [167]. Вероятно, гомофильное взаимодействие молекул PECAM-1 нейтрофилов и клеток эндотелия при преэклампсии и хронической артериальной гипертензии более значимо в процессах миграции клеток через эндотелий сосудов только на системном уровне. Следует отметить, что вовлечение молекул PECAM-1 в процесс трансмиграции приводит к мобилизации рецептора ламинина VLA-6 ($\alpha\beta 1$) из внутриклеточных депо к поверхности нейтрофилов, тем самым способствуя преодолению ими базальной мембраны [149, 252]. На этом же этапе миграции клеток через эндотелий играют роль и молекулы CD99 (трансмембранный гликопротеин). По нашим данным только для беременных с хронической артериальной гипертензией было характерно повышение общего содержания CD99+ нейтрофилов и экспрессии данных молекул по данным MFI. Характерное повышение содержания CD99+ нейтрофилов при ХАГ может отражать особый механизм миграции клеток при данной нозологической форме артериальной гипертензии. В исследовании Dasgupta В. и соавт. (2009) было показано, что контакт мигрирующей клетки с эндотелиоцитами, опосредованный молекулами CD99, не может осуществиться, если до этого не произойдет взаимодействие клеток за счет PECAM-1 [94], а недостаточность экспрессии молекул CD99 нейтрофилами может способствовать их накоплению в пределах боковых мембран эндотелиальных клеток [126].

В нашем исследовании женщины с хронической артериальной гипертензией отличались повышенной экспрессией как CD31 (PECAM) молекул, так и CD99 молекул на нейтрофилах, что отражает способность более активной миграции данных клеток из сосудистого русла с развитием асептического периваскулярного воспаления, которое носит хронический характер и приводит к деструктивным изменениям коллагенового каркаса сосудистой стенки [126, 152].

После прохождения эндотелия, мигрирующие клетки сталкиваются с двумя преградами: оболочкой перицитов и жесткой базальной мембраной [174,

273, 310]. Из-за трудностей, связанных с изоляцией и культивированием перицитов очень мало известно об этом этапе миграции лейкоцитов. Однако существуют сообщения о способности нейтрофилов мигрировать через оболочку перицитов как парацеллюлярным [304] так и трансцеллюлярным путем [243]. Механизмы, посредством которых лейкоциты проникают в сосудистую базальную мембрану опосредованы рецепторами к компонентам базальной мембраны (например $\beta 1$ интегрин $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$, рецепторы для коллагена и ламининов) [157, 165, 304]. Нами проводилось исследование экспрессии CD49b и CD56 молекул нейтрофилами, осуществляющих подобные контакты. Член семейства $\beta 1$ -интегринов молекула $\alpha 2\beta 1$ интегрин (VLA-2 или CD49b) является основным участником экстравазации нейтрофилов из сосудов в периферические ткани [208]. Экспрессия молекул CD49b чаще всего является индуцированной и появляется на поздних этапах активации клеток [7] в ответ на воспалительные раздражители [211]. Его лигандами является ряд компонентов внеклеточного матрикса (ламинин, коллаген I-III типов), присутствующие в стенке кровеносных сосудов [7, 211]. Молекула NCAM (CD56) может связываться по гомофильному типу, а также с коллагеном и ламинином [7].

В проведенном ранее исследовании Mellembakken J.R. и соавт. (2002) было установлено, что при преэклампсии повышение экспрессии молекул $\beta 1$ (CD49d) интегринов нейтрофилами и моноцитами происходит после прохождения ими маточно-плацентарного кровотока крови [97]. По результатам исследования маточно-плацентарных тканей Divers M.J. и соавт. (1995) не выявлено изменений экспрессии $\beta 1$ интегринов при патологической беременности, в том числе при преэклампсии [113]. Изучения экспрессии лейкоцитами молекул $\alpha 2\beta 1$ (CD49b) интегринов ранее не проводилось.

В нашей работе у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, было выявлено повышение уровня CD49b+ клеток по сравнению с контрольной группой, сочетающееся и с повышенной экспрессией клетками CD49b молекул по данным MFI. Наиболее высокое

содержание CD49b+ нейтрофилов было характерно для беременных с преэклампсией, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии, и напрямую коррелировало с маркером эндотелиальной дисфункции – тканевым активатором плазминогена.

Обращало на себя внимание, что уровень CD49b+ нейтрофилов у женщин с преэклампсией на фоне хронической гипертензии был достоверно выше и по сравнению с женщинами группы ХАГ, у которых данный показатель практически не отличался от группы контроля. На основании полученных данных об изменении содержания CD49b+ нейтрофилов нами был разработан способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией (патент 2561060 Российская Федерация, МПК G01N 33/53). По данным способа у женщин с хронической артериальной гипертензией в 22-37 недель беременности при значении содержания CD49b+ нейтрофилов 73% и более диагностируется присоединение преэклампсии. Точность способа составила 90,2%, чувствительность – 88,2%, специфичность – 91,7%.

Исследование содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы CD56+ показало, что повышение их содержания было характерно для всех беременных с гипертензивными расстройствами. При этом наиболее высокий уровень CD56+ нейтрофилов отмечен у женщин с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ, превышающий аналогичный показатель беременных с ХАГ.

Таким образом, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности повышение уровня CD49b+ и CD56+ нейтрофилов могло обеспечивать более плотный контакт клеток с белками внеклеточного матрикса [206]. Вероятно, небольшие различия в экспрессии адгезионных молекул при гипертензивных расстройствах у беременных различного генеза, проявляющиеся в усилении экспрессии молекул CD99 у женщин с ХАГ и молекул CD49b у беременных с преэклампсией, обусловлены особенностями системной воспалительной реакции в обоих случаях. У женщин с хронической артериальной гипертензией активация лейкоцитов имеет исходно высокий

уровень, а изменение иммунологического профиля на фоне наступления беременности способно спровоцировать более активную миграцию данных клеток из сосудистого русла. При преэклампсии усиление экспрессии нейтрофилами молекул поздних этапов способствует более прочному их контакту с эндотелиоцитами и последующей инфильтрации сосудистой стенки активированными клетками [171]. Возможно, таким механизмом создаются условия для аккумуляции нейтрофилов непосредственно между эндотелиоцитами, в субэндотелии сосудов, а также в гладкомышечном слое сосудистой стенки с развитием выраженной местной воспалительной реакции у женщин с преэклампсией [118, 203, 281]. Данный процесс стимулирует более мощный эндотелиоз и, выявленное в нашем исследовании, повышение уровня десквамированных эндотелиоцитов у беременных с преэклампсией подтверждает это. Развитие эндотелиоза, в свою очередь, напрямую способствует нарушению баланса вазопессорных и вазодилатирующих влияний, а продукция активированными нейтрофилами супероксидных радикалов может еще больше блокировать эффекты оксида азота и приводить к выраженному спазму сосудов при преэклампсии.

В популяции моноцитов у женщин с гипертензивными расстройствами, специфичными для беременности, изменения содержания клеток, экспрессирующих молекулы ранних и поздних этапов адгезии и миграции, по сравнению с группой контроля нами не выявлено. Уровень экспрессии молекул CD62L, CD11b, CD99, CD49b, CD31 моноцитами по данным MFI по сравнению с неосложненной беременностью не изменялся, но имел достаточно высокий уровень. Только экспрессия молекул CD11c по данным MFI у всех женщин с гипертензивными расстройствами снижалась. У женщин с существовавшей ранее гипертензией в популяции моноцитов нами было установлено снижение уровня клеток, несущих молекулы CD62L и CD11b на фоне относительно высокой экспрессии данных молекул по MFI. Вероятно, что эндотелиоз и сосудистая инфильтрация при гипертензивных расстройствах у беременных в меньшей степени опосредована пулом моноцитов, а осуществляется в основном

за счет нейтрофилов. Однако довольно высокий уровень экспрессии молекул ранних и поздних этапов адгезии определяется активированным состоянием моноцитов. Это отражает высокий потенциал миграционной активности данных клеток и участия их в развитии воспалительного ответа как в системном кровотоке, так и на локальном уровне.

Изучение пулов CD56+ моноцитов и нейтрофилов у беременных с гипертензивными расстройствами имеет определенный интерес, так как особенностью молекул гликопротеина NCAM является их преимущественная экспрессия на нейрональных клетках [7]. Известно, что вегетативная нервная система играет важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе [160]. В частности, симпатическая регуляция – эффектор нейрогенного контроля сосудистого тонуса, вызывающая сужение сосудов. При этом симпатическая нервная система принимает участие как в краткосрочной регуляции тонуса сосудов [160], так и в долгосрочном контроле АД [160, 197]. Усиление симпатических влияний при гипертензии является одним из основных патогенетических механизмов развития заболевания и повреждения органов-мишеней [168]. Повышение уровня CD56+ моноцитов и нейтрофилов в периферической крови женщин с преэклампсией могло способствовать усилению контактного взаимодействия NCAM лейкоцитов с молекулами NCAM, экспрессируемыми на нейронах, и последующему повреждению периферических нервных волокон активированными макрофагами [144]. Следовательно, фагоциты, экспрессирующие молекулы адгезии NCAM, косвенно участвуют в развитии гипертензии у беременных через повреждающее действие на периваскулярные ткани, и, находящиеся там, нейрональные волокна. Это может являться потенциальным механизмом нарушения регуляции тонуса сосудов при повышенной миграции лейкоцитов у беременных с гипертензивными расстройствами. Однако данные об аналогичных исследованиях в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

В нашем исследовании было показано, что гипертензивные расстройства у беременных сопровождались изменением миграционной активности лейкоцитов. Характер миграции клеток определяется типом сосудов и мигрирующих лейкоцитов через активацию различных рецепторов к компонентам базальной мембраны ($\beta 1$ интегрины, коллаген, ламинин), а так же через синтез протеаз лейкоцитами [304]. Мигрирующие клетки, пройдя через эндотелий, встречают на своем пути слой перицитов и базальную мембрану [273]. Базальная мембрана сосудов содержит предварительно сформированные области с низким уровнем экспрессии определенных компонентов внеклеточного матрикса (ламинины-8,-10, коллагена-IV), через которые преимущественно и происходит миграция нейтрофилов и моноцитов [304, 310]. Мигрирующие клетки, способны реконструировать эти регионы и увеличивать их размер, вероятно, в результате действия матриксных протеиназ [124, 304, 307]. Причем наиболее важную роль в реконструкции этих участков играют, именно, нейтрофилы [223, 304]. Деградация базальной мембраны под действием матриксных металлопротеиназ способствует выходу клеток из кровеносных сосудов [286].

Изменения в продукции матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при гипертензивных расстройствах отмечались различными авторами. Проведенное Derosa G, с соавт. (2006) исследование показало, что у пациентов с гипертонической болезнью увеличиваются уровни MMP-2, MMP-9 и TIMP -1 в плазме крови, что может приводить к нарушению структуры экстрацеллюлярного матрикса [220]. Другие исследователи показали иные результаты – уменьшение уровня в плазме и подавление активности MMP-1, MMP-2 и MMP-9 у пациентов с эссенциальной гипертензией [96, 255]. Проведенные экспериментальные исследования также показали, что гипертензия ассоциируется с сосудистым ремоделированием и изменением экспрессии и активности MMP в сосудистой ткани [235]. Преэклампсия является одним из основных осложнений беременности, при котором MMP-опосредованное ремоделирование сосудов может играть важную

патогенетическую роль [230]. В экспериментальной модели преэклампсии Li W. и соавт. (2014) показано, что плацентарная ишемия способствует уменьшению в матке и в плаценте продукции MMP-2 и MMP-9, приводя к нарушению ремоделирования сосудов [205]. Исследованиями Yang Z.M. с соавт. (2013) так же было доказано снижение уровня MMP-9 в плаценте женщин с преэклампсией [158]. Однако данные о системной и локальной активности MMP и их ингибиторов при преэклампсии, полученные различными авторами не всегда совпадают друг с другом. Одни исследователи показали, что сывороточный уровень MMP-9 у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности повышен, а уровень TIMP-1 и TIMP-2 при этом оказывается сниженным [221]. В то время как исследованиями Montagnana M. с соавт. (2009) доказано, что уровень TIMP-1 в сыворотке крови при преэклампсии значительно выше, чем у небеременных и у женщин с физиологической беременностью [156]. Другими исследованиями отмечено, что уровень MMP-2 в плазме крови женщин с преэклампсией заметно повышается [219, 233], а исследованиями Шетиковой О. В. (2010) не выявлено значимых изменений активности MMP-2 и -9 в сыворотке крови при преэклампсии [88]. Предполагается, что усиление активности MMP может содействовать развитию дисфункции эндотелия при преэклампсии [233].

Проведенные нами исследования не характеризуют общий уровень активности MMP и их ингибиторов при гипертензивных расстройствах у беременных, но позволяет оценить протеолитическую активность моноцитов и нейтрофилов – основных посредников сосудистой воспалительной реакции. Согласно полученным нами результатам, у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза отсутствовали изменения в синтезе мРНК MMP-2, TIMP-1, TIMP-2 нейтрофилами по сравнению с показателями контрольной группы, что согласуется с некоторыми литературными данными по содержанию данных протеаз в периферической и пуповинной крови при преэклампсии [88, 166, 214, 218].

Синтез MMP-9 нейтрофилами, согласно нашим данным, был повышен у беременных и с ХАГ, и с преэклампсией. А учитывая, что уровень TIMP-1, TIMP-2 у женщин данных групп не изменялся, можно судить об избыточной протеолитической активности нейтрофилов и отсутствии соответствующего подавляющего ингибирующего влияния на них. Вероятно, что сочетание усиленной экспрессии молекул адгезии нейтрофилами с повышенной их протеолитической активностью за счет синтеза ими MMP-9 способствует повышению сосудистой проницаемости и миграции активированных лейкоцитов в периваскулярное пространство. Известно, что MMP участвуют в расщеплении большого эндотелина (Big-ЭТ) с образованием мощного вазоконстриктора эндотелина, способствуя тем самым развитию вазоспазма [121, 302]. Потенциальным механизмом формирования гипертензии может быть и участие MMP в расщеплении моноцитарного хемотаксического белка-3 [121], а так же инактивации вазодилиатирующих пептидов, связанных с геном кальцитонина [302].

В популяции моноцитов у всех беременных женщин с гипертензивными расстройствами нами было выявлено усиление синтеза TIMP-1, а синтеза TIMP-2 – у женщин с хронической артериальной гипертензией. При этом выраженные изменения в продукции MMP-2,-9 в популяции моноцитов отсутствовали. Возможно, подобное соотношение синтеза матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов моноцитами позволяет контролировать миграционную и протеолитическую активность данных клеток как при преэклампсии, так и при хронической артериальной гипертензии.

Таким образом, нами установлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами основные изменения маркеров миграционной активности выявлялись в популяции нейтрофилов и были минимальными в популяции моноцитов. Это позволяет предположить более важную роль нейтрофилов в развитии системного сосудистого воспаления и эндотелиоза у беременных женщин с гипертензивными расстройствами. Усиление миграционного потенциала нейтрофилов при гипертензивных расстройствах у беременных

обусловлено повышением экспрессии адгезионных молекул CD31, CD56 и CD62L, а также продукции матриксной металлопротеиназы MMP-9, играющих важную роль на всех этапах трансмиграции клеток. Обращает на себя внимание, что только при преэклампсии в этот процесс включаются дополнительные механизмы, обусловленные усилением экспрессии нейтрофилами молекул CD49b, в то время как при существовавшей ранее гипертензии – ростом фракции CD11c+ и CD99+ нейтрофилов. Вероятно, эти различия определяют особый характер миграции клеток: при хронической артериальной гипертензии способствуют более легкому продвижению клеток через эндотелий в периваскулярные ткани, а при преэклампсии – быстрому рекрутированию клеток из кровотока и возможной задержке их в субэндотелии, приводя к выраженной десквамации. Это согласуется с полученными данными, отражающими процессы эндотелиоза – у беременных с преэклампсией эндотелиальная дисфункция имела более выраженный характер, чем у женщин с хронической артериальной гипертензией. Еще один потенциальный механизм сосудистой дисфункции – усиленная экспрессия молекул NCAM лейкоцитами у женщин с гипертензивными расстройствами, что может усугублять вазоспазм и дисфункцию сосудов еще и со стороны вегетативной регуляции.

Известно, что инфильтрация тканей нейтрофилами и моноцитами, опосредованная экспрессией молекул адгезии и хемокинами, способна вызывать окислительный стресс, за счет продукции TNF- α и IFN- γ дестабилизировать мРНК ENOS и приводить к снижению эндотелиальной NO-синтазной активности, а так же способствовать сосудистому ремоделированию [139]. Формирование окислительного стресса способствует росту свободных радикалов, которые обладают не только цитотоксическим действием, но и быстро реагируют с оксидом азота, результатом чего является образование пероксинитрита. Образование нитрозо-соединений при этом снижают биодоступность NO и оказывают непосредственные вазоконстрикторные и цитотоксические эффекты, уменьшая активность ENOS синтазы и простаглицлина [193]. Кроме того, окислительный стресс в цитоплазме

эндотелиальных клеток способствует транслокации внутриклеточных сигнальных путей NF- κ B в ядро, что еще больше усиливает транскрипцию широкого спектра воспалительных медиаторов [280]. Все это свидетельствует о том, что выявленные нами механизмы усиленной миграции активированных нейтрофилов в различные слои сосудистой стенки могут играть важную роль в патогенезе гипертензивных расстройств при беременности. При этом системное иммунное повреждение сосудов мелкого и среднего калибра приводит не только к формированию артериальной гипертензии, но и лежит в основе нарушения функций органов-мишеней, в частности – почек, печени и головного мозга [29]. Все эти комплексные изменения приводят к формированию клинической симптоматики, прогрессирующей по мере утяжеления состояния – артериальной гипертензии, протеинурии, снижению скорости клубочковой фильтрации и диуреза, повышению креатинина, нарушению коагуляции, печеночной недостаточности, отека головного мозга с ишемическими и геморрагическими изменениями и, в конечном итоге, судорог и комы [72].

ВЫВОДЫ

1. Медико-биологическими факторами риска преэклампсии, в том числе для женщин с хронической артериальной гипертензией являются: среднее артериальное давление выше 95 мм рт. ст. (ОР 1,55 и 1,94) и диастолическое – выше 80 мм рт. ст. (ОР 1,52 и 1,88) в 1 триместре беременности, заболевания мочевыделительной системы (ОР 1,68 и 1,80), хронический эндометрит (ОР 1,64 и 1,56). Дополнительными факторами риска преэклампсии у женщин без хронической артериальной гипертензии: гипертензивные расстройства в предыдущих беременностях (ОР 1,92), возраст старше 36 лет (ОР 1,76), гинекологические заболевания в анамнезе (1,69), ЗЧМТ в анамнезе (ОР 1,65), ожирение (ОР 1,65), постановка на учет после 12 недель беременности (ОР 1,54), угроза прерывания беременности I-II триместров (ОР 1,36 и 1,49), ОРЗ при беременности (ОР 1,35); для женщин с ХАГ: отсутствие антигипертензивной терапии при беременности (ОР 2,06) и до нее (ОР 1,91), артериальная гипертензия 3 степени (ОР 1,89), начало лечения гипотензивной терапии в III триместре беременности (ОР 1,72).
2. Наличие преэклампсии у женщин с исходно нормальным уровнем артериального давления и с ХАГ повышает риск индуцированных (ОР 8,27 и 7,10 соответственно) и преждевременных (ОР 6,71 и 7,67) родов, фетоплацентарной недостаточности (ОР 5,60 и 4,08) и ЗРП (ОР 2,78 и 2,24); оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (ОР 2,89 и 2,17); перинатального поражения ЦНС новорожденных гипоксического и/или геморрагического генеза (ОР 4,22 и 3,1); антенатальной гибели плода и мертворождения (ОР 1,86 и 2,29), неонатальной смертности (ОР 1,90 и 2,19).
3. Гипертензивные расстройства у беременных, независимо от генеза, ассоциируются с повышением в периферической крови содержания десквамированных эндотелиоцитов, СРБ, гомоцистеина; гипертензивные

- нарушения, специфичные для беременности, – с ростом уровня t-PA; преэклампсия без хронической артериальной гипертензии – с увеличением содержания оксида азота.
4. В популяции нейтрофилов у беременных при гипертензивных расстройствах, независимо от генеза, повышается содержание CD31+, CD56+ клеток; при хронической артериальной гипертензии – увеличивается уровень CD99+ и CD11c+ клеток; при гипертензивных нарушениях, специфичных для беременности, – повышается уровень CD49b+ клеток, при тяжелой преэклампсии - снижается содержание CD62L+ клеток.
 5. В популяции моноцитов при хронической артериальной гипертензии снижается уровень CD11b+ и CD62L+ клеток, при гипертензивных нарушениях, специфичных для беременности, повышается содержание CD56+ клеток.
 6. При гипертензивных расстройствах у беременных, независимо от генеза, повышена экспрессия CD31 и CD62L молекул нейтрофилами, снижена экспрессия CD11c молекул моноцитами; при гипертензивных нарушениях, специфичных для беременности, усилена экспрессия молекул CD49b нейтрофилами.
 7. У беременных женщин с гипертензивными расстройствами, независимо от генеза, отмечается усиление синтеза MMP-9 нейтрофилами и повышение синтеза TIMP-1 моноцитами, только при хронической артериальной гипертензии усиливается синтез TIMP-2 моноцитами.
 8. Показатель содержания CD62L+ нейтрофилов равный или меньший 57% является диагностическим критерием тяжелой преэклампсии (точность 85,2%, чувствительность 81,5%, специфичность 88,9%). Показатель содержания CD49b+ нейтрофилов равный и больший 73% является диагностическим критерием присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией (точность 90,2%, чувствительность 88,2%, специфичность 91,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска на развитие преэклампсии при беременности следует относить женщин, имеющих в I триместре среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст., женщин с гипертензивными расстройствами в предыдущих беременностях, с хроническим пиелонефритом и его обострениями при беременности, с мочекаменной болезнью и хроническим циститом, с гестационным диабетом, возрастом 36 лет и старше, с ЗЧМТ в анамнезе, с бесплодием и хроническим эндометритом в анамнезе, с ожирением, при взятии на диспансерный учет после 12 недель беременности, с угрозой прерывания беременности I-II триместров, с ВУИ при беременности, перенесших ОРЗ при беременности.
2. Для определения генеза и степени тяжести гипертензивных расстройств у беременных (после 20 недель), рекомендуется применение дифференциально-диагностического алгоритма, включающего определение уровня CD11b+ моноцитов и CD99+, CD62L+ CD49b+ нейтрофилов. У женщин с гипертензией неясного генеза при содержании CD11b+ моноцитов <80% диагностируют ХАГ, а при сочетании показателей содержания CD11b+ моноцитов $\geq 80\%$ и CD99+ нейтрофилов $\leq 61\%$ - диагностируют преэклампсию. При сочетании показателей CD11b+ моноцитов $\geq 80\%$ и CD99+ нейтрофилов $> 61\%$ - диагностируют преэклампсию на фоне ХАГ. При уровне CD62L+ нейтрофилов $\leq 57\%$ диагностируется преэклампсия тяжелой степени. Дополнительным критерием диагностики присоединения преэклампсии у женщин с диагностированной ранее ХАГ является показатель CD49b+ нейтрофилов $\geq 73\%$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Н.К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии / Н.К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №5. – С. 18-21.
2. Абдуллаева, Н.К. Состояние системы комплемента при преэклампсии / Н.К. Абдуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №6. – С. 19-23.
3. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Р.С. Тишенина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №3. – С. 69-73.
4. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1088 с.
5. Андросова, О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии во время беременности / О.В. Андросова, А.А. Дубовой, В.А. Аксененко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №4. – С. 91-92.
6. Ахтамьянов, Р.Р. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией / Р.Р. Ахтамьянов, С.А. Леваков, Н.А. Габитова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №2. – С. 43-48.
7. Белоцкий, С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М.: Бином пресс, 2008. - 240 с.
8. Болдырев, А.А Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина: обзор / А.А. Болдырев // Биохимия. – 2009. – №74 (6). – Р. 589-598.
9. Взаимосвязь урогенитальной инфекции и структуры осложнений гестационного периода / Т. Ю. Пестрикова [и др.] // Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. Охрана здоровья матери и ребенка: сб. тез. – М. : МОРАГ ЭКСПО, 2000. – С. 218-221.

10. Влияние гипергомоцистеинемии на тяжесть гипертензии у беременных и перинатальные исходы / Л.Е. Мурашко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С.24-27.
11. Влияние концентраций оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова, Г.П. Гладилин, Г.В. Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №5. – С. 11-13.
12. Влияние растворимых продуктов ткани плаценты на экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками EA HU926 / О. И. Степанова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 589-596.
13. Воднева, Д.Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. - С. 9-12.
14. Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи / Н.Л. Стародубцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №6. – С. 46-52.
15. Волкова, Е.В. Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению: автореферат дис.... д-ра медицинских наук: 14.01.01 / Волкова Елена Вячеславовна. – М, 2013. – 46 с.
16. Выявление риска развития гестоза (преэклампсии) и оценка эффективности его профилактики с помощью неинвазивного метода исследования функции эндотелия / Е.В. Мозговая [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – №3. – С. 58-68.
17. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы) / С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – №5. – С. 98-101.
18. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации / О.Н. Садекова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 96-103.

19. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркер остроты процесса? / Смирнова О.А. [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2010. – №4. – С. 67-74.

20. Гурьева В.М. Артериальная гипертензия у беременных (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Гурьева Вера Маратовна / – М, 2010. – 27с.

21. Диагностическое значение оценки десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – Р. 50-52.

22. Динамика растворимых форм молекул клеточной адгезии при преэклампсии / М.М. Зиганшина [и др.] // Акушерство и гинекология, – 2011. – №2. – С. 42-48.

23. Зарубенко, Н.Б. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Зарубенко Наталья Борисовна. – М., 2011. – 25 с.

24. Значение гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии / Е.Г. Сяндюкова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – №1. – С. 23-26.

25. Иммунные механизмы развития гестоза / Л.В. Посисеева Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, А.В. Кудряшова и др. — Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2008. — 240 с.

26. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? / Г.М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №2. – С. 73-76.

27. Киселева, Н.И. Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркер дисфункции эндотелия при беременности, осложненной гестозом / Н.И. Киселева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.6, №1. – С. 119-125.

28. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К.

Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – №11. – С. 12-21.

29. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.

30. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №6. – С. 18-23.

31. Коньшко, Н.А. Факторы патогенеза гестационной гипертензии / Н.А. Коньшко, Т.Е. Морозова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4. – С. 118-121.

32. Крамарева, В.Н. Функция эндотелия у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различными уровнями сердечно-сосудистого риска / В.Н. Крамарева // Украинский кардиологический журнал. – 2010. – №2. – С.43-46.

33. Кузнецов, В.П. Тактика ведения беременных с преэклампсией, осложненной нарушением метаболической функции печени и синдромом эндогенной интоксикации: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Кузнецов Вадим Петрович – М., 2015. – 52 с.

34. Курочка, М.П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М.П. Курочка // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2, Т. 9. – С. 230-234.

35. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С.23-27.

36. Лукина, Н. С. Значение определения инфекционного и цитокинового статуса у женщин в прогнозе развития осложнений беременности и перинатальной патологии : автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.36 / Лукина Надежда Сергеевна. – Иваново, 2008. – 27 с.

37. Макаров, О.В. Иммунологическая теория возникновения преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 93-97.

38. Макулова, М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза / М.В. Макулова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – №6. – С. 44-54.

39. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности / Т.Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – №3. – С. 83-87.

40. Медведев, Б.И. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии / Б.И. Медведев, Е.Г. Сяндюкова, С.Л. Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2013. – №5. – С. 30-35.

41. Медвинский, И.Д. Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты): автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Медвинский Игорь Давыдович. – Челябинск, 2004. – 43 с.

42. Медяникова, И.В. Прогнозирование неблагоприятных исходов гестации / И.В. Медяникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – №6. – С. 5-11.

43. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №6. – С. 14-19.

44. Мурашко, Л.Е. Роль эндотелина в патогенезе преэклампсии / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, А.В. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 4-8.

45. Мурашко, Л.Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В12 в крови беременных с преэклампсией / Л.Е. Мурашко, Л.З. Файзуллин, Ф.С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – №4/1. – С. 23-25.

46. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. П.Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.

47. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: сборник. – М., 2013. – 200 с.

48. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: сборник. – М., 2014. – 162с.

49. Оценка иммуногистохимической экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа и её ингибитора 1 типа в плацентарной ткани при поздней тяжелой преэклампсии / А.П. Милованов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – №2. – С. 144-147.

50. Панова, И.А. Иммунные механизмы развития гестоза у беременных женщин: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.36 / Панова Ирина Александровна – М., 2007. – 46 с.

51. Пат. 2429784 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ дифференциальной диагностики артериальной гипертензии при беременности / Фаткуллина И.Б., Протопопова Н.В., Михалевич И.М., Тудупова Б.Б.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО "БГУ". - № 2010103871/14; заявл. 04.02.2010; опубл. 27.09.2011. Бюл. № 27. – 7 с.

52. Пат. 2483311 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Макаров О.В., Богатырев Ю.А., Осипова Н.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России. - № 2012124821/15; заявл. 15.06.2012; опубл. 27.05.2013. Бюл. № 15. – 10 с.

53. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13-18.

54. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С.35-40.

55. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №3. – С. 4-9.

56. Перфилова, В.Н. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренков // Акушерство и гинекология. – 2013. – N 11. – С.24-29.

57. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции / В.А. Петрухин, В.М. Гурьева, Т.В. Павлова, А.В. Ртищева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №5. – С. 81-84.

58. Плацентарное ложе и преэклампсия / Ходжаева З.С. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №12. – С. 10-15.

59. Погорелова, Т.Н. Роль процессов деструкции и окислительной модификации белков в развитии преэклампсии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №2. – С. 10-13.

60. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности / М.П. Шувалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 81-87.

61. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в россии в 2013 году / И.С. Сидорова, О.С. Филиппов, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2015. – №4. – С. 11-18.

62. Прогноз и профилактика преэклампсии в первом триместре беременности / А.А. Олина, Г.К. Садыкова, А.В. Матвеева, И.А. Семягин // Уральский медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 19-22.

63. Пролиферативная и миграционная активность клеток трофобласта при преэклампсии / К.Н. Фураева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С. 49-55.

64. Процессы перекисного окисления липидов у беременных с гестозом в сочетании с хронической плацентарной недостаточностью на фоне применения

Адеметионина / С.Г. Цахилова [и др.] // Материалы XI международного конгресса по Перинатальной Медицине. – М. – 2013. – С. 387.

65. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции / Л.А. Герилевич, А.Б. Салмина, А.Т. Егорова, Н.В. Жирова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №4. – С. 84-88.

66. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии / А.М. Торчинов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20. – №4. – С. 7-10.

67. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности / Н.Ю. Сотникова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1(10), № 3–4. – С. 258-265.

68. Сидорова, И.С. Гестоз или преэклампсия? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №4. – С. 67-73.

69. Сидорова, И. С. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом / И. С. Сидорова, Н. Б. Зарубенко, О. И. Гурина // Российский вестник акушера - гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 9-13.

70. Сидорова, И.С. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе / И.С. Сидорова, О.И. Гурина, Н.Б. Зарубенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №5. – С. 24-27.

71. Сидорова, И.С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 72-77.

72. Сидорова, И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России / И.С. Сидорова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - №2. - С.4-9.

73. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2015. – №5. – С. 42-48.

74. Соболева, Г.М. Активность матриксных металлопротеиназ -2 и -9 в сыворотке крови / Г.М. Соболева, А.В. Шуршалина, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141. – №2.1. – С. 210-213.
75. Сотникова, Н.Ю. Иммунологическая загадка беременности / Н. Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, А.В. Кудряшова — Иваново: Издательство МИК, 2005. — 276 с.
76. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности / О. Н. Ткачева [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 20-26.
77. Суточный мониторинг артериального давления в диагностике и терапии синдрома гипертензии при гестозе и гипертонической болезни беременных // Л.Е. Мурашко, В.Н. Серов, В.Н. Ткачева, И.В. Тумбаев // Акушерство и гинекология. – 2007. – №3. – Р. 13-17.
78. Суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений при диагностике гестоза / В.М. Гурьева, Л.С. Логутова, Ю.Б. Котов, В.А. Петрухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №1. – Р. 4-9.
79. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 128-136.
80. Туманян, С.С. Предикторы почечной дисфункции и возможности ее интенсивной коррекции у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением / С.С. Туманян, С.В. Туманян, А.Н. Рымашевский // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №1. – С.42-44.
81. Фадеева, Н.И. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешённых по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода / Н.И. Фадеева, С.И. Бурякова, А.А. Белинина // Казанский медицинский журнал. – 2014. – №5. – С. 636-641.
82. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови беременных и формирование у них клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии / Л.С. Логутова, О.В. Радьков, М.Н.

Калинкин, В.В. Заварин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №2. С.18-21.

83. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37-41.

84. Чулков, В. С. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромбогенных осложнений / В. С. Чулков, С. П. Синицын, Н. К. Вереина // Российский вестник акушера - гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 9-12.

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

86. Шахбазова, Н.А. Исходы беременности при гипертензивных расстройствах, вызванных гестационным процессом / Н.А. Шахбазова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №2. – С. 20-26.

87. Шахбазова, Н.А. Состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами / Н.А. Шахбазова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №5. – С. 36-38.

88. Шетикова О. В. Определение роли ангиогенных факторов в прогнозировании развития преэклампсии: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01 / Шетикова Ольга Владимировна. – М., 2010. – 83 с.

89. Шумилова, Т.Е. Роль неорганического нитрита и оксида азота в функционировании сердечно-сосудистой системы / Т.Е. Шумилова, А.Д. Ноздрачев, М.А. Федорова // Российский физиологический журнал. – 2014. – №3. – С. 301-317.

90. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль

фолиевой кислоты / Э.М. Джобавя [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – №6. – С. 98-103.

91. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

92. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – №1. – С. 113-125.

93. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies / M. Laskowska [et al.] // Med Sci Monit. – 2013. – №5 (19). – P. 430-437.

94. A novel and critical role for tyrosine 663 in PECAM trafficking and transendothelial migration / B. Dasgupta, E. Dufour, Z. Mamdouh, W. Muller // J. Immunol. – 2009. – №182. – P.5041–5051.

95. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis / A. Smyth [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. – №11. – P.2060-2068.

96. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension / C. Laviades [et al.] // Circulation. – 1998. – №98 (6). – P.535–540.

97. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / J.R. Mellembakken [et al.] // Hypertension. – 2002. – №39 (1). – P. 155-160.

98. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia / Z. Derzsy [et al.] // Mol Immunol. – 2010. – P. №47. – P. 1500–1506.

99. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential interactions during decidualization and trophoblast invasion / R. L. Jones [et al.] // Endocrinology. – 2006. – №147 (2). – P.724–732.

100. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study / C. Minassian [et al.] // PLoS One. – 2013. – №3, 8 (9). – e. 73047.

101. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia / Chavarría M. E. [et al.] // *Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2008. – Vol. 137(2). – P.157-164.

102. Ali, S.M. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.M. Ali, R.A. Khalil // *Expert Opin Ther Targets*. – 2015. – №21. – P. 1-21.

103. AlphaV integrins are necessary for eutrophic inward remodeling of small arteries in hypertension / E. H. Heerkens [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47 (2). – P.281–287.

104. An imbalance in the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is observed in whole blood cultures of preeclamptic women in comparison with healthy pregnant women / J. Campos-Cañas, I. Romo-Palafox, M. Albani-Campanario, C.Hernández-Guerrero // *Hypertens Pregnancy*. – 2014. – №33 (2). – P. 236-249.

105. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women / C. K. Yu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2005. – №193. – P. 429–436.

106. Analysis of integrin functions in peri-implantation embryos, hematopoietic system, and skin / E. Montanez [et al.] // *Methods Enzymol*. – 2007. – №426. – P. 239-289.

107. Analysis of perinatal outcome by combination of first trimester maternal plasma homocysteine with uterine artery Doppler velocimetry / C. Kaymaz [et al.] // *Prenat Diagn*. – 2011. – №31 (13). – P. 1246-1250.

108. Angiotensin II induces CD62L shedding in human neutrophils / A. Vega, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. - №209 (2). – P.344-351.

109. Antioxidant status and serum levels of selectins in pre-eclampsia / S. Nasrollahi [et al.] // *J Obstet Gynaecol*. – 2015. –№35(1). – P.16-18.

110. Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women / D. Tayal [et al.] // *Indian J Clin Biochem*. – 2014. – №29 (2). – P. 139-144

111. Baggott, J.E. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis / J. E. Baggott, T. Tamura // *Nutrients*. – 2015. – №6; 7 (2). – P.1108-1118.
112. Banno, A. Integrin activation / A. Banno, M. H. Ginsberg // *Biochemical Society Transactions*. – 2008. - Vol.36 (2). – P.229-234.
113. Beta 1 integrins in third trimester human placenta: no differential expression in pathological pregnancy / M. J. Divers, J. N. Bulmer, D. Miller, R. J. Lilford // *Placenta*. – 1995. – №16 (3). – P.245-260.
114. Bilodeau, J.F. Review: maternal and placental antioxidant response to preeclampsia - impact on vasoactive eicosanoids / J.F. Bilodeau // *Placenta*. – 2014. – №35. – P. 32-38.
115. Blood pressure and TNF- α act synergistically to increase leucocyte CD11b adhesion molecule expression in the BELFAST study: implications for better blood pressure control in ageing. / I.M. Rea, S.E. McNerlan, D.H. Alexander, M.E. Armstrong // *Age*. – 2013. –Vol.35 (1). – P.197-205.
116. Bobić, M.V. Perinatal epidemiological risk factors for preeclampsia / M. V. Bobić, D. Habek, J.Č. Habek / *Acta Clin Croat*. – 2015. – №54 (1). – P.9-13.
117. Butcher, E. C. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity / E. C. Butcher // *Cell*. – 1991. – Vol. 67 (6). – P.1033-1036.
118. Cadden, K.A. Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia / K. A. Cadden, M. S. Walsh, S. W. Walsh // *Hypertens Pregnancy*. – 2008. – №27 (4). – P. 396–405.
119. Caimi, G. Polymorphonuclear integrins, membrane fluidity, and cytosolic Ca(2+) content after activation in essential hypertension / *Hypertension*. – 2000. – №36 (5). – P.813-817.
120. Canello, R. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue / R. Canello, K. Clement // *BJOG*. – 2006. – №113. – P.1141-1147.
121. Carboxyterminal cleavage of the chemokines MIG and IP-10 by gelatinase B and neutrophil collagenase / P. E. Van den Steen [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2003. – Vol. 24; №310 (3). – P.889-96.

122. Carman, C. V. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them / C. V. Carman, T. A. Springer // *J Cell Biol.* – 2004. – Vol. 167. - P. 377.
123. Carty, D. M. Novel biomarkers for predicting preeclampsia / D. M. Carty, C. Delles, A. F. Dominiczak // *Trends Cardiovasc Med.* – 2008. – №18 (5–24). – P.186–194.
124. Ccl2 and Ccl3 Mediate Neutrophil Recruitment via Induction of Protein Synthesis and Generation of Lipid Mediators / C. A. Reichel [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – №29 (11). – P. 1787-1793.
125. CD11c/CD18: novel ligands and a role in delayed-type hypersensitivity / C. Sadhu [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2007. – №81 (6). – P.1395-1403.
126. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions / A. R. Schenkel [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2002. – № 3. P. 143–150.
127. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // *BJOG.* – 2011. – №118 (1). – P.1–203.
128. Chafetz, I. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction // I. Chafetz, I. Kuhnreich, M. Sammar // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – №197. – P.35–42.
129. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and preeclampsia: expression of Flt-1 and endoglin / D. S. Tannetta [et al.] // *Plos one.* – 2013. – Vol. 8 (2). – e. 56754.
130. Christiane, Y. Involvement of matrix metalloproteinases in obstetrics: from implantation to delivery / Y. Christiane, V. Emonard, H. Emonard // *Rev Med Liege.* – 2014. – № 69 (1). – P. 46-50.
131. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women / Z. B. Tuzcu *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – №213 (4). – P.533.

132. Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension / S. A. Hale [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2012. – №1; 2 (2). – P. 152-157.
133. Common variants in the CRP gene are associated with serum C-reactive protein levels and body mass index in healthy individuals in Mexico / E. Flores-Alfaro [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2012. – №13, 11 (3). – P. 2258-2267.
134. Comparison of maternal and umbilical cord blood HIF-1 α and nitric oxide levels in early and late onset preeclamptic pregnancies / S. S. Demircan [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – № 25. – P. 1-4.
135. Conde-Agudelo, A. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, J. Villar, M. Lindheimer // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2008. – Vol. 198 (1). – P.7-22.
136. Correlation between MTHFR gene methylation and pre-eclampsia, and its clinical significance / J. Ge [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2015. – №17; 14 (3). – P. 8021-8028
137. C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study / B. B. Van Rijn [et al.] // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 408–414.
138. Crocker, I. P. Neutrophil function in women with preeclampsia / I. P. Crocker, R. P. Wellings, J. Fletcher, P. N. Baker // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1999. - Vol. 106(8). – P. 822-888.
139. Crowley S. D. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension / S. D. Crowley // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol.1, №20 (1). – P. 102-120.
140. Developmental changes in adhesion molecule expressions in umbilical cord blood CD34 hematopoietic progenitor and stem cells / D.V. Surbek [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183 (5). – P.1152-1157.
141. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies / C. Floridon [et al.] // *Placenta.* – 2000. – №21(8). – P. 754-762.

142. Downregulation of vascular matrix metalloproteinase inducer and activator proteins in hypertensive patients. A. Ergul [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – №17 (9). – P. 775-782.
143. Dzau, V. J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis / V. J. Dzau / *Hypertension.* – 2001. - №37. – P.1047–1052.
144. Early damage of sympathetic neurons after co-culture with macrophages: a model of neuronal injury in vitro / R. M. Arantes, S. Lourenssen, C. R. Machado, M. G. Blennerhassett // *Neuroreport.* – 2000. – №11 (1). – P.177-181.
145. Effects of obesity, physical activity, and cardiorespiratory fitness on blood pressure, inflammation, and insulin resistance in the National Health and Nutrition Survey 1999–2002 / C. Y. Lin [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2010. – №20. – P. 713–719.
146. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction / M.L. Tjoa [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2003. – №59 (1). – P. 29-37.
147. Elevated tissue plasminogen activator as a potential marker of endothelial dysfunction in pre-eclampsia: correlation with proteinuria / L. Belo[et al.] // *BJOG.* – 2002. – №109 (11). – P. 1250-1255.
148. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients / H. Haller [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P.291-296.
149. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A and PECAM-1 / A. Woodfin, M-B. Voisin, B. Engelhardt, S. Nourshargh // *Blood.* – 2009. – №113. – P. 6246–6257.
150. Endothelial cell control of thrombosis / J.W. Yau, H. Teoh, S. Verma // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015. – № 19; 15 (1). – P. 130.
151. Endothelial cell dysfunction and preeclampsia / P. H. Wang, M.J. Yang, C.Y. Chen, H.T. Chao // *J Chin Med Assoc.* – 2015. – №78 (6). – P.321-322.

152. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue / M. Filip [et al.] // *Postepy Biochem.* – 2012. – Vol. 58 (2). – P. 186-194.

153. Engelhardt, B. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? / B. Engelhardt, H. Wolburg // *Eur J Immunol.* – 2004. – Vol.34. – P. 295.

154. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia / A. B. Peixoto [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – № 8. – P. 1-5.

155. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia / D. Mihu, C. Razvan, A. Malutan, C. Mihaela // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2015. – №54(2). – P.160-166.

156. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy / M. Montagnana [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2009. – №23 (2). – P.88-92.

157. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature / R. Hallmann [et al.] // *Physiol Rev.* – 2005. – №85. – P. 979–1000.

158. Expression of KLF-8 and MMP-9 in placentas and their relationship with the pathogenesis of preeclampsia / Z. M. Yang, X. Luo, B. Bai, H. B. Qi // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – №48 (10). – P. 755-758.

159. Ferlito, S. Physiological, metabolic, neuroendocrine and pharmacological regulation of nitric oxide in humans / S. Ferlito // *Minerva Cardioangiol.* – 2000. – №48 (6). – P.169-176.

160. Fink, G. D. Sympathetic activity, vascular capacitance, and long-term regulation of arterial pressure / G. D. Fink, C. Arthur // *Hypertension.* – 2009. – № 53. – P.307–312.

161. First-trimester adiponectin and subsequent development of preeclampsia or fetal growth restriction / E.R .Valdés [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2011. – №72 (3). – P. 152-156.

162. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A. O. Odibo [et al.] // *Placenta*. – 2011. – №32 (8). – P. 598–602.
163. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L. C. Poon [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – №53 (5). – P.812–818.
164. Garrido-Urbani, S. Vascular and epithelial junctions: a barrier for leucocyte migration / S. Garrido-Urbani, P. F. Bradfield, B. P. Lee, B. A. Imhof // *Biochemical Society Transactions*. – 2008. – Vol.36 (2). – P. 203-211.
165. Gawlik, K.I. Deletion of integrin $\alpha 7$ subunit does not aggravate the phenotype of laminin $\alpha 2$ chain-deficient mice / K.I. Gawlik, M. Durbeej // *Sci Rep*. – 2015. – №10 (5). – P. 13916
166. Gelatinase matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 of the umbilical cord blood in preeclampsia / Z. Galewska, L. Romanowicz, S. Jaworski, E. Bankowski // *Clin Chem Lab Med*. – 2008. – №46. – P.517–522.
167. Goksu Erol, A.Y. Significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in preeclamptic placentae / A. Y. Goksu Erol, M. Nazli, S. Elis Yildiz // *Endocrine*. – 2012. – №42 (1). – P.125-131.
168. Grassi, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi // *Hypertension*. – 2009. – №54. – P.690–697.
169. Hage, F.G. C-reactive protein and hypertension / F.G. Hage // *J Hum Hypertens*. – 2014. – №28 (7). – P.10-15.
170. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study / C. S. Wu [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 201(3). – P. 269-279.
171. Heerkens E.H. Integrins, vascular remodeling, and hypertension / E.H. Heerkens, A.S. Izzard, A.M. Heagerty // *Hypertension*. – 2007. – Vol.49 (1). – P.1–4.
172. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II / G. S. Di Marco [et al.] // *Kidney Int*. – 2013. – №83 (2). – P. 213-222.

173. Hill, J.A. Muscle fundamental biology and mechanisms of disease / J.A. Hill, E.N. Olson. – Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012. – P. 1329-1337.

174. Hirschi, K. K. Pericytes in the microvasculature / K. K. Hirschi, P. A. D'Amore // *Cardiovasc.Res.* – 1996. №32. – P. 687–698.

175. Hopps, E. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases / E. Hopps, G. Caimi // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – №19 (14). – P. 2583-2589.

176. Hu, D. Blood vessel adaptation with fluctuations in capillary flow distribution / D. Hu, D. Cai, A.V. Rangan // *PLoS One.* – 2012. – №7 (9). – e. 45444.

177. Hutcheon, A. Hypertensive Disease in Pregnancy Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy / J. A. Hutcheon, S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 391-403.

178. Hypertension: physiology and pathophysiology / J.E. Hall [et al.] // *Compr Physiol.* – 2012. – №2 (4). – P. 2393-2442.

179. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines / T. E. Gillon [et al.] // *LoS One.* – 2014. – №9 (12). – e. 113715.

180. IL-17A potentiates TNF α -induced secretion from human endothelial cells and alters barrier functions controlling neutrophils rights of passage / M. H. Bosteen, K. Tritsarlis, A. J. Hansen, S. Dissing // *Pflugers Arch.* – 2014. – №466 (5). – P.961-972.

181. Immune mechanisms in hypertension / C. De Ciuceis [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2014. – Vol. 21(4). – P. 227-234

182. Immunolocalization of the matrix metalloproteinases, gelatinase B and stromelysin-1 in human endometrium thought the menstrual cycle / M. Jeziorska, H. Nagase, L. A. Salamonsen, D. E. Woolley // *J Reprod Fertil.* – 1996. – №107. – P.43—51.

183. Immunological and biochemical markers in preeclampsia / A. Kestlerová [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2012. – Vol.96 (1-2). – P.90-94.

184. Increased global fibrinolytic capacity as a clue for activated fibrinolysis in pre-eclampsia. / G. T. Sucak [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2006. – №17 (5). – P. 347-352.

185. Increased leukocyte adhesion to vascular endothelium in preeclampsia is inhibited by antioxidants / S. Ryu [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 196 (4). – P. 400-408.

186. Increased matrix metalloproteinases 2 and 9 in placenta of diabetic rats at midgestation / M. C. Pustovrh [et al.] // *Placenta*. – 2005. – №26 (4). – P. 339–348.

187. Increased migration of monocytes in essential hypertension is associated with increased transient receptor potential channel canonical type 3 channels / Z. Zhao[et al.] // *PLoS One*. – 2012. – №7 (3). – e. 32628.

188. Increased MT2-MMP expression in gastric cancer patients is associated with poor prognosis / X. Xu [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – № 1; 8 (2). – P. 1985-1990.

189. Inflammation in hypertension: current therapeutic approaches / E. Androulakis [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2011. –Vol. 17(37). – P. 4121-4131.

190. Inflammation markers in essential hypertension / D. Tsounis [et al.] // *Med Chem*. – 2014. –№10 (7). – P. 672-681.

191. Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood / C. Catarino [et al.] // *Journal of Pregnancy*. – 2012. – Vol.2012. – P.10.

192. Inflammatory markers in preeclamptic patients / M. Can [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2011. – №49 (9). – P. 1469-1472.

193. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? / T. Munzel, T. Gori, R. M. Bruno, S. Taddei // *Eur. Heart J*. – 2010. – №31. – P. 2741–2748.

194. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? / L. M. Dusse [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2013. – №16 (415). – P. 226-229.

195. Jobe, S.O. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction / S. O. Jobe, C. T. Tyler, R. R. Magness // *Hypertension*. – 2013. – №61 (2). – P.480-487.

196. Jones, G.T. Matrix metalloproteinases in biologic samples / G.T. Jones // *Adv Clin Chem*. – 2014. – №65. – P. 199-219.

197. Joyner, M. J. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation / M. J. Joyner, N. Charkoudian, B. G. Wallin // *Exp. Physiol*. – 2008. – №93. – P.715–724.

198. Kashanian, M. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia / M. Kashanian, F. Aghbali, N. Mahali // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2013. – Vol. 39, № 12. – P. 1549–1554.

199. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia // *Minerva Ginecol*. – 2012. – №64 (4). – P: 309-320.

200. Laresgoiti-Servitje, E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia / E. Laresgoiti-Servitje // *J Leukoc Biol*. – 2013. – №94(2). – P. 247-257.

201. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia / A. M. Pimentel [et al.] // *Hypertens Res*. – 2013. – №36 (9). – P.783-788.

202. Laskowska, M. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction / M. Laskowska, K. Laskowska, J. Oleszczuk // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. – № 28 (1). – P. 26-32.

203. Leik, C. E. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia / C. E. Leik, S. W. Walsh // *Hypertension*. – 2004. – № 44. – P. 72–77.

204. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia / M. R. Holthe, A. C. Staff, L. N. Berge, T. Lyberg // *Obstet Gynecol.* – 2004. – №103(5,1). – P. 913-922.
205. Li, W. Altered Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Expression/Activity Links Placental Ischemia and Anti-angiogenic sFlt-1 to Uteroplacental and Vascular Remodeling and Collagen Deposition in Hypertensive Pregnancy / W. Li, K.M. Mata, M.Q. Mazzuca, R.A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – №1; 89 (3). – P. 370-385.
206. Liddington, R. C. The structural basis of dynamic cell adhesion: heads, tails, and allostery / R. C. Liddington, L. A. Bankston // *Exp Cell Res.* – 2000. – Vol. 261 (1). – P.37-43.
207. Liew, S.C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases / S. C. Liew, E. D. Gupta // *Eur J Med Genet.* – 2015. – №58 (1). – P.1-10.
208. Lindbom, L. Integrin-dependent neutrophil migration in extravascular tissue / L. Lindbom, J. Werr // *Semin Immunol.* – 2002. – №14 (2). – P. 115-121.
209. Luppi, P. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize proinflammatory cytokines / P. Luppi, J. A. Deloia // *Clin Immunol.* – 2006. – №118 (2-3). – P. 268-275.
210. MacColl, E. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease / E. MacColl, R.A. Khalil // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2015. – №355 (3). – P. 410-428.
211. Madamanchi, A. $\alpha 2\beta 1$ Integrin / A. Madamanchi, S.A. Santoro, M.M. Zutter // *Adv Exp Med Biol.* – 2014. - №819. – P.41-60.
212. Mandaviya, P. R. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature / P. R. Mandaviya, L. Stolk, S. G. Heil // *Mol Genet Metab.* – 2014. – №113 (4). – P. 243-252.
213. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy / G. J. Mangos, J. J. Spaan, S. Pirabhahar, M. A. Brown // *J Hypertens.* – 2012. –№30 (2). – P.351-358.

214. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka [et al.] // Clin Lab. – 2015. – №61 (1-2). – P. 39-46.

215. Martinez-Lemus, L.A. Alphavbeta3- and alpha5beta1-integrin blockade inhibits myogenic constriction of skeletal muscle resistance arterioles / L. A. Martinez-Lemus, T. Crow, M. J. Davis // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 289 (1). – P. 322–329.

216. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / J. P. Vogel [et al.] // BJOG. – 2014. – №121 (1). – P. 76-88.

217. Maternal morbidity and mortality and risk factors related to an obstetric emergency / C. Soni-Trinidad, A. Gutiérrez, F. J. Santa Rosa-Moreno, A. Reyes-Aguilar // Ginecol Obstet Mex. – 2015. – №83 (2). – P.96-103.

218. Matrix metalloproteinase-2 is elevated in midtrimester amniotic fluid prior to the development of preeclampsia / M. Lavee, S. Goldman, E. Daniel-Spiegel, E. Shalev // Reprod Biol Endocrinol. – 2009. – №7. – P.85.

219. Matrix metalloproteinase-2 is elevated in the plasma of women with preeclampsia / H. Narumiya [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2001. – №20 (2). – P. 185–194.

220. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension / G. Derosa [et al.] // Endothelium. – 2006. – №13(3). – P.227–231.

221. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension / J. Ab Hamid [et al.] // Singapore Med J. – 2012. – №53 (10). – P. 681-683.

222. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms / T.P. Vacek [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2015. – №27 (11). – P. 173-183.

223. Matrix metalloproteinases modulate ameboid-like migration of neutrophils through inflamed interstitial tissue / M. Lerchenberger [et al.] // Blood. – 2013. – Vol.1, №122(5). – P.770-780.

224. Maynard, S.E. Hypertension and kidney disease in pregnancy / S.E. Maynard, S. A. Karumanchi, R. Thadhani. – Brenner and Rector's the Kidney, 2012. – P. 1792-1823.
225. Mazloom, Z. Effects of obesity on inflammation and lipid profile of obese women / Z. Mazloom, M.H. Dabbaghmanesh, N. Hejazi // Saudi Med J. – 2009. – №30. – P. 1357–1358.
226. McDonald, B. Cellular and molecular choreography of neutrophil recruitment to sites of sterile inflammation / B. McDonald, P. Kubes // J Mol Med. – 2011. – №89. – P.1079–1088.
227. McEver, R.P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall / R.P. McEver // Cardiovasc Res. – 2015. – №20. – P.154.
228. Meager, A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation / A. Meager // Cytokine Growth Factor Rev. – 1999. – №10. – P. 27-39.
229. Mechanisms of enhanced vascular reactivity in preeclampsia / N. Mishra [et al.] // Hypertension. – 2011. – №58 (5). – P.867-873.
230. Merchant, S. J. The role of matrix metalloproteinases in vascular function: implications for normal pregnancy and pre-eclampsia / S.J. Merchant, S.T. Davidge // BJOG. – 2004. – №111 (9). – P. 931–939.
231. Metabolic dysfunctions in Nigerian pre-eclamptics / M. O. Akiibinu, T. O. Kolawole, O. A. Ekun, S. O. Akiibinu // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – Vol. 288. – № 5. – P. 1021–1026.
232. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling / C.A. Meads [et al.] // Health Technol Assess. – 2008. – №12 (6). – P. 1-270.
233. MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia / J. E. Myers [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2005. – №24 (2). – P. 103–115.
234. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia / M.M. Faas [et al.] // Front Immunol. – 2014. – №30 (5). – P.298.

235. Morphological and biochemical characterization of remodeling in aorta and vena cava of DOCA-salt hypertensive rats / S.W. Watts [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2007. – №292 (5). – P. 2438-2448.

236. Muller, W.A. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response / W. A. Muller // *Trends Immunol.* – 2003. – № 24 (6). – P. 327-334.

237. Murphy, M.M. Homocysteine in pregnancy / M.M. Murphy, J.D. Fernandez-Ballar // *Adv. Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 53. – P. 105-137.

238. Mycophenolate acid inhibits endothelial NAD(P)H oxidase activity and superoxide formation by a rac1-dependent mechanism / F. Krotz [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – №49. – P.201–208.

239. Nagai, N. Dysfunction in cytochrome c oxidase caused by excessive nitric oxide in human lens epithelial cells stimulated with interferon- γ and lipopolysaccharide / N. Nagai, Y. Ito // *Curr Eye Res.* – 2012. – №37 (10). – P. 889-897.

240. Nakhai-Pour, H.R. Discontinuation of antihypertensive drug use during the first trimester of pregnancy and the risk of preeclampsia and eclampsia among women with chronic hypertension / H.R.Nakhai-Pour, E.Rey, A. Bérard // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2009. – Vol.201 (2). – P. 180-188.

241. Neutrophil activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction / Sabatier F. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183 (6). – P. 1558-1563.

242. Neutrophil-derived reactive oxygen species can modulate neutrophil adhesion to endothelial cells in preeclampsia / K. Tsukimori // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21(5). – P. 587-591.

243. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP / D. Feng [et al.] // *J.Exp.Med.* – 1998. - №187. – P. 903–915.

244. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia / C. E. Leik [et al.] // *Hypertension.* – 2004. - №44(1). – P.72-77.

245. Nicolaides, K.H. Anovelapproach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound / K. H. Nicolaides, R. Bindra, O. M. Turan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – №27. – P.13–17.

246. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia / K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara, A. Nawa // *Int J Mol Sci.* – 2015. – № 2; 16(3). – P.4600-4614.

247. Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women / K. Adu-Bonsaffoh, D. A. Antwi, S. A. Obed, B. Gyan // *Integr Blood Press Control.* – 2015. – № 19 (8). – P. 1-6.

248. Noorbakhsh, M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients / M. Noorbakhsh, M. Kianpour, M. Nematbakhsh // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2013. – № 11. – e. 104213.

249. *Obstetrics: normal and problem pregnancies* / S. G. Gabbe, J. R. Niebyl, J. L. Simpson [et al.]. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012. – 1312 p.

250. Parietal and intravascular innate mechanisms of vascular inflammation / G. A. Ramirez, P. Rovere-Querini, M. G. Sabbadini¹, A. A. Manfredi // *Arthritis Research & Therapy.* – 2015. – №17 (1). – P. 16.

251. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for $\alpha(1)$ -microglobulin / M. G. Olsson [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol.1; №17 (5). – P.813-846.

252. PECAM-1 (CD31) homophilic interaction up-regulates $\alpha6\beta1$ on transmigrated neutrophils in vivo and plays a functional role in the ability of $\alpha6\beta1$ integrins to mediate leukocyte migration through the perivascular basement membrane / J. Dangerfield [et al.] // *Journal of Experimental Medicine.* - 2002. - №196. – P. 1201–1211.

253. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? / M. G. Tuuli [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – №204 (6). – P.508-515.

254. Petri, B. Molecular events during leukocyte diapedesis / B. Petri, M.G. Bixel // FEBS J. – 2006. – №273 (19). – P. 4399-4407.

255. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. Zervoudaki [et al.] // J Hum Hypertens. – 2003. – №17 (2). – P.119-124.

256. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension / Y. Dörffel [et al.] // Hypertension. – 1999. - №34 (1). – P.113-117.

257. Preeclampsia / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // Lancet. – 2010. – Vol. 21. – № 376(9741). – P. 631–642.

258. Preeclampsia and cardiovascular disease / C.W. Chen, I. Z. Jaffe, S. A. Karumanchi // Cardiovasc Res. – 2014. – Vol. 15; №101(4). – P.579–586.

259. Preeclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum / F. Pettit [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2015. – №5 (2). – P. 198-204.

260. Preeclampsia does not alter vascular growth and expression of CD31 and vascular endothelial cadherin in human placentas / Y. Li [et al.] // J Histochem Cytochem. – 2015. – №63 (1). – P.22-31.

261. Preeclamptic decidual microvascular endothelial cells express lower levels of matrix metalloproteinase-1 than normals / E. D.Gallery [et al.] // Microvasc Res. – 1999. – №57 (3). – P. 340–346.

262. Prepregnancy obesity and complement system activation in early pregnancy and the subsequent development of preeclampsia / A. M. Linch [et al.] American journal of obstetrics and gynecology. – 2012. – Vol. 206 (5). – P. 428-436.

263. Pressureinduced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling / S. Lehoux // Circulation. – 2004. – №109. – P. 1041–1047

264. Pries, A. R. Physiological basis of the microcirculation: vascular adaptation / A. R. Pries //Klin Monbl Augenheilkd. – 2015. – №232 (2). – P. 127-132.

265. Ramma, W. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? / W. Ramma, A. Ahmed // Biochem Soc Trans. – 2011. – Vol.1. – №39 (6). – P.1619–1627

266. Raouf, A. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia lessons from animal models./ A. Raouf, G. Khalil, P. Granger // *Am J Physiol Regulat Integrat Comp Physiol.* – 2002. – №283. – P.29—45.

267. Receptor cleavage and P-selectin-dependent reduction of leukocyte adhesion in the spontaneously hypertensive rat / A. Y. Chen, J. N. Ha, F. A. Delano, G. W. Schmid-Schönbein // *J Leukoc Biol.* – 2012. – №92 (1). – P. 183-194.

268. Reglero-Real, N. Endothelial membrane reorganization during leukocyte extravasation / N. Reglero-Real, B. Marcos-Ramiro, J. Millán // *Cell Mol Life Sci.* – 2012. – № 69 (18). – P. 3079-3099.

269. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – №183. P.1–22.

270. Rodrigues, S. F. Blood cells and endothelial barrier function / S. F. Rodrigues, D. N. Granger // *Tissue Barriers.* – 2015. – №3 (1-2). – e. 978720.

271. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling / M. Flamant [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – № 50(1). – P. 212-218.

272. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T. J. Guzik [et al.] // *J Exp Med.* – 2007. – №204. – P.2449–2460.

273. Rowe, R.G. Breaching the basement membrane: who, when and how? / R.G. Rowe, S.J. Weiss // *Trends Cell Biol.* – 2008. – №18(11). – P.560-574.

274. Sanz, M.J. Neutrophil-active chemokines in in vivo imaging of neutrophil trafficking / M.J. Sanz, P. Kubes // *Eur. J. Immunol.* – 2012. - №42. – P.278–283.

275. Schiffrin, E. L. The immune system: role in hypertension / E. L. Schiffrin // *Can J Cardiol.* – 2013. – Vol. 29 (5). – P.543-548.

276. Schmidt, S. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies / S.Schmidt, M. Moser, M. Sperandio // *Molecular Immunology.* – 2013. – №55. – P. 49– 58.

277. Selective activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 mediates C-reactive protein-evoked endothelial vasodilator dysfunction in

coronary arterioles / T. W. Hein [et al.] // *Circ Res.* – 2014. – № 3. – Vol.114 (1). – P. 92-100.

278. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension / H. Zeisler [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2001. – Vol.16, №113 (15-16). – P. 588-592.

279. Shenoy, V. Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways / V. Shenoy, K. Kanasaki, R. Kalluri // *Trends Endocrinol Metab.* – 2010. – №21 (9). – P. 529-536.

280. Shikonin inhibits oxidized LDL-induced monocyte adhesion by suppressing NFκB activation via up-regulation of PI3K/Akt/Nrf2-dependent antioxidation in EA.hy926 endothelial cells / C.S. Huang [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2015. – №1, 93(3). – P. 352-361.

281. Shukla, J. Neutrophil release of myeloperoxidase in systemic vasculature of obese women may put them at risk for preeclampsia / J. Shukla, S. W. Walsh // *Reprod Sci.* – 2015. – №22 (3). – P.300-307.

282. Smith, C. W. Adhesion molecules and receptors / C. W. Smith // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – №121 (2). – P.375-379.

283. Soluble endoglin and other antiangiogenic factors in preeclampsia / R.J. Levine [et al.] // *Engl J Med.* – 2006. – №355. – P.992–1005.

284. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in mid-pregnancy as a predictor of preterm preeclampsia in asymptomatic pregnant women / J.C. Forest [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – №52 (8). – P. 1169-1178.

285. Sprague, A. H. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease / A. H. Sprague, R. A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2009. Vol.15; №78(6). – P. 539–552.

286. Stefanidakis, M. Cell-surface association between matrix metalloproteinases and integrins: role of the complexes in leukocyte migration and cancer progression / M. Stefanidakis, E. Koivunen // *Blood.* – 2006. – Vol.1. - №108 (5). – P.1441-1450.

287. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia / S. M. Lee [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – Vol. 207 (4). – P.337-346.
288. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways / C.R. Triggle [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2012. – №90 (6). – P. 713-738.
289. The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia / F. Şanlıkan [et al.] // *Ginekol Pol*. – 2015. – №86 (4). – P. 287-291.
290. The expression of ATF3, MMP-2 and maspin in tissue chip of glioma / S. Ma [et al.] // *Pak J Pharm Sci*. – 2015. – №28 (3). – P. 1059-1063.
291. The functions of microparticles in preeclampsia / C. A. Lok [et al.] // *Pregnancy Hypertens*. – 2011. – №1 (1). – P. 59-65.
292. The impact of donor insemination on the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / M. González-Comadran [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2014. – №182. – P.160-166.
293. The new approach to evaluation of endothelium dysfunction: detection of number of circulating endothelium cells using flow cytometry technique / V. S. Feoktistova [et al.] // *Klin Lab Diagn*. – 2015. – №60(4). – P. 23-26.
294. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for 420 Vest & Cho and detect onset of preeclampsia in the community / F. Milne [et al.] // *BMJ*. – 2005. – №330 (7491). – P.576–580.
295. The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percentage body fat mass, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population / C. C. Lin [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. – №28. – P.579.
296. The role of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in pre-eclampsia / B. Demir [et al.] // *J Obstet Gynaecol*. – 2012. – №32(6). – P. 525-528.
297. Tran, T. B. Electrical dual-sensing method for real-time quantitative monitoring of cell-secreted MMP-9 and cellular morphology during migration process / T. B. Tran, P. D. Nguyen, C. Baek, J. Min // *Biosens Bioelectron*. – 2015. – №17 (77). – P. 631-637.

298. Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes / C.V. Carman [et al.] // *Immunity*. - 2007. - 26, - P.784–797.

299. Transcellular migration of leukocytes is mediated by the endothelial lateral border recycling compartment / Z. Mamdouh [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*, – 2009. – №206. – P.2795–2808.

300. Tsukimori K. Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies / K. Tsukimori, K. Fukushima, A. Tsushima // *Hypertension*. – 2005. – Vol.46(4). – P. 696-700.

301. Tuna, B. G. Smooth muscle biomechanics and plasticity: relevance for vascular calibre and remodeling / B. G. Tuna, E. N. Bakker, E. Van Bavel // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2012. – №110(1). – P.35-41.

302. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor / C. Fernandez-Patron, M. W. Radomski, S. T. Davidge // *Circ Res*. – 1999. – №85. – P.906–911.

303. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam // *Nature Med*. – 2006. –№12. – P.642–649.

304. Venular basement membranes contain specific matrix protein low expression regions that act as exit points for emigrating neutrophils / S. Wang [et al.] // *J Exp Med*. – 2006. – №12; 203 (6). – P. 1519-1532.

305. Vietinghoff, S. Interleukin 17 in vascular inflammation / S. von Vietinghoff, K. Ley // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2010. №21 (6). – P. 463–469.

306. Viridis, A. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension / A Viridis, U. Dell'Agnello, S. Taddei // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 78(3). – P. 179-183.

307. Voisin, M. B. Monocytes and neutrophils exhibit both distinct and common mechanisms in penetrating the vascular basement membrane in vivo / M. B. Voisin, A. Woodfin, S. Nourshargh // *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. – 2009. – №29. P.1193–1199.

308. Voisin, M. B. Neutrophil transmigration: emergence of an adhesive cascade within venular walls / M. B. Voisin, S. Nourshargh // *J Innate Immun.* – 2013. – №5 (4). – P. 336-347.

309. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / F.G. Cunningham [et al.] // *Williams obstetrics.* Toronto: McGraw Hill Medical. – 2010.

310. Woodfin, A. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration / A. Woodfin, M. B. Voisin, S. Nourshargh // *Curr Opin Hematol.* – 2010. – №17 (1). – P. 9-17.

311. Xie, F. CMV infection, TLR-2 and -4 expression, and cytokine profiles in early-onset preeclampsia with HELLP syndrome / F. Xie, P. von Dadelszen, J. Nadeau // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – №71 (4). – P. 379-386.

312. Zenclussen, A. C. Cellular regulation of the uterine microenvironment that enables embryo implantation / A. C. Zenclussen, G. J. Hämmerling // *Front Immunol.* – 2015. – № 17. – P. 6-321.