МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГАНЕЕВА АЛЬБИНА ВАЛЕРЬЕВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ

14.01.01. – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Р.И.Габидуллина

Казань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

Глава 1. Обзор литературы 4

1.1. Гипертензивные осложнения беременности. Современное состояние проблемы 17

1.1.1. Гипертензивные осложнения беременности. Актуальность проблемы 17

1.1.2. Современные представления о патогенезе преэклампсии 19

1.1.3. Прогнозирование и профилактика преэклампсии 23

1.2. Задержка роста плода как часть больших акушерских синдромов 27

1.3. Допплерометрия маточных артерий на сроке 11 – 14 недель в прогнозировании преэклампсии и задержки роста плода 30

1.4. Вариабельность артериального давления 31

1.4.1. Вариабельность артериального давления в терапевтической практике 31

1.4.2. Вариабельность артериального давления в акушерстве и гинекологии 35

Глава 2. Материал и методы исследования 40

2.1. Методы исследования 40

2.2. Клиническая характеристика групп 47

2.2.1. Социально – биологическая характеристика обследованных 47

2.2.2. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания обследованных 49

2.2.3. Течение беременности и родов у обследованных 51

Глава 3. Результаты собственных исследований 40

3.1. Краткосрочная вариабельность артериального давления при беременности и после родов 61

3.2. Долгосрочная вариабельность артериального давления при беременности и после родов 74

3.2.1. Долгосрочная вариабельность артериального давления в первом триместре беременности 74

3.2.2. Долгосрочная вариабельность артериального давления во втором триместре беременности 76

3.2.3. Долгосрочная вариабельность артериального давления в третьем триместре беременности и через шесть недель после родов. 90

3.3. Состояние маточного кровотока в первом триместре беременности . 100

3.4. Профилактика преэклампсии низкими дозами аспирина у беременных с высоким риском ее развития по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока 106

Заключение 61

Выводы 130

Практические рекомендации 132

Список сокращений 133

Список литературы 135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее тяжелым осложнением беременности. Она отнесена в группу больших акушерских синдромов, в основе которых лежит неполная инвазия трофобласта [104]. И хотя ПЭ встречается в популяции с частотой 2 - 8% [1], она продолжает оставаться на лидирующих позициях в структуре материнской и перинатальной смертности [48]. В мире она занимает третье место среди причин летальных исходов у женщин в акушерстве [12, 85, 172]. Перенесенная ПЭ может иметь тяжелые последствия для здоровья матери и ребенка, нередко приводит к инвалидности. Она является фактором риска развития сердечно – сосудистых, неврологических и эндокринных заболеваний в будущем, причем как у женщины, так и у ребенка. [99, 132, 183].

Приоритетной задачей современного акушерства является улучшение исходов беременности для матери и плода путем увеличения эффективности профилактики и лечения ПЭ. На передний план выходит необходимость доклинической диагностики этого состояния. Поиск предикторов ПЭ продолжается не первое десятилетие, однако ни один из предложенных тестов не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью [1], что обуславливает необходимость дальнейшего поиска. В терапевтической практике установлено, что высокая вариабельность артериального давления (АД) является предиктором коронарных и цереброваскулярных событий [165, 166]. Поскольку преэклампсия ассоциирована с риском развития сердечно – сосудистых заболеваний и одним из ее проявлений является артериальная гипертензия (АГ) [174, 182, 197], изучение вариабельности артериального давления у женщин в период беременности явилось актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные исследования, посвященные изучению вариабельности АД, в последние годы позволили расширить представления о данной величине. На сегодняшний день вариабельность АД не рассматривается в качестве случайного параметра. Доказана ее прогностическая значимость в отношении развития острого коронарного синдрома и инсульта [165, 166, 182]. Также высокая вариабельность АД ассоциирована с риском развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера [102, 151, 167]. В акушерстве данная тема является малоразработанной. Имеются разрозненные данные о повышении вариабельности АД, предшествующем манифестации гестационной артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии [95 - 97]. Однако количество проведенных проспективных исследований пока невелико. В настоящее время активно изучается влияние антигипертензивных препаратов, применяемых в терапевтической практике, на вариабельность АД [52, 53, 166]. Влияние на нее аспирина, применяемого для профилактики ПЭ, на сегодня остается неизученным.

Цель исследования: улучшение исходов беременности и родов для матери и плода на основании определения вариабельности артериального давления у женщин с ранних сроков беременности для прогнозирования развития преэклампсии, ее своевременной диагностики и профилактики.

Задачи исследования:

1. Изучить краткосрочную и долгосрочную вариабельность АД во время беременности и в послеродовом периоде у женщин группы риска по развитию преэклампсии при нормальном АД и при хронической артериальной гипертензии.
2. Провести сравнительную оценку вариабельности АД у беременных с исходной нормотензией в зависимости от исходов гестации.

3. Определить роль вариабельности АД в прогнозе развития преэклампсии как изолированно, так и в сочетании с допплерографией маточных артерий на сроках 11 – 13 недель 6 дней.
4. Оценить влияние малых доз аспирина на вариабельность АД у беременных с прогнозируемым риском развития преэклампсии по данным высокой долгосрочной вариабельности АД и резистентности маточного кровотока.

Научная новизна исследования

Проведена комплексная оценка краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД у беременных группы риска по развитию преэклампсии.

Установлено, что при физиологическом течении беременности на фоне нормотензии краткосрочная и долгосрочная вариабельность АД остаются в пределах низких значений, не превышая 4 и 5 мм рт ст соответственно.

Выявлено, что у беременных с хронической артериальной гипертензией с ранних сроков гестации определяются высокие значения краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД (более 4 и 5 мм рт ст соответственно).

Установлено, что у женщин с исходной нормотензией развитию преэклампсии предшествовало увеличение долгосрочной вариабельности АД начиная с первого триместра беременности.

Выявлено увеличение долгосрочной вариабельности АД со второго триместра у беременных с задержкой роста плода.

Разработана модель раннего прогнозирования преэклампсии на основании комбинации показателей вариабельности АД и резистентности кровотока в маточных артериях при первом ультразвуковом скрининге.

Впервые продемонстрировано изменение долгосрочной вариабельности АД у женщин группы риска по развитию преэклампсии на фоне применения малых доз аспирина.

Теоретическая и практическая значимость

Определение долгосрочной вариабельности АД вместе с оценкой резистентности маточных артерий позволяет прогнозировать развитие преэклампсии начиная с 12 недель гестации. Профилактическое назначение низких доз аспирина пациенткам с установленным прогнозом развития ПЭ (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока) уменьшает риск ее манифестации в 8,8 раз.

Разработана компьютерная программа ЭКАПП («Электронная карта ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018660666 от 28.08.2018), являющаяся версией электронной истории болезни, которая проводит автоматический подсчет долгосрочной вариабельности АД по триместрам, графическое отображение динамики изменения АД, а также фиксирует показатели резистентности маточных артерий. Совокупность этих данных позволяет осуществлять автоматизированную оценку риска развития преэклампсии в ходе работы с пациенткой.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе женской консультации ГАУЗ «Городская поликлиника№2» города Казань (в настоящее время Медико-санитарная часть ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный

университет»,) в период с 2012 по 2017 год. Исследование проводилось в два этапа. Объект исследования первого этапа - 131 беременная, входившая в группу риска по развитию ПЭ в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» от 12.05.2016 года. Разделение участниц на группы происходило по завершению беременности:

1 группа (n=54) – контрольная - женщины с нормотензией и неосложненным течением беременности.

2 группа (n=23) - пациентки с исходной нормотензией, чья беременность впоследствии осложнилась развитием преэклампсии.

3 группа (n=30) – нормотензивные беременные с диагнозом плацентарная недостаточность.

4 группа (n=24) - пациентки, страдавшие хронической артериальной гипертензией (ХАГ) 1 степени, выявленной до беременности.

Критерии включения:

1. наличие более одного фактора риска развития ПЭ в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» от 12.05.2016 года (в среднем – 2,5);
2. ранняя явка в женскую консультацию (до 8 недель);
3. возраст не моложе 18 и не старше 45 лет, а также ИМТ не более 30 кг/м^2
4. наличие медицинских противопоказаний или отказ от приема ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Критерии исключения:

1. нерегулярное посещение женской консультации, в том числе по причине длительных госпитализаций,
2. курение,
3. ИМТ более 30 кг/м²,
4. многоплодная беременность,
5. сахарный диабет,
6. системные заболевания соединительной ткани,
7. гипертиреоз.

Объект исследования на втором этапе - группа из 24 женщин, набранных de novo, с установленным прогнозом развития ПЭ (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока). С целью профилактики ПЭ пациенткам второго этапа исследования назначались низкие дозы аспирина с 14 до 36 недель гестации. В отличие от участниц первого этапа исследования, они не имели противопоказаний и подписали информированное согласие на его применение.

Дополнительные критерии включения на втором этапе исследования:

1. Индекс резистентности маточных артерий >0,75 при исследовании на сроке 11- 13 недель 6 дней;
2. Долгосрочная вариабельность систолического АД в первом триместре >5 мм рт ст.

Дополнительные критерии исключения на втором этапе исследования:

1. эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
2. бронхиальная астма;
3. непереносимость ацетилсалициловой кислоты;
4. отмена ацетилсалициловой кислоты до 36 недель гестации или нерегулярный его прием.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

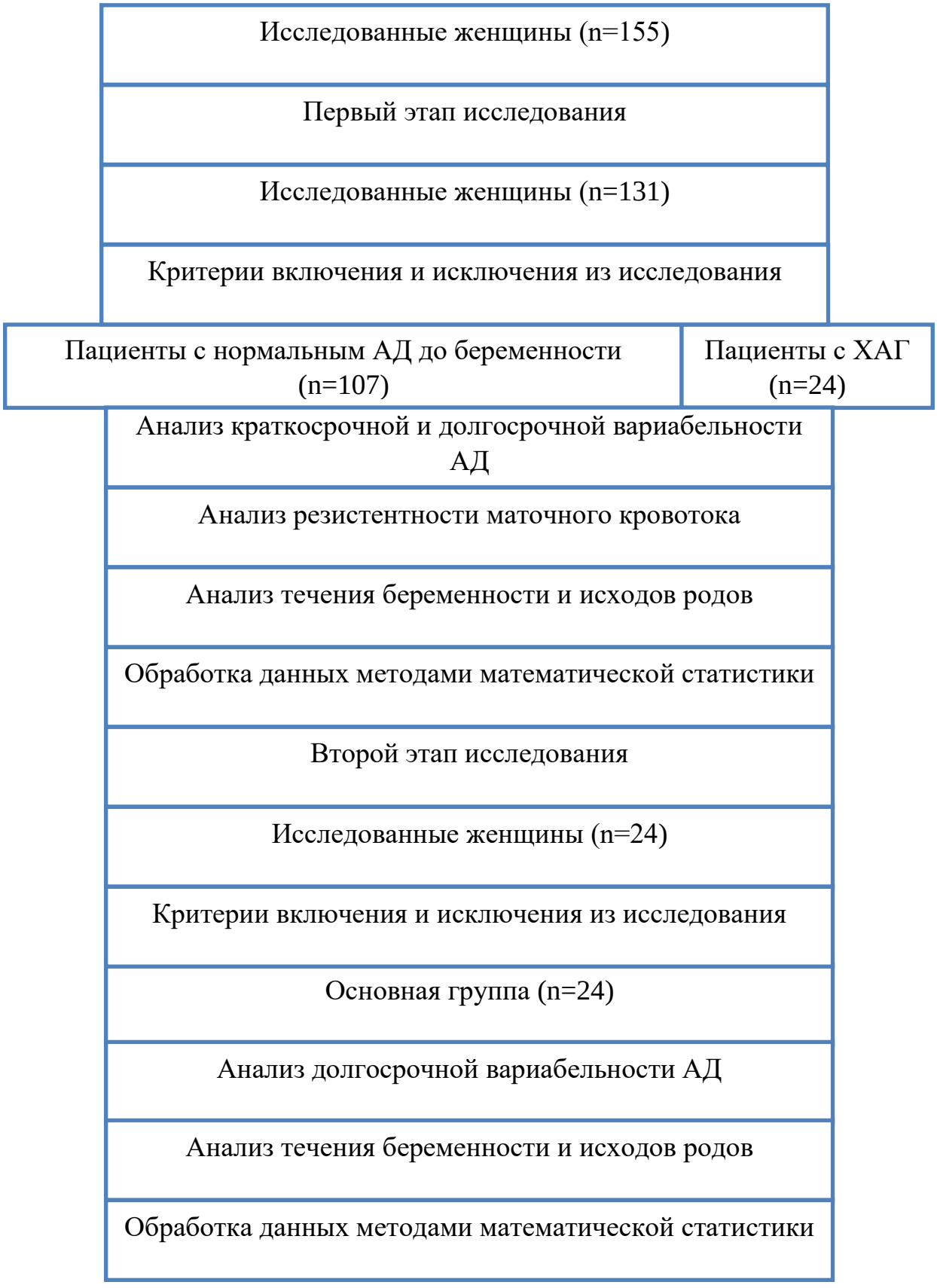

Рис. 1. Дизайн проспективного исследования.

Наблюдение за беременными осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"».

При обследовании пациенток применены следующие методы:

1. Анамнестический.
2. Осмотр и общее объективное обследование.
3. Измерение АД.
4. Лабораторные и инструментальные методы:
   - общеклиническое лабораторное исследование;
   - ультразвуковое исследование;
5. Статистическая обработка данных и результатов исследования.

Исходные и полученные в ходе клинического исследования данные фиксировались в специально разработанную анкету. Осуществлялся анализ течения настоящей беременностей, родов и послеродового периода, а также результатов инструментальных методов исследования.

Анамнестический метод обследования включал сравнительную оценку групп по:

1. Возрасту.
2. Социальному статусу.
3. Семейному положению.
4. Структуре экстрагенитальных показаний.
5. Составу гинекологических заболеваний.
6. Паритету.

Измерение артериального давления:

1. Офисное измерение АД на визитах.

2. Определение краткосрочной вариабельности АД в рамках каждого визита.
3. Определение долгосрочной вариабельности АД между визитами.

Ультразвуковое исследование:

1. Скрининговое ультразвуковое исследование первого, второго и третьего триместров беременности.
2. Допплерография маточных артерий на сроке 11 – 13 недель 6 дней.

По завершению гестации в группах производилась сравнительная оценка течения беременности и родов, характеристик новорожденных (массы тела, оценок по шкале Апгар, наличия дыхательных расстройств и поражений ЦНС).

Статистическая обработка данных и результатов исследования

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Anaconda distribution. Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для всех исходных данных, за исключением, части клинических характеристик обследованных, распределение признано ненормальным. Поэтому обработка данных осуществлялась преимущественно непараметрическими методами. Оценка центральных тенденций выполнялась с помощью показателя медианы, а степень разброса через значения первого и третьего квартиля.

Для определения статистической значимости различий между выборками использовались следующие критерии:

- Критерий Краскела — Уоллиса для сравнения нескольких групп обследованных. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Данна.

- Критерий Манна — Уитни для сравнения двух групп обследованных.
- Критерий Фридмана для сравнения измерений выполненных в различные моменты времени (недели, триместры) одной группы обследованных. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Коновера.
- Дисперсионный анализ для сравнения нескольких групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Ньюмена-Кейлса.
- t-критерий Стьюдента для сравнения двух групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения.
- Критерий хи-квадрат для сравнения долей между несколькими группами. В качестве метода апостериорного анализа выступала поправка Бонферрони.

В качестве уровеня значимости для принятия либо отклонения статистических гипотез в исследовании используется значение 0,05.

Наличие связи как между количественными показателями, так и между явлениями, оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента. Тесноту корреляционной связи оценивали с использованием таблицы Чеддока.

В диссертационном исследовании проводилась оценка чувствительности и специфичности методов прогнозирования осложнений беременности, а также расчет относительного риска с определением границ 95% доверительного интервала.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с нормотензией при физиологическом течении беременности вариабельность АД находится в пределах низких значений (<5 мм рт ст) и не меняется по мере прогрессирования беременности. Женщины с ХАГ демонстрируют высокую краткосрочную и долгосрочную вариабельность АД с ранних сроков беременности.
2. Сочетание высокой долгосрочной вариабельности САД в первом и втором триместре беременности с высокой резистентностью маточного кровотока на сроке 11 – 13 недель 6 дней является предиктором развития ПЭ.
3. Прием низких доз аспирина на сроке 14 – 36 недель является эффективной мерой профилактики преэклампсии у женщин с прогнозируемым риском ее развития по данным высокой долгосрочной вариабельности АД и резистентности маточного кровотока.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным для достижения статистической значимости объемом клинического и экспериментального материала; применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации МСЧ К(П)ФУ г. Казани, ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани, в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета, кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно – сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на 7-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015), Приволжской научно – практической конференции «Доказательная медицина в акушерстве и гинекологии» (Казань, 2015), 9-й Международной научно – практической конференции молодых ученых – медиков (Казань, 2015), на заседании Общества акушеров – гинекологов РТ (Казань, 2016), 10-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2018), V Общероссийской конференции с международным участием «Пренатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019), 18-м Всемирном конгрессе Академии репродукции человека (Дублин, 2019).

Диссертация апробирована на расширенном заседании научно-проблемной комиссии по хирургии, акушерству и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 декабря 2017 года.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них четыре – в журналах, рекомендованных ВАК.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором лично проведена работа по отбору пациентов, их клиническому обследованию и ведению беременности. Автор самостоятельно осуществлял анализ клинико – лабораторных и инструментальных исследований, статистическую обработку данных, анализ полученных результатов исследования и их публикацию. Автор лично провел оформление диссертации и автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 печатных страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, клинической характеристики обследованных женщин, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 200 литературных источников, из них 84 отечественных, 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 38 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гипертензивные осложнения беременности. Современное состояние проблемы

1.1.1. Гипертензивные осложнения беременности. Актуальность проблемы

Материнская смертность в России и в мире имеет тенденцию к снижению, однако несмотря на это, она по - прежнему недопустимо высока [79, 172]. Гипертензивные нарушения во время беременности являются одной из основных причин, ведущих к летальному исходу у матерей и новорожденных [85, 92, 127]. Она занимает третье место в структуре материнской смертности [79]. По данным ВОЗ, каждые семь минут в мире от осложнений преэклампсии погибает одна женщина [20]. При этом если материнская смертность от акушерских кровотечений и гнойно – септических осложнений снижается, то смертность от преэклампсии не имеет подобной устойчивой тенденции. По - прежнему не уменьшается доля тяжелых ее форм, при этом преобладают предотвратимые и условно предотвратимые случаи летальных исходов [67]. Артериальная гипертензия при беременности приводит к увеличению частоты преждевременной отслойки плаценты, массивных кровотечений, нарушений мозгового кровообращения, отслойки сетчатки [3, 134]. Кроме того, она многократно увеличивает риск преждевременных родов, перинатальной гибели плода, задержки его роста и психомоторного развития в будущем [74, 113]. Неблагоприятны и отдаленные прогнозы для здоровья женщин, перенесших преэклампсию. Они находятся в группе риска по развитию гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета второго типа, венозной тромбоэмболии, почечной патологии. Авторы соответствующих исследований связывают это с последствиями повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, повышенной инсулинорезистентностью и гиперактивностью симпатической нервной системы после перенесенной ПЭ [105, 132, 155]. Все вышеизложенное

свидетельствует о необходимости совершенствования методов прогнозирования, доклинической диагностики и профилактики гипертензивных осложнений беременности, что сформулировано в качестве одной из приоритетных задач в «Декларации тысячелетия» ООН [20].

Во время беременности сердечно – сосудистая система женщины функционирует с усиленной нагрузкой, обусловленной увеличением массы тела, усилением обмена веществ, развитием физиологической гиперволемии и формированием маточно – плацентарного кровотока. Изменения происходят и в многоконтурной системе регуляции артериального давления (АД), что приводит к его физиологическим колебаниям в ходе гестации [7].

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние, характеризующееся повышением систолического АД (САД) выше 140 мм рт ст и/или диастолического АД (ДАД) выше 90 мм рт ст. [85, 114]. Повышение уровня систолического АД на 30 мм рт. ст. и/или диастолического АД на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходными данными ранее также рассматривалось в качестве АГ [38]. Однако на сегодняшний день этот критерий диагностики исключен из всех международных рекомендаций.

При беременности выделяют следующие виды гипертензивных расстройств [1]:

- Хроническая артериальная гипертензия.
- Гестационная артериальная гипертензия.
- Преэкламсия и эклампсия.
- Преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии.

Под понятием «хроническая артериальная гипертензия» (ХАГ) объединены все гипертензивные состояния, выявленные до беременности или в первой ее половине. В большинстве случаев речь идет о гипертонической болезни (90 – 95%), реже – о вторичной артериальной гипертензии (5 – 10%)

[1, 11, 86]. Негативное влияние данного состояния за плод значительно ниже чем на фоне преэклампсии [161]. Однако в 22 – 75% случаев хроническая артериальная гипертензия осложняется ее развитием [1, 30].

Гестационная артериальная гипертензия – это состояние, характеризующееся повышенным АД, выявленным после двадцатой недели беременности [1]. Преэклампсия осложняет ее течение в 50-55% случаев [1, 85].

Преэклампсия на сегодняшний день рассматривается как патологическое состояние, специфичное для беременности и возникающее во второй ее половине, для которого характерно сочетание АГ с протеинурией (≥0,3 г/л в суточной моче). Нередко она сопровождается отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [1, 114]. Однако, необходимо отметить, что в современных условиях ПЭ зачастую протекает без существенного повышения АД [46]. История изучения преэклампсии и эклампсии начинается с 2200 годов до н.э. В древнеегипетском папирусе этого времени описываются симптомы, похожие на судороги, у женщин в родах. Описание эклампсии как заболевания беременных, симптомы которого сходны с эпилепсией, принадлежит перу Гиппократа и относится к IV в. до н.э. Он отмечал, что головная боль в сочетании с увеличением массы тела и судорогами является грозным симптомом беременности [69, 142].

1.1.2. Современные представления о патогенезе преэклампсии

На протяжении столетий ПЭ сохраняет статус до конца непознанной патологии, ее называют «болезнью теорий» [60]. Несмотря на большое количество научных исследований во всем мире, множество публикаций о ведущей роли тех или иных факторов в возникновении ПЭ, причины ее развития остаются неизвестными, хотя в настоящее время установлены роль ишемии плаценты, иммунологической нетолерантности матери к

полуаллогенному плоду, повреждения сосудистой эндотелиальной выстилки (дисфункция эндотелия), генетических факторов плода [3].

ПЭ относится к группе больших акушерских синдромов наряду с задержкой роста плода (ЗРП), преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и отслойкой плаценты. Все эти состояния имеют общий патогенез – незавершенную гестационную перестройку спиральных артерий вследствие неполной инвазии трофобласта [50, 104]. В норме клетки цитотрофобласта проникают в среднюю оболочку спиральных артерий, замещая собой гладкомышечные и соединительнотканные элементы стенки, в связи с чем сосуды теряют способность к констрикции и приобретают мешковидную форму и большую емкость. Этот процесс называют псевдоваскуляризацией и происходит он под воздействием эндотелиальных факторов роста, продуцируемых трофобластом [28, 123, 157]. При неполном замещении элементов сосудистой стенки клетками цитотрофобласта и фибриноидом сохраняется исходная емкость сосуда, а также его способность к констрикции под воздействием эндогенных факторов. Это ведет к сужению просвета маточно – плацентарных артерий, недостаточности кровотока и, следовательно, к ишемии плаценты. Последняя выбрасывает в кровоток провоспалительные цитокины, продукты апоптоза плаценты, фрагменты трофобласта, обломки клеточных мембран, в организме запускается каскад патологических реакций [33, 89, 143]. Причина, по которой происходит неполная инвазия трофобласта до конца не ясна, однако определено влияние иммунологических и генетических факторов на этот процесс [2, 19, 27]. На фоне развивающейся локальной гипоксии отмечается повышенная экспрессия трофобластом антиангиогенного фактора - растворимой FMS – тирозинкиназы (sFLT-1). В 2003 году Karumanchi и соавт. обнаружили повышение его концентрации в плаценте женщин, перенесших преэклампсию. sFLT-1, а также растворимый эндоглин (sENG) связывают продуцируемые плацентой ангиогенные факторы: фактор роста эндотелия сосудов VEGF и плацентарный

фактор роста PIGF, снижая их концентрацию в крови матери. Возникает дисбаланс про– и антиангиогенных факторов, что по мнению ряда авторов вызывает эндотелиоз сосудов, в том числе сосудов почек [61, 72, 139]. Отметим, что подобный дисбаланс наблюдается не только при ПЭ, но и при ХАГ, а также при ЗРП на фоне нормотензии [13]. На воздействие локальной гипоксии почки отвечают гиперпродукцией ренина, который, превращаясь в ангиотензин II, вызывает перифирическую вазоконстрикцию. По данным Сидоровой И.С. (2014) в почках женщин, погибших от ПЭ и эклампсии было обнаружено многократное увеличение мезангиальных и юкстагломерулярных клеток, продуцирующих ренин и стимулирующих синтез ангиотензина I и II, продукцию альдостерона в надпочечниках [63]. Поражение эндотелия, начинаясь с сосудов плаценты и почек, приобретает генерализованный характер, поражая сосуды мелкого и среднего калибра [64]. Отметим, что эндотелиальная дисфункция характерна также для пациентов с ХАГ, что, вероятно, обуславливает высокий процент ПЭ в этой группе [14]. Уменьшение количества клеток трофобласта вследствие воспалительного процесса также может служить причиной нарушения ремоделирования спиральных артерий. Как следствие, развивается патологическое состояние, характеризующееся повышенным давлением в сосудах [16, 83].

Воздействие цитокинов на клетки эндотелия вызывает в них "кислородный" взрыв, что сопровождается увеличением концентрации токсичных веществ, продуктов перекисного окисления липидов на фоне дефицита антиоксидантов [6, 36, 125]. При этом увеличивается проницаемость сосудов, нарушается регуляция их тонуса. Также имеет место нарушение плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза с усилением тромбообразования. Все это формирует клинические проявления ПЭ [58, 122, 144].

Все больше подтверждений находит иммунологическая теория развития ПЭ, рассматривающая ее в качестве ответной реакции организма матери на

внедрение чужеродных антигенов плода [111, 199]. Известно, что риск развития преэклампсии у женщин с аутоиммунными заболеваниями многократно превышает общепопуляционный [116]. Также в поддержку иммунологической теории выступают эпидемиологические наблюдения, а именно высокая частота ПЭ у первобеременных, а также при беременности, наступившей от нового партнера, особенно при коротком интервале между началом совместной интимной жизни и зачатием [98]. Данные о высокой частоте ПЭ у беременных после экстракорпорального оплодотворения с использованием донорских ооцитов также являются косвенным подтверждением иммунологической теории [75, 101]. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне ПЭ наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при одновременном уменьшении противовоспалительных, что указывает на развитие воспалительного ответа [176]. У беременных с ПЭ были также обнаружены антитела к рецепторам ангиотензина II типа [198]. Введение подобных белков в организм экспериментальных животных вызывал у последних гипертензию, протеинурию и нарушение процесса псевдоваскуляризации [192, 200]. Продолжается поиск специфических антигенов плода, запускающих каскад иммунологических процессов. Известно, что высокой иммуногенностью обладают нейроспецифические белки развивающегося мозга плода. Сидоровой И.С. и соавт. (2014) была обнаружена высокая концентрация нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке и плаценте женщин, перенесших ПЭ, а также в сыворотке их плодов и новорожденных, что по мнению авторов, могло служить причиной запуска выработки антител, активации системы комплемента, выработки провоспалительных цитокинов и поражения эндотелиальной выстилки сосудов [65, 66].

Важная роль в генезе ПЭ отведена генетическому фактору. Семейный анамнез ПЭ определен наследованием определенных генов [68]. В настоящее время исследованы свыше тридцати генов, носительство которых может

служить фактором прогнозирования ПЭ. Среди них следует выделить гены, обуславливающие регуляцию артериального давления; гены, определяющие функционирование эндотелия; гены, ответственные за систему гемостаза [17, 59, 80]. В частности, повышенный риск развития преэклампсии связывают с наличием протромботических полиморфизмов, мутантной формой МТФР, полиморфизмом гена eNOS, регулирующим синтез оксида азота эндотелиоцитами [34, 78].

Таким образом, преэклампсия является гетерогенным состоянием, в генез которого вносят вклад и экзогенные и эндогенные факторы.

1.1.3. Прогнозирование и профилактика преэклампсии

В настоящее время к факторам высокого риска развития ПЭ относят аутоиммунные заболевания, хроническую АГ, сахарный диабет, наследственную тромбофилию и хронические заболевания почек [1, 3, 10]

У женщин с аутоиммунными заболеваниями реактивность иммунной системы исходно повышена, что создает предпосылки для развития ПЭ, при этом внедрение чужеродных антигенов усугубляет течение фоновых заболеваний. До 80% первобеременных с ПЭ имеют хронические заболевания почек, что было подтверждено гистологически [65]. По данным Макацария (2011) все женщины с повторившейся ПЭ при последующей беременности имеют наследственные дефекты в системе гемостаза [42]. Сахарный диабет увеличивает риск развития тяжелых ее форм в 2-4 раза [191]. ХАГ также многократно увеличивает риск развития ПЭ. Как упоминалось ранее, у при данной патологии она развивается в 22 – 75% случаев [1]. Вероятно, одним из предрасполагающих факторов при этом является исходная дисфункция эндотелия, характерная для пациентов с ХАГ [161].

К факторам умеренного риска относят первую беременность, интервал между беременностями 10 лет и более, ИМТ ≥ 35 кг/м2, семейный анамнез преэклампсии, возраст беременной старше 40 лет [1, 87]. Отметим, что риск

ПЭ у повторнобеременных, имеющих нового партнера, сопоставим с таковым у первобеременных. Семейный анамнез ПЭ увеличивает риск осложнения в 2 – 4 раза, кроме того ее наличие в анамнезе свекрови также является неблагоприятным фактором [112, 173, 194].

В группу риска попадают также беременные, перенесшие ПЭ в предшествующей беременности, женщины с отягощенным анамнезом сердечно – сосудистых заболеваний, высоким уровнем триглицеридов, САД выше 130 мм рт ст, ДАД выше 80 мм рт ст, патологической прибавкой массы тела, инфекционными осложнениями в ходе гестации [54, 55, 117, 118, 188]. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, также является фактором риска развития ПЭ [101].

Предрасполагающим фактором является также низкий социально – экономический статус женщины. Причиной тому – скудное, однообразное питание с дефицитом микронутриентов, отсутствие предгравидарной подготовки, доступной медицинской помощи, психологические проблемы, порой прием наркотиков [49, 187].

Таким образом, факторов риска развития ПЭ немало, и, ориентируясь на них, мы выделяем обширную группу риска. Совершенно очевидна необходимость внедрения ранних доклинических методов ее диагностики, которые позволили бы сузить группу риска и проводить более таргетную профилактику. Поиск предикторов преэклампсии продолжается на протяжении многих лет. Предложенные в разное время методы прогнозирования можно подразделить на две группы: биохимические и ультразвуковые. Биохимические маркеры преимущественно представлены пептидами, выделяемыми плацентой. Среди биомаркеров следует выделить про- и антиангиогенные факторы. Существуют убедительные доказательства снижения концентрации проангиогенных факторов в уже первом триместре беременности, в частности, фактора роста эндотелия сосудов, плацентарного фактора роста и, по некоторым данным, матриксных металлопротеиназ [70,

115, 193]. Концентрация антиангиогенных факторов (FMS-растворимой тирозинкиназы, растворимого эндогдина), у беременных с последующим развитием преэклампсии, наоборот, возрастает, но зафиксировать это удается лишь во втором триместре [145, 153]. Серия тестов прогнозирования преэклампсии основана на выявлении соотношения про- и антиангиогенного факторов: sFlt-1/PlGF, sENG/PIGF, в том числе в комбинации с допплерометрическими маркерами [47, 181]. С развитием преэклампсии ассоциируют также снижение концентрации иммунобиологических пептидов: PAPP-A и плацентарного белка 13, что определяется уже в первом триместре. Для эндокринных факторов плаценты (Активин А, Ингибин А и лептин), наоборот, характерно увеличение, также начиная с первого триметра беременности [115]. Сюндюкова Е.Г. и соавторы ассоциируют низкие концентрации эритропоэтина в первом триместре с риском развития ранней преэклампсии [44, 73].

В последние годы были выделены новые биомаркеры, ассоциированные с развитием ПЭ, с которыми связаны большие надежды: это мембранные везикулы, высвобождающиеся трофобластом, состав которых может отличаться в норме и при патологии, а также входящие в их состав микроРНК. Изменение экспрессии ассоциированных с ПЭ микроРНК в плазме крови может стать основой создания тестовой системы по скринингу беременных для ранней диагностики преэклампсии [106, 119, 190]. Перспективным является также определение копептина, предшественника вазопрессина, концентрация которого возрастает уже с шестой недели гестации при последующем развитии преэклампсии [169].

Ультразвуковые маркеры развития ПЭ представлены допплерометрическими показателями маточных артерий, а именно пульсационным индексом и индексом резистентности [45, 156], они будут рассмотрены ниже. Необходимо отметить, что, к сожалению, ни одна из предложенных на сегодняшний день методик не обладает достаточной

чувствительностью и специфичностью [1]. Тем не менее, работы в этой области продолжаются и, вероятно, впереди нас ждут новые перспективные открытия.

Прогнозирование ПЭ также проводят путем оценки водных секторов организма с помощью биоимпедансного анализа. Метод позволяет определить выход жидкости из сосудистого русла в межтканевое пространство еще до клинической манифестации ПЭ [43].

Говоря о профилактике, необходимо подчеркнуть, что на сегодня не найдено способа «развернуть реки вспять» и полностью предотвратить развитие ПЭ. В группе высокого риска рекомендовано применение низких доз аспирина (75 – 162 мг в сутки) начиная с 12 недель беременности до родов (А – 1а) [1, 35]. Являясь антиагрегантом, аспирин (ацетилсалициловая кислота) уменьшает синтез тромбоксана, не воздействуя на продукцию простациклина. Доказано, что он положительно влияет на глубину плацентации и кровоток в спиральных артериях [93]. Исследования в этой области ведутся в течение 30 лет. Большинство из них доказало эффективность применения низких доз аспирина при условии раннего начала (с 12 недель) [162]. Многоцентровое исследование ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) продемонтрировало снижение частоты ранней ПЭ более чем на 60% у пациенток высокого риска на фоне применения аспирина. Препарат назначался на сроке 11-14 недель в дозировке 150 мг/сут и применялся до 36 недель гестации [163, 164, 194]. На сегодняшний день не рекомендовано применение аспирина у женщин с низким риском развития ПЭ поскольку в этой группе доказана его неэффективность [146, 189].

В рамках профилактики преэклампсии беременным с низким содержанием кальция в рационе питания рекомендовано назначение его препаратов в дозировке не менее 1 г в сутки (А – 1а) [1]. Установлено, что в регионах с высоким потреблением кальция заболеваемость ПЭ и эклампсией

значимо ниже. Низкое потребление кальция может стимулировать синтез паратгормона и ренина, таким образом приводя к вазоконстрикции. Также возможно непрямое воздействие кальция на гладкую мускулатуру путем увеличения уровня магния [154, 184].

Таким образом, несмотря на многолетние поиски, вопросов, касающихся патофизиологии и профилактики преэклампсии, не становится меньше, однако именно это стимулирует к началу новых исследований.

1.2. Задержка роста плода как часть больших акушерских синдромов

Недостаточность фетоплацентарного комплекса является одной из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности, на ее долю приходится до 80% неблагоприятных исходов беременности для плода [40, 71]. Плацентарная недостаточность (ПН) обусловлена морфофункциональными изменениями плаценты и, соответственно, ее неспособностью обеспечивать адекватное взаимодействие между организмами матери и плода, что приводит к гипоксии, задержке роста плода (ЗРП), а при крайней степени декомпенсации - к его антенатальной гибели [31, 40].

ПН осложняет течение беременности у женщин с экстрагенитальной патологией в 22 – 45% случаев. У беременных с преэклампсией ее частота составляет 32% [40].

По механизму возникновения выделяют первичную и вторичную ПН. В основе первичной ПН лежит нарушение процесса имплантации и плацентации вследствие воздействия генетических, эндокринных, инфекционных и прочих факторов. Ее связывают с неполноценностью первой волны инвазии трофобласта. Вторичная ПН развивается после 16 недели беременности под воздействием экзогенных факторов. По клиническому течению ПН может быть острой (на фоне отслойки, инфарктов плаценты) и хронической.

Выделяют компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную форму хронической ПН [40, 71].

ЗРП наблюдается у 60% беременных с ПН [51]. В этой группе отмечается высокий уровень смертности новорожденных – 8 – 24 %. Хроническая гипоксия и задержка роста обуславливают развитие ребенка и в будущем, неблагоприятно влияя на состояние его здоровья [8, 22, 25]. Такие дети в 30% случаев отстают от сверстников по весо – ростовым характеристикам и в 40 % случаев – по психоэмоциональному развитию. Повзрослев, они войдут в группу риска по развитию сердечно – сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, гипогонадизма и психических расстройств [9, 39, 84, 149, 178].

К факторам риска развития ПН с ЗРП относят: первые роды, интервал между родами один год и менее, тяжелую ПЭ в анамнезе, сопутствующие гинекологические заболевания, привычное невынашивание беременности, многоплодие, угрозу прерывания беременности, а также наличие рубца на матке [26].

Согласно положению Королевского общества акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) диагноз «ЗРП» выставляется в случаях, когда окружность живота или предполагаемая масса плода или менее 10-го перцентиля [179]. Согласно Российскому национальному руководству по акушерству, дородовая диагностика ЗРП основана на данных ультразвуковой фетометрии, когда предполагаемая масса плода ниже 5-го перцентиля для данного срока беременности, после же рождения диагноз ставится, если масса новорожденного ниже 10-го перцентиля для данного срока гестации [4].

Основываясь на данные УЗ - фетометрии, в настоящее время выделяют три степени тяжести ЗРП. Для первой степени тяжести характерно отставание показателей от нормативов на 1 – 2 недели. При второй степени отставание

составляет 3 – 4 недели, при третьей – более 4 недель [71]. Принято выделять симметричную, ассиметричную и смешанную форму ЗРП [51].

ЗРП наряду с ПЭ относится к числу больших акушерских синдромов, которые объединяет единый патогенез – нарушение плацентации вследствие неполной инвазии трофобласта. Неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий, которая описана у беременных с преэклампсией, характерна и для пациенток с ЗРП. Отсутствие адекватного кровотока между матерью и плодом приводит к дефициту кислорода, микронутриентов, глюкозы и аминокислот у последнего. Ограничение скорости клеточного деления и роста является компенсаторным механизмом со стороны плода в ответ на создавшиеся условия [51, 104, 185]. У беременных с ЗРП, также как при ПЭ, отмечается дисбаланс про – и антиангиогенных факторов в пользу последних [21, 77]. В частности, регистрируются высокие концентрации sFLT – 1, а также соудисто – эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). При этом степень дисбаланса про- и антиангиогенных факторов положительно коррелирует с тяжестью ЗРП [41, 137]. На этом фоне развивается эндотелиальная дисфункция, выходящая за пределы маточно – плацентарного комплекса [15, 40], нарушается эндотелиально – гемостазиологическое взаимодействие [32, 40]. Нарастающая гипоксия, а также гиперкапния истощает адаптационные возможности плода, происходит массивное повреждение его клеток и тканей, формируется «экономный фенотип» плода [21, 131]. Макро- и микроскопические исследования плаценты при ЗРП выявляются сниженную васкуляризацию, запустевание сосудов, склерозирование ворсин, разрастание соединительной ткани, склероз и фибриноидные изменения синцития, фиброз и ангиоматоз стромы синцития, тромбозы и микроинфаркты [23, 82].

Таким образом, общность патогенеза ПЭ и ЗРП является установленным фактом, однако, неизвестны механизмы, определяющие дальнейший сценарий событий: у кого из женщин разовьется ПЭ, а у кого – ЗРП.

1.3. Допплерометрия маточных артерий на сроке 11 – 14 недель в прогнозировании преэклампсии и задержки роста плода

Снижение перифирического сосудистого сопротивления является непременной составляющей нормального функционирования системы мать – плацента – плод. Снижение резистентности маточных артерий по мере гестации отражает полноценность инвазии трофобласта. В связи с этим высокие показатели резистентности маточного кровотока могут служить предикторами осложнений беременности, в основе которых лежит неполная инвазия трофобласта [45, 88]. В настоящее время продолжается активное изучение показателей кровотока маточных артерий на сроках 11 – 14 недель с целью прогнознозирования ПЭ, ЗРП, а также преждевременных родов.

Melchiorre и соавт. (2008) в проспективном исследовании с участием 3058 беременных показали, что индекс резистентности маточных артерий (ИР МА) равный 0,79 и выше ассоциирован с риском развития ПЭ у женщин независимо от акушерского анамнеза [147].

В 2012 году были опубликованы результаты исследования Iacovella C. и соавт., в рамках которого допплерометрия маточных артерий проводилась 9859 беременным на сроке 11 – 14 недель. Исходя из полученных результатов, автор связывает высокий индекс резистентности маточных артерий (≥ 0,74) с риском поздней антенатальной гибели плода. Помимо допплерометрических показателей высокий риск поздней потери плода был ассоциирован с курением матери [129].

Для прогнозирования ПЭ у беременных низкого риска, по данным литературы, предпочтительна оценка пульсационного индекса, у пациенток высокого риска – ИРМА [118]. По мнению Carbillon L. (2012), для всех пациенток ИР МА более предпочтителен нежели пульсационный индекс, так как последний имеет большой коэффициент вариации в различных исследованиях. Он связывает высокий индекс резистентности с ранней

манифестации ПЭ, но не с риском развития ПН. Однако с целью увеличения чувствительности и специфичности метода в отношении ПЭ автор рекомендует сочетать допплерометрию с исследованием ее биохимических маркеров, в частности с определением PAPP – белка на сроке 11 – 13 недель гестации [107]. В последнее время большое число публикаций посвящается методам прогнозирования осложнений гестации на основании комбинации допплрометрических и биохимических маркеров [110]. В 2016 году были опубликованы результаты исследования Черепановой Н.С., Замалеевой Р.С., Мальцевой Л.И. и др. согласно которым при прогнозировании ЗРП оценку пульсационного индекса маточных артерий следует дополнить определением PAPP – A и ХГЧ в рамках скрининга первого триместра, а также определением аутоантител к инсулину, коллагену, суммарным фосфолипидам и PAPP – A, что существенно увеличивает чувствительность и специфичность метода [81].

Таким образом, определение резистентности маточного кровотока на сроке 11 – 14 недель является перспективным направлением для дальнейшего изучения. На сегодняшний день определена значимость данного метода в прогнозировании ПЭ и ЗРП в группе риска, однако вызывает много противоречий его ценность в отношении беременных, не имеющих высокого риска осложнений, связанных с дефектами плацентации.

1.4. Вариабельность артериального давления

1.4.1. Вариабельность артериального давления в терапевтической практике

Артериальное давление – величина изменчивая, подверженная постоянным колебаниям под влиянием внешних и внутренних воздействий. Амплитуду его колебаний называют вариабельностью. Выделяют два типа вариабельности артериального давления (ВАД): краткосрочную (внутривизитовую) и долгосрочную (межвизитовую). Краткосрочная ВАД отражает его колебания на протяжении нескольких минут или часов, ее можно определить путем

повторных измерений в ходе визита или с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Долгосрочная ВАД – это его изменчивость между визитами, она определяется на основании повторных измерений с интервалами в несколько недель или месяцев [52, 53].

Долгое время ВАД рассматривалась как случайная величина, не обладающая информативностью при работе с пациентом. Однако внедрение в клиническую практику методики СМАД в семидесятые годы прошлого столетия послужило стартом к началу изучения ВАД, которое активно продолжается до настоящего времени [109]. В первых публикациях по этой теме была отображена связь вариабельности с величиной АД и возрастом пациента. В это же время начались активные поиски механизмов, определяющих ВАД [108, 126, 158]. До настоящего времени они остаются до конца не выясненными. Очевидно, что за формирование долгосрочной вариабельности ответственна многоконтурная система регуляции АД, которая включает в себя центральную и периферическую нервную систему, систему координации сердечного выброса и общего периферического сопротивления [130, 140, 141]. Существенное влияние на вариабельность АД оказывают функционирование баро- и хеморецепторов, а также адренорецепторов. По заключению G.Manchia и G.Bertinieri, кратковременная ВАД контролируется автономной системой регуляции АД, в частности, синокаротидным барорефлексом через воздействие на общее периферическое сопротивление [133, 136, 175].

На следующем этапе изучения данной темы ученые задались вопросом о наличии прогностического значения ВАД. Стартом к началу многолетних поисков послужили два ранних исследования. В 2000 году в журнале Circulation вышла публикация, посвященная изучению наличия взаимосвязи ВАД с риском атеросклероза. В исследовании, проводившемся в течение трех лет приняли участие 286 пациентов с АГ. Согласно полученным результатам, участники исследования с высокой краткосрочной вариабельностью (>15 мм

рт ст) САД имели большую толщину внутренней оболочки сонной артерии (>15 мм рт ст) в сравнении с пациентами с аналогичными показателями среднего АД, но меньшей вариабельностью САД. Таким образом, ВАД впервые была представлена в качестве фактора прогнозирования, в данном случае, в качестве предиктора раннего прогрессирования атеросклероза у пациентов с АГ [171]. В 2007 году в журнале Hypertension были опубликованы результаты масштабного исследования, которое продемонстрировало наличие связи между высокой ВАД и риском смерти от кардиоваскулярных событий. Исследование выполнялось в течение шестнадцати лет среди населения Монца (Италия). 2012 пациентам проводилось СМАД с последующей регистрацией случаев смерти от сердечно – сосудистых заболеваний. В результате была выявлена положительная корреляционная связь между краткосрочной вариабельностью ДАД и смертностью от кардиоваскулярных причин независимо от уровня среднего АД [124].

Вскоре начали появляться публикации работ, в которых ВАД определялась не при СМАД, а путем офисного измерения АД внутри и между визитами. Так в 2010 году в журнале LANCET были опубликованы результаты исследования, проведенного под руководством Питера Ротвелла (Peter Rothwell), согласно которым высокая долгосрочная вариабельность САД находится в прямой связи с частотой коронарных и цереброваскулярных событий. При этом, по мнению авторов, она имеет большую ценность при их прогнозировании нежели средний уровень САД. Также в исследовании была подтверждена значимость транзиторных пиков САД в предикции инсульта, которые зачастую расцениваются как случайные и игнорируются [165, 166].

Прогностическая ценность долгосрочной вариабельности АД вскоре была подтверждена в рамках программы Национального Исследования Здоровья и Питания (NHANES). Целью работы послужило выявление связи между уровнем долгосрочной ВАД и риском смерти пациента. Масштабный анализ был проведен с участием 956 мужчин и женщин старше 20 лет с разным

уровнем АД. Он выявил, что повышенные значения долгосрочной ВАД (по результатам трех последовательных визитов) ассоциированы с высоким риском смерти на протяжении 14 лет (без учета ее причин). Так риск смерти у лиц с вариабельностью >8,3 мм рт.ст. на 50% превышал таковой у пациентов с вариабельностью <4,8 мм рт.ст. [150].

Получение убедительных данных, подтвердивших прогностическую значимость ВАД, послужило толчком к старту поиска препаратов, которые помимо антигипертензивного эффекта снижали бы ВАД, тем самым повышая эффективность лечения и улучшая прогнозы для пациента. На сегодняшний день одной из наиболее эффективных считается комбинация блокатора кальциевых каналов амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) на фоне ее применения отмечалось выраженное снижение краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД [186165]. Следует отметить, что в 2011 году ВАД получила признание в рекомендациях Национального института клинического мастерства (NICE) по лечению АГ у небеременных. В них отмечается целесообразность проведения антигипертензивной терапии с применением препаратов, уменьшающих ВАД [128].

Независимые исследования, проведенные в последние годы, подтверждают, что высокую ВАД можно рассматривать и в качестве предиктора различных форм когнитивных нарушений. Неоднократно была продемонстрирована связь повышенных значений долгосрочной ВАД с развитием деменции [102, 151, 167]. В августе 2017 года были опубликованы результаты многолетнего анализа, проведенного в Японии. Предметом изучения здесь стала вариабельность АД не между визитами в клинику (с интервалом в несколько недель), а между ежедневными измерениями в домашних условиях. Участниками исследования стали 1674 субъекта в возрасте от 60 лет без исходных когнитивных нарушений. На протяжении 28

дней они проводили ежедневные измерения АД дома. В течение пяти лет было зарегистрировано 194 случая деменции, в том числе болезнь Альцгеймера и деменция сосудистого генеза. Проведенный анализ показал, что высокая ВАД между ежедневными замерами ассоциирована с последующим развитием когнитивных расстройств. При этом если у пациентов с АГ чаще развивалась деменция васкулярного генеза, то риск развития болезни Альцгеймера не зависел от абсолютных значений АД [152]. Патогенетическая связь между высокой ВАД и когнитивными расстройствами на сегодняшний день до конца не выяснена, в основном ее ассоциируют с нарушениями в системе автономной регуляции АД. В основе патогенеза сосудистой деменции лежит гипоперфузия тканей мозга вследствие утолщения сосудистой стенки, что в свою очередь ведет к повреждению ее барорецепторного аппарата [159]. В случае болезни Альцгеймера дисфункцию автономной нервной системы, осуществляющей регуляцию АД, объясняют дегенеративными изменениями в центральной нервной системе [103, 121].

1.4.2. Вариабельность артериального давления в акушерстве и гинекологии

Вопрос о значимости ВАД в акушерстве и гинекологии на сегодняшний день остается открытым. Ограниченные по количеству исследования основывались в основном на данные СМАД [37].

Измерение АД вошло в практику обследования беременных в первой половине прошлого столетия. Первые статьи о ВАД при беременности вышли в девяностые годы. В 1997 году в журнале Hypertension были приведены результаты сравнительного анализа динамики среднего АД по данным серии СМАД на протяжении беременности у 71 женщины с нормотензией и у 42 пациенток с гестационной АГ. При физиологическом течении беременности женщины демонстрировали стойкое снижение среднего АД до 21 недели гестации, далее отмечалось постепенное его нарастание, к родам показатели достигали исходных значений. Беременные с последующим развитием

гестационной АГ демонстрировали стабильные значения среднего АД до 22 недели без тенденции к снижению. Во второй половине беременности у них наблюдалось стойкое линейное увеличение среднего АД. Исходя из полученных результатов, было вынесено предположение, что стабильное среднее АД без тенденции к снижению в первой половине беременности может служить предиктором гипертензивных расстройств во второй ее половине [95]. В 2009 – 2012 годах в Бразилии было проведено исследование, направленное на изучение динамики АД во время беременности и послеродового периода у женщин с нормальным весом и ожирением. В нем приняли участие 189 женщин. В обеих группах было зафиксировано постепенное снижение средних значений АД с ранних сроков вплоть до середины беременности, далее оно сменялось уверенным ростом до 30 – 45 дня послеродового периода. Следует отметить, что женщины с исходным ожирением на всех сроках гестации имели более высокие средние значения АД в сравнении с контролем, однако это не отразилось на его динамике. В послеродовом периоде параметры АД в группах значимо не отличались [160].

В исследовании Ayala D. в 2001 году были выявлены различия в значениях краткосрочной вариабельности при беременности в зависимости от наличия гипертензивных расстройств. Был проведен сравнительный анализ среднего АД и амплитуды его колебаний в течение суток у лиц с неосложненной беременностью, гестационной гипертензией и ПЭ. 403 женщинам проводилось мониторирование АД в течение 48 часов каждые четыре недели. Начиная с первого триместра, значения среднего АД и амплитуда его суточного колебания были значимо выше у беременных с гипертензивными расстройствами, предшествуя манифестации АГ [97]. При сравнении тех же показателей в группах с гестационной АГ и ПЭ различия регистрировались лишь со второго триместра, у беременных с ПЭ значения были выше [96]. Не было найдено зависимости вышеобозначенных показателей от паритета [94]. В 2011 году в работе Рунихиной Н.К. и соавт.

было подтверждено увеличение краткосрочной вариабельности АД по данным СМАД задолго до манифестации гипертензивных расстройств. Развитию преэклампсии, по данным исследования, также предшествовало нарушение суточного профиля АД: со второго триместра наблюдалось уменьшение перепада день-ночь [135].

Pallavi Kumari и соавт. провели анализ параметров АД при нормальной и осложненной беременности, используя при этом данные рутинных измерений АД на визитах. Из 400 обследованных женщин у 48 в последующем была диагностирована гестационная АГ. Согласно полученным результатам, средние показатели АД у беременных с гестационной АГ, уже в первом триместре, превышали таковые в группе контроля, составив 123/74 мм рт ст. Аналогичный показатель при физиологическом течении беременности составил 114/66 мм рт ст. Это дало основание предположить возможность прогнозирования гипертензивных осложнений беременности на основании параметров АД еще в первом триместре [154].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе приводятся данные о возможности предикции гипертензивных осложнений гестации на основании динамики АД, а именно отсутствия его линейного снижения до середины беременности, высокой краткосрочной ВАД и нарушения его суточного профиля при суточном мониторировании, а также на основании абсолютных значений АД в первой половине беременности.

Как отмечалось ранее, механизмы, определяющие ВАД, как во время беременности, так и вне ее, в настоящее время до конца не выяснены. Наиболее часто упоминается дисфункция барорецепторного аппарата сосудов вследствие атеросклеротических изменений в стенках сосудов, что препятствует сглаживанию колебаний АД [130]. По данным Smit A. и соавт., денервация каротидного синуса, в котором расположены хемо- и барорецепторы, оказывает длительное негативное воздействие на ВАД [177]. Под руководством Andreas Voss была проведена работа, включавшая

неинвазивную оценку динамики барорефлекторной чувствительности, ВАД и частоты сердечных сокращений при нормально протекающей беременности. Регистрация производилась аппаратом Portapres, измеряющим пальцевое АД. Группу сравнения составили небеременные женщины с нормальными значениями АД. Согласно полученным результатам, спонтанная чувствительность барорефлекса была достоверно ниже у беременных, причем снижение продолжалось по мере прогрессирования беременности. Краткосрочная ВАД оставалась стабильной на протяжении всего периода гестации и достоверно не отличалась в сравнении с показателями небеременных женщин [190]. Одновременно в литературе появились независимые публикации, подтверждающие эти данные [18, 100].

В 2008 году были опубликованы результаты исследования ВАД у женщин в менопаузе и у небеременных женщин фертильного возраста. Из 222 его участниц 42 - 58 лет 115 находились в статусе менопаузы. Расчет вариабельности проводился по данным СМАД. Было выявлено достоверное увеличение краткосрочной ВАД у женщин в менопаузе в сравнении с показателями пациенток фертильного возраста. Многофакторный анализ выявил связь между высокой ВАД и статусом менопаузы независимо от возраста женщины [148]. Можно предположить, что защитная функция эстрогенов на стенки сосудов при беременности реализуется в том числе в снижении чувствительности барорецепторов, что сказывается на низкой амплитуде колебаний АД при физиологическом течении беременности. Напротив, в менопаузе на фоне дефицита эстрогенов происходит значимое увеличение краткосрочной вариабельности систолического и диастолического АД.

Изучение вариабельности АД, в том числе при беременности, продолжается. Количество проведенных проспективных исследований пока невелико, однако их результаты подтверждают значимость данных величин. Необходимость дальнейших исследований ВАД, в том числе, в акушерстве,

вполне очевидна. Возможно, новые сведения помогли бы ответить на накопившиеся вопросы, касающиеся роли ВАД в прогнозировании ПЭ, влияния гипотензивных препаратов на ВАД при терапии гипертензивных расстройств у беременных и множество других.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования

В основу работы положены результаты исследований 155 женщин, проведенных за период с 2012 по 2017 год на базе женской консультации ГАУЗ «Городская поликлиника №2» города Казани (в настоящее время Медико-санитарная часть ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»). Допплерометрия маточных артерий проводились на базе отделения ультразвуковых исследований Республиканской клинической больницы МЗ РТ.

Оценку вариабельности АД как фактора прогнозирования развития ПЭ и ПН проводили с участием 131 беременной. Критериями включения в выборку служили: наличие более одного фактора риска развития ПЭ (в среднем – 2,5), ранняя явка в женскую консультацию (до 8 недель), возраст не моложе 18 и не старше 45 лет, а также ИМТ не более 30 кг/м². Среди выявленных факторов риска развития ПЭ были: экстрагенитальные заболевания, ПЭ в анамнезе, семейная история ПЭ, отягощенный анамнез по сердечно – сосудистым заболеваниям, первая беременность, новый партнер, хронический пиелонефрит, инфекции при беременности, а также наличие медицинских противопоказаний или отказ от приема аспирина с целью профилактики ПЭ. Критериями исключения становились: нерегулярное посещение женской консультации, в том числе по причине длительных госпитализаций, курение, ИМТ более 30 кг/м², многоплодная беременность, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, а также гипертиреоз.

24 женщины приняли участие во втором этапе исследования – оценке эффективности профилактического приема аспирина при высоком риске развития ПЭ на основе созданной модели прогнозирования. Дополнительные критерии включения в группу будут описаны ниже. В отличие от участниц

первого этапа исследования, пациентки не имели противопоказаний к аспирину и подписали информированное согласие на его применение с целью профилактики ПЭ. Критериями исключения, помимо перечисленных, становились: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, бронхиальная астма, непереносимость ацетилсалициловой кислоты, отмена препарата до 35 недель гестации или нерегулярный его прием.

Наблюдение за беременными осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 1.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"".

Из 131 беременной первого этапа исследования 107 (81,7%) имели нормальные показатели АД до гестации и в первой ее половине. 24 женщины (18,3%) страдали ХАГ 1 степени, выявленной до беременности. Каждая беременная входила в группу риска по развитию ПЭ. Разделение участниц на группы происходило по завершению беременности (Табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациенток в группы

Характеристика группы	Количество пациенток
1 группа (контрольная)	54
2 группа (беременные с преэклампсией)	23
3 группа (беременные с плацентарной недостаточностью)	30
4 группа (беременные с ХАГ)	24
Итого	131

В первую группу вошли 54 женщины (41,2%) с благоприятным исходом беременности для матери и плода, не имевшие гипертензивных расстройств ни до, ни во время беременности.

Вторую группу составили 23 пациентки (17,6%) с исходной нормотензией, чья беременность осложнилась развитием ПЭ в третьем триместре. Критерием постановки диагноза ПЭ становилось сочетание АГ (САД ≥ 140 мм рт ст и/или ДАД ≥ 90 мм рт ст) с клинически значимой протеинурией (≥0,3 г/л белка в суточной моче или в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов).

В третью группу вошли 30 нормотензивных женщин (22,9%) с диагнозом ПН. Во всех случаях была диагностирована хроническая ПН: компенсированная или субкомпенсированная форма. Основанием для диагностики ПН служили:

1. Клинические данные: отставание высоты дна матки и окружности живота от гестационных норм, выраженные нарушения частоты шевеления плода;
2. Данные ультразвуковой фетометрии:
   - изменения толщины и структуры плаценты (преждевременное старение, гипоплазия, «отечная» плацента);
   - изменения количества и качества околоплодных вод: (маловодие, неоднородность околоплодных вод);
   - наличия задержки роста плода 1-2 степени;
3. Изменения параметров допплерометрии: нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока 1-2 степени.
4. Данные кардиотокографии: выявление признаков начальной либо умеренно выраженной гипоксии плода.

Четвертую группу составили 24 женщины (18,3%), страдавшие ХАГ 1 степени, выявленной до беременности.

Оценка параметров АД всем пациенткам проводилась каждые две недели как в рамках плановых визитов в женскую консультацию, так и дополнительных. Беременные приглашались на прием в период с 10 утра до

полудня, это время, когда уровень АД бывает максимальным в течение дня. Они были предупреждены о необходимости приема пищи и кофеин содержащих напитков не позднее чем за час до визита, но не ранее чем за 3 часа. Измерение не проводилось при переполнении мочевого пузыря, а лишь после его опорожнения. Визит откладывался на другой день в случае повышенной эмоциональной неустойчивости пациентки по тем или иным причинам.

Для измерения АД использовался тонометр Tensoval Duo Control (Рис. 2) компании Paul Hartmann (Германия).

Рис. 2. Тонометр Tensoval Duo Control, производитель компания Paul Hartmann.

Используемая в этом приборе технология Duo Sensor совмещает 2 метода измерения АД: осциллометрический и метод тонов Короткова. Осциллометрический метод обычно используется на электронных аппаратах, он основан на изменении объема тканей в условиях дозированной компрессии и декомпрессии сосуда. Метод Короткова – аускультативный, этот алгоритм считается наиболее точным. В начале измерения применяется метод Короткова, но при низких пульсовых тонах прибор автоматически

переключается на осциллометрический способ. Таким образом достигается максимально возможная точность измерения.

Измерение АД производилось в положении сидя после пяти минут покоя. Рука беременной находилась на столе на уровне сердца. Нижний край манжеты располагался на 2 сантиметра выше локтевого сгиба. Вначале АД измеряли однократно на каждой руке. Далее на стороне с большим значением САД производилось три последовательных измерения с интервалом в 1 – 2 минуты. Краткосрочную вариабельность АД определяли в виде стандартного отклонения от средней арифметической трех полученных величин. Расчет производился отдельно для САД и ДАД.

Долгосрочная вариабельность оценивалась на основании повторных измерений АД с интервалом в две недели. Она определялась путем вычисления стандартного отклонения от средней арифметической величины АД по триместру. Таким же образом производился расчет вариабельности АД между двумя последовательными визитами. При разнице значений АД на правой и левой руках учитывался больший показатель. В первом триместре долгосрочная вариабельность АД высчитывалась между тремя визитами: в 8, 10 и 12 недель. Во втором триместре подсчет производился между семью величинами АД: в 14, 16, 18, 20, 22, 24 и 26 недель и, соответственно, в третьем триместре: между визитами в 28, 30, 32, 34, 36 и 38 недель. У женщин, родоразрешенных до 38 недель, для расчетов бралось меньшее число визитов.

Оценка всех вышеназванных параметров производилась отдельно для систолического и диастолического АД.

Через шесть недель после родов участницы исследования вновь приглашались на визит для измерения АД с дальнейшим подсчетом его краткосрочной вариабельности.

При первом ультразвуковом скрининге на сроке с 11 до 13 недель и 6 дней с информированного согласия пациенток производилась

допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях. Исследование проводилось на аппарате ультразвуковой диагностики Philips HD 15 с использованием абдоминального датчика с частотой 2 – 5 МГц. Оценивался индекс резистентности маточных артерий. Индекс резистентности (RI, ИР) – это отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока: RI = (S-D)/S, где S – максимальная систолическая скорость кровотока, а D – конечная диастолическая скорость кровотока.

Оценка индекса резистентности проводилась на обеих маточных артериях. Если между ними была разница, то для дальнейших расчетов брали больший показатель.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Anaconda distribution.

Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для всех исходных данных, за исключением, части клинических характеристик обследованных, распределение признано ненормальным. Поэтому обработка данных осуществлялась преимущественно непараметрическими методами.

Оценка центральных тенденций выполнялась с помощью показателя медианы (Me), а степень разброса через значения первого и третьего квартиля. В тексте такая оценка указывается в форме (1stQu=..., 3rdQu=...). Под медианой, первым и третьим квартилем понимаются квантили уровней 50%, 25%, 75% соответственно. Квантиль заданного уровня — это значение показателя, которое делит всю упорядоченную совокупность значений показателя в указанной пропорции.

Для определения статистической значимости различий между выборками использовались следующие критерии:

- Критерий Краскела — Уоллиса для сравнения нескольких групп обследованных. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Данна.
- Критерий Манна — Уитни для сравнения двух групп обследованных.
- Критерий Фридмана для сравнения измерений выполненных в различные моменты времени (недели, триместры) одной группы обследованных. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Коновера.
- Дисперсионный анализ для сравнения нескольких групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения. В качестве метода апостериорного анализа выступал критерий Ньюмена-Кейлса.
- t-критерий Стьюдента для сравнения двух групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения.
- Критерий хи-квадрат для сравнения долей между несколькими группами. В качестве метода апостериорного анализа выступала поправка Бонферрони.

За уровень значимости в исследовании принято значение 0,05.

Наличие связи как между количественными показателями, так и между явлениями, оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента.

Тесноту корреляционной связи оценивали с использованием таблицы Чеддока (Табл. 2).

Таблица 2

Таблица Чеддока

Коэффициент корреляции	Теснота (сила) корреляционной связи
менее 0.3	слабая
от 0.3 до 0.5	умеренная
от 0.5 до 0.7	заметная
от 0.7 до 0.9	высокая
более 0.9	весьма высокая

Также в диссертационном исследовании проводилась оценка чувствительности и специфичности методов прогнозирования осложнений беременности, а также расчет относительного риска с определением границ 95% доверительного интервала.

2.2. Клиническая характеристика групп

2.2.1. Социально – биологическая характеристика обследованных

Возраст беременных, принимавших участие в первом этапе исследования, составлял от 19 до 43 лет. Средние его значения в группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Средний возраст беременных

Группа	Средний возраст, лет
1 группа (контрольная), n=54	28,1 ± 4,1
2 группа (ПЭ), n=23	27,2 ± 5
3 группа (ПН), n = 30	29,5 ± 4,8
4 группа (ХАГ), n=24	30 ± 5,7

При сравнении среднего возраста в группах достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$). При этом необходимо отметить, что четверо

старших по возрасту участниц исследования (40 – 43 лет) были распределены именно между третьей и четвертой группами, из них у двоих (50%) была диагностирована ПН на фоне нормотензии, у двоих (50%) – ХАГ.

По социальному статусу группы первого этапа исследования были идентичными (Табл. 4).

Таблица 4

Социальный статус обследованных

Социальный статус обследованных	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Работающие	48 (88,9)	20 (87)	27 (90)	19 (79,2)
Учащиеся	2 (3,7)	1 (4,3)	1 (3,3)	2 (8,3)
Домохозяйки	4 (7,4)	2 (8,7)	2 (6,7)	3 (12,5)

Как видно из таблицы, во всех группах преобладали работающие, на втором месте были домохозяйки и наименьший процент во всех группах приходился на учащихся.

При анализе семейного положения обследованных (Табл. 5) обратил на себя внимание тот факт, что наибольший процент зарегистрированных браков (85,2%) приходился на пациенток с неосложненным течением беременности (контрольную группу). Во всех группах преобладали замужние участницы, 13 – 26,7% приходилось на «гражданские» браки. Одна беременная из контрольной группы была одинокой (1,8%).

Таблица 5

Семейное положение беременных

Семейное положение обследованных	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Состоят в официальном браке	46 (85,2)	17 (73,9)	22 (73,3)	19 (79,2)

продолжение таблицы 5

Брак официально не зарегистрирован	7 (13)	6 (26,1)	8 (26,7)	5 (20,8)
Одинокие	1 (1,8)	-	-	-

Таким образом, по социально – биологическим характеристикам все группы в целом были сопоставимы между собой.

2.2.2. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания обследованных

Всем беременным было проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно приказу МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н. При этом экстрагенитальная патология, структура которой представлена в таблице 6, выявлена у 100 % беременных из групп наблюдения и у 92,6 % беременных группы контроля. Некоторые пациентки имели в анамнезе сочетание нескольких заболеваний.

Таблица 6

Структура и частота экстрагенитальных заболеваний.

Заболевания	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)
Желудочно-кишечного тракта	12 (22,2; 38,7)	6 (26,1; 19,4)	7 (23,3; 22,6)	6 (25; 19,4)
Органов дыхания	1 (1,9; 33,3)	-	-	2 (8,3; 66,7)
Хронические заболевания мочевыделительной системы	11 (20,4; 35,5)	6 (26,1; 19,4)	9 (30; 29)	5 (20,8; 16,1)
Хронический тонзиллит	2 (3,7; 40)	-	2 (6,7; 40)	1 (4,2; 20)
Варикозная болезнь	9 (16,7; 37,5)	3 (13; 12,5)	9 (30; 37,5)	3 (12,5; 12,5)
Заболевания щитовидной железы	8 (14,8; 32)	5 (21,7; 20)	8 (26,7; 32)	4 (16,7; 16)

продолжение таблицы 6

Аллергические заболевания	1 (1,9; 33,3)	-	-	2 (8,3; 66,7)
Заболевания органов зрения	13 (24,1; 36,1)	6 (26,1; 16,7)	12 (40; 33,3)	5 (20,8; 13,9)

Как видно из таблицы, у беременных из группы контроля и у беременных с ХАГ преобладали заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, ДЖВП), хронические заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит), а также заболевания органов зрения. У беременных с ПЭ (вторая группа) чаще диагностировалась патология щитовидной железы (гипотиреоз), что, впрочем, не подтвердилось статистически ($p>0,05$). У беременных с ПН мы также отмечали тенденцию к более высокой частоте варикозной болезни, заболеваний щитовидной железы и хронических заболеваний мочевыделительной системы. В целом частота ЭГЗ была сопоставима и не имела достоверных отличий между группами ($p>0,05$).

Из гинекологических заболеваний во всех группах выявлены хронический сальпингоофорит, миома тела матки и аденомиоз (Табл. 7). Среди беременных с плацентарной недостаточностью была одна пациентка с поликистозом яичников (3,3%).

Таблица 7

Структура и частота гинекологических заболеваний

Заболевания	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (% внутри группы; % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)
Хронический сальпингоофорит	3 (5,6; 27,3)	3 (13; 27,3)	2 (6,7; 18,2)	3 (12,5; 27,3)

продолжение таблицы 7

Поликистоз яичников	-	-	1 (3,3; 100)	-
Миома тела матки	3 (5,6; 33,3)	1 (4,3; 11,1)	1 (3,3; 11,1)	4 (16,7; 44,4)
Аденомиоз	3 (5,6; 25)	3 (13; 25)	1 (3,3; 8,3)	5 (20,8; 41,7)

Достоверной разницы встречаемости гинекологических заболеваний между группами выявлено не было (p>0,05). Однако у беременных с гипертензивными расстройствами (вторая и третья группы) отмечалась тенденция к увеличению частоты хронического сальпингоофорита и аденомиоза. У беременных с ХАГ чаще чем в других группах диагностировалась миома тела матки (16,7%). Таким образом, у пациенток с гипертензивными расстройствами имелась тенденция к увеличению частоты дисгормональных и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

2.2.3. Течение беременности и родов у обследованных

Паритет обследуемых пациенток представлен в таблице 8. Как мы видим, наибольший процент первородящих был среди беременных с ПЭ (65,2%). Однако это не было подтверждено статистически (p>0,05). В других группах первородящие составляли 56,7 – 59,3%, повторнородящие – 40,7 – 43,3%.

Таблица 8

Распределение пациенток в зависимости от паритета

Паритет	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Первородящие	32 (59,3)	15 (65,2)	17(56,7)	14 (58,3)
Повторнородящие	22 (40,7)	8 (34,8)	13 (43,3)	10 (41,7)

Проведен анализ течения беременности в группах исследования. Его результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

Осложнения данной беременности в группах

Осложнения беременности	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (% внутри группы; % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)
Острые или обострения хронических заболеваний экстрагениталь-ной локализации	11 (20,4; 29,7)	10 (43,5; 27)	10 (33,3; 27)	6 (25; 16,2)
Угроза прерывания беременности	8 (14,8; 26,7)	6 (26,1; 20)	9 (30; 30)	7 (29,2; 23,3)
ПОНРП	-	1 (4,3; 20)	3 (10; 60)	1 (4,2; 20)
Кольпит	20 (37; 40)	10 (43,5; 20)	11 (36,7; 22)	9 (37,5; 18)
Анемия 1 – 2 степени	21 (38,9; 38,2)	11 (47,8; 20)	13 (43,3; 23,6)	10 (41,7; 18,2)

Острые воспалительные заболевания были представлены обострениями хронического гайморита и пиелонефрита, а также респираторными заболеваниями. При сравнении групп достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$). Частота осложнений гестации была несколько выше у беременных с ПЭ ($p>0,05$). Тенденция к более высокой частоте угрозы прерывания беременности наблюдалась во всех группах исследования в сравнении с контрольной ($p>0,05$). Случаи преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) были отмечены у беременных с ПЭ (4,3%), ХАГ (4,2%) и у пациенток с ПН (10%). Все группы были сопоставимы по частоте встречаемости кольпита и ЖДА 1 – 2 степени ($p>0,05$). Таким образом, у беременных с ПЭ, ХАГ и ПН мы чаще наблюдали такие осложнения как угроза прерывания беременности и ПОНРП.

Характеристика течения родов в группах представлен в табл. 10. Наибольший процент преждевременных родов отмечен у беременных с ПЭ (13%). Он также составил 1,9% в контрольной группе и 8,3% у женщин с ХАГ, все беременные с ПН были родоразрешены в срок. В контрольной группе произошли одни преждевременные роды на сроке 35 недель, вес новорожденного составил 2490 г. У беременных с ПЭ отмечено 3 случая: на сроке 30 – 31 неделя (вес новорожденного 1200 г), 33 – 34 недели (вес новорожденного 1800 г) и на сроке 35 – 36 недель (вес новорожденного 1840 г). В группе пациенток с ХАГ зафиксировано двое преждевременных родов: на сроке 34 – 35 недель (масса новорожденного 2680 г) и на сроке 33 – 34 недели (масса новорожденного 2300 г).

Таблица 10

Характеристика родов в группах

Характеристика родов	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
	Абс. (% внутри группы; % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)	Абс. (% внутри группы, % между группами)
Срочные роды	52 (96,3; 42,6)	20 (87; 16,4)	28 (93,3; 23)	22 (91,7; 18)
Преждевременные роды	1 (1,9; 16,7)	3 (13; 50)	-	2 (8,3; 33,3)
Роды через естественные родовые пути	41 (75,9; 47,1)	14 (60,9; 16,1)	17 (56,7; 19,5)	15 (62,5; 17,2)
Кесарево сечение	13 (24,1; 29,5)	9 (39,1; 20,5)	13 (43,3; 29,5)	9 (37,5; 20,5)
Преждевременное отхождение околоплодных вод	7 (13; 36,8)	4 (17,4; 21,1)	4 (13,3; 21,1)	4 (16,7; 21,1)
Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде	1 (1,9; 33,3)	1 (4,3; 33,3)	-	1 (4,2; 33,3)

При сравнении групп достоверной разницы выявлено не было (p>0,05). В контрольной группе беременность завершилась путем операции кесарево сечение у 24,1% женщин. У пациенток с ПН этот показатель был почти вдвое выше – 43,3%. У женщин с гипертензивными расстройствами доля оперативных родов составляла: 39,1% и 37,5% во второй и четвертой группах соответственно. Преждевременное отхождение околоплодных вод мы наблюдали с сопоставимой частотой во всех группах (p>0,05). Ранний послеродовый период был осложнен гипотоническим кровотечением у трех женщин: по одному случаю в контрольной группе (1,9%), группе ПЭ (4,3%) и группе ХАГ (4,2%).

В структуре показаний к оперативному родоразрешению в группе контроля (Рис. 3) преобладало наличие рубца на матке (61%).

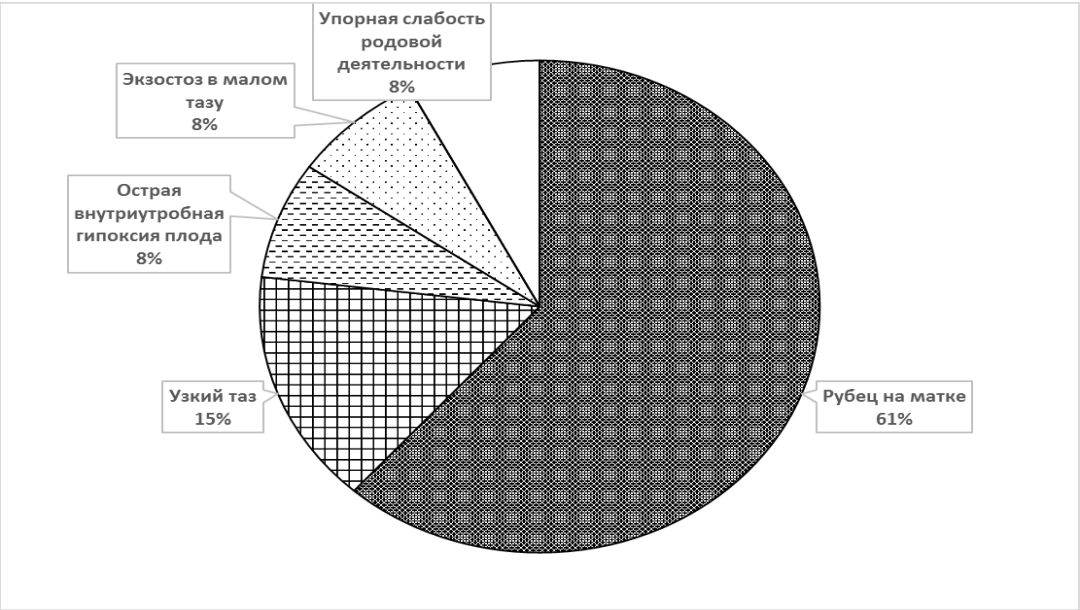

Рис. 3. Структура показаний к оперативному родоразрешению в контрольной группе.

У пациенток с ПЭ в 45% случаев показанием служило ее прогрессирование, а в 33% - острая внутриутробная гипоксия плода (Рис. 4).

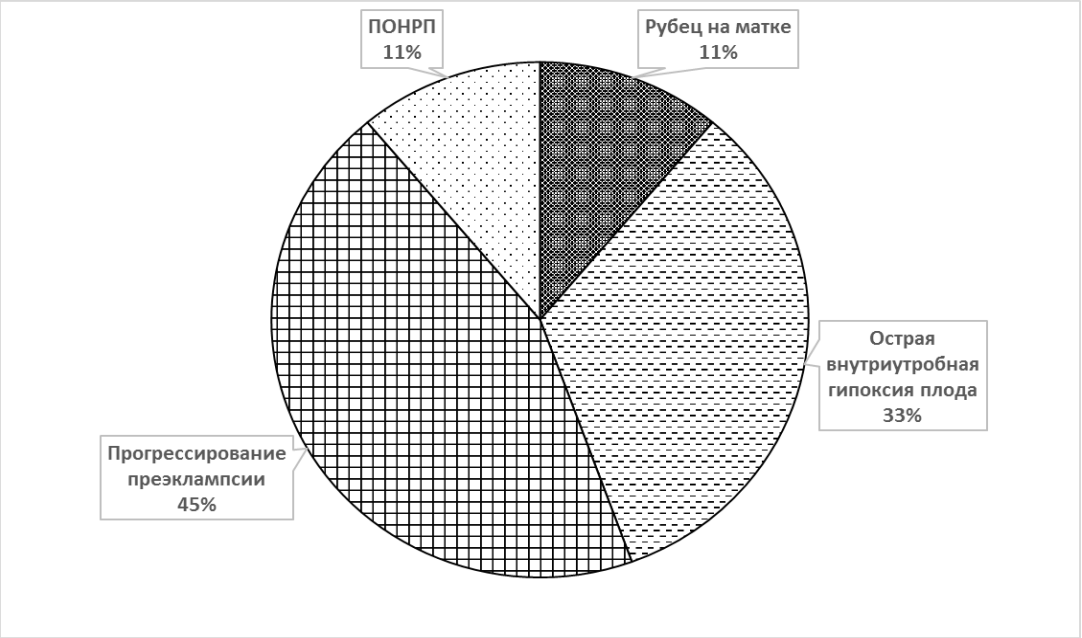

Рис. 4. Структура показаний к оперативному родоразрешению у беременных с преэклампсией (вторая группа).

Прогрессирование ПН с ухудшением состояния плода (23%) наиболее часто служило причиной оперативного родоразрешения у беременных с ПН (Рис. 5).

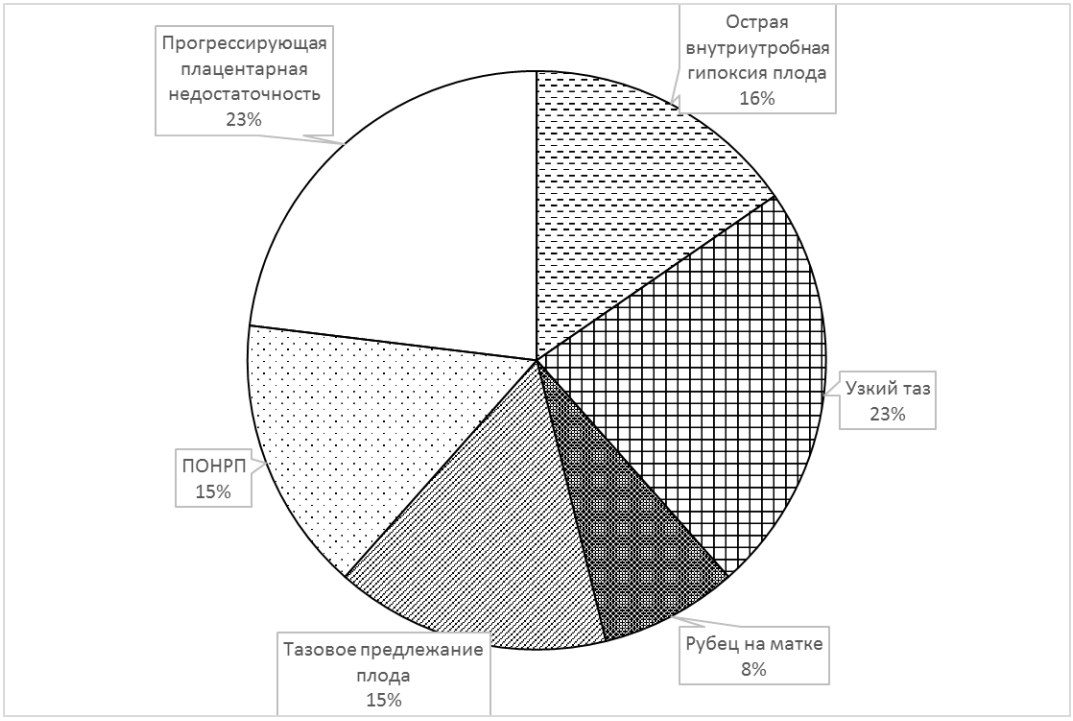

Рис. 5. Структура показаний к оперативному родоразрешению у беременных с плацентарной недостаточностью (четвертая группа).

У женщин с ХАГ (Рис. 6) среди показаний к кесаревому сечению также преобладали прогрессирование ПЭ (45%) и острая внутриутробная гипоксия плода (22%).

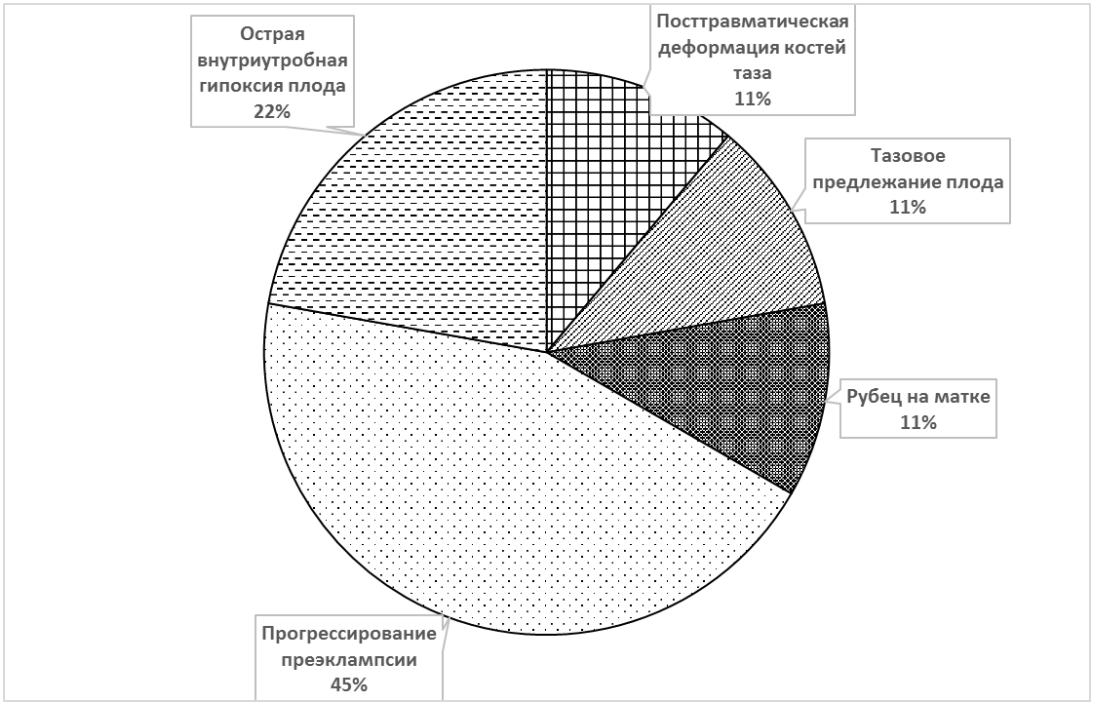

Рис. 6. Структура показаний к оперативному родоразрешению у беременных с ХАГ (третья группа).

Таким образом, у беременных с гипертензивными расстройствами, а также у пациенток с ПН отмечался высокий процент кесарева сечения, при этом в структуре показаний к нему преобладали прогрессирование ПЭ, а также ухудшение состояния плода.

Характеристика новорожденных в группах исследования представлена в таблице 11. Вес новорожденных в контрольной группе по медиане составил 3420 г (1stQu=3185, 3rdQu=3715) и был сопоставим с таковым у женщин с ПЭ (Me=3390 г, 1stQu=3000, 3rdQu=3710, $p>0,05$). Достоверно ниже в сравнении с группой контроля оказался вес новорожденных в группе пациенток с ПН (Me=2970 г, 1stQu=2450, 3rdQu=3127,5, $p<0,00001$). В последней двенадцать новорожденных имели вес менее 2500 г (подгруппа 4.2). У женщин с ХАГ имелась тенденция к снижению массы тела в сравнении с контрольной

группой, однако разница не была достоверна (Me=3150 г, 1stQu=2695, 3rdQu=3817,5, p>0,05).

Таблица 11

Характеристика новорожденных

Характеристика новорожденных	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n = 30	4 группа (ХАГ), n=24
Масса тела, г (Me)	3420 (1stQu=3185, 3rdQu=3715)	3390 (1stQu=3000, 3rdQu=3710)	2970 (1stQu=2450, 3rdQu=3127,5)^{AB}	3150 (1stQu=2695, 3rdQu=3817,5)^{C}
Оценка по Апгар на 1 минуте (Me)	8 (1stQu=8, 3rdQu=8)	6 (1stQu=5, 3rdQu=8)^{A}	8 (1stQu=8, 3rdQu=8)^{B}	7 (1stQu=7, 3rdQu=8)^{AC}
Оценка по Апгар на 5 минуте (Me)	9 (1stQu=8, 3rdQu=9)	8 (1stQu=7, 3rdQu=8)^{A}	8 (1stQu=8, 3rdQu=9)^{B}	8 (1stQu=8, 3rdQu=9)
СДР, абс. (% внутри группы; % между группами)	2 (3,7; 15,4)	6 (26,1; 46,2)^{A}	2 (6,7; 15,4)	3 (12,5; 23,1)
ППЦНС, абс. (% внутри группы; % между группами)	1 (1,9; 12,5)	4 (17,4; 50)	2 (6,7; 25)	1 (4,2; 12,5)

Примечание: ^{A} достоверная разница p<0,05 в сопоставлении с показателем 1 группы

^{B} достоверная разница p<0,05 в сопоставлении с показателем 2 группы

^{C} достоверная разница p<0,05 в сопоставлении с показателем 3 группы

Оценка новорожденных по Апгар на первой минуте жизни в контрольной группе (Me=8, 1stQu=8, 3rdQu=8) оказалась сопоставима с таковой у женщин с ПН (Me=8, 1stQu=8, 3rdQu=8, p>0,05). Достоверно ниже оказались значения в группе пациенток с ПЭ (Me=6, 1stQu=5, 3rdQu=8, p<0,00001) и ХАГ (Me=7, 1stQu=7, 3rdQu=8, p=0,00309).

Оценка по Апгар на пятой минуте жизни в контрольной группе по медиане оказалась равна 9 (1stQu=8, 3rdQu=9), она не составила достоверной разницы с таковой у женщин с ПН (Me=8, 1stQu=8, 3rdQu=9, p>0,05) и с ХАГ (Me=8, 1stQu=8, 3rdQu=9, p>0,05). У пациенток с ПЭ оценка на пятой минуте была вновь достоверно ниже чем в группе контроля (Me=8, 1stQu=7, 3rdQu=8, p<0,00001).

Таким образом, наиболее низкие оценки по Апгар были у новорожденных от матерей с исходной нормотензией, перенесших ПЭ. В этой же группе с наибольшей частотой у детей зафиксированы ППЦНС (17,4%) и СДР (26,1%). В последнем случае разница оказалась статистически значимой в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Для проверки эффективности созданной модели прогнозирования развития ПЭ и оценки эффективности малых доз аспирина как метода профилактики была набрана de novo группа из 24 беременных. Их возраст находился в пределах 21 – 38 лет и составил в среднем 28,4 ± 4,2 года. Преобладали работающие женщины (87,5%), 8,3% составили домохозяйки, одна беременная была учащейся (4,2%). 18 беременных состояли в официальном браке (75%), у шестерых (25%) брак не был зарегистрирован, одиноких женщин в группе не было.

В структуре экстрагенитальных заболеваний (Табл. 12) преобладали заболевания желудочно – кишечного тракта (25%), хронические заболевания мочевыделительной системы (25%) и заболевания органов зрения (21,7%).

Таблица 12

Структура и частота экстрагенитальных заболеваний.

Заболевания	Выявлено
	Абс. (%)
Желудочно-кишечного тракта	6 (25)
Органов дыхания	-
Хронические заболевания мочевыделительной системы	6 (25)
Хронический тонзиллит	-
Варикозная болезнь	2 (8,7)
Заболевания щитовидной железы	4 (16,7)
Аллергические заболевания	-
Заболевания органов зрения	5 (20,8)
Итого	23

Из гинекологических заболеваний были выявлены хронический сальпингоофорит, миома тела матки и аденомиоз (Табл. 13).

Таблица 13

Структура и частота гинекологических заболеваний

Заболевания	Выявлено
	Абс. (%)
Хронический сальпингоофорит	3 (12,5)
Миома тела матки	1 (4,2)
Аденомиоз	2 (8,3)
Итого	10

По социально – биологическим характеристикам, а также по структуре экстрагенитальных и гинекологических заболеваний новая группа была сопоставима с группами первого этапа исследования ($p>0,05$).

Также они были сопоставимы по паритету участниц ($p>0,05$). В группе беременных, принимавших аспирин доля первородящих составила 62,5%, соответственно повторнородящих – 37,5%.

Осложнения беременности, отмеченные у женщин, принимавших аспирин, представлены в таблице 14.

Таблица 14

Осложнения данной беременности

Осложнения беременности	Выявлено
	Абс. (%)
Умеренная преэклампсия	2 (8,3)
Острые или обострения хронических заболеваний экстрагенитальной локализации	10 (41,7)
Угроза прерывания беременности	5 (20,8)
Кольпит	10 (41,7)
Анемия 1 – 2 степени	10 (41,7)
Итого	37

Как видно из таблицы, у двух беременных в группе манифестировала клиника умеренной преэклампсии (8,3%). Также среди осложнений были выявлены: угроза прерывания беременности (20,8%), анемия 1 – 2 степени (41,7%), кольпит (41,7%), респираторные инфекции и обострения хронических заболеваний (41,7%).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Краткосрочная вариабельность артериального давления при беременности и после родов

Краткосрочная вариабельность АД оценивалась путем трех последовательных измерений с интервалом в 1 - 2 минуты. Медианы значений краткосрочной вариабельности САД на различных сроках беременности и после родов представлены в таблице 15.

Таблица 15

Медианы значений краткосрочной вариабельности САД, мм рт ст.

Срок беременности	1 группа (контроль), n = 54	2 группа (ПЭ), n = 23	3 группа (ПН) n = 30	4 группа (ХАГ), n = 24
8 нед	2,82 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,95)	3,21 (1stQu=3,03, 3rdQu=4,58)	4,07 (1stQu=3,46, 3rdQu=5,01)^{A}	4,58 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,51)^{A}
10 нед	3,13 (1stQu=2,19, 3rdQu=4,93)	2,52 (1stQu=2, 3rdQu=3,06)	4,16 (1stQu=3,18, 3rdQu=5,11)^{B}	4,2 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,51)^{B}
12 нед	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,28)	2,65 (1stQu=1,53, 3rdQu=3,53)	3,46 (1stQu=2,93, 3rdQu=4,53)	3,46 (1stQu=2,92, 3rdQu=4,36)
14 нед	2,58 (1stQu=2,02, 3rdQu=3,46)	3,06 (1stQu=2,15, 3rdQu=3,53)	4,58 (1stQu=2,93, 3rdQu=6)^{AB}	4,76 (1stQu=3,4, 3rdQu=5,52)^{AB}
16 нед	4,00 (1stQu=2,36, 3rdQu=5,45)	3,51 (1stQu=2,52, 3rdQu=4,83)	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,38)	3,91 (1stQu=3,4, 3rdQu=4,58)
18 нед	3 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,13)	3,06 (1stQu=2,15, 3rdQu=4,88)	2,97 (1stQu=1,67, 3rdQu=3,46)	2,77 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,09)
20 нед	2,89 (1stQu=2,31, 3rdQu=3,79)	2,08 (1stQu=1,63, 3rdQu=3,05)	3,46 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,31)	5,51 (1stQu=4,93, 3rdQu=6,31)^{ABC}
22 нед	3,51 (1stQu=2,19, 3rdQu=4,13)	3,21 (1stQu=1,9, 3rdQu=4,07)	3,06 (1stQu=2,65, 3rdQu=3,58)	3,21 (1stQu=2,39, 3rdQu=3,65)
24 нед	3,03 (1stQu=2,02, 3rdQu=4,36)	2,89 (1stQu=2,3, 3rdQu=3,63)	3,52 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,53)	9,54 (1stQu=8,19, 3rdQu=11,34)^{ABC}
26 нед	3,61 (1stQu=2,52, 3rdQu=4,93)	3,06 (1stQu=1,92, 3rdQu=3,34)	3,7 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,58)	4,36 (1stQu=2,61, 3rdQu=4,83)
28 нед	2,58 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74)	3,21 (1stQu=2,77, 3rdQu=3,8)	2,48 (1stQu=1,15, 3rdQu=3,46)	4,07 (1stQu=3,04, 3rdQu=5,65)^{AC}
30 нед	3,03 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,12)	2,58 (1stQu=2,14, 3rdQu=3,71)	5,4 (1stQu=4,41, 3rdQu=6,95)^{AB}	4,26 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,93)
32 нед	3,46 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,73)	4,36 (1stQu=3,51, 3rdQu=4,62)	3,34 (1stQu=2,73, 3rdQu=4,53)	5,4 (1stQu=4,36, 3rdQu=7,01)^{AC}
34 нед	3,21 (1stQu=2,02, 3rdQu=6,24)	2,89 (1stQu=1,53, 3rdQu=3,51)	4,02 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,61)	4,73 (1stQu=3,22, 3rdQu=5,9)^{B}
36 нед	3,49 (1stQu=1,53, 3rdQu=4,62)	5,19 (1stQu=4,62–6,43)^{A}	3,7 (1stQu=2,71, 3rdQu=4,7)^{B}	4,16 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,51)

продолжение таблицы 15

38 нед	3,34 (1stQu=2,06, 3rdQu=4,51)	5,09 (1stQu=3,46, 3rdQu=8,5)[A]	5,06 (1stQu=4,18, 3rdQu=5,82)[A]	5,29 (1stQu=4,36, 3rdQu=6,98)[A]
6 недель после родов	3,61 (1stQu=2,31, 3rdQu=5,62)	2,89 (1stQu=2,26, 3rdQu=3,79)	4,55 (1stQu=3,48, 3rdQu=5,03)[B]	4,51 (1stQu=3,51, 3rdQu=4,92)[B]

Примечание: [A] достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 1 группы

[B] достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 2 группы

[C] достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 3 группы

Как видно из таблицы, медианы значений краткосрочной вариабельности САД в контрольной группе находились в пределах 2,58 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74) – 4,02 (1stQu=2,36, 3rdQu=5,45) мм рт ст.

В группе беременных с ПЭ на сроках 36 и 38 недель мы наблюдаем их увеличению (Me=5,19 и 5,09 соответственно, $p<0,05$). Заметим, что диагноз умеренная преэклампсия был выставлен 16 беременным на сроке 37 – 38 недель (69,6%), пятерым (21,7%) – на сроке 35 – 36 недель, двоим (8,6%) – на сроке 29 – 30 недель. Таким образом, увеличение значений краткосрочной вариабельности САД сопутствовало манифестации ПЭ у большинства пациенток в группе.

У беременных с ПН при сопоставлении с группой контроля краткосрочная вариабельность САД была достоверно выше на сроках 8 ($p=0,00343$), 14 ($p=0,00022$), 30 ($p=0,00050$) и 38 недель ($p=0,00069$). В 14 и 30 недель она также оказалась выше, чем в группе беременных с ПЭ ($p=0,01637$, $p=0,00026$ соответственно). Необходимо отметить, что на этих сроках значения в группах ХАГ и ПН были сопоставимы между собой ($p>0,05$). На сроке 10 недель краткосрочная вариабельность САД была значимо выше, чем у пациентов с ПЭ ($p=0,01772$ при сравнении с группой ПН, $p=0,02156$ < при сравнении с группой ХАГ).

В группе беременных с ХАГ на сроках 20 и 24 недели медианы значений краткосрочной вариабельности САД были равны 5,51 (1stQu=4,93,

3rdQu=6,31) и 9,54 (1stQu=8,19, 3rdQu=11,34) мм рт ст соответственно, они оказались достоверно выше чем во всех других группах (p=0,0001 при сравнеии с группой ПН на сроке 20 недель, p<0,00001 для всех остальных сравнений). На сроках 8, 14, 28, 32 и 38 недель краткосрочная вариабельность значимо превышала таковую в группе контроля (p=0,00131, p=0,00003, p=0,00316, p=0,00021, p=0,00122 соответственно).

У девяти беременных с ХАГ (37,5%) в третьем триместре беременности манифестировала умеренная преэклампсия. Исходя из этого, группа была разделена на две подгруппы. Подгруппу 4.1 составили беременные с ХАГ, не осложнившейся преэклампсией (n = 15), а подгруппу 4.2 – те, у кого на фоне ХАГ развилась ПЭ (n = 9). У четверых из них диагноз был выставлен на сроке 38 недель (44,4%), у троих на сроке 36 недель (33,3%), у одной беременной на сроке 34 – 35 недель (11,1%) и также у одной беременной на сроке 30 – 31 неделя (11,1%). Сравнительная оценка краткосрочной вариабельности САД между подгруппами представлена в таблице 16.

Таблица 16

Медианы значений краткосрочной вариабельности САД у беременных с хронической артериальной гипертензией

Срок беременности	Подгруппа 4.1 (беременные с ХАГ, не осложненной ПЭ), n = 15	Подгруппа 4.2 (беременные с ХАГ, осложненной ПЭ), n = 9
8 нед	4,93 (1stQu=2,85, 3rdQu=5,32)	4,58 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,51, p>0,05)
10 нед	4,36 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,68)	4,04 (1stQu=3,51, 3rdQu=5,13, p>0,05)
12 нед	3,46 (1stQu=2,79, 3rdQu=4,36)	3,46 (1stQu=3,06, 3rdQu=3,61, p>0,05)
14 нед	4,58 (1stQu=3,13, 3rdQu=5,27)	5,51 (1stQu=4,58, 3rdQu=5,57, p>0,05)
16 нед	3,79 (1stQu=3,34, 3rdQu=4,55)	4,04 (1stQu=3,51, 3rdQu=4,58, p>0,05)
18 нед	2,89 (1stQu=2,2, 3rdQu=3,13)	2,65 (1stQu=2,08, 3rdQu=2,89, p>0,05)
20 нед	5,51 (1stQu=4,93, 3rdQu=6,16)	5,51 (1stQu=5,13, 3rdQu=6,51, p>0,05)
22 нед	3,51 (1stQu=2,79, 3rdQu=4,26)	3,06 (1stQu=1,53, 3rdQu=3,46, p>0,05)
24 нед	8,96 (1stQu=7,71, 3rdQu=10,83)	10,97 (1stQu=9,54, 3rdQu=12,73, p>0,05)
26 нед	3,51 (1stQu=2,41, 3rdQu=5,13)	4,36 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,58, p>0,05)
28 нед	4,36 (1stQu=2,65, 3rdQu=5,88)	3,79 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,2, p>0,05)
30 нед	3,79 (1stQu=3,26, 3rdQu=4,76)	4,51 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,03, p>0,05)
32 нед	5,51 (1stQu=4,47, 3rdQu=6,9)	5,29 (1stQu=4,36, 3rdQu=7,02, p>0,05)
34 нед	4,73 (1stQu=3,79, 3rdQu=5,9)	4,62 (1stQu=2,52, 3rdQu=6,07, p>0,05)
36 нед	4,16 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,51)	3,69 (1stQu=3,01, 3rdQu=5,46, p>0,05)

продолжение таблицы 16

38 нед	5,29 (1stQu=4,36, 3rdQu=7,02)	5,66 (1stQu=4,4, 3rdQu=6,9, p>0,05)
6 недель после родов	4,51 (1stQu=3,65, 3rdQu=6,16)	3,79 (1stQu=3,51, 3rdQu=4,58, p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении показателями беременных с ХАГ, не осложненной преэклампсией.

Как мы видим, на всех сроках беременности и после родов результаты оказались сопоставимы между подгруппами и достоверно не отличались между собой (p>0,05).

Мы также провели сравнительный анализ краткосрочной вариабельности АД у пациенток с ПН в зависимости от наличия ЗРП. У 18 пациенток из этой группы (60%) при ультразвуковой фетометрии задержки роста плода выявлено не было. У них родились дети с массой тела 2940-3500 г. Эти женщины составили подгруппу 3.1. В подгруппу 3.2 вошли 12 пациенток (40%), у которых была диагностирована задержка роста плода 1 или 2 степени при ультразвуковой фетометрии во втором и/или третьем триместре. Новорожденные весили 2340-2480 г. Показатели краткосрочной вариабельности АД между указанными подгруппами оказались сопоставимы (Табл. 17), достоверной разницы не было найдено ни на одном из сроков (p>0,05).

Таблица 17

Медианы значений краткосрочной вариабельности САД у беременных с плацентарной недостаточностью

Срок беременности	Подгруппа 3.1 (ПН без ЗРП), n = 18	Подгруппа 3.2 (ПН с ЗРП), n = 12
8 нед	4,47 (1stQu=3,28, 3rdQu=5,23)	3,7 (1stQu=3,5, 3rdQu=4,59, p>0,05)
10 нед	4,16 (1stQu=3,18, 3rdQu=4,69)	4,72 (1stQu=3,55, 3rdQu=5,6, p>0,05)
12 нед	3,63 (1stQu=2,71, 3rdQu=4,53)	3,34 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,02, p>0,05)
14 нед	4,58 (1stQu=2,93, 3rdQu=6,08)	4,65 (1stQu=3,47, 3rdQu=5,79, p>0,05)
16 нед	3,28 (1stQu=2,36, 3rdQu=4,69)	2,97 (1stQu=1,43, 3rdQu=3,54, p>0,05)
18 нед	3,13 (1stQu=2,22, 3rdQu=3,57)	2,77 (1stQu=1,43, 3rdQu=3,28, p>0,05)
20 нед	3,46 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,28)	3,26 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,28, p>0,05)

продолжение таблицы 17

22 нед	3,06 (1stQu=2,65, 3rdQu=3,61)	3,06 (1stQu=2,87, 3rdQu=3,28, p>0,05)
24 нед	3,52 (1stQu=2,54, 3rdQu=4,53)	3,65 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,41, p>0,05)
26 нед	3,8 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,58)	3,42 (1stQu=2,81, 3rdQu=4,45, p>0,05)
28 нед	2,2 (1stQu=1,25, 3rdQu=3,4)	2,85 (1stQu=1,12, 3rdQu=3,46, p>0,05)
30 нед	5,77 (1stQu=4,62, 3rdQu=7,28)	5,08 (1stQu=4,17, 3rdQu=5,73, p>0,05)
32 нед	4,03 (1stQu=3,09, 3rdQu=4,71)	4,04 (1stQu=3,44, 3rdQu=4,58, p>0,05)
34 нед	4,02 (1stQu=2,25, 3rdQu=4,58)	3,91 (1stQu=3,51, 3rdQu=4,65, p>0,05)
36 нед	3,7 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,36)	3,78 (1stQu=3,01, 3rdQu=4,98, p>0,05)
38 нед	4,89 (1stQu=4,18, 3rdQu=5,98)	5,06 (1stQu=4,48, 3rdQu=5,6, p>0,05)
6 недель после родов	4,24 (1stQu=3,16, 3rdQu=4,73)	4,6 (1stQu=3,74, 3rdQu=5,15, p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении показателями беременных без ЗРП.

Таким образом, развитие ПЭ не влияло на величину краткосрочной вариабельности САД у беременных с ХАГ. В свою очередь, у беременных с ПН наличие ЗРП также не оказывало влияния на величину данного показателя.

Через 6 недель после родов вновь была произведена оценка краткосрочной вариабельности САД. Ее значения оказались сопоставимы в группах контроля и ПЭ: 3,61 (1stQu=2,31, 3rdQu=5,62) и 2,89 (1stQu=2,26, 3rdQu=3,79) мм рт ст соответственно (p>0,05). При этом у последних медиана оказалась достоверно ниже, чем у пациенток с ПН и ХАГ (p=0,01634, p=0,02809 соответственно). Внутри групп была произведена сравнительная оценка показателей краткосрочной вариабельности АД через 6 недель после родов с таковыми на сроке 8 и 38 недель беременности. У пациенток с ПЭ краткосрочная вариабельность САД в 38 недель была достоверно выше чем на сроке 8 недель и на послеродовом визите (p=0,04227, p=0,00678 соответственно). Достоверных различий в других группах выявлено не было (p>0,05).

Таким образом, у женщин с неосложненным течением беременности краткосрочная вариабельность САД в целом находилась в пределах низких

значений (⩽4 мм рт ст) и не имела устойчивой тенденции к увеличению или уменьшению по мере прогрессирования беременности (Рис. 7).

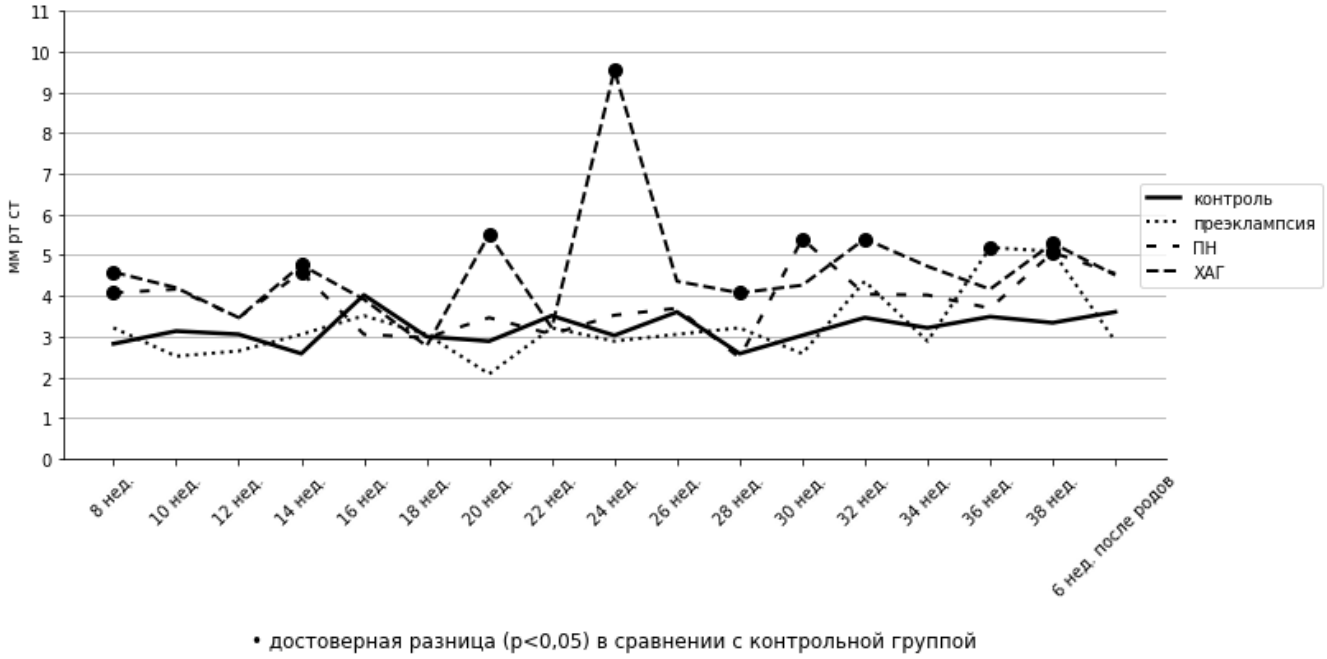

Рис. 7. Динамика изменения краткосрочной вариабельности САД во время беременности и после родов.

Ее увеличение (>4 мм ртс т) мы наблюдали на фоне гипертензивных расстройств: на поздних сроках беременности в группе ПЭ и на определенных сроках в группе ХАГ. При этом у женщин с ХАГ развитие ПЭ не влияло на величину вариабельности САД. Несмотря на отсутствие гипертензивных расстройств у женщин с ПН, в 8, 10, 14, 30 и 38 недель они также продемонстрировали высокие значения краткосрочной вариабельности САД независимо от наличия ЗРП.

Аналогичные расчеты были произведены для диастолического АД. Медианы значений краткосрочной вариабельности ДАД в контрольной группе находились в пределах 2,58 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,46) - 3,61 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,51) мм рт ст (Табл. 18).

Таблица 18

Медианы значений краткосрочной вариабельности ДАД, мм рт ст.

Срок беременности	1 группа (контроль) n = 54	2 группа (преэклампсия) n = 23	3 группа (плацентарная недостаточность) n = 30	4 группа (ХАГ) n = 24
8 нед	3,51 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,56)	3,06 (1stQu=2,2, 3rdQu=3,63)	3,82 (1stQu=3,09, 3rdQu=4,73)	4,93 (1stQu=4,03, 3rdQu=5,92)^{AB}
10 нед	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,58)	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,81)	3,34 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,58)	3,34 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,65)
12 нед	2,58 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,46)	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,21)	3,51 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,53)	7,01 (1stQu=5,28, 3rdQu=8,99)^{ABC}
14 нед	3,13 (1stQu=2,52, 3rdQu=3,98)	3,06 (1stQu=2,41, 3rdQu=3,56)	3,21 (1stQu=2,36, 3rdQu=4,56)	3,8 (1stQu=3,17, 3rdQu=5)
16 нед	3,61 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,51)	3,21 (1stQu=2,77, 3rdQu=3,7)	3,65 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,56)	4,16 (1stQu=3,06, 3rdQu=6,66)
18 нед	3,06 (1stQu=2,14, 3rdQu=4,04)	3,21 (1stQu=2,52, 3rdQu=4,26)	2,97 (1stQu=1,82, 3rdQu=4,04)	4,6 (1stQu=3,79, 3rdQu=6,17)^{ABC}
20 нед	3,13 (1stQu=2,36, 3rdQu=4,13)	2,65 (1stQu=1,87, 3rdQu=3,49)	3,13 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,16)	3,21 (1stQu=2,61, 3rdQu=3,58)
22 нед	2,65 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,51)	3,46 (1stQu=2,82, 3rdQu=3,79)	2,94 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74)	5,29 (1stQu=4,93, 3rdQu=6,43)^{ABC}
24 нед	3,05 (1stQu=2, 3rdQu=3,79)	2,65 (1stQu=1,34, 3rdQu=3,06)	4,28 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,25)^{AB}	5,4 (1stQu=4,61, 3rdQu=6,7)^{AB}
26 нед	2,65 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,51)	2,52 (1stQu=1,08, 3rdQu=3,34)	3,21 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,02)	3,49 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,53)
28 нед	3,36 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,16)	2,52 (1stQu=1,15, 3rdQu=3,51)	3,46 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,36)	3,56 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,59)^{B}
30 нед	2,65 (1stQu=2,14, 3rdQu=3,21)	3,13 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4)	3,46 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,53)	3,21 (1stQu=2,46, 3rdQu=4,25)
32 нед	2,89 (1stQu=2,31, 3rdQu=3,61)	4,62 (1stQu=3,51, 3rdQu=5,29)^{A}	3,7 (1stQu=2,36, 3rdQu=4,62)	3,7 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,8)^{A}
34 нед	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,74)	4,51 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,13)^{A}	3,13 (1stQu=2,14, 3rdQu=4,55)	4,16 (1stQu=2,94, 3rdQu=4,98)
36 нед	2,52 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,9)	5,03 (1stQu=3,06, 3rdQu=6,35)^{A}	3,56 (1stQu=2,31, 3rdQu=4,73)	4,04 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,73)
38 нед	3,13 (1stQu=1,73, 3rdQu=3,54)	6,66 (1stQu=5,13, 3rdQu=8,19)^{A}	3,7 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,57)^{B}	4,62 (1stQu=3,7, 3rdQu=5,44)^{A}
6 недель после родов	3,46 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,42)	3,06 (1stQu=2,65, 3rdQu=3,75)	4,1 (1stQu=2,55, 3rdQu=5,51)	5,27 (1stQu=4,13, 3rdQu=6,95)^{AB}

Примечание: ^{A} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 1 группы

^{B} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 2 группы

^{C} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 3 группы

В группе берменных с ПЭ мы наблюдали рост данного показателя, начиная с 32 недель. В 32 недели медиана краткосрочной вариабельности ДАД составила 4,62 (1stQu=3,51, 3rdQu=5,29) мм рт ст, в 34 недели - 4,51 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,13) мм рт ст, в 36 недель - 5,03 (1stQu=3,06, 3rdQu=6,35) мм рт ст, а в 38 недель - 6,66 (1stQu=5,13, 3rdQu=8,19) рт ст. Все названные величины были достоверно выше в сравнении с аналогичными в группе контроля (p=0,00108, p=0,03972, p=0,00076, p<0,00001 соответственно). Вариабельность ДАД в 38 недель оказалась также выше чем у беременных с ПН (p=0,00088).

Медианы показателей краткосрочной вариабельности ДАД у беременных с ПН находились в пределах от 2,94 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74) до 4,28 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,25) мм рт ст. Последний оказался значимо выше в сравнении со значением в группе контроля на сроке 24 недели (p=0,03688), остальные - сопоставимы с показателями контрольной группы (p>0,05).

Беременные с ХАГ наиболее часто демонстрировали высокие значения краткосрочной вариабельности ДАД. Медиана на сроке 12 недель составила 7,01 (1stQu=5,28, 3rdQu=8,99) рт ст, в 18 недель – 4,6 (1stQu=3,79, 3rdQu=6,17) мм рт ст, в 22 недели - 5,29 (1stQu=4,93, 3rdQu=6,43) мм рт ст. В указанные сроки вариабельность ДАД была значимо выше чем во всех других группах (p<0,00001, p<0,00001, p=0,00003 по сравнению с 1, 2 и 3 группами на сроке 12 недель; p=0,00505, p=0,03557 , p=0,00354 по сравнению с 1, 2 и 3 группами на сроке 18 недель; p<0,00001, p=0,01794, p=0,00004 по сравнению с 1, 2 и 3 группами на сроке 22 недели). На сроках 8, 24, 32, 38 недели мы наблюдали значимое ее увеличение при сравнении с группой контроля (p=0,00721, p<0,00001, p=0,01658, p=0,00311 соответственно).

У беременных с ХАГ так же, как и для САД был проведен сравнительный анализ значений вариабельности ДАД между подгруппами. Полученные результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Медианы значениий краткосрочной вариабельности ДАД у беременных с хронической артериальной гипертензией

Срок беременности	Подгруппа 4.1 (беременные с ХАГ, не осложненной ПЭ), n = 15	Подгруппа 4.2 (беременные с ХАГ, осложненной ПЭ), n = 9
8 нед	5,03 (1stQu=4,49, 3rdQu=6,16)	4,51 (1stQu=4, 3rdQu=5,2, p>0,05)
10 нед	3,21 (1stQu=2,65, 3rdQu=4,2)	4,51 (1stQu=3,06, 3rdQu=5,03, p>0,05)
12 нед	7,02 (1stQu=6,33, 3rdQu=8,9)	6,11 (1stQu=4,04, 3rdQu=8,89, p>0,05)
14 нед	4,04 (1stQu=3,21, 3rdQu=5)	3,46 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,51, p>0,05)
16 нед	4,58 (1stQu=3,28, 3rdQu=6,54)	3,79 (1stQu=3,06, 3rdQu=6,66, p>0,05)
18 нед	5,03 (1stQu=3,55, 3rdQu=6,58)	4,58 (1stQu=4,16, 3rdQu=4,93, p>0,05)
20 нед	3,21 (1stQu=2,58, 3rdQu=3,94)	3,06 (1stQu=3,06, 3rdQu=3,46, p>0,05)
22 нед	5,29 (1stQu=5,07, 3rdQu=6,66)	5,29 (1stQu=2,52, 3rdQu=6,11, p>0,05)
24 нед	6,11 (1stQu=4,62, 3rdQu=7,01)	5,2 (1stQu=4,58, 3rdQu=6,24, p>0,05)
26 нед	3,06 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,76)	3,51 (1stQu=2,89, 3rdQu=4,04, p>0,05)
28 нед	3,61 (1stQu=3,34, 3rdQu=4,67)	3,21 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,51, p>0,05)
30 нед	3,21 (1stQu=2,15, 3rdQu=4,55)	3,21 (1stQu=2,52, 3rdQu=4,04, p>0,05)
32 нед	3,51 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,54)	4,51 (1stQu=3,61, 3rdQu=5,03, p>0,05)
34 нед	4,16 (1stQu=3,03, 3rdQu=4,98)	3,92 (1stQu=2,46, 3rdQu=5,1, p>0,05)
36 нед	3,46 (1stQu=3,06, 3rdQu=4,73)	4,28 (1stQu=3,44, 3rdQu=4,83, p>0,05)
38 нед	4,62 (1stQu=4,22, 3rdQu=5,89)	5,03 (1stQu=3,41, 3rdQu=5,11, p>0,05)
6 недель после родов	4,73 (1stQu=4,1, 3rdQu=7,39)	5,51 (1stQu=4,73, 3rdQu=6,35, p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении показателей беременных с ХАГ, не осложненной преэклампсией.

Как мы видим, у беременных с ХАГ на всех сроках беременности и после родов результаты оказались сопоставимы между подгруппами и достоверно не отличались между собой (p>0,05).

Аналогичные результаты мы получили и при сравнении показателей краткосрочной вариабельности ДАД у беременных с ПН в зависимости от

наличия ЗРП (Табл. 20). Их результаты также оказались сопоставимы, достоверной разницы не было найдено ни на одном из сроков (p>0,05).

Таблица 20

Медианы значений краткосрочной вариабельности ДАД у беременных с плацентарной недостаточностью

Срок беременности	Подгруппа 3.1 (ПН без ЗРП), n = 18	Подгруппа 3.2 (ПН с ЗРП), n = 12
8 нед	3,82 (1stQu=3,28, 3rdQu=5,03)	3,79 (1stQu=2,46, 3rdQu=4,73, p>0,05)
10 нед	3,26 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,61)	3,34 (1stQu=1,94, 3rdQu=3,51, p>0,05)
12 нед	3,28 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,53)	3,56 (1stQu=2,93, 3rdQu=4,19, p>0,05)
14 нед	3,34 (1stQu=2,08, 3rdQu=5,29)	3,13 (1stQu=2,83, 3rdQu=3,54, p>0,05)
16 нед	4,51 (1stQu=2,33, 3rdQu=4,73)	3,34 (1stQu=3,17, 3rdQu=3,85, p>0,05)
18 нед	2,58 (1stQu=1,82, 3rdQu=4,03)	3,33 (1stQu=2,17, 3rdQu=4,53, p>0,05)
20 нед	3,06 (1stQu=2,55, 3rdQu=3,58)	3,53 (1stQu=2,61, 3rdQu=4,62, p>0,05)
22 нед	2,97 (1stQu=0,68, 3rdQu=3,93)	2,82 (1stQu=2,25, 3rdQu=3,65, p>0,05)
24 нед	3,75 (1stQu=3,21, 3rdQu=5,45)	4,73 (1stQu=3,83, 3rdQu=5,06, p>0,05)
26 нед	3,21 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,02)	3,36 (1stQu=2,42, 3rdQu=3,83, p>0,05)
28 нед	3,49 (1stQu=2,19, 3rdQu=4,22)	3,34 (1stQu=1,71, 3rdQu=4,41, p>0,05)
30 нед	3,21 (1stQu=1,67, 3rdQu=4,34)	3,56 (1stQu=2,69, 3rdQu=4,42, p>0,05)
32 нед	3,91 (1stQu=2,5, 3rdQu=4,62)	3,34 (1stQu=2,41, 3rdQu=4,64, p>0,05)
34 нед	3,03 (1stQu=2,02, 3rdQu=4,55)	3,41 (1stQu=2,92, 3rdQu=4,42, p>0,05)
36 нед	3,88 (1stQu=2,31, 3rdQu=5,03)	3,36 (1stQu=2,46, 3rdQu=4,25, p>0,05)
38 нед	3,65 (1stQu=1,82, 3rdQu=4,58)	3,7 (1stQu=3,21, 3rdQu=4,53, p>0,05)
6 недель после родов	2,97 (1stQu=1,67, 3rdQu=5,41)	4,7 (1stQu=4,04, 3rdQu=5,72, p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении показателями беременных без ЗРП.

Таким образом, развитие ПЭ не влияло на величину краткосрочной вариабельности ДАД у беременных с ХАГ. В свою очередь, у беременных с ПН наличие ЗРП также не оказывало влияния на величину данного показателя.

Медианы значений краткосрочной вариабельности ДАД через шесть недель после родов составили: 3,46 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,42) мм рт ст в группе контроля, 3,06 (1stQu=2,65, 3rdQu=3,75) рт ст в группе женщин с перенесенной ПЭ, 4,1 (1stQu=2,55, 3rdQu=5,51) мм рт ст в группе пациенток с ПН и 5,27 (1stQu=4,13, 3rdQu=6,95) мм рт ст в группе ХАГ. При этом у беременных с ХАГ изучаемый показатель был достоверно выше чем в группе контроля и в

группе ПЭ (p=0,00027, p=0,00035 соответственно). При сравнении краткосрочной вариабельности ДАД на сроке 8, 38 недель беременности и через шесть недель после родов в группах не выявлено достоверных различий (p>0,05). Исключение составили пациентки с ПЭ: краткосрочная вариабельность САД в 38 недель была достоверно выше чем на сроке 8 недель и на послеродовом визите (p=0,00077, p=0,00244 соответственно).

Динамика изменения краткосрочной вариабельности ДАД по мере прогрессирования беременности и после родов представлена на рис. 8.

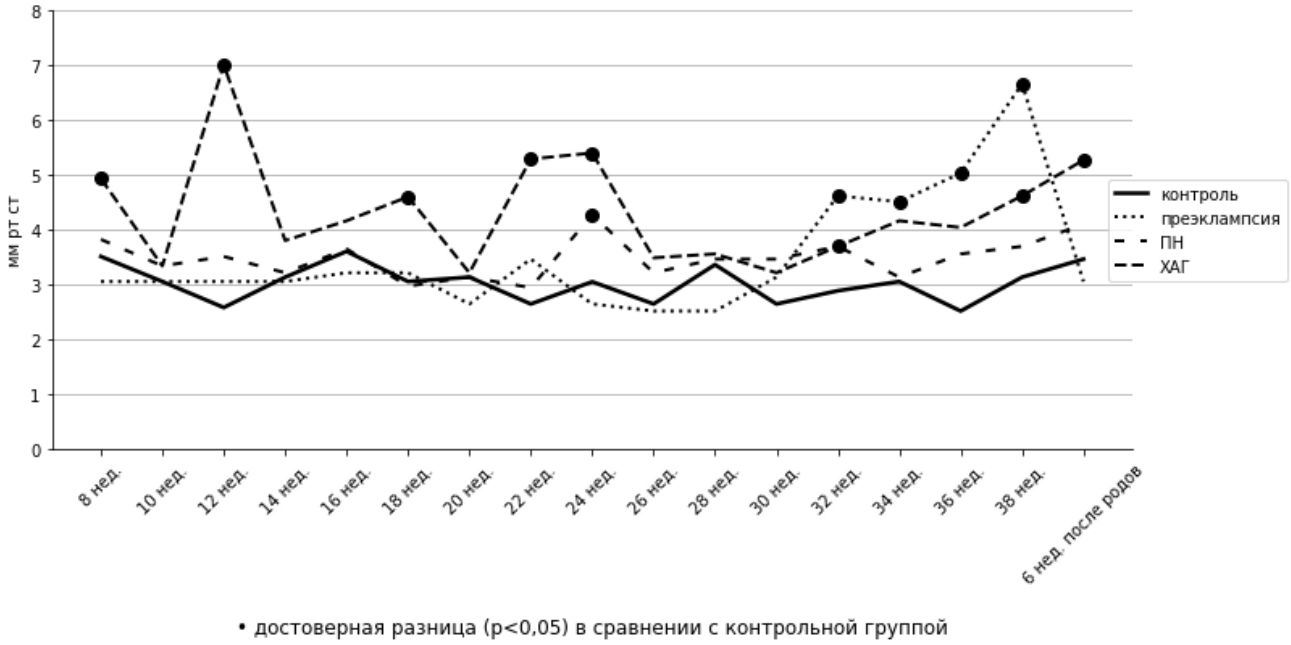

Рис. 8. Динамика изменения краткосрочной вариабельности ДАД во время беременности и после родов.

Как мы видим, при физиологическом течении беременности краткосрочная вариабельность ДАД не подвержена существенным колебаниям. По результатам нашего исследования, значимо увеличивалась она в основном на фоне гипертензивных расстройств: у женщин с ХАГ и при развитиии ПЭ. При этом после перенесенной ПЭ мы наблюдали ее снижение. У беременных с ХАГ через 6 недель после родов наблюдалось снижение вариабельности САД и увеличение вариабельности ДАД. В контрольной

группе также отмечался рост краткосрочной вариабельности САД и ДАД после родов.

Несмотря на то, что высокая (>4 мм рт ст) краткосрочная вариабельность АД наблюдалась преимущественно у беременных с гипертензивными расстройствами, корреляционный анализ не выявил ее связи с абсолютными значениями АД (Табл. 21, 22).

Таблица 21

Коэффициенты корреляции между показателями краткосрочной вариабельности САД и уровнем АД

Срок беременности	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n=30	4 группа (ХАГ), n=24
8 нед	-0,06 (p>0,05)	0,02 (p>0,05)	0,16 (p>0,05)	-0,21 (p>0,05)
10 нед	0,40 (p=0,00244)	0,20 (p>0,05)	0,01 (p>0,05)	0,05 (p>0,05)
12 нед	-0,22 (p>0,05)	0,26 (p>0,05)	0,02 (p>0,05)	0,29 (p>0,05)
14 нед	-0,03 (p>0,05)	0,24 (p>0,05)	0,03 (p>0,05)	-0,10 (p>0,05)
16 нед	0,16 (p>0,05)	-0,32 (p>0,05)	0,20 (p>0,05)	0,15 (p>0,05)
18 нед	0,12 (p>0,05)	0,16 (p>0,05)	-0,19 (p>0,05)	0,16 (p>0,05)
20 нед	0,12 (p>0,05)	0,41 (p>0,05)	-0,03 (p>0,05)	0,13 (p>0,05)
22 нед	0,04 (p>0,05)	-0,25 (p>0,05)	0,22 (p>0,05)	-0,01 (p>0,05)
24 нед	-0,10 (p>0,05)	0,02 (p>0,05)	-0,02 (p>0,05)	-0,12 (p>0,05)
26 нед	0,12 (p>0,05)	0,16 (p>0,05)	-0,00 (p>0,05)	0,31 (p>0,05)
28 нед	-0,09 (p>0,05)	0,06 (p>0,05)	0,10 (p>0,05)	-0,00 (p>0,05)
30 нед	0,02 (p>0,05)	-0,19 (p>0,05)	-0,03 (p>0,05)	0,30 (p>0,05)
32 нед	-0,02 (p>0,05)	0,67 (p=0,00094)	-0,25 (p>0,05)	-0,04 (p>0,05)
34 нед	0,24 (p>0,05)	-0,22 (p>0,05)	0,19 (p>0,05)	0,07 (p>0,05)
36 нед	0,07 (p>0,05)	0,28 (p>0,05)	0,23 (p>0,05)	-0,14 (p>0,05)
38 нед	0,14 (p>0,05)	0,16 (p>0,05)	0,24 (p>0,05)	0,17 (p>0,05)
6 недель после родов	0,17 (p>0,05)	0,52 (p=0,01117)	0,32 (p>0,05)	-0,13 (p>0,05)

Таблица 22

Коэффициенты корреляции между показателями краткосрочной вариабельности ДАД и уровнем АД

Срок беременности	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (ПЭ), n=23	3 группа (ПН), n=30	4 группа (ХАГ), n=24
8 нед	-0,04 (p>0,05)	-0,39 (p>0,05)	-0,14 (p>0,05)	-0,09 (p>0,05)
10 нед	-0,08 (p>0,05)	-0,13 (p>0,05)	0,11 (p>0,05)	-0,01 (p>0,05)

продолжение таблицы 22

12 нед	-0,16 (p>0,05)	-0,06 (p>0,05)	0,11 (p>0,05)	0,53 (p=0,00827)
14 нед	0,06 (p>0,05)	-0,02 (p>0,05)	0,12 (p>0,05)	0,05 (p>0,05)
16 нед	0,09 (p>0,05)	-0,02 (p>0,05)	-0,15 (p>0,05)	0,08 (p>0,05)
18 нед	0,14 (p>0,05)	-0,17 (p>0,05)	0,47 (p=0,00915)	0,07 (p>0,05)
20 нед	0,13 (p>0,05)	0,00 (p>0,05)	-0,16 (p>0,05)	-0,21 (p>0,05)
22 нед	-0,06 (p>0,05)	-0,01 (p>0,05)	0,09 (p>0,05)	-0,11 (p>0,05)
24 нед	0,07 (p>0,05)	0,01 (p>0,05)	-0,30 (p>0,05)	-0,02 (p>0,05)
26 нед	0,16 (p>0,05)	-0,08 (p>0,05)	0,14 (p>0,05)	-0,48 (p=0,01817)
28 нед	-0,35 (p=0,00889)	-0,08 (p>0,05)	0,01 (p>0,05)	0,21 (p>0,05)
30 нед	0,13 (p>0,05)	0,25 (p>0,05)	-0,21 (p>0,05)	0,33 (p>0,05)
32 нед	-0,05 (p>0,05)	-0,34 (p>0,05)	0,19 (p>0,05)	0,44 (p=0,03395)
34 нед	0,15 (p>0,05)	-0,07 (p>0,05)	0,03 (p>0,05)	-0,34 (p>0,05)
36 нед	0,08 (p>0,05)	0,30 (p>0,05)	-0,47 (p=0,01934)	0,10 (p>0,05)
38 нед	0,04 (p>0,05)	-0,18 (p>0,05)	-0,00 (p>0,05)	-0,07 (p>0,05)
6 недель после родов	0,11 (p>0,05)	0,14 (p>0,05)	-0,25 (p>0,05)	0,26 (p>0,05)

Коэффициенты корреляции варьировали от -0,48 до 0,67 и не продемонстрировали наличие связи между изучаемыми показателями. Так, например, у женщин с ХАГ мы могли наблюдать высокую вариабельность АД на визите, когда АД было нормальным, и, наоборот, на фоне АГ могли отмечаться низкие значения краткосрочной вариабельности АД.

Таким образом, при физиологическом течении беременности краткосрочная вариабельность АД в целом находилась в пределах низких значений (⩽4 мм рт ст). Ее повышение (>4 мм рт ст) на фоне гипертензивных расстройств не имело линейной зависимости от величины АД на конкретном визите. Также высокая вариабельность САД была отмечена у беременных с ПН на некоторых сроках гестации, при этом она также не коррелировала с абсолютными значениями САД.

3.2. Долгосрочная вариабельность артериального давления при беременности и после родов

3.2.1. Долгосрочная вариабельность артериального давления в первом триместре беременности

Долгосрочная вариабельность АД в первом триместре беременности оценивалась между тремя визитами: в 8, 10 и 12 недель. Вариабельность САД по медиане составила: в контрольной группе 3,19 (1stQu=2,02, 3rdQu=4,72), в группе беременных с ПЭ – 5,13 (1stQu=4,61, 3rdQu=5,63), у пациенток с ПН – 2,89 (1stQu=2,47, 3rdQu=4,02), у беременных с ХАГ – 6,33 (1stQu=4,13, 3rdQu=8,37) (Рис. 9).

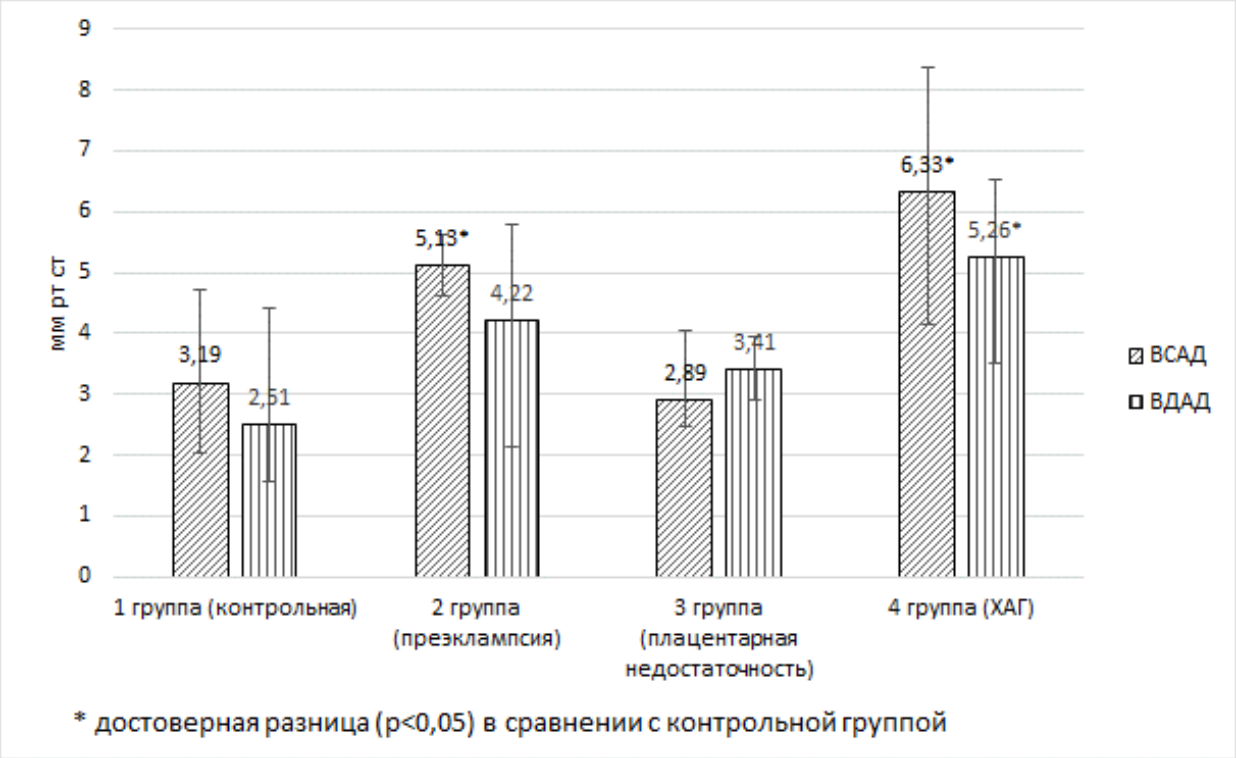

Рис. 9. Медианы значений долгосрочной вариабельности систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) артериального давления в первом триместре беременности.

Как мы видим, в группе ПН и группе контроля вариабельность САД была низкой. У пациенток с ХАГ, а также у беременных с последующим развитием ПЭ она оказалась достоверно выше, чем в названных группах

(p=0,00001 при сравнении ХАГ с группой контроля, p=0,00003 при сравнении ХАГ с ПН, p=0,00079 при сравнении ПЭ с группой контроля, p=0,00108 при сравнении ПЭ с ПН). Разница значений в группах ХАГ и ПЭ не подтвердидась статистически (p>0,05).

Медиана вариабельности ДАД между визитами в первом триместре составила: 2,51 (1stQu=1,57, 3rdQu=4,39) мм рт ст в группе контроля, 4,22 (1stQu=2,13, 3rdQu=5,78) мм рт ст в группе ПЭ, 3,41 (1stQu=2,92, 3rdQu=3,94) мм рт ст у беременных с ПН и 5,26 (1stQu=3,52, 3rdQu=6,52) мм рт ст у женщин с ХАГ. (Рис. 9). Показатели беременных с ХАГ были достоверно выше в сравнении с группой контроля (p=0,00027).

У беременных с ХАГ и у беременных с ПН была проведена сравнительная оценка изучаемого показателя между подгруппами (Табл. 23).

Таблица 23

Долгосрочная вариабельность АД в первом триместре у беременных с хронической артериальной гипертензией и у беременных с плацентарной недостаточностью

	Подгруппа 3.1 (ПН без ЗРП), n = 18	Подгруппа 3.2 (ПН с ЗРП), n = 12	Подгруппа 4.1 (беременные с ХАГ, не осложненной ПЭ), n = 15	Подгруппа 4.2 (беременные с ХАГ, осложненной ПЭ), n = 9
Медианы долгосрочной вариабельности САД в первом триместре, мм рт ст	2,71 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,48)	3,65 (1stQu=2,58, 3rdQu=4,59) (p>0,05)*	6,62 (1stQu=4,1, 3rdQu=8,8)	5,93 (1stQu=4,67, 3rdQu=7,51) (p>0,05)**
Медианы долгосрочной вариабельности ДАД в первом триместре, мм рт ст	3,49 (1stQu=3,18, 3rdQu=4,03)	3,29 (1stQu=2,83, 3rdQu=3,54) (p>0,05)*	4,93 (1stQu=3,36, 3rdQu=6,28)	5,77 (1stQu=4,55, 3rdQu=6,66) (p>0,05)**

Примечание: * достоверность определена при сопоставлении с показателем подгруппы 3.1

** достоверность определена при сопоставлении с показателем подгруппы 4.1

У беременных с ПН без ЗРП (n = 18) вариабельность между визитами составила 2,71 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,48) мм рт ст и 3,49 (1stQu=3,18, 3rdQu=4,03) мм рт для САД и ДАД соответственно. В подгруппе ПН с ЗРП (n =12) медианы вариабельности САД и ДАД были равны 3,65 (1stQu=2,58, 3rdQu=4,59) и 3,29 (1stQu=2,83, 3rdQu=3,54) мм рт ст соответственно. Разница между значениями в подгруппах была недостоверна (p>0,05). Выходит, что последующая ЗРП не влияла на долгосрочную вариабельность АД в первом триместре.

У женщин с ХАГ мы получили аналогичные результаты. У беременных с ХАГ, не осложненной преэклампсией (n = 15), вариабельность САД между визитами в первом триместре составила 6,62 (1stQu=4,1, 3rdQu=8,8) мм рт ст, вариабельность ДАД - 4,93 (1stQu=3,36, 3rdQu=6,28) мм рт ст. Эти значения были сопоставимы с таковыми у женщин из другой подгруппы (n = 9), где на фоне ХАГ манифестировала ПЭ (p>0,05). Здесь медиана вариабельности САД оказалась равна 5,93 (1stQu=4,67, 3rdQu=7,51) мм рт ст, ДАД – 5,77 (1stQu=4,55, 3rdQu=6,66) мм рт ст. Таким образом, у беременных с ХАГ последующее развитие ПЭ не влияло на величину долгосрочной вариабельности АД в первом триместре.

Таким образом, проведенный анализ параметров АД в первом триместре беременности позволил выявить повышенные значения долгосрочной вариабельности АД (>5 мм рт ст) у женщин с ХАГ, а также у пациенток с последующим развитием ПЭ.

3.2.2. Долгосрочная вариабельность артериального давления во втором триместре беременности

Долгосрочная вариабельность АД во втором триместре оценивалась между семью визитами: в 14, 16, 18, 20, 22, 24 и 26 недель. Полученные средние значения вариабельности САД и ДАД представлены на рис. 10 в виде диаграммы.

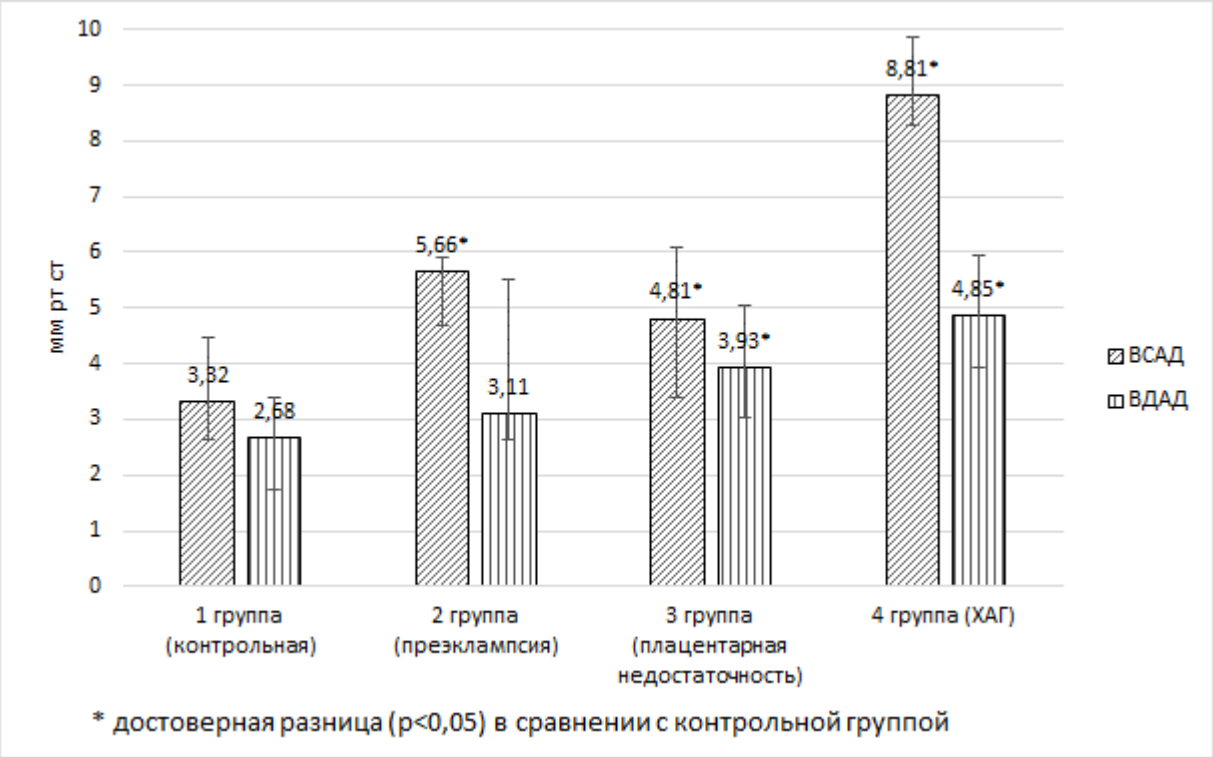

Рис. 10. Медианы значений долгосрочной вариабельности систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) артериального давления во втором триместре беременности.

Вариабельность САД во втором триместре по медиане составила: 3,32 (1stQu=2,64, 3rdQu=4,47) мм рт ст в контрольной группе, 5,66 (1stQu=4,69, 3rdQu=5,89) мм рт ст в группе пациенток с ПЭ, 4,81 (1stQu=3,37, 3rdQu=6,08) мм рт ст у беременных с ПН, и 8,81 (1stQu=8,28, 3rdQu=9,86) мм рт ст у беременных с ХАГ. Во всех группах наблюдения средние значения оказались достоверно выше, чем в контрольной ($p=0,00059$ для группы ПЭ, $p=0,04354$ для группы ПН, $p<0,00001$ для группы ХАГ). При этом вариабельность САД при ХАГ значимо превышала таковую у пациенток с последующим развитием ПЭ, а также ПН ($p=0,00411$, $p<0,00001$ соответственно). Таким образом, высокую (в сравнении с группой контроля) долгосрочную вариабельность САД во втором триместре продемонстрировали женщины с ХАГ, а также беременные с нормальными показателями АД, у которых впоследствии развилась ПЭ или ПН.

Во втором триместре долгосрочная вариабельность ДАД в контрольной группе оказалась низкой (Me=2,68, 1stQu=1,72, 3rdQu=3,4) мм рт ст и оказалась сопоставима с таковой у пациенток с ПЭ (Me=3,11, 1stQu=2,63, 3rdQu=5,54) (p>0,05). Наиболее высокое значение вновь продемонстрировали женщины с ХАГ, значимо превысив показатели контроля (Me=4,85, 1stQu=3,94, 3rdQu=5,96) (p<0,00001). У беременных с ПН вариабельность ДАД также оказалась достоверно выше чем в группе контроля (Me=3,93, 1stQu=3,03, 3rdQu=5,05) (p=0,00152), а разница с показателем группы ХАГ не была статистически достоверна (p>0,05).

Итак, долгосрочная вариабельность систолического и диастолического АД у женщин с ХАГ, как и в первом триместре оказалась выше, чем у беременных группы контроля. В этой группе вновь был произведен сравнительный анализ вариабельности САД и ДАД между подгруппами (Табл. 24).

Таблица 24

Медианы показателей долгосрочной вариабельности АД у беременных с ХАГ во втором триместре беременности

	Вариабельность САД во втором триместре, мм рт ст	Вариабельность ДАД во втором триместре, мм рт ст
Подгруппа 4.1 (беременные с ХАГ, не осложненной ПЭ), n = 15	8,79 (1stQu=8,46, 3rdQu=9,96)	5,52 (1stQu=3,99, 3rdQu=6,54)
Подгруппа 4.2 (беременные с ХАГ, осложненной ПЭ), n = 9	9,42 (1stQu=8,08, 3rdQu=9,67) (p>0,05)	4,39 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,15) (p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении с показателями беременных подгруппы 4.1

Выяснилось, что вариабельность САД при ХАГ, впоследствии осложненной преэклампсией (n = 9), составляла 9,42 (1stQu=8,08, 3rdQu=9,67) мм рт ст, а у пациенток без последующего развития ПЭ – 8,79 (1stQu=8,46, 3rdQu=9,96) мм рт ст. Разница между значениями не оказалась статистически достоверной (p>0,05). Показатели вариабельности ДАД между подгруппами

были также сопоставимы: 5,52 (1stQu=3,99, 3rdQu=6,54) и 4,39 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,15) мм рт ст по медиане соответственно (p>0,05).

При сравнении каждой из этих подгрупп в отдельности с группой контроля достоверность разницы результатов для САД и ДАД была сохранена (p<0,00001 при сравнении САД для группы 4.1, p=0,00001 при сравнении САД для группы 4.2, p=0,00002 при сравнении ДАД для группы 4.1, p=0,00062 при сравнении ДАД для группы 4.2). Таким образом, беременные с ХАГ демонстрируют высокую долгосрочную вариабельность АД во втором триместре независимо от последующего развития ПЭ.

Напомним, что беременные с последующим развитием ПЭ также продемонстрировали высокие показатели долгосрочной вариабельности САД во втором триместре (> 5,5 мм рт ст). Следует отметить, что манифестация ПЭ у них произошла в третьем триместре, тогда как во втором они еще имели нормальные значения АД.

Как было отмечено выше, долгосрочная вариабельность САД и ДАД у беременных с ПН также превысила таковую в группе контроля. Здесь также была произведена оценка вариабельности внутри группы: отдельно для беременных с ЗРП (n = 12) и без нее (n = 18). Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25

Долгосрочная вариабельность АД у беременных с плацентарной недостаточностью во втором триместре беременности

	Вариабельность САД во втором триместре (Me), мм рт ст	Вариабельность ДАД во втором триместре (Me), мм рт ст
Подгруппа 3.1 (ПН без ЗРП), n = 18	3,61 (1stQu=3,02, 3rdQu=4,66)	3,2 (1stQu=2,59, 3rdQu=4,57)
Подгруппа 3.2 (ПН с ЗРП), n = 12	6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1) (p=0,01481)	4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61) (p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении с показателями беременных подгруппы 3.1

Выяснилось, что показатели долгосрочной вариабельности САД у беременных без ЗРП (Me=3,61, 1stQu=3,02, 3rdQu=4,66) не составляют достоверной разницы с аналогичными в группе контроля, также как показатели ДАД (Me= 3,2, 1stQu=2,59, 3rdQu=4,57) (p>0,05).

Беременные с ЗРП наоборот продемонстрировали высокие значения вариабельности во втором триместре: 6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1) мм ср ст по медиане для САД и 4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61) мм рт ст для ДАД. Значения САД и ДАД оказались достоверно выше при сравнении с таковыми в группе контроля (p=0,00057, p=00,00024 соответсвенно) и сопоставимы со значениями в группе пациенток с последующим развитием ПЭ (p>0,05) (Табл. 26). Вариабельность САД во втором триместре у женщин с ЗРП достоверно превысила таковую у беременных с ПН без ЗРП (p=0,01481).

Таблица 26

Сравнительная оценка долгосрочной вариабельности АД во втором триместре у беременных с ЗРП, преэклампсией, ХАГ и в группе контроля

	Вариабельность САД (Me), мм рт ст во втором триместре	Вариабельность ДАД во втором триместре (Me), мм рт ст
Подгруппа 3.2 (ПН с ЗРП), n = 12	6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1)	4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61)
1 группа (контрольная), n=54	3,32 (1stQu=2,64, 3rdQu=4,47) (p=0,00057)	2,68 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4) (p=0,00024)
2 группа (преэклампсия), n=23	5,66 (1stQu=4,69, 3rdQu=5,89) (p>0,05)	3,11 (1stQu=2,63, 3rdQu=5,54) (p>0,05)
4 группа (ХАГ), n=24	8,81 (1stQu=8,28, 3rdQu=9,86) (p>0,05)	4,85 (1stQu=3,94, 3rdQu=5,96) (p>0,05)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении с показателями беременных с ЗРП.

Таким образом, в группе беременных с ПН лишь пациентки с ЗРП продемонстрировали высокие значения долгосрочной вариабельности АД во втором триместре. Показатели вариабельности САД беременных без ЗРП были сопоставимы с таковыми в группе контроля, в связи с этим в дальнейших расчетах их данные не учитывались.

Проведенный корреляционный анализ долгосрочной вариабельности АД во втором триместре с возрастом беременных продемонстрировал отсутствие значимой линейной связи между этими показателями (Табл. 27).

Таблица 27

Корреляция долгосрочной вариабельности АД во втором триместре с возрастом беременных

	Коэффициент корреляции для САД	Коэффициент корреляции для ДАД
1 группа (контрольная), n=54	0,13 (p>0,05)	-0,05 (p>0,05)
2 группа (преэклампсия), n=23	0,01 (p>0,05)	0,29 (p>0,05)
3 группа (ПН с ЗРП), n=12	0,19 (p>0,05)	-0,34 (p>0,05)
4 группа (ХАГ), n=24	0,10 (p>0,05)	-0,08 (p>0,05)

Также был проведен корреляционный анализ показателей вариабельности АД во втором триместре и паритета, однако и здесь не было выявлено взаимосвязи (Табл. 28).

Таблица 28

Корреляция долгосрочной вариабельности АД во втором триместре с паритетом

	Коэффициент корреляции для систолического АД	Коэффициент корреляции для диастолического АД
1 группа (контрольная), n=54	0,12 (p>0,05)	0,04 (p>0,05)
2 группа (преэклампсия), n=23	-0,32 (p>0,05)	0,08 (p>0,05)
3 группа (ПН с ЗРП), n=12	0,14 (p>0,05)	-0,53 (p>0,05)
4 группа (ХАГ), n=24	-0,17 (p>0,05)	-0,01 (p>0,05)

Медианы величин АД на визитах, представлены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29

Динамика систолического АД на различных сроках беременности и после родов

Срок беременности	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (преэклампсия), n=23	3 группа (ПН с ЗРП), n=12	4 группа (ХАГ), n=24
8 нед	103 (1stQu=103, 3rdQu=104)	112 (1stQu=111, 3rdQu=115,5)	102,5 (1stQu=97,25, 3rdQu=106,5)	120 (1stQu=119, 3rdQu=123,33)
10 нед	104 (1stQu=103, 3rdQu=104)	104,33 (1stQu=100, 3rdQu=107,5)	102 (1stQu=99,75, 3rdQu=104)	127,67 (1stQu=120, 3rdQu=131,5)
12 нед	100 (1stQu=100, 3rdQu=100)	109 (1stQu=107,83, 3rdQu=110)	103 (1stQu=102,75, 3rdQu=104,25)	119 (1stQu=118, 3rdQu=120)
14 нед	100 (1stQu=97, 3rdQu=102,25)	101 (1stQu=96,83, 3rdQu=103)	107 (1stQu=105,75, 3rdQu=113)	121,84 (1stQu=119, 3rdQu=125,42)
16 нед	98 (1stQu=97, 3rdQu=101)	108 (1stQu=107, 3rdQu=111)	100 (1stQu=95,58, 3rdQu=101,25)	136,33 (1stQu=124,75, 3rdQu=142)
18 нед	100 (1stQu=99, 3rdQu=101)	102 (1stQu=99,5, 3rdQu=103)	112 (1stQu=105, 3rdQu=115)	136 (1stQu=126,5, 3rdQu=142)
20 нед	100 (1stQu=100, 3rdQu=101)	109 (1stQu=104,67, 3rdQu=114)	103,83 (1stQu=94,75, 3rdQu=108,75)	120 (1stQu=119, 3rdQu=121,42)
22 нед	101 (1stQu=97,33, 3rdQu=102)	102 (1stQu=100, 3rdQu=105,5)	98 (1stQu=94,5, 3rdQu=101)	130 (1stQu=126, 3rdQu=138,42)
24 нед	101 (1stQu=99,67, 3rdQu=102)	108 (1stQu=103,67, 3rdQu=112)	101 (1stQu=100, 3rdQu=102,25)	120 (1stQu=119, 3rdQu=122,25)
26 нед	103 (1stQu=99,75, 3rdQu=104)	108 (1stQu=106, 3rdQu=111)	105 (1stQu=102, 3rdQu=108,5)	129 (1stQu=125,08, 3rdQu=136)
28 нед	102 (1stQu=101, 3rdQu=104,25)	109 (1stQu=105,5, 3rdQu=112,83)	100,17 (1stQu=98,5, 3rdQu=103,5)	122 (1stQu=116, 3rdQu=127,08)
30 нед	103 (1stQu=100, 3rdQu=107)	110 (1stQu=107,5, 3rdQu=115,58)	104,17 (1stQu=100, 3rdQu=114,75)	124,5 (1stQu=116, 3rdQu=135,25)

продолжение таблицы 29

32 нед	103 (1stQu=101,75, 3rdQu=104)	113 (1stQu=113, 3rdQu=115)	105 (1stQu=102,25, 3rdQu=105,92)	124 (1stQu=114, 3rdQu=130,5)
34 нед	102 (1stQu=99,5, 3rdQu=105,83)	117 (1stQu=117, 3rdQu=121)	110 (1stQu=107,25, 3rdQu=116,25)	128 (1stQu=123,5, 3rdQu=132,5)
36 нед	107 (1stQu=104,17, 3rdQu=108,92)	118 (1stQu=112,67, 3rdQu=123)	108,33 (1stQu=103, 3rdQu=120)	129,34 (1stQu=127,5, 3rdQu=134,25)
38 нед	105 (1stQu=103,08, 3rdQu=107,83)	141 (1stQu=139,25, 3rdQu=144)	117 (1stQu=112,5, 3rdQu=118,25)	135,67 (1stQu=130, 3rdQu=137,34)
6 недель после родов	100,5 (1stQu=98,42, 3rdQu=102)	103 (1stQu=103, 3rdQu=104)	106,5 (1stQu=106, 3rdQu=108,25)	129,5 (1stQu=126,75, 3rdQu=130,5)

Таблица 30

Динамика диастолического АД на различных сроках беременности

Срок беременности	1 группа (контрольная), n=54	2 группа (преэклампсия), n=23	3 группа (ПН с ЗРП), n=12	4 группа (ХАГ), n=24
8 нед	68 (1stQu=67,25, 3rdQu=68)	71 (1stQu=70, 3rdQu=72)	70 (1stQu=67, 3rdQu=72,25)	80,5 (1stQu=78,75, 3rdQu=82)
10 нед	68 (1stQu=66,08, 3rdQu=70)	70 (1stQu=70, 3rdQu=73,83)	70 (1stQu=68,75, 3rdQu=72,25)	89,5 (1stQu=80,5, 3rdQu=92)
12 нед	66 (1stQu=66, 3rdQu=67,25)	69 (1stQu=68, 3rdQu=70)	70 (1stQu=66,75, 3rdQu=71)	80 (1stQu=79, 3rdQu=82)
14 нед	66 (1stQu=64,67, 3rdQu=68)	69 (1stQu=68, 3rdQu=71,17)	69 (1stQu=66,83, 3rdQu=69,5)	83 (1stQu=82, 3rdQu=88,5)
16 нед	65 (1stQu=65, 3rdQu=65,92)	70 (1stQu=69,5, 3rdQu=71,5)	63 (1stQu=61,92, 3rdQu=64,25)	79 (1stQu=78, 3rdQu=83,09)
18 нед	65 (1stQu=63,33, 3rdQu=66,75)	67 (1stQu=66,83, 3rdQu=69)	66 (1stQu=63, 3rdQu=67,5)	84,5 (1stQu=82,75, 3rdQu=88,5)
20 нед	64 (1stQu=64, 3rdQu=66,25)	71 (1stQu=67, 3rdQu=72)	68,5 (1stQu=68, 3rdQu=70,92)	82 (1stQu=81,75, 3rdQu=83)
22 нед	64 (1stQu=63,17, 3rdQu=65)	67 (1stQu=67, 3rdQu=68,33)	65 (1stQu=60,25, 3rdQu=68)	79 (1stQu=76,75, 3rdQu=80,92)
24 нед	64 (1stQu=62,75, 3rdQu=67,92)	71 (1stQu=68, 3rdQu=72,33)	66 (1stQu=60,75, 3rdQu=69)	82 (1stQu=82, 3rdQu=83)
26 нед	66 (1stQu=65, 3rdQu=67,25)	71 (1stQu=69,33, 3rdQu=73)	71,5 (1stQu=67,5, 3rdQu=72,5)	79,17 (1stQu=78, 3rdQu=84,08)

продолжение таблицы 30

28 нед	67 (1stQu=64,25, 3rdQu=68,58)	72 (1stQu=70,5, 3rdQu=76)	67,33 (1stQu=65, 3rdQu=72,5)	80 (1stQu=77,75, 3rdQu=84,5)
30 нед	69 (1stQu=65,42, 3rdQu=72)	72 (1stQu=70,25, 3rdQu=73)	69 (1stQu=64,75, 3rdQu=74)	83 (1stQu=77, 3rdQu=90,83)
32 нед	69 (1stQu=66,67, 3rdQu=71,25)	73 (1stQu=70, 3rdQu=75)	70 (1stQu=69,75, 3rdQu=70,5)	82 (1stQu=79,17, 3rdQu=86,5)
34 нед	69 (1stQu=66,58, 3rdQu=73,25)	78 (1stQu=74, 3rdQu=80,33)	70 (1stQu=67,33, 3rdQu=74)	81,5 (1stQu=81, 3rdQu=87,09)
36 нед	73,33 (1stQu=70,08, 3rdQu=75)	83 (1stQu=79, 3rdQu=90)	71 (1stQu=70, 3rdQu=74,33)	87,67 (1stQu=82, 3rdQu=90,25)
38 нед	70,83 (1stQu=69, 3rdQu=73,33)	91 (1stQu=90, 3rdQu=92)	75 (1stQu=69, 3rdQu=81,5)	90 (1stQu=86,67, 3rdQu=97,17)
6 недель после родов	70 (1stQu=69, 3rdQu=71,75)	71 (1stQu=71, 3rdQu=72)	69 (1stQu=65,5, 3rdQu=71,25)	85 (1stQu=84, 3rdQu=87)

Динамика изменения медиан величин САД на протяжении беременности и через шесть недель после родов представлена в виде графиков на рис. 11 и 12.

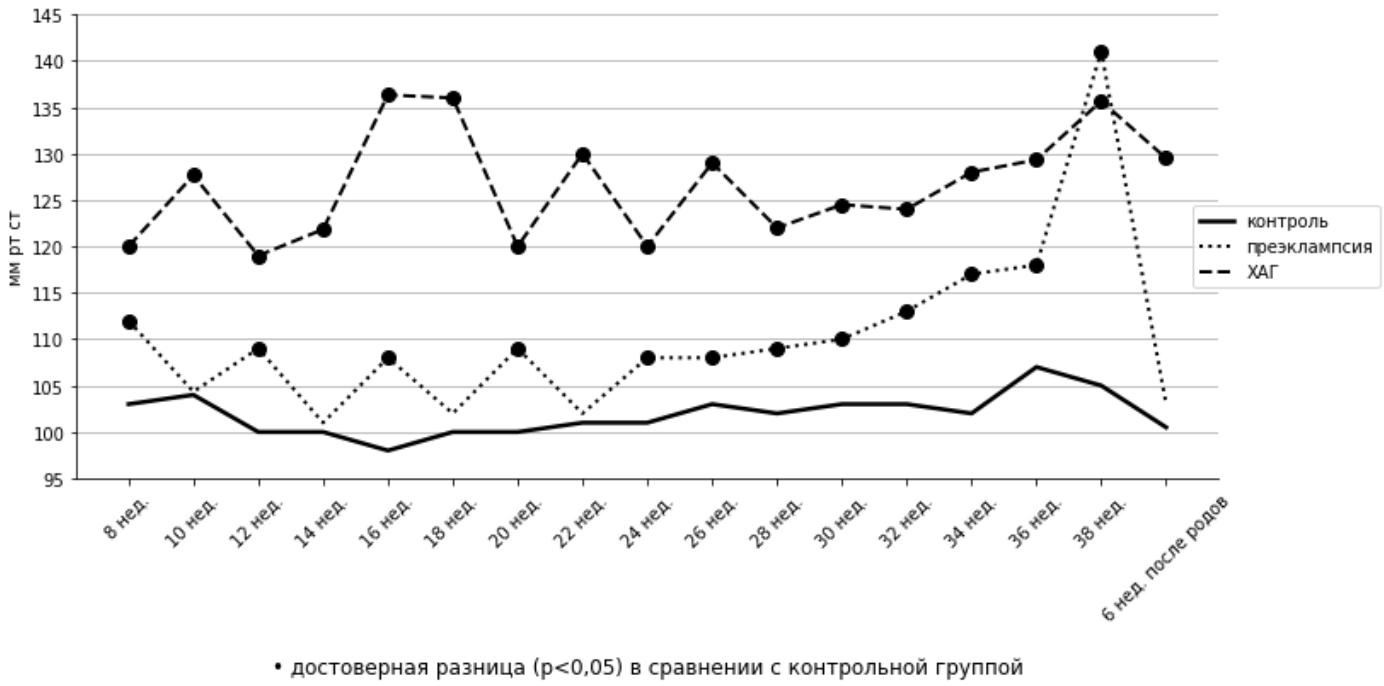

Рис. 11. Динамика изменения систолического АД при беременности и через шесть недель после родов у беременных с гипертензивными расстройствами и в группе контроля.

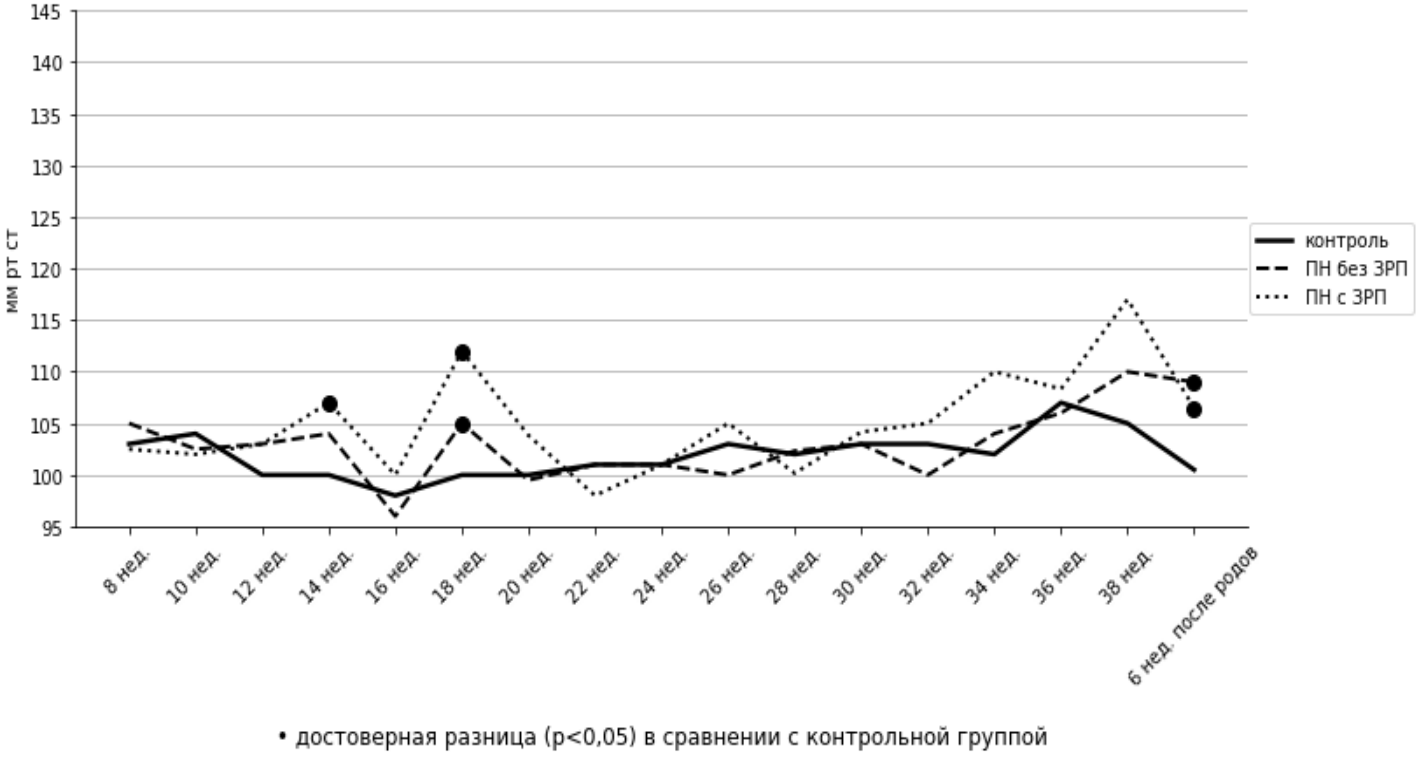

Рис. 12. Динамика изменения систолического АД при беременности и через шесть недель после родов у беременных с ПН и в группе контроля.

Анализируя динамику изменения САД в контрольной группе, мы наблюдаем его снижение с конца первого триместра беременности, «плато» с 18 до 24 недель и начало подъема с 26 недель. Медианы показателей САД в 8 и 10 и 26 недель оказались достоверно выше таковых в 12-24 недели ($p<0,05$). Необходимо отметить, что значения САД с 12 до 24 недель гестации были сопоставимы между собой ($p>0,05$). Исключение составил показатель на сроке 16 недель, который оказался достоверно ниже других медиан. Описанная динамика САД сопровождалась его низкой вариабельностью (Me=3,32, 1^{st}Qu=2,64, 3rdQu=4,47 мм рт ст).

Во второй группе, напомним, наблюдались беременные с нормотензией, у которых в третьем триместре развилась ПЭ. Во втором триместре здесь не наблюдалось стойкого снижения САД. Как видно на рис. 11, были характерны скачкообразные повышения и понижения медианных значений САД, что отразилось в виде характерных зубцов на графике и отсутствием «плато», которое мы наблюдали в контрольной группе. Медиана САД в 8 недель

оказалась достоверно выше значений в 10 недели и недели с 14 до 26 недели ($p<0,05$). При проведении аналогичного сравнения с показателем в 10 недель достоверно выше оказались значения в 12, 20 и 26 недели ($p<0,05$). На сроках 12 – 26 недель отмечены многочисленные колебания медиан САД: показатели в 12 недель достоверно отличались от таковых в 14, 18, 22 недели, в 14 недель – от показателей в 16, 20, 24, 26 недель, в 16 недель – от медиан в 18 и 22 недели, в 18 недель – от медиан в 20, 24 и 26 недель, в 20 недель – от значения в 22 недели, в 22 недели от значений САД в 24 и 26 недель беременности ($p<0,05$). Напомним, что все эти изменения происходили на фоне нормального АД и отразились в высокой долгосрочной вариабельности САД (Me=5,66, 1stQu=4,69, 3rdQu=5,89 мм рт ст).

У беременных с ЗРП также не наблюдалось линейного снижения САД во втором триместре. Показатели в 8, 10 недель значимо не отличались от таковых в последующие недели за исключением 18 недели, САД в котором оказалось значимо выше чем в 10 недель ($p<0,05$). На сроках 14 – 26 недель вновь отмечены многочисленные колебания САД с достоверными различиями значений ($p<0,05$). На графике мы вновь видим их в виде характерных «зубцов». Долгосрочная вариабельность САД по медиане составляла 6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1) мм рт ст.

У беременных с ПН без ЗРП с 14 до 20 недель динамика САД носила также скачкообразный характер, однако с 20 до 26 нед. образовалось «плато», которого мы не наблюдали у пациенток с ЗРП. Долгосрочная вариабельность САД во втором триместре была низкой и составила 3,61 (1stQu=3,02, 3rdQu=4,66).

В четвертой группе наблюдения, в которую вошли беременные с ХАГ, также не наблюдалось стойкого снижения САД во втором триместре. Ни один из показателей второго триместра не оказался достоверно ниже среднего значения САД в 8 недель ($p>0,05$). Напротив, значимо выше оказались медианы в 10,16,18,22 и 26 недель беременности ($p<0,05$). Так же, как и во

второй группе в период наблюдения 14 - 26 недель ряд величин САД достоверно отличались между собой (p<0,05), что отражалось в виде «зубцов» на графике (Рис. 11) и высокой вариабельности САД (Me=8,81, 1stQu=8,28, 3rdQu=9,86 мм рт ст).

Таким образом, при неосложненном течении беременности САД снижается во втором триместре и начинает подъем в 26 недель. У беременных с ХАГ мы не наблюдали стойкого снижения АД во втором триместре, здесь отмечались «скачки» САД в сторону повышения и понижения. Однако аналогичную динамику мы наблюдали и при нормальных значениях АД: у беременных с ЗРП и у беременных с последующим развитием ПЭ.

Рис.13. Динамика изменения диастолического АД при беременности и через шесть недель после родов у беременных с гипертензивными расстройствами и в группе контроля.

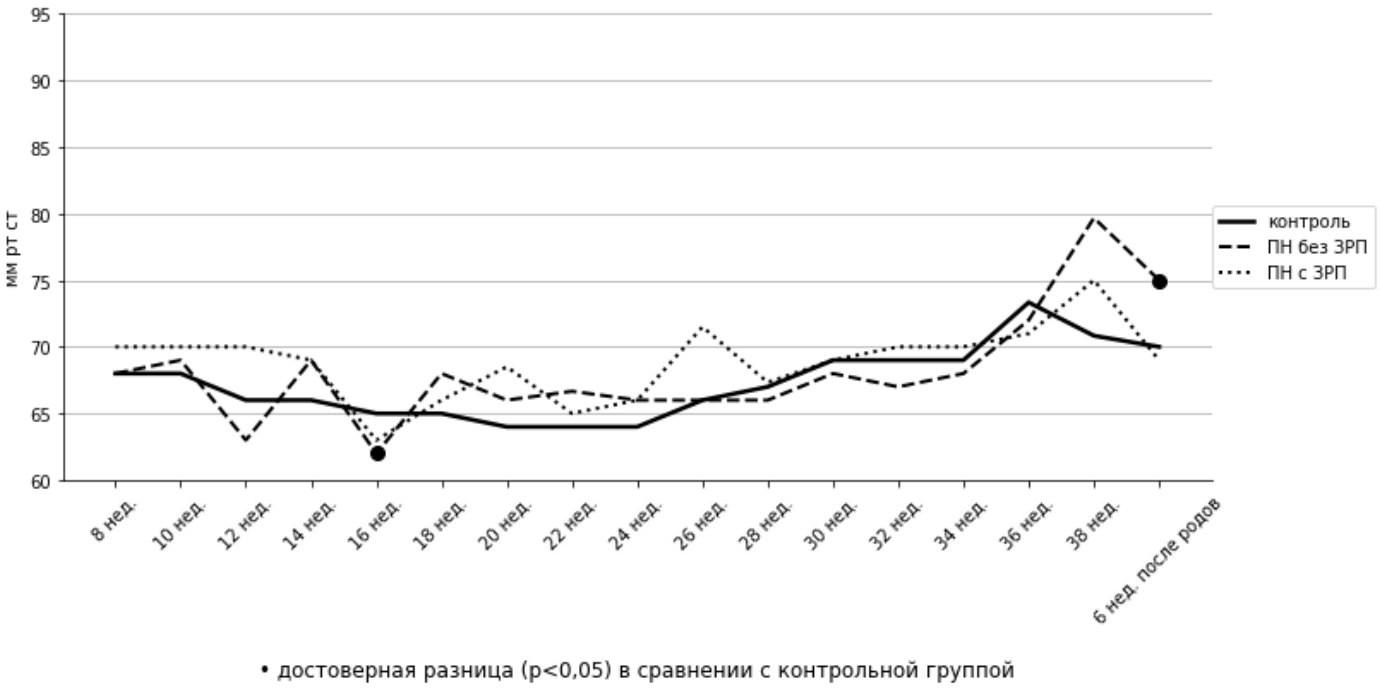

Рис.14. Динамика изменения диастолического АД при беременности и через шесть недель после родов у беременных с ПН и в группе контроля.

Диастолическое АД в контрольной группе так же, как и систолическое продемонстрировало стойкое снижение во втором триместре с последующим подъемом с 26 недель (Рис. 13, 14). Медианы ДАД с 12 до 24 недель оказались достоверно ниже значений в 8 и 10 недель ($p<0,05$). Долгосрочная вариабельность ДАД, напомним, также была низкой, составляя по медиане 2,68 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4) мм рт ст.

Во группе беременных с последующим развитием ПЭ наблюдались скачкообразные изменения медиан ДАД во втором триместре и отсутствие их линейного снижения (Рис. 13). На графике мы вновь наблюдаем характерные «зубцы». При сравнении с показателями в 8 и 10 недель достоверно ниже оказались лишь значения в 18 и 22 недели беременности ($p<0,05$). Со срока 26 недель мы вновь наблюдаем подъем, в данном случае, ДАД. Величина ДАД на этом сроке была достоверно выше таковых в 12,18 и 22 недели ($p<0,05$). Тем не менее, вариабельность ДАД между визитами оказалась невысокой – 3,11 (1stQu=2,63, 3rdQu=5,54) мм рт ст.

В группе беременных с ЗРП в начале второго триместра имело место снижение ДАД, однако оно не носило устойчивый характер (Рис. 14). При сопоставлении с показателями в 8 и 10 недель мы наблюдаем достоверное снижение ДАД на сроках 16, 22 и 24 недели ($p<0,05$). С 22 до 26 недель динамика ДАД приобрела скачкообразный характер. Медиана в 26 недель значимо превысила таковые в 16, 22 и 24 недели ($p<0,05$). Долгосрочная вариабельность ДАД при этом была достоверно выше, чем в группе контроля, составляя 4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61) мм рт ст по медиане.

У пациенток с ПН без ЗРП «скачки» ДАД наблюдались с 14 до 18 нед, однако с 20 до 26 нед. оно стабилизировалось, что мы вновь наблюдаем на графике в виде «плато». Это отразилось в низкой долгосрочной вариабельности ДАД (Me=3,2, 1stQu=2,59, 3rdQu=4,57 мм рт ст).

В группе беременных с ХАГ вновь отмечается отсутствие линейного снижения ДАД во втором триместре. На графике мы также фиксируем скачкообразные изменения ДАД (Рис. 13), отражающие многочисленные «перепады» между средними показателями ДАД на различных сроках второго триместра гестации. Вариабельность ДАД между визитами составила 4,85 (1stQu=3,94, 3rdQu=5,96) мм рт ст, значимо превысив показатель группы контроля ($p<0,00001$).

Таким образом, у беременных с нормотензией при неосложненном течении беременности во втором триместре отмечалось устойчивое снижение АД без существенных колебаний. В конце второго триместра со срока 26 недель наблюдался постепенный его подъем. При осложненном течении беременности динамика АД во втором триместре менялась: она носила скачкообразный характер и не демонстрировала стойкого снижения. Следует отметить, что эти изменения мы наблюдали не только у пациенток с ХАГ. Они были отмечены у беременных с последующим развитием ПЭ, а также у беременных с ЗРП, т.е. на фоне нормальных значений АД во втором триместре. Все это нашло отражение в показателях долгосрочной

вариабельности САД во втором триместре, которые были высокими (> 5 мм рт ст) при осложненном течении беременности даже на фоне нормотензии.

3.2.3. Долгосрочная вариабельность артериального давления в третьем триместре беременности и через шесть недель после родов.

Долгосрочная вариабельность АД в третьем триместре определялась между шестью визитами: в 28, 30, 32, 34, 36 и 38 недель. У пациенток, родоразрешенных до 38 недель, расчеты производились между меньшим количеством визитов. Показатели долгосрочной вариабельности САД и ДАД в третьем триместре беременности отображены на рис. 15.

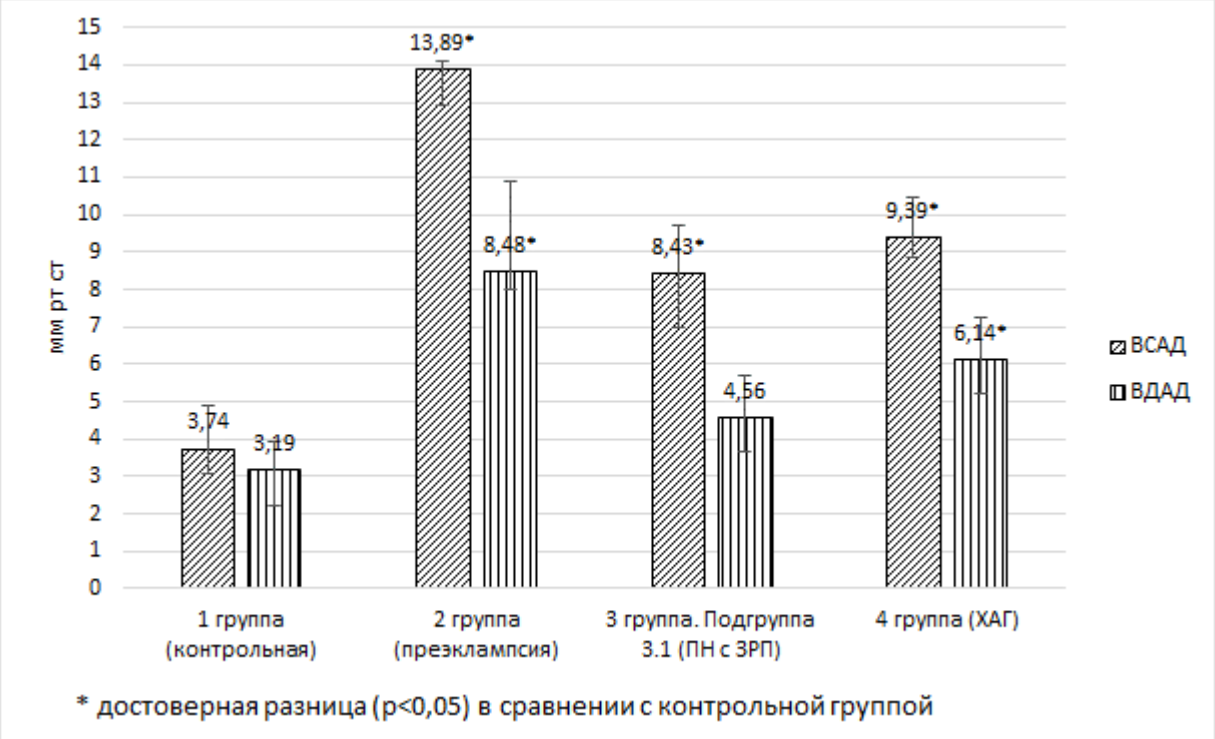

Рис. 15. Медианы значений долгосрочной вариабельности систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) артериального давления в третьем триместре беременности, мм рт ст.

Долгосрочная вариабельность САД в третьем триместре в контрольной группе по медиане составила 3,74 (1stQu=2,67, 3rdQu=4,96) мм рт ст. Во всех трех группах наблюдения она оказалась достоверно выше чем в контрольной ($p<0,00001$, $p=0,00014$, $p<0,00001$ для групп ПЭ, ПН с ЗРП и ХАГ соответственно). Так во второй группе именно в третьем триместре у

беременных манифестировала клиника ПЭ и, соответственно, отмечался значимый подъем значений САД. Вариабельность между визитами по медиане составила 13,89 (1stQu=10,82, 3rdQu=14,99) мм рт ст. Она оказалась сопоставима с таковой у пациенток с ЗРП ($p>0,05$). В этой группе САД в указанные сроки находилось в пределах нормальных значений. Однако, несмотря на это, его долгосрочная вариабельность у женщин с ЗРП по медиане составила 8,43 (1stQu=7,51, 3rdQu=9,74) мм рт ст. У беременных с ХАГ вариабельность САД была равна 9,39 (1stQu=7,46, 3rdQu=10,48) мм рт ст. и, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, по-прежнему оставалась высокой. Она была сопоствима с показателями пациенток с ПЭ и ЗРП ($p>0,05$).

Значение долгосрочной вариабельности ДАД в третьем триместре в группе контроля, также оказалось ниже чем в группах наблюдения, составив 3,19 (1stQu=2,06, 3rdQu=4,2) мм рт ст, разница с группами ПЭ и ХАГ была статистически достоверна ($p<0,00001$ для обоих групп). Наиболее высокий показатель вновь отмечен у пациенток с ПЭ. В этой группе он был равен 8,48 (1stQu=7,41, 3rdQu=10,29) мм рт ст по медиане и достоверно превысил аналогичные значения в группах наблюдения ($p=0,00366$ при сравнении с ПН с ЗРП) за исключением пациенток с ХАГ ($p>0,05$). Показатели вариабельности ДАД у беременных с ЗРП и с ХАГ были вновь сопоставимы ($p>0,05$). Медианы исследуемых величин в этих группах составили 4,56 (1stQu=3,7, 3rdQu=5,45) и 6,14 (1stQu=5,05, 3rdQu=8,52) мм рт ст соответственно.

В третьем триместре во всех четырех группах отмечался подъем абсолютных значений АД, как систолического, так и диастолического. Был проведен сравнительный анализ медиан показателей АД в третьем триместре с таковыми в 26 недель. Выяснилось, что в контрольной группе они достоверно увеличивались со срока 36 и 30 недель для САД и ДАД соответственно ($p<0,05$) (Рис. 16, 17).

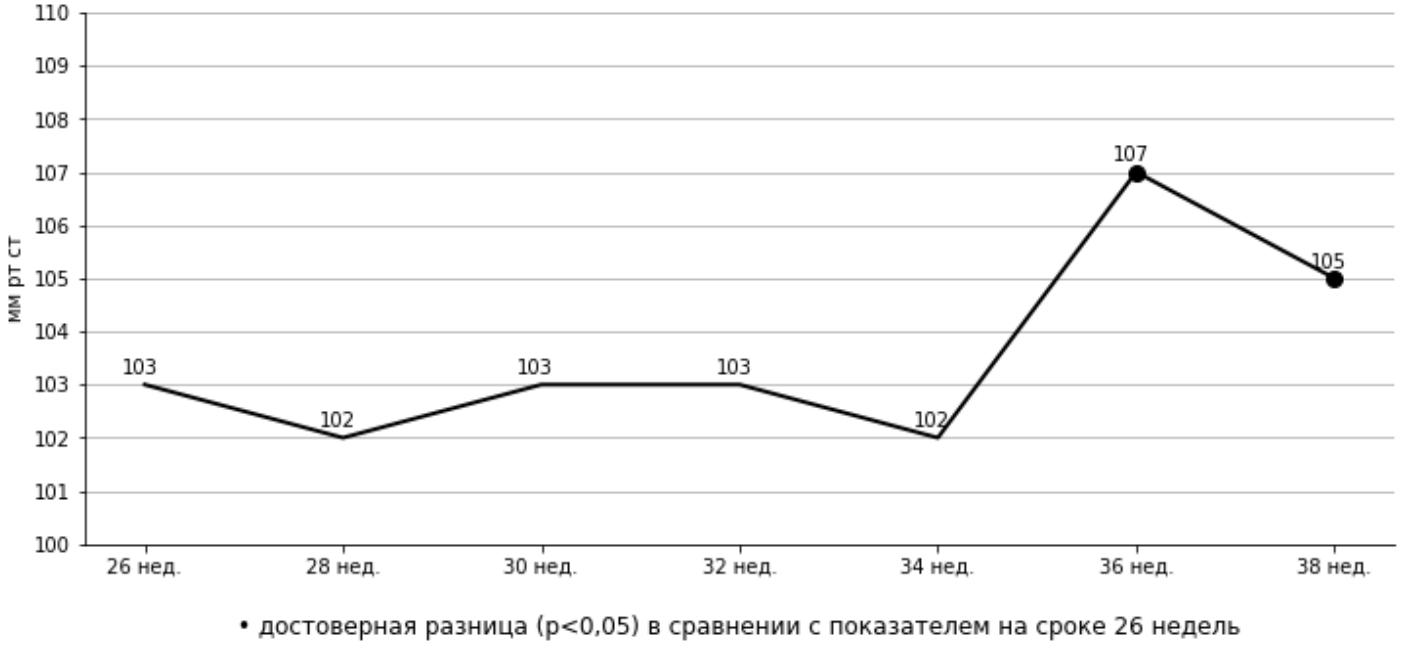

Рис. 16. Динамика изменения САД на сроках 26 – 38 недель беременности в контрольной группе.

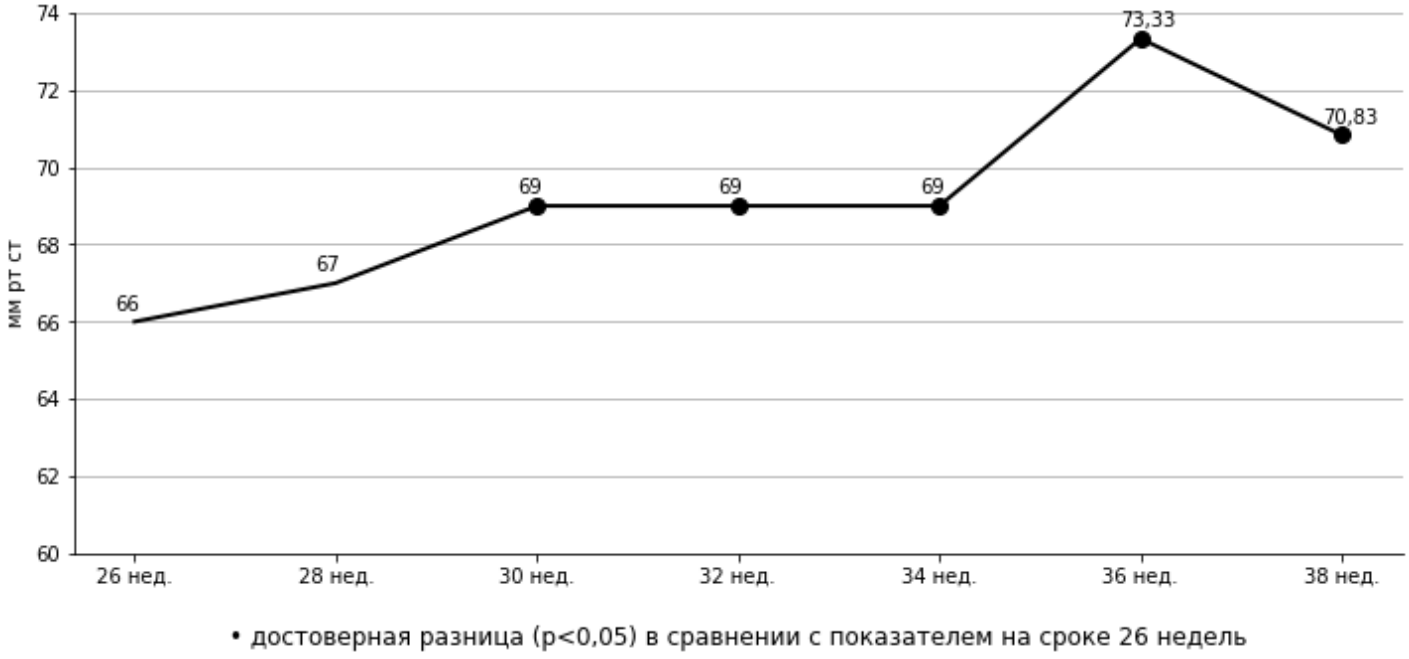

Рис. 17. Динамика изменения ДАД на сроках 26 – 38 недель беременности в контрольной группе.

У беременных с ПЭ достоверный рост медиан начинался с 32 и 34 недель для САД и ДАД соответственно (p<0,05) (Рис. 18, 19).

Рис. 18. Динамика изменения САД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с преэклампсией.

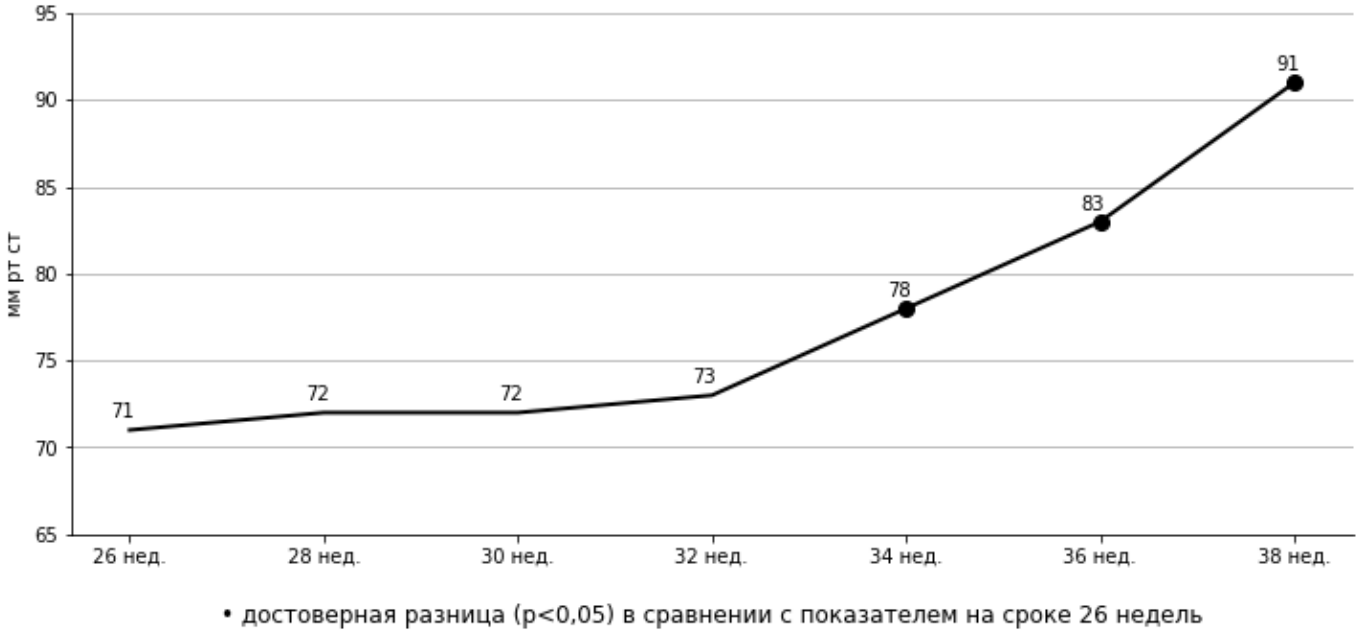

Рис. 19. Динамика изменения ДАД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с преэклампсией.

У беременных с ПН прирост АД хоть в целом и носил постепенный характер (Рис. 20, 21), однако динамика изменения САД у пациенток с ЗРП все же напоминала таковую во втором триместре гестации. Здесь эпизоды повышения САД, сменялись эпизодами снижения. При сопоставлении медиан значений АД третьего триместра с таковыми в 26 недель значимого

увеличения выявлено не было (p>0,05). У пациенток с ПН без ЗРП достоверно выше оказались медианы величин САД в 36 и 38 недель (p<0,05).

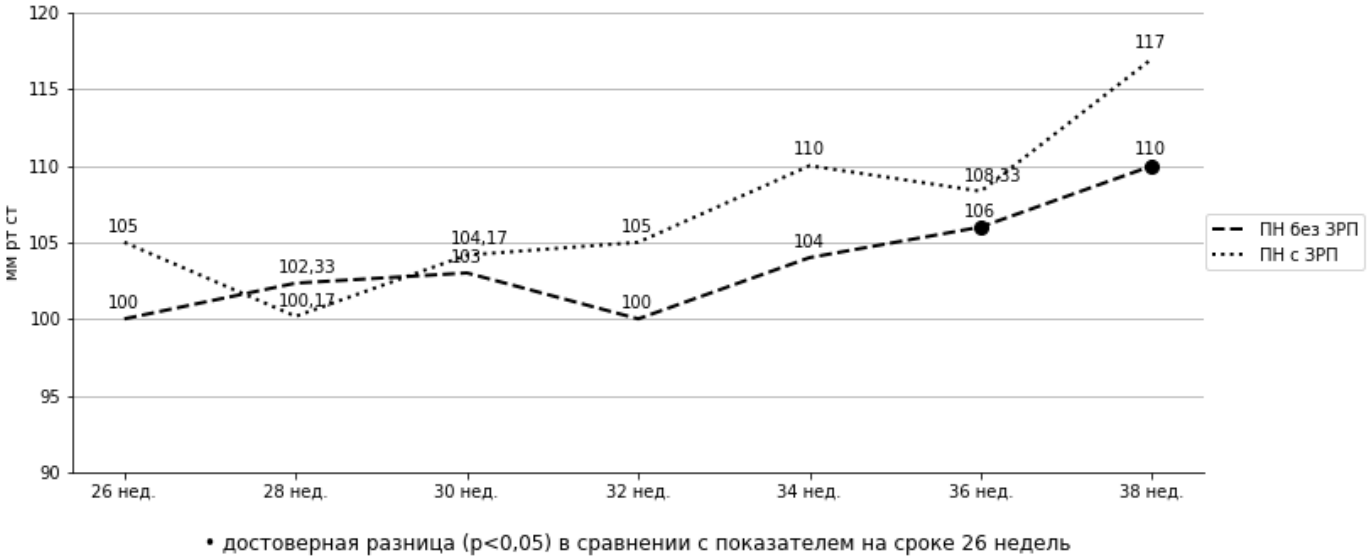

Рис. 20. Динамика изменения САД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с ПН.

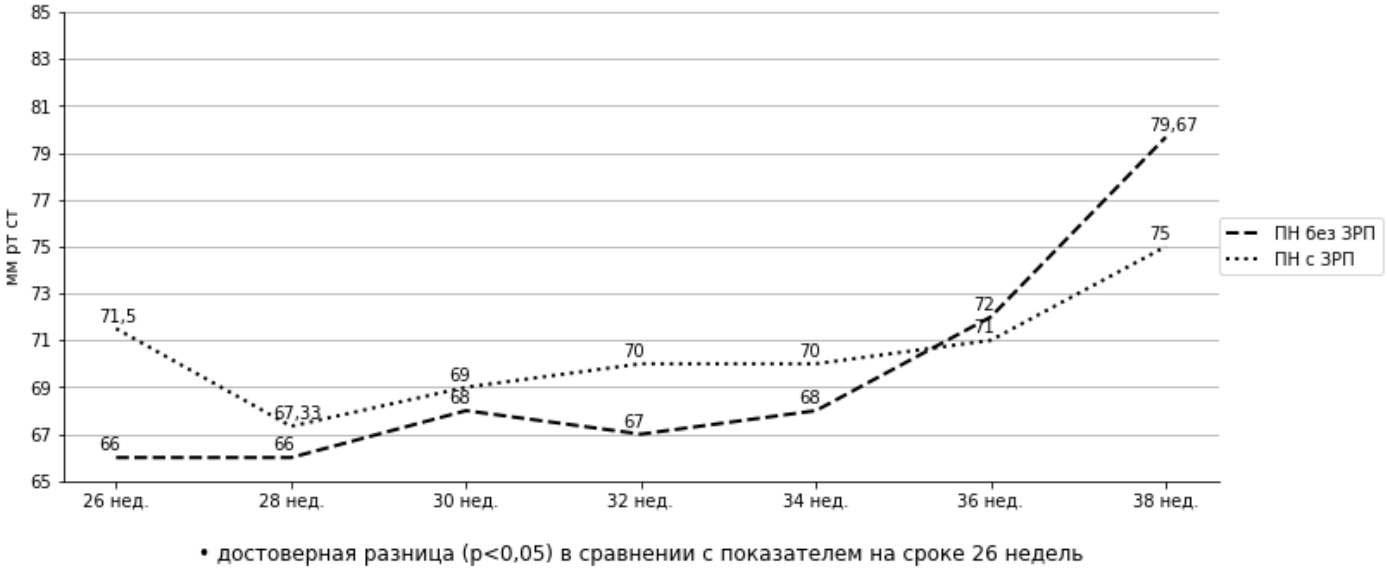

Рис. 21. Динамика изменения ДАД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с ПН.

У пациенток с ХАГ значимо выше оказался показатель в 36 и 38 недель для диастолического АД в сравнении с таковыми в 26 недель (p<0,05).

Необходимо отметить, что в этой группе прирост АД не был линейным и чередовался с эпизодами его снижения (Рис. 22, 23).

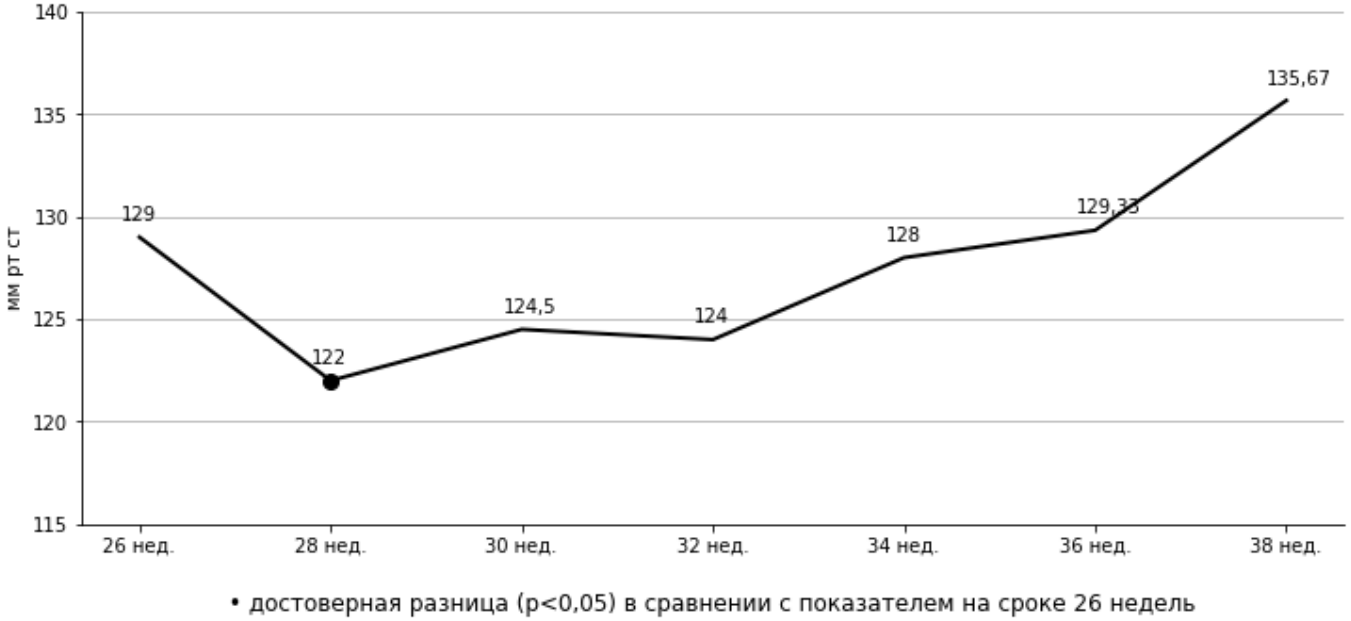

Рис. 22. Динамика изменения САД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с ХАГ.

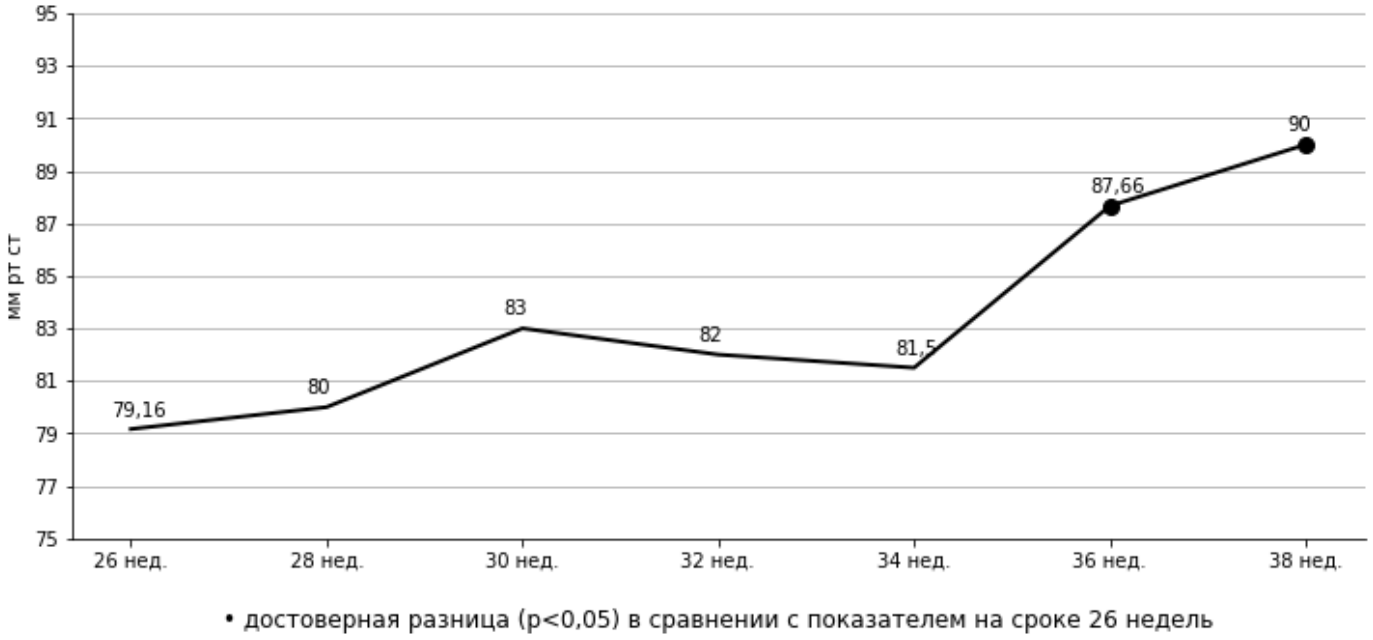

Рис. 23. Динамика изменения ДАД на сроках 26 – 38 недель беременности у беременных с ХАГ.

Обобщенный материал по долгосрочной вариабельности АД при беременности мы представили в сводной таблице (Табл. 31).

Таблица 31

Показатели долгосрочной вариабельности АД у беременных

	Долгосрочная вариабельность САД (Me), мм рт ст			Долгосрочной вариабельности ДАД (Me), мм рт ст		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
1 группа (контр.), n=54	3,19 (1stQu=2,02, 3rdQu=4,72)	3,32 (1stQu=2,64, 3rdQu=4,47)	3,74 (1stQu=2,67, 3rdQu=4,96)	2,51 (1stQu=1,57, 3rdQu=4,39)	2,68 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4)	3,19 (1stQu=2,06, 3rdQu=4,2)
2 группа (ПЭ), n=23	5,13 (1stQu=4,61, 3rdQu=5,63)^{C}	5,66 (1stQu=4,69, 3rdQu=5,89)^{C}	13,89 (1stQu=10,82, 3rdQu=14,99)^{ABC}	4,22 (1stQu=2,13, 3rdQu=5,78)	3,11 (1stQu=2,63, 3rdQu=5,54)	8,48 (1stQu=7,41, 3rdQu=10,29)^{ABC}
3 группа (ЗРП), n=12	3,65 (1stQu=2,58, 3rdQu=4,59)	6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1)^{AC}	8,43 (1stQu=7,51, 3rdQu=9,74)^{AC}	3,29 (1stQu=2,83, 3rdQu=3,54)	4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61)^{AC}	4,56 (1stQu=3,7, 3rdQu=5,45)^{AD}
4 группа (ХАГ), n=24	6,33 (1stQu=4,13, 3rdQu=8,37)^{CE}	8,81 (1stQu=8,28, 3rdQu=9,86)^{CD}	9,39 (1stQu=7,46, 3rdQu=10,48)^{C}	5,26 (1stQu=3,52, 3rdQu=6,52)^{C}	4,85 (1stQu=3,94, 3rdQu=5,96)^{C}	6,14 (1stQu=5,05, 3rdQu=8,52)^{ABC}

Примечание: ^{A} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 1 триместра

^{B} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 2 триместра

^{C} достоверная разница $p<0,05$ определена при сопоставлении с показателями 1 группы в указанные сроки беременности

^{D} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 2 группы в указанные сроки беременности

^{E} достоверная разница $p<0,05$ в сопоставлении с показателем 3 группы в указанные сроки беременности

Как мы видим, в группе контроля долгосрочная вариабельность АД не претерпевала существенных изменений с течением беременности. У беременных с ПЭ мы наблюдали ее закономерное увеличение в третьем триместре ($p<0,00001$, $p=0,00004$ при сравнении вариабельности САД с первым и вторым триместром соответственно; $p=0,00010$ при сравнении вариабельности ДАД с первым и вторым триместром). У пациенток с ХАГ вариабельность ДАД возрастала из триместра в триместр ($p=0,00899$, $p=0,00866$ при сравнении вариабельности ДАД в третьем триместре с первым и вторым триместром соответственно). У беременных с ЗРП вариабельность АД увеличивалась по мере прогрессирования беременности. Показатели во

втором и третьем триместрах оказались достоверно выше, чем в первом (p=0,00457, p=0,00081 при сравнении вариабельности САД для второго и третьего триместров соответственно; p=0,00571, p=0,01137 при сравнении вариабельности ДАД для второго и третьего триместров соответственно). Таким образом, при физиологическом течении беременности долгосрочная вариабельность АД остается в пределах низких значений (≤ 5 мм рт ст). У беременных с гипертензивными расстройствами она демонстрирует высокие значения (> 5 мм рт ст) и увеличивается по мере прогрессирования беременности. Пациентки с ЗРП продемонстрировали высокую вариабельность САД (> 5,5 мм рт ст) при нормальных значениях АД во втором и третьем триместрах беременности.

Анализ вариабельности АД между двумя последовательными визитами выявил значимое ее увеличение лишь на фоне АГ.

Через шесть недель после родов вновь была произведена оценка параметров АД. Значения САД по медиане составляли: в группе контроля 100,5 (1stQu=98,42, 3rdQu=102) мм рт ст, после перенесенной преэклампсии – 103 (1stQu=103, 3rdQu=104) мм рт ст, в группе пациенток с ЗРП –106,5 (1stQu=106, 3rdQu=108,25) мм рт ст., а у пациенток с ХАГ – 129,5 (1stQu=126,75, 3rdQu=130,5) мм рт ст. Значимо выше оказался показатель у пациенток с ХАГ в сравнении со всеми группами (p<0,00001 для группы контроля и ПЭ, p=0,02490 для ПН с ЗРП). Также показатель пациенток с ЗРП превысил таковой в группе контроля (p=0,01263). Оставшиеся значения были сопоставимы между собой (p>0,05). У всех женщин, кроме группы ЗРП, медианы САД снизились в сравнении с показателями в 38 недель. Так у пациенток с нормальным АД и физиологически протекающей беременностью САД после родов оказалось ниже чем перед родами (p<0,00001). Все женщины из второй группы наблюдения после перенесенной ПЭ продемонстрировали нормальные параметры САД, поэтому значимое снижение средних его значений при оценке результатов было вполне ожидаемо (p<0,00001). У

пациеток с ХАГ снижение САД статистически не подтвердилось (p<0,05). В группе ПН с ЗРП медиана САД после родов оказалась ниже чем на доношенном сроке, однако это не нашло статистического подтверждения (p>0,05).

Анализируя величину ДАД после родов, в группе пациенток с ХАГ и с ЗРП мы не определили достоверной разницы с показателями в 38 недель (p>0,05). Лишь у женщин после перенесенной ПЭ, а также у контрольной группы послеродовые показатели оказались достоверно ниже таковых в 38 недель гестации (p=0,00021, p=0,00759 соответственно). В контрольной группе среднее значение ДАД после родов составило 70 (1stQu=69, 3rdQu=71,75) мм рт ст, у родильниц после перенесенной преэклампсии - 71 (1stQu=71, 3rdQu=72) мм рт ст, у пациенток с ЗРП – 69 (1stQu=65,5, 3rdQu=71,25) мм рт ст, а у пациенток с ХАГ –85 (1stQu=84, 3rdQu=87) мм рт ст. Очевидно, что на фоне ХАГ отмечался максимальный показатель, он был достоверно выше, чем в других группах (p<0,00001 для группы контроля и ПН с ЗРП, p=0,00001 для ПЭ). В оставшихся трех группах средние значения ДАД были сопоставимы между собой (p>0,05).

Мы также провели сравнение послеродовых значений АД с показателями на ранних сроках беременности. У пациенток с ХАГ и ЗРП медиана САД после родов была выше, чем на сроке 8 недель, однако это не получило статистического подтверждения (p>0,05). В то же время у пациенток контрольной группы, а также после перенесенной преэклампсии, данные показатели были ниже аналогичных в 8 недель гестации (p=0,00035, p= 0,00119 соответственно). Таким образом, у женщин с перенесенной ПЭ АД после родов оказывалось ниже чем на ранних сроках беременности.

Через два с половиной - три года после родов женщины с нормальным АД, перенесшие ПЭ, были интервьюированы по телефону. Из 23 женщин второй группы были опрошены 22, что составило 95,7%. Двое из опрошенных отмечали эпизоды подъема АД: систолического до 140 – 145 мм рт ст,

диастолического - до 90-93 мм рт ст. Это составляет 8,7% от группы. Однако, необходимо отметить, что обе женщины имеют ИМТ выше 30 кг/м². Четверо из опрошенных за прошедшее время перенесли повторные роды. Из них у двоих при последующей беременности вновь был выставлен диагноз умеренная преэклампсия, что составило 50%. На учет с вновь выявленными экстрагенитальными заболеваниями после родов никто из женщин не вставал.

Подводя итоги, необходимо отметить, что при физиологическом течении беременности у женщин группы риска по развитию ПЭ долгосрочная вариабельность АД в целом находилась в пределах низких значений (< 5 мм рт ст). Во втором триместре мы наблюдали постепенное снижение АД с последующим умеренным подъемом в третьем триместре.

Беременные с ХАГ начиная с первого триместра демонстрировали высокие значения долгосрочной вариабельности САД (> 5 мм рт ст), которая увеличивалась по мере прогрессирования беременности. Динамика изменения АД имела скачкообразный характер на протяжении всего периода наблюдения.

Пациентки с нормотензией, у которых впоследствии развилась ПЭ, еще в первом триместре имели высокие значения долгосрочной вариабельности САД (> 5 мм рт ст). Во втором триместре она также оставалась высокой (> 5,5 мм рт ст), несмотря на нормальные показатели АД. Максимума она достигла в третьем триместре. Во втором триместре динамика изменения АД носила скачкообразный характер, напоминая таковую у пациенток с ХАГ, не наблюдалось устойчивого его снижения.

У беременных с ПН вариабельность САД в первом триместре была низкой, сопоставимой с группой контроля < 5 мм рт ст). Однако уже со второго триместра она значительно возросла у пациенток с ЗРП, достигнув максимума (в случае САД) в третьем триместре. В этот период ее значения были сопоставимы с таковыми у беременных с ХАГ. Для этой группы были также

характерны скачкообразные изменения средних значений АД во втором триместре. Однако у беременных с ПН без ЗРП АД стабилизировалось после 20 недель и носило устойчивый характер до конца второго триместра. Таким образом, при беременности, осложненной ПЭ или ЗРП, отмечалась высокая долгосрочная вариабельность АД даже при нормальных его значениях.

3.3. Состояние маточного кровотока в первом триместре беременности

При проведении ультразвукового скрининга на сроке с 11 до 13 недель 6 дней 61 беременной была выполнена допплерометрическая оценка состояния кровотока в маточных артериях. Измерения проводились в обеих маточных артериях, для расчетов брался больший показатель.

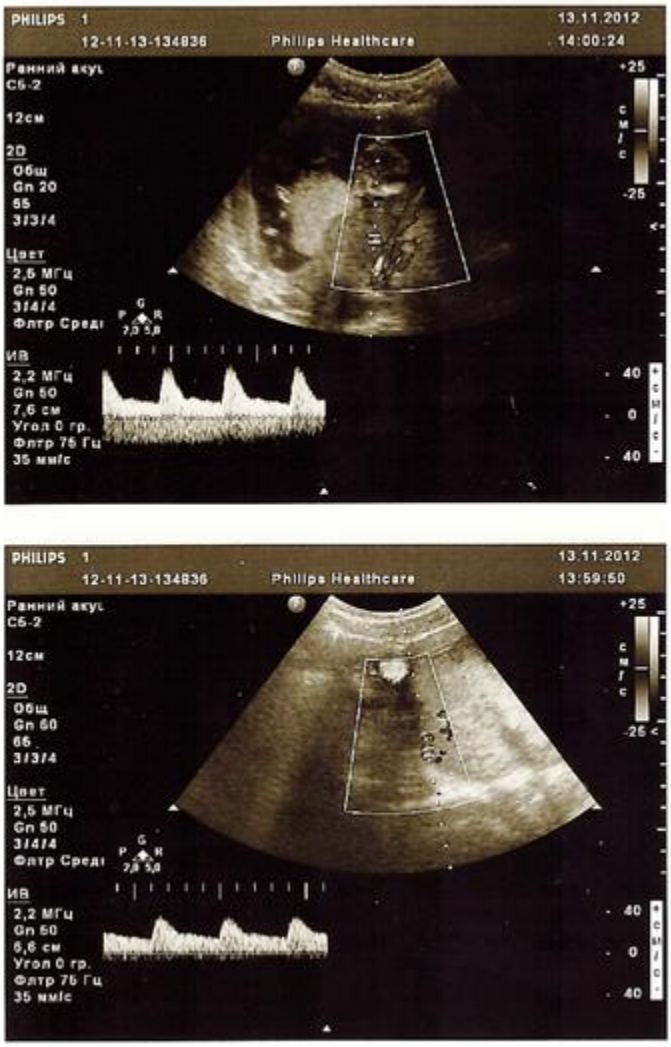

Рис. 24. Допплерография маточных артерий в первом триместре беременности.

Полученные результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32

Показатели маточного кровотока в первом триместре беременности

	Медианы индекса резистентности маточных артерий
1 группа (контрольная), n = 23	0,66 (1stQu=0,62, 3rdQu=0,71)
2 группа (ПЭ), n = 14	0,78 (1stQu=0,76, 3rdQu=0,79, p=0,00414)
3 группа (ПН), n = 10	0,79 (1stQu=0,7, 3rdQu=0,82, p=0,01012)
4 группа (ХАГ), n = 14	0,79 (1stQu=0,77, 3rdQu=0,84, p=0,00012)

Примечание: достоверность определена при сопоставлении с показателями 1 группы

Индекс резистентности маточных артерий по медиане составил: 0,66 (1stQu=0,62, 3rdQu=0,71) в контрольной группе, 0,78 (1stQu=0,76, 3rdQu=0,79) - в группе беременных с последующим развитием ПЭ, у беременных с ПН - 0,79 (1stQu=0,7, 3rdQu=0,82), у пациенток с ХАГ – 0,79 (1stQu=0,77, 3rdQu=0,84). Во всех трех группах наблюдения значения ИР МА были значимо выше чем в контрольной (p=0,00414, p=0,01012, p=0,00012 для групп ПЭ, ПН и ХАГ соответственно) и достоверно не различались между собой (p>0,05).

Также был проведен корреляционный анализ этих величин с показателями долгосрочной вариабельности во втором триместре беременности.

В группах контроля, ХАГ и плацентарной недостаточности он не выявил связи между этими параметрами (Табл. 33). Однако в группе пациенток с преэклампсией была зафиксирована положительная корреляция между индексом резистентности маточных артерий и величиной долгосрочной вариабельности САД (r_s = 0,96) во втором триместре беременности, что было подтверждено статистически (p<0,00001).

Таблица 33

Корреляция долгосрочной вариабельности АД во втором триместре с индексом резистентности маточных артерий в первом триместре беременности

	Коэффициент корреляции для систолического АД	Коэффициент корреляции для диастолического АД
1 группа (контрольная), n=23	0,17 (p>0,05)	0,35 (p>0,05)
2 группа (преэклампсия), n=14	0,96 (p<0,00001)	0,47 (p>0,05)
3 группа (плацентарная недостаточность), n=10	0,44 (p>0,05)	0,15 (p>0,05)
4 группа (ХАГ), n=14	0,19 (p>0,05)	0,35 (p>0,05)

Таким образом, ИР МА в первом триместре продемонстрировал высокие значения у женщин с ХАГ, а также у тех, чья беременность впоследствии осложнилась плацентарной недостаточностью или преэклампсией. При этом у последних данный показатель находился в прямой корреляционной связи с величиной долгосрочной вариабельности АД во втором триместре.

Проанализировав полученные результаты, мы произвели оценку методов прогнозирования ПЭ и ЗРП на основании вариабельности АД и резистентности маточного кровотока.

В качестве маркеров осложнений гестации были определены: высокий ИР МА (>0,75) при первом ультразвуковом скрининге, высокая долгосрочная вариабельность САД в первом (>5 мм рт ст), а также во втором триместре (>5,5 мм рт ст) беременности.

Метод прогнозирования ПЭ на основании высокой вариабельности САД в первом и втором триместрах имел недостаточно высокую чувствительность – 65%, при этом его специфичность составила 83% (Табл. 34). Однако при сочетании трех маркеров – вариабельности САД в первом и втором триместрах, а также индекса резистентности маточных артерий, чувствительность метода возросла до 79%, специфичность – до 87%.

Относительный риск развития ПЭ при данной комбинации маркеров был равен 6 (95% ДИ 2–17,9).

Заметим, что по данной методике окончательный расчет мы можем произвести лишь в 26 недель, тогда как профилактику ПЭ необходимо начать до 16 недель гестации. В связи с этим мы произвели оценку модели прогнозирования ПЭ на основании данных вариабельности первого триместра в сочетании с показателем резистентности маточного кровотока. Чувствительность и специфичность метода при этом не изменились, составив 79% и 87% соответственно. Относительный риск развития ПЭ при данной комбинации маркеров был также равен 6 (95% ДИ 2–17,9).

Таблица 34

Оценка чувствительности и специфичности методов прогнозирования преэклампсии на основании вариабельности АД и резистентности маточного кровотока

	Выявленные маркеры		
	Высокая ВСАД в 1 и 2 триместре	Высокая ВСАД в 1 и 2 триместре + высокий ИР МА	Высокая ВСАД в 1 триместре + высокий ИР МА
Чувствительность метода (%)	65	79	79
Специфичность метода (%)	83	87	87

Прогнозирование ЗРП производилось на основании высокой долгосрочной вариабельности САД во втором триместре (>5,5 мм рт ст) при низких ее значениях в первом (<5 мм рт ст) (Табл. 35). Чувствительность метода составила 75%, специфичность – 100%. При сочетанном использовании двух маркеров – вариабельности АД и ИР МА (>0,75) чувствительность возросла до 88%, специфичность – не изменилась.

Таблица 35

Оценка чувствительности и специфичности методов прогнозирования ЗРП на основании вариабельности АД и резистентности маточного кровотока

	Выявленные маркеры	
	Высокая ВСАД во втором триместре	Высокая ВСАД во втором триместре + высокий ИР МА
Чувствительность метода (%)	75	88
Специфичность метода (%)	100	100

В связи с вышеизложенным, сочетание высокой резистентности маточного кровотока в первом триместре (>0,75) с высокой долгосрочной вариабельностью САД (>5 мм рт ст в первом триместре и >5,5 мм рт ст во втором) предлагается нами в качестве предиктора развития ПЭ у беременных с исходной нормотензией. Комбинацию маркеров: ВСАД >5 мм рт ст и высокий ИРМА (>0,75) в первом триместре, по нашему мнению, следует считать поводом к старту профилактики ПЭ препаратом аспирин не позднее 16 недели гестации.

Беременные, имеющие низкую долгосрочную вариабельность САД в первом триместре (<5 мм рт ст) с последующим повышением во втором (>5,5 мм рт ст), по нашему мнению, входят в группу риска по ЗРП, особенно при сочетании с высокой резистентностью маточного кровотока на сроке 11 – 13 недель 6 дней. Относительный риск развития ЗРП для данной комбинации маркеров составил 24 (95% ДИ 3,5 – 163,5).

Нами была создана компьютерная программа «ЭКАПП» - электронная карта ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018660666). Она проводит автоматический подсчет долгосрочной вариабельности АД по триместрам, а также производит графическое изображение динамики изменения АД (Рис. 25).

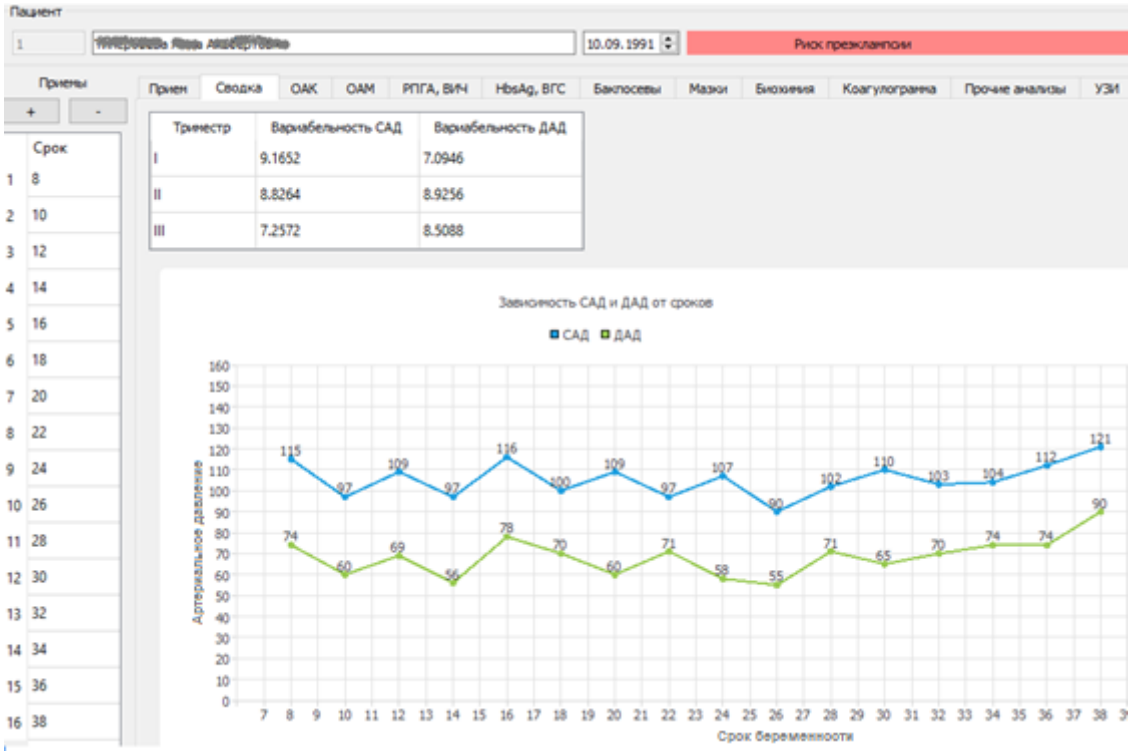

Рис. 25. Копия экрана электронной карты ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока (ЭКАПП).

Программа также имеет базу данных для фиксации индекса резистентности маточных артерий, в том числе при первом ультразвуковом скрининге. При выявлении указанных выше маркеров ПЭ и ЗРП она выдает предупреждение о риске развития соответствующих осложнений (Рис. 26).

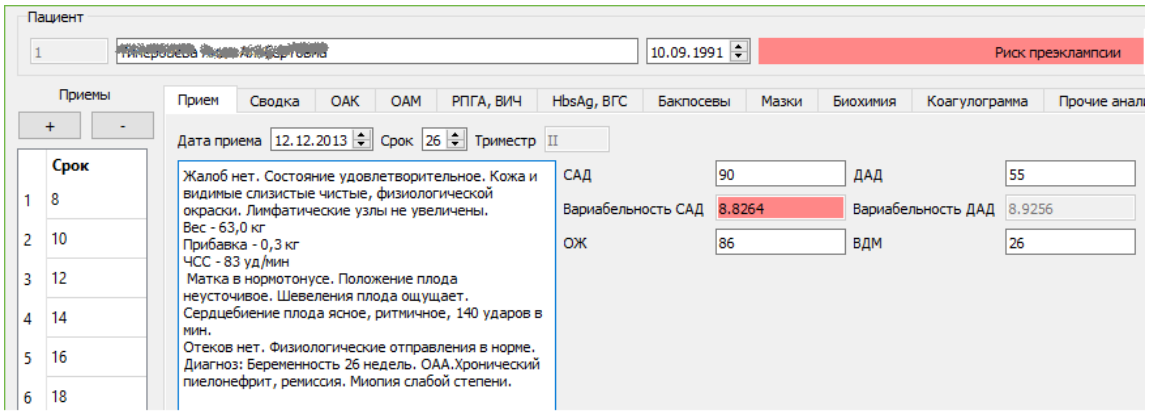

Рис. 26. Предупреждение программы о наличии риска преэклампсии.

Все это позволяет в ходе работы с пациенткой осуществлять прогнозы развития ПЭ и ЗРП, при этом не отвлекаясь на проведение самостоятельных расчетов. Программа была опробована в ходе данного исследования.

3.4. Профилактика преэклампсии низкими дозами аспирина у беременных с высоким риском ее развития по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока

Для проверки эффективности созданной модели прогнозирования ПЭ нами было набрано de novo 24 беременных (основная группа), имевших более одного умеренного фактора риска развития ПЭ (согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» от 12.05.2016 года). Ни одна из участниц не имела гипертензивных расстройств до беременности и в первой ее половине. Критерием отбора в группу также служили высокая долгосрочная вариабельность САД (>5 мм рт ст) в первом триместре и высокий индекс резистентности маточных артерий (>0,75) на сроке 11 – 13 недель 6 дней. С целью профилактики ПЭ беременным назначался препарат аспирин в дозировке 75 мг в сутки с 14 до 36 недель беременности.

Группа сравнения была сформирована из участниц первого этапа исследования, имевших высокую вариабельность САД (>5 мм рт ст) в первом триместре и высокую резистентность маточного кровотока (IR>0,75) при первом ультразвуковом скрининге. Отбор производился среди пациенток с исходной нормотензией: 4 женщины ранее входили в первую группу (контрольную), 11 – во вторую (пациентки с ПЭ). У пациенток с ПН (3 группа) первого этапа исследования подобной комбинации маркеров не выявлялось. Пациентки из группы сравнения не получали профилактику ПЭ аспирином в связи с наличием противопоказаний или отказом от его применения.

В ходе наблюдения производилась оценка долгосрочной вариабельности САД во втором и третьем триместре, а также исходов беременности для матери и плода.

Применение аспирина у беременных с высокой долгосрочной вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока сопровождалось развитием умеренной преэклампсии у 2 пациенток, что составило 8,3% (n=24). Манифестация произошла в 37 и 38 недель гестации. Среди беременных с аналогичной комбинацией маркеров, не принимавших аспирин, преэклампсия развилась в 11 случаях (73,3%), причем у одной пациентки наблюдалась ранняя ПЭ (табл.36). Случаи тяжелой ПЭ не зарегистрированы ни в одной из групп.

Таблица 36

Частота развития преэклампсии в группах исследования

	Беременные с высокой ВАД и высоким ИРМА, принимавшие аспирин на сроке 14 – 36 недель (основная группа, n = 24)	Беременные с высокой ВАД и высоким ИРМА, не принимавшие аспирин (группа сравнения, n = 15)
Частота развития преэклампсии, абс. (% внутри группы; % между группами)	2 (8,3; 15,4)	11 (73,3; 84,6)[A]

Примечание: [A] достоверность p=0,00003 указана при сопоставлении с показателем основной группы.

Все беременные, принимавшие аспирин, были родоразрешены в срок (100%), из них 17 пациенток – через естественные родовые пути (70,8%), 7 – путем операции кесарево сечение (29,2%). Среди показаний к операции были: рубец на матке (42,9%), прогрессирование преэклампсии (28,6%), миопия высокой степени (14,3%), тазовое предлежание плода (14,3%).

Таким образом, применение аспирина с профилактической целью позволило достигнуть достоверного снижения частоты развития

преэклампсии у женщин группы риска с высокой вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока в 8,8 раз (p=0,00003) и отсрочить ее манифестацию до доношенного срока.

Анализ долгосрочной вариабельности САД во втором триместре позволил выявить следующее. У женщин, не принимавших аспирин, во втором триместре значимых ее изменений не наблюдалось: она по-прежнему оставалась в пределах высоких значений (Me=5,57, 1stQu=5,33, 3rdQu=6,37) (Табл. 37). В этой группе достоверных различий между значениями вариабельности АД первого и второго триместров выявлено не было (p>0,05). У беременных, принимавших аспирин, напротив, наблюдалось достоверное снижение долгосрочной вариабельности САД во втором триместре (p=0,00005). Если в первом триместре медиана значений в этой группе составила 5,13 (1stQu=5,03, 3rdQu=5,29) мм рт ст, то во втором – 3,36 (1stQu=2,85, 3rdQu=4,56) мм рт ст.

Таблица 37

Сравнительная оценка значений долгосрочной вариабельности САД у беременных в зависимости от приема аспирина

	Беременные с высокой ВАД и высоким ИРМА, принимавшие аспирин на сроке 14 – 36 недель (основная группа, n = 24)	Беременные с высокой ВАД и высоким ИРМА, не принимавшие аспирин (группа сравнения, n = 15)
1 триместр	5,13 (1stQu=5,03, 3rdQu=5,29)	5,57 (1stQu=5,33, 3rdQu=6,37)[A]
2 триместр	3,36 (1stQu=2,85, 3rdQu=4,56)[B]	5,69 (1stQu=5,63, 3rdQu=5,78)[A]
3 триместр	3,65 (1stQu=3,03 3rdQu=4,56)[B]	12,2 (1stQu=6,5, 3rdQu=13,98)[A]

Примечание: [A] достоверность p<0,05 указана при сопоставлении с показателем основной группы.

[B] достоверность p<0,05 указана при сопоставлении с показателем 1 триместра в группе.

Вариабельность САД на фоне применения аспирина оказалась достоверно ниже, чем у пациенток, не применявших его (p=0,00197, p=0,00002 для 1 и 2 триместров соответственно). Таким образом, применение низких доз аспирина с 14 недели гестации сопровождалось снижением долгосрочной

вариабельности САД во втором триместре у пациенток с исходно высокими ее значениями (рис.27,28).

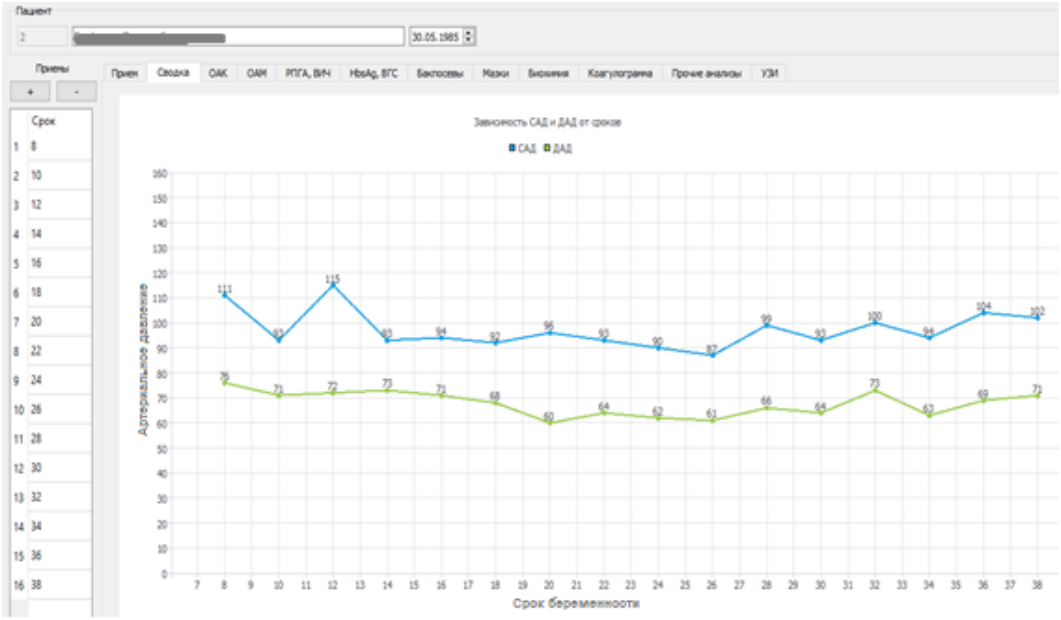

Рис. 27. Графическое отображение динамики САД и ДАД пациентки Е., принимавшей аспирин на сроке 14 – 36 недель (в электронной карте ведения беременности ЭКАПП).

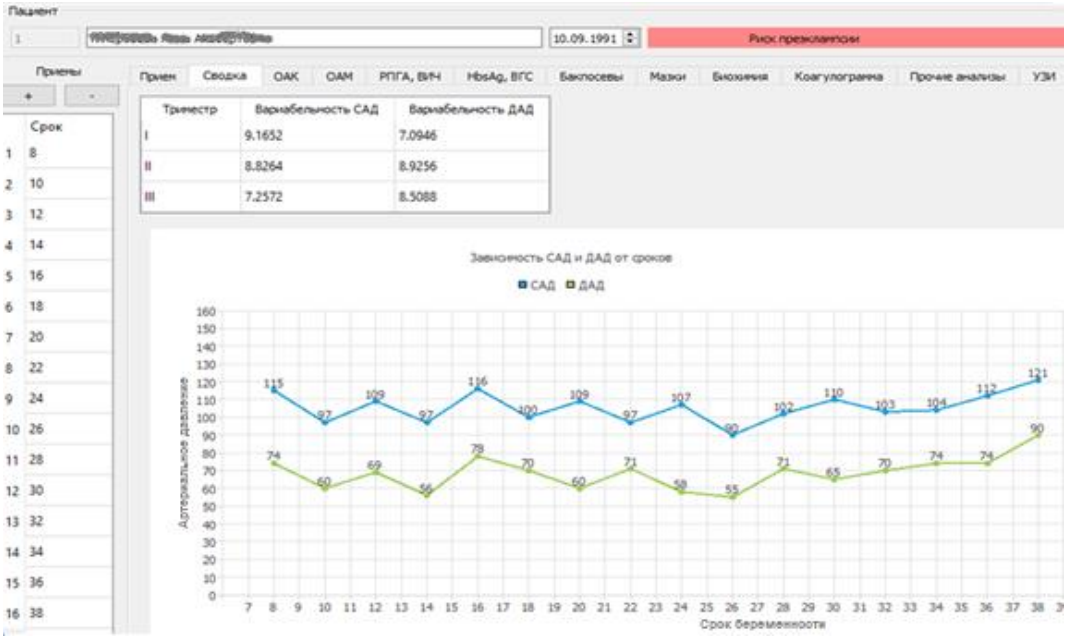

Рис. 28. Графическое отображение динамики САД и ДАД пациентки Т. с последующим развитием преэклампсии, не принимавшей аспирин (в электронной карте ведения беременности ЭКАПП).

Вариабельность САД в третьем триместре у пациенток, принимавших аспирин (основная группа) составила по медиане 3,65 (1stQu=3,03, 3rdQu=4,56) мм рт ст. Она была достоверно ниже, чем в первом триместре (p=0,00088), и сопоставима с показателем второго (p>0,05). У пациенток, не принимавших аспирин (группа сравнения) вариабельность САД была значимо выше, чем в основной группе - 12,2 (1stQu=6,5, 3rdQu=13,98) мм рт ст по медиане (p=0,00202). Высокая вариабельность САД в третьем триместре объясняется высокой частотой ПЭ в группе (73,3%), вариабельность превысила аналогичные показатели в первом и втором триместрах, хотя и не получила статистического подтверждения (p>0,05).

Проведен анализ влияния применения низких доз аспирина у женщин с высокой вариабельностью АД на состояние новорожденных. Характеристика новорожденных в группах представлена в таблице 38.

Таблица 38

Характеристика новорожденных

Характеристика новорожденных	Беременные, принимавшие аспирин на сроке 14 – 36 недель (основная группа, n = 24)	Беременные с высокой ДВ и ИР, не принимавшие аспирин (группа сравнения, n = 15)
Масса тела, г (Me)	3215 (1stQu=3097,5, 3rdQu=3457,5)	3280 (1stQu=2995, 3rdQu=3810)
оценка по Апгар на 1 минуте (Me)	8 (1stQu=7, 3rdQu=8)	7 (1stQu=5, 3rdQu=8)^{A}
оценка по Апгар на 5 минуте (Me)	9 (1stQu=8, 3rdQu=9)	8 (1stQu=7, 3rdQu=8)^{A}
СДР, абс. (% внутри группы; % между группами)	1 (4,2; 16,7)	5 (33,3; 83,3)^{A}
ППЦНС, абс. (% внутри группы; % между группами)	1 (4,2; 25)	3 (20; 75)

Примечание: ^{A} достоверность p<0,05 указана при сопоставлении с показателем 1 группы.

Достоверных различий в весе новорожденных между группами выявлено не было (p>0,05). В группе пациенток, принимавших аспирин, медианы оценок по Апгар составили 8 (1stQu=7, 3rdQu=8) и 9 (1stQu=8,

3rdQu=9) на первой и пятой минуте соответственно. Оба значения были значимо выше, чем у пациенток, не принимавших аспирин (p=0,03380 0,01287 соответственно). При анализе частоты перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС) и синдрома дыхательных расстройств (СДР) у новорожденных выяснилось, что она была выше у детей, чьи матери не принимали аспирин. В этой группе частота СДР составила 33,3%, ППЦНС – 20%. В основной группе, где применялся аспирин, зафиксировано по одному случаю ППЦНС и СДР, что составило по 4,2%. Для СДР разница с показателем группы сравнения была статистически достоверна (p=0,01405). Так применение аспирина у матерей с высокой вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока положительно сказывалось на состоянии детей при рождении: достоверно увеличивало их оценку по Апгар, снижало частоту СДР и имело тенденцию к снижению частоты ППЦНС.

Таким образом, беременные, имевшие высокую резистентность маточного кровотока и высокую долгосрочную вариабельность САД к концу первого триместра, во втором триместре на фоне приема низких доз аспирина продемонстрировали снижение вариабельности САД. Процент развития ПЭ составил 8,3 и был сопоставим с таковым в популяции, несмотря на то, что группу составляли женщины высокого риска по ее развитию. К тому же, на фоне профилактики аспирином ПЭ манифестировала на доношенном сроке, позволив родоразрешить женщин в срок. Исходя из вышеизложенного, мы сделали вывод, что прием аспирина в дозировке 75 мг/сут с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока. Он уменьшает риск развития ПЭ у беременных группы риска с указанной комбинацией маркеров в 8,8 раз и улучшает исходы беременности и родов для плода.

Подводя черту под результатами нашего исследования, отметим основные из них. Мы наблюдали увеличение краткосрочной вариабельности АД в основном на фоне развития гипертензивных расстройств, хотя у беременных с ПН вариабельность САД также периодически демонстрировала повышенные значения. При этом величина краткосрочной вариабельности АД не коррелировала с абсолютными его значениями ни в одной из групп. Величина долгосрочной вариабельности АД к концу первого триместра была высокой у беременных с ХАГ, а также у пациенток с нормотензией, чья беременность впоследствии осложнилась преэклампсией. У женщин с неосложненным течением беременности, входивших в группу риска по развитию ПЭ (контрольная группа), во втором триместре отмечалось плавное снижение АД, долгосрочная вариабельность АД оставалась на низких значениях. У беременных с ХАГ динамика изменения АД во втором триместре носила скачкообразный характер и не имела тенденции к стойкому снижению. Долгосрочная вариабельность АД в этой группе была высокой. У беременных с последующим развитием ПЭ, а также ЗРП подобная динамика и высокие значения долгосрочной вариабельности АД во втором триместре наблюдались на фоне нормального АД. При этом во всех трех группах наблюдения был зафиксирован повышенный индекс резистентности маточных артерий на сроке 11 – 13 недель 6 дней в сравнении с контролем. У беременных с последующим развитием ПЭ он коррелировал с величиной долгосрочной вариабельности АД во втором триместре. Было установлено, что риск развития ПЭ у женщин с сочетанием высокой резистентности маточного кровотока в первом триместре (ИР>0,75) и высокой долгосрочной вариабельности САД (>5 мм рт ст в первом и >5,5 мм рт ст во втором триместре) в 5 раз выше, чем у тех, кто не имеет данной комбинации маркеров. Профилактика ПЭ, проводимая низкими дозами аспирина в группе риска признана эффективной. На фоне его приема наблюдалось снижение долгосрочной вариабельности САД во втором триместре. Частота развития ПЭ была снижена в 8,8 раз и сведена к общепопуляционной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение инвазии трофобласта лежит в основе серьезных осложнений беременности, объединенных в группу больших акушерских синдромов [104]. Входящие в эту группу ПЭ и ПН по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [48, 62, 85]. ПЭ занимает второе место в мире среди причин материнской смертности, ежегодно унося десятки тысяч жизней молодых женщин [172]. Кроме того, указанные осложнения беременности имеют отдаленные последствия для здоровья матери и ребенка, являясь факторами риска развития сердечно – сосудистых, неврологических и эндокринных заболеваний [24, 76, 132]. Несмотря на огромное количество проводимых исследований и существующих теорий, вопросы патогенеза ПЭ и ПН остаются до конца не выясненными, что ограничивает возможности терапии и профилактики. В связи с этим важным направлением современного акушерства является изучение доклинических изменений в организме женщины с целью раннего прогнозирования указанных осложнений, что позволило бы улучшить исходы беременности.

Целью настоящего исследования является улучшение исходов беременности и родов для матери и плода на основании определения вариабельности АД у женщин с ранних сроков беременности для прогнозирования развития ПЭ, ее своевременной диагностики и профилактики.

В основу работы положены результаты обследования 155 женщин, проведенных на базе женской консультации Медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Изучение вариабельности АД как фактора прогнозирования развития ПЭ и ПН проводили с участием 131 беременной. 24 женщины приняли участие во втором этапе исследования – оценке эффективности профилактического приема аспирина при высоком риске развития ПЭ на основе созданной модели

прогнозирования. Наблюдение за беременными осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 1.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"". Оно осуществлялось, начиная с 8 недель гестации и заканчивалось через шесть недель после родов.

Из 131 беременной первого этапа исследования 107 (81,7%) имели нормальные показатели АД до гестации и в первой ее половине. 24 женщины (18,3%) страдали ХАГ 1 степени, выявленной до беременности. Каждая беременная входила в группу риска по развитию ПЭ. Разделение участниц на группы происходило по завершению беременности.

Первую группу составили 54 женщины (41,2%) с благополучным исходом беременности для матери и плода, не имевшие гипертензивных расстройств ни до, ни во время беременности.

Во вторую группу вошли 23 пациентки (17,6%) с исходной нормотензией, чья беременность осложнилась развитием ПЭ в третьем триместре.

Третью группу составили 30 женщин (22,9%) с диагнозом ПН, не имевшие гипертензивных расстройств ни до, ни во время беременности.24 женщины (18,3%), страдавшие ХАГ 1 степени, выявленной до беременности.

В четвертую группу вошли 24 женщины (18,3%), страдавшие ХАГ 1 степени, выявленной до беременности.

Оценка параметров АД проводилась каждые две недели с использованием тонометра Tensoval Duo Control компании Paul Hartmann (Германия). Краткосрочную вариабельность АД определяли в виде стандартного отклонения от средней величины АД после трех последовательных измерений. Долгосрочная вариабельность высчитывалась между визитами. По аналогии с краткосрочной вариабельностью она

определялась путем вычисления стандартного отклонения от средней арифметической величины АД. Расчет производился как между последовательными визитами, так и отдельно для каждого триместра.

При первом ультразвуковом скрининге на сроке с 11 до 13 недель и 6 дней с информированного согласия женщин производилась допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях. Исследование проводилось на аппарате ультразвуковой диагностики Philips HD 15 с использованием абдоминального датчика с частотой 2 – 5 МГц. Оценивался индекс резистентности маточных артерий.

Для проверки эффективности созданной модели прогнозирования развития ПЭ и оценки эффективности малых доз аспирина как метода ее профилактики проведено проспективное исследование с участием 24 беременных, имевших высокий ИР МА в сочетании с высокой долгосрочной вариабельностью АД в первом триместре. С целью профилактики развития ПЭ на сроке 14 недель им назначался препарат аспирин в дозировке 75 мг в сутки. Измерения АД здесь также проводились каждые две недели. По аналогии с первым этапом исследования в конце каждого триместра производился расчет его долгосрочной вариабельности.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 версии для Windows, а также Anaconda distribution.

По социально – биологическим характеристикам все группы в целом были сопоставимы между собой. В группе беременных с ПЭ оказался наибольший процент первородящих (62,5%) и это соответствует общей тенденции в популяции. Отметим, что первые роды выделены в качестве самостоятельного фактора риска развития ПЭ [1, 60].

По частоте экстрагенитальных и гинекологических заболеваний группы оказались конгруэнтны. Осложнения течения беременности были выявлены во

всех группах, среди них – респираторные инфекции, обострения хронических заболеваний, кольпит, анемия 1 – 2 степени, угроза прерывания беременности. Случаи ПОНРП были зафиксированы во всех группах, кроме контрольной: по одному случаю у беременных с гипертензивными расстройствами и три случая у пациенток с ПН. Необходимо подчеркнуть, что ПОНРП также включена в группу больших акушерских синдромов, поскольку в ее патогенезе существенную роль играет неполноценность инвазии трофобласта, что объясняет высокую частоту данной патологии у беременных с ПЭ и ЗРП в популяции [104].

Достоверной разницы по частоте преждевременных родов между группами выявлено не было, однако наибольший процент досрочного родоразрешения был отмечен у женщин с ПЭ (13%). В популяции он составляет по разным данным от 16 до 30 среди беременных с ПЭ [3, 60, 70].

Тенденция к увеличению частоты оперативного родоразрешения была отмечена во всех трех группах наблюдения в сравнении с контролем, что, впрочем, не удалось подтвердить статистически. В контрольной группе она составила 24,1%, у беременных с ПЭ – 39,1%, у беременных с ПН – 43,3%, при ХАГ – 37,5%. Обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной группе в структуре показаний к кесареву сечению преобладало наличие рубца на матке (61%). У женщин с ПЭ в 45% случаев операция была выполнена в связи с ее прогрессированием, в 33% случаев причиной послужила острая внутриутробная гипоксия плода. Беременные с ПН в 39% случаев были прооперированы по поводу ухудшения состояния плода, 15% составила ПОНРП. В группе пациенток с ХАГ в структуре показаний к оперативному родоразрешению также преобладали прогрессирование ПЭ (45%) и острая внутриутробная гипоксия плода (22%). Таким образом, у беременных с гипертензивными расстройствами и ПН преобладали причины, связанные с ухудшением состояния плода, а также прогрессирование осложнений гестации, что не противоречит данным литературы [29].

Вес новорожденных в контрольной группе по медиане составил 3420 г (1stQu=3185, 3rdQu=3715) и был сопоставим с таковым у женщин с ПЭ (Me=3390 г, 1stQu=3000, 3rdQu=3710, p>0,05). Достоверно ниже в сравнении с группой контроля оказался вес новорожденных в группе пациенток с ПН (Me=2970 г, 1stQu=2450, 3rdQu=3127,5, p<0,05). У женщин с ХАГ также имелась тенденция к снижению массы тела в сравнении с контрольной группой, однако разница не была достоверна (Me=3150 г, 1stQu=2695, 3rdQu=3817,5, p>0,05). Наиболее низкие оценки по Апгар были зафиксированы у женщин с исходной нормотензией, перенесших ПЭ. В этой же группе с наибольшей частотой у детей зафиксированы случаи ППЦНС (17,4%) и СДР (26,1%). В последнем случае разница оказалась статистически значимой в сравнении с группой контроля (p<0,05). Таким образом, перенесенная ПЭ негативно отразилась на состоянии новорожденных в группе, что вполне объяснимо и не противоречит литературным данным [5,8].

В ходе наблюдения оценка параметров АД осуществлялась каждые две недели. Краткосрочная вариабельность АД, ее также называют внутривизитовой, оценивалась путем трех последовательных измерений АД после пяти минут покоя и рассчитывалась отдельно для САД и ДАД. У женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа) ее значения по медиане были невысокими: 2,58 (1stQu=1,58, 3rdQu=3,74) – 4,02 (1stQu=2,36, 3rdQu=5,45) мм рт ст для САД и 2,58 (1stQu=2,08, 3rdQu=3,46) - 3,61 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,51) мм рт ст мм рт ст для ДАД. Они не имели устойчивой тенденции к изменению по мере прогрессирования беременности.

В группе беременных с ПЭ мы наблюдали увеличение данного показателя на сроках 36 и 38 недель, где он составил 5,19 (1stQu=4,62–6,43) и 5,09 (1stQu=3,46, 3rdQu=8,5) мм рт ст соответственно. Увеличение значений краткосрочной вариабельности САД сопутствовало манифестации ПЭ у большинства пациенток в группе. Рост вариабельности ДАД мы отмечали, начиная с 32 недель.

Несмотря на отсутствие гипертензивных расстройств у женщин с ПН, в 8, 14, 30 и 38 недель они также продемонстрировали высокие значения краткосрочной вариабельности САД. Аналогичные показатели ДАД были сопоставимы с таковыми в контрольной группе, за исключением медианы в 24 недели гестации.

Высокая краткосрочная вариабельность АД была характерна для женщин с ХАГ. Максимума в 9,54 (1stQu=8,19, 3rdQu=11,34) мм рт ст ее медиана для САД достигла в 24 недели гестации, максимальный показатель вариабельности ДАД был зафиксирован на сроке 12 недель - 7,01 (1stQu=5,28, 3rdQu=8,99) мм рт ст. Развитие ПЭ на фоне ХАГ не влияло на величину краткосрочной вариабельности АД.

Несмотря на то что высокая краткосрочная вариабельность АД наблюдалась преимущественно у беременных с гипертензивными расстройствами, корреляционный анализ не выявил ее связи с абсолютными значениями АД. Другими словами, у беременных на фоне развившейся ПЭ или ХАГ мы могли наблюдать высокую вариабельность на визите при нормальных значениях АД, и, наоборот, высокое АД могли сопровождать низкие показатели краткосрочной вариабельности.

Таким образом, при физиологическом течении беременности краткосрочная вариабельность АД в целом находилась в пределах низких значений, что соответствует данным литературы [190]. Ее повышение на фоне гипертензивных расстройств не имело линейной зависимости от величины АД на конкретном визите. Также высокая вариабельность САД была отмечена у беременных с ПН на сроках 14, 30 и 38 недель, при этом она не коррелировала с абсолютными значениями АД.

Увеличение краткосрочной вариабельности АД на фоне гипертензивных расстройств беременности возможно связано с дисфункцией барорецепторов в результате патологических изменений в сосудистой стенке. Они характерны

как для ХАГ, так и для ПЭ [130]. Отдельные эпизоды повышения краткосрочной вариабельности АД у беременных с ПН возможно имеет тот же генез поскольку при данной патологии повреждение стенки сосудов выходит за пределы маточно – плацентарного комплекса [15]. В литературе мы не нашли сведений о краткосрочной вариабельности АД у беременных, определяемой при его офисном измерении. В 2001 году были описаны ее изменения в ходе СМАД у беременных с гипертензивными расстройствами [97]. Было выявлено увеличение краткосрочной вариабельности АД за несколько недель до манифестации ПЭ и гестационной АГ, что в 2011 году было подтверждено в работе Н. К. Рунихиной и соавт [56]. Это не совпало с результатами нашего исследования. Возможно, именно многократные замеры АД при его суточном мониторировании позволяют зафиксировать эти изменения, но не три измерения в ходе обычного визита. Таким образом, по результатам нашего исследования, краткосрочная вариабельность на визите не может быть рассмотрена в качестве фактора прогнозирования осложнений беременности, однако очевидна необходимость дальнейших исследований в этой области.

Долгосрочная вариабельность АД оценивалась отдельно для каждого триместра. Вариабельность САД в первом триместре по медиане составила: в контрольной группе 3,19 (1stQu=2,02, 3rdQu=4,72) мм рт ст, в группе беременных с ПЭ – 5,13 (1stQu=4,61, 3rdQu=5,63) мм рт ст, у беременных с ПН - 2,89 (1stQu=2,47, 3rdQu=4,02) мм рт ст., у беременных с ХАГ – 6,33 (1stQu=4,13, 3rdQu=8,37) мм рт ст. Как мы видим, в группе ПН и группе контроля вариабельность была низкой. Достоверно выше она оказалась у женщин с ХАГ, а также беременных с последующим развитием ПЭ ($p<0,05$). Проведенный анализ позволил выявить увеличение долгосрочной вариабельности ДАД у беременных с ХАГ (Me=5,26, 1stQu=3,52, 3rdQu=6,52) мм рт ст. Выходит, пациентки с гипертензивными расстройствами беременности имели повышенную лабильность АД уже в первом триместре.

При этом у женщин с ХАГ долгосрочная вариабельность САД в первом триместре была на 98,4% выше чем в группе контроля, у беременных с последующим развитием преэклампсии - на 60,8%. Таким образом, беременность нормотензивных пациенток с высокой долгосрочной вариабельностью САД в первом триместре (> 5 мм рт ст) в нашем исследовании была в осложнена последующим развитием ПЭ.

Долгосрочная вариабельность АД во втором триместре сохранила прежние тенденции в контрольной группе. Ее показатели достоверно не отличались от показателей первого триместра и были по – прежнему низкими: 3,32 (1stQu=2,64, 3rdQu=4,47) мм рт ст для САД и 2,68 (1stQu=1,72, 3rdQu=3,4) мм рт ст для ДАД. Анализируя динамику изменения значений АД в контрольной группе, мы наблюдали постепенное его снижение с начала второго триместра беременности, «плато» с 18 до 24 недель и начало подъема с 26 недель. Наши результаты в целом не противоречат данным литературы. В исследовании Ayala D., Hermida R, Mojon A. (1997) женщины с нормотензией при физиологическом течении беременности демонстрировали стойкое снижение АД до 21 недели с последующим постепенным его нарастанием [95]. Однако в нашей работе прирост АД начинался на 5 недель позже.

Долгосрочная вариабельность АД у женщин с ХАГ, как и в первом триместре оказалась значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Ее медиана составила 8,81 (1stQu=8,28, 3rdQu=9,86) мм рт ст и 4,85 (1stQu=3,94, 3rdQu=5,96) мм рт ст для САД и ДАД соответственно. Вариабельность САД превысила таковую в контрольной группе на 165,4%, вариабельность ДАД – на 81%. У беременных с ХАГ мы не наблюдали стойкого снижения АД во втором триместре, наоборот, здесь отмечались чередующиеся «скачки» АД в сторону повышения и понижения.

Такая же динамика во втором триместре была отмечена и у беременных с последующим развитием ПЭ, однако в этой группе она наблюдалась на фоне нормотензии. В упоминавшемся выше исследовании Ayala D., Hermida R,

Mojon A. (1997) беременные с последующим развитием гестационной АГ, также не демонстрировали снижения АД во втором триместре. Это дало основание авторам предположить, что подобная динамика в первой половине беременности может служить предиктором гипертензивных расстройств [95].

В нашем исследовании медиана показателей долгосрочной вариабельности САД в группе пациенток с последующим развитием ПЭ составила 5,66 (1stQu=4,69, 3rdQu=5,89) мм рт ст, ДАД – 3,11 (1stQu=2,63, 3rdQu=5,54) мм рт ст. Вариабельность САД была достоверно выше чем в контрольной группе, превысив ее на 70,5%. Таким образом, у беременных с исходной нормотензией, имевших факторы риска развития ПЭ, ее манифестации предшествовала высокая долгосрочная вариабельность САД (> 5 мм рт ст).

Механизмы, регулирующие изменения долгосрочной вариабельности АД, до конца не изучены, однако очевидно, что в их основе лежит сложная система взаимодействия центральной и перифирической нервной системы, системы сопряжения сердечного выброса и общего перфирического сосудистого сопротивления [136]. Немаловажная роль отведена и системе автономной регуляции АД [141]. Повреждение стенки сосудов, предшествующее клинике ПЭ и имеющее системный характер, гипотетически может воздействовать на многие цепочки данного механизма: начиная с изменений на уровне ЦНС и почек и заканчивая повреждением баро-, хемо– и адренорецепторов перифирических сосудов.

Долгосрочная вариабельность САД и ДАД у беременных с ПН в нашем исследовании составила по медиане 4,81 (1stQu=3,37, 3rdQu=6,08) мм рт и 3,93 (1stQu=3,03, 3rdQu=5,05) мм рт ст соответственно, она была достоверно выше чем в группе контроля ($p<0,05$). Аналогичная оценка была произведена в подгруппах: отдельно для беременных с ЗРП и без нее. Выяснилось, что показатели долгосрочной вариабельности САД и ДАД у беременных без ЗРП (n=18) находятся в пределах низких значений: 3,61 (1stQu=3,02, 3rdQu=4,66)

мм рт ст и 3,2 (1stQu=2,59, 3rdQu=4,57) мм рт ст по медиане соответственно. Они не составили достоверной разницы с аналогичными показателями в контрольной группе ($p>0,05$). При анализе средних значений АД в этой подгруппе мы вновь обнаружили «скачкообразную» динамику с 14 до 20 недель, которую мы наблюдали у беременных с ХАГ и беременных с последующим развитием ПЭ. Однако после 20 недели АД стабилизировалось и до 28 недель не подвергалось резким колебаниям.

Беременные с ЗРП наоборот продемонстрировали высокие значения долгосрочной вариабельности во втором триместре: 6,07 (1stQu=5,47, 3rdQu=8,1) мм ср ст по медиане для САД и 4,34 (1stQu=3,99, 3rdQu=5,61) мм рт ст для ДАД. Оба показателя оказались достоверно выше при сравнении с таковыми в группе контроля ($p<0,05$). «Скачкообразная» динамика изменения АД сохранилась и в этой подгруппе, однако без тенденции к стабилизации в 20 недель как это было у беременных с ПН без ЗРП. Таким образом, в группе ПН лишь беременные с ЗРП продемонстрировали высокие значения долгосрочной вариабельности АД во втором триместре. Показатели пациенток без ЗРП были сопоставимы с таковыми в группе контроля. Общность патогенеза ЗРП и ПЭ отчасти объясняет полученные данные. Вероятно, дисфункция эндотелия, а значит, структурные изменения стенки сосудов, выходящая за пределы маточно – плацентарного комплекса, «включает» те же механизмы дезрегуляции АД, что и при ПЭ [15, 40, 136]. В итоге при обеих патологиях клинической манифестации предшествует увеличение долгосрочной вариабельности АД, то есть его повышенная лабильность. Стабилизацию АД с 20 недели гестации у пациенток с ПН без ЗРП вероятно можно интерпретировать как включение компенсаторно – адаптационных резервов системы мать – плацента – плод и относительно благоприятный фактор при прогнозировании исходов беременности в группе риска по развитию ПЭ.

Проведенный корреляционный анализ долгосрочной вариабельности АД во втором триместре с возрастом беременных ни в одной из групп не продемонстрировал наличие значимой связи между этими показателями. В большинстве ранее проведенных работ такая связь была обнаружена, однако речь идет об исследованиях, проводившихся в области терапии и неврологии, а значит среди пациентов с большим разбросом по возрастам [109, 124, 166].

Также не было выявлено зависимости долгосрочной вариабельности АД во втором триместре от паритета.

В третьем триместре во всех четырех группах отмечался подъем АД, как систолического, так и диастолического, что соответствует литературным данным [7, 95]. У пациенток с ХАГ, а также беременных с ЗРП, прирост САД носил непостоянный характер и сменялся повторяющимися эпизодами снижения. Напомним, что у последних это происходило на фоне нормальных значений систолического и диастолического АД. Соответственно беременные с ЗРП продемонстрировали высокие показатели долгосрочной вариабельности САД в третьем триместре – 8,43 (1stQu=7,51, 3rdQu=9,74) мм рт ст. Он оказался сопоставим с таковым у пациенток с ХАГ, где тот составил 9,39 (1stQu=7,46, 3rdQu=10,48) мм рт ст ($p>0,05$), и значительно превысил показатель контрольной группы (Me=3,74, 1stQu=2,67, 3rdQu=4,96, $p<0,05$).

Таким образом, при физиологическом течении беременности долгосрочная вариабельность АД остается в пределах низких значений. Беременные с последующим развитием ПЭ уже в первом триместре имеют высокую долгосрочную вариабельность САД, также как женщины с ХАГ (> 5 мм рт ст). Она возрастает по мере прогрессирования беременности, достигая максимума в третьем триместре. Пациентки с ЗРП продемонстрировали высокую лабильность АД лишь со второго триместра беременности (> 5,5 мм рт ст). Исходя из полученных данных, мы предположили, что высокая долгосрочная вариабельность САД в первом и втором триместре является фактором риска развития ПЭ. В случае повышения вариабельности САД,

начиная со второго триместра, мы предполагаем развитие ПН, которая может привести к ЗРП при отсутствии стабилизации параметров АД после 20 недель гестации.

Анализ вариабельности АД между двумя последовательными визитами выявил значимое ее увеличение лишь на фоне артериальной гипертензии, поэтому данный показатель не мог быть рассмотрен нами в качестве предиктора осложнений беременности.

Через шесть недель после родов мы отмечали снижение АД в сравнении с дородовым показателем. Полученные результаты не противоречат данным литературы [7]. Заметим, что у женщин после перенесенной ПЭ средние показатели АД были ниже, чем на сроке 8 недель гестации. Наоборот, у пациенток с ХАГ и ЗРП параметры АД после родов превышали таковые при первом визите.

Проведенная в конце первого триместра оценка маточного кровотока показала, что резистентность маточных артерий у беременных с гипертензивными расстройствами, а также у пациенток с ПН была выше, чем у условно здоровых женщин ($p<0,05$). Индекс резистентности по медиане составил: в контрольной группе 0,66 (1stQu=0,62, 3rdQu=0,71), в группе беременных с ПЭ - 0,78 (1stQu=0,76, 3rdQu=0,79), в группе ПН - 0,79 (1stQu=0,7, 3rdQu=0,82), в группе ХАГ - 0,79 (1stQu=0,77, 3rdQu=0,84). Это подтвердило результаты многочисленных исследований, проведенных ранее [45, 147]. Заметим, что у пациенток с ПЭ была зафиксирована положительная корреляция между ИР МА и величиной долгосрочной вариабельности САД во втором триместре беременности.

Таким образом, высокая резистентность маточного кровотока на сроке 11- 13 недель 6 дней (IR>0,75), а также высокая долгосрочная вариабельность САД в первом (>5 мм рт ст) и втором (>5,5 мм рт ст) триместрах беременности были выделены нами в качестве возможных доклинических проявлений ПЭ и

ЗРП. В основе этих изменений, предположительно, лежат изменения в стенках сосудов, являющиеся следствием неполноценной инвазии трофобласта и последующего каскада патологических реакций. Основываясь на полученных результатах, мы произвели оценку различных моделей прогнозирования ПЭ и ЗРП на основании вариабельности АД и резистентности маточного кровотока. Выяснилось, что изолированных данных о вариабельности АД недостаточно для полноценного прогнозирования ПЭ, чувствительность метода составила лишь 65%. Однако при сочетании трех маркеров – вариабельности САД в первом и втором триместрах, а также ИР МА, она возросла до 79%, специфичность составила 87%. Относительный риск развития ПЭ был равен 6 (95% ДИ 2–17,9). При использовании данных о вариабельности САД лишь в первом триместре и ИР МА чувствительность и специфичность метода остаются прежними – 79% и 87% соответственно. В связи с вышеизложенным, сочетание высокой резистентности маточного кровотока в первом триместре (>0,75) с высокой долгосрочной вариабельностью САД (>5 мм рт ст в первом триместре и >5,5 мм рт ст во втором) нами предлагается рассматривать в качестве предиктора развития ПЭ у беременных с исходной нормотензией. Комбинацию маркеров: ВСАД >5 мм рт ст и высокий ИР МА (>0,75) в первом триместре, по нашему мнению, следует считать поводом к старту профилактики ПЭ препаратом аспирин не позднее 16 недели гестации.

Прогнозирование ЗРП производилось на основании высокой долгосрочной вариабельности САД во втором триместре (>5,5 мм рт ст) при низких ее значениях в первом (<5 мм рт ст). Чувствительность метода составила 75%, специфичность – 100%. При сочетанном использовании двух маркеров – вариабельности АД и ИР МА (>0,75) чувствительность возросла до 88%, специфичность не изменилась. Таким образом, беременные, имеющие низкую долгосрочную вариабельность САД в первом триместре с последующим ее повышением во втором, по нашему мнению, входят в группу риска по ЗРП, особенно при сочетании с высокой резистентностью маточного

кровотока на сроке 11 – 13 недель 6 дней. Относительный риск развития ЗРП для данной комбинации маркеров составил 24 (95% ДИ 3,5-163,5). Однако необходимо отметить, что к концу второго триместра ЗРП зачастую бывает уже диагностирована. К тому же на сегодняшний день мы не имеем в своем арсенале эффективных методов профилактики данной патологии.

Для проверки созданной модели прогнозирования развития ПЭ и оценки эффективности малых доз аспирина как метода ее профилактики была набрана de novo группа из 24 беременных, имевших более одного умеренного фактора риска развития ПЭ. Кроме того, все пациентки имели высокий ИР МА (>0,75) и высокую долгосрочную вариабельность САД (>5 мм рт ст) в первом триместре беременности. По социально – биологическим характеристикам, паритету, а также по структуре экстрагенитальных и гинекологических заболеваний группа была сопоставима с группами предыдущего этапа исследования. С целью профилактики ПЭ беременным назначался препарат аспирин в дозировке 75 мг в сутки с 14 до 36 недель беременности. Группу сравнения составили пациентки первого этапа исследования, также имевшие высокую вариабельность САД (>5 мм рт ст) и высокую резистентность САДв первом триместре, но не принимавшие аспирин (n=15).

В ходе наблюдения производилась оценка долгосрочной вариабельности САД во втором и третьем триместрах, а также исходов беременности для матери и плода. У 22 женщин (91,7%) беременность протекала без гипертензивных осложнений и завершилась благополучным родоразрешением в срок. У двоих (8,3%) была диагностирована умеренная преэклампсия: в 37 и 38 недель гестации. Частота развития ПЭ была в 8,8 раз ниже, чем у пациенток с указанной комбинацией маркеров, не принимавших аспирин, и оказалась сопоставима с таковой в популяции [1].

У беременных, принимавших аспирин, долгосрочная вариабельность САД во втором триместре составила 3,36 (1stQu=2,85, 3rdQu=4,56) мм рт ст. Она была значимо ниже в сравнении с показателем беременных группы

сравнения, не принимавших аспирин ($p<0,05$). Таким образом, мы наблюдали снижение долгосрочной вариабельности САД на фоне приема аспирина.

Применение аспирина у матерей с высокой вариабельностью САД положительно сказывалось на состоянии детей при рождении: достоверно увеличивало их оценку по Апгар, снижало частоту СДР и имело тенденцию к снижению частоты ППЦНС.

Таким образом, беременные, имевшие высокую резистентность маточного кровотока (IR>0,75) и высокую долгосрочную вариабельность САД в первом триместре (> 5 мм рт ст), во втором триместре на фоне приема препарата аспирин продемонстрировали снижение вариабельности САД. Процент развития ПЭ был сопоставим с таковым в популяции, несмотря на то, что группу составляли женщины высокого риска по ее развитию (в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» от 12.05.2016 года). К тому же на фоне профилактики аспирином ПЭ манифестировала на доношенном сроке, позволив родоразрешить женщин в срок. Исходя из вышеизложенного, мы сделали вывод, что прием аспирина в дозировке 75 мг/сут с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока. Наше исследование в очередной раз подтвердило результативность профилактического применения данного препарата в группе высокого риска [138, 162, 189]. На фоне его приема наблюдалось снижение долгосрочной вариабельности САД во втором триместре. Частота развития ПЭ у беременных группы риска с высокой вариабельностью САД и высокой резистентностью маточного кровотока была снижена в 8,8 раз. Механизм влияния аспирина на вариабельность АД неизвестен, однако можно предположить, что препарат оказывает ангиопротективное действие вследствие воздействия на продукцию цитокинов и снижение апоптоза.

Подводя итоги, отметим, что контроль АД уже не первое десятилетие является неизменной составляющей обследования беременных. Несмотря на это, в рутинной акушерской практике мало внимания уделяется интерпретации его параметров если они лежат в пределах нормальных значений. Удовлетворившись невысоким АД на визите, мы забываем о его динамике. В то же время в терапевтической и неврологической практике уже более 30 лет проводится изучение вариабельности АД. Высокая долгосрочная вариабельность АД признана предиктором инфаркта, инсульта, а также когнитивных расстройств [166, 186]. По результатам исследования, опубликованного в 2011 году, она также ассоциирована с риском смерти на протяжении 14 лет, в том числе среди людей с нормальным АД [150]. В 2011 году вариабельность АД получила признание в рекомендациях Национального института клинического мастерства (NICE) по антигипертензивной терапии у небеременных, согласно которым, с целью профилактики коронарных и цереброваскулярных событий при лечении АГ целесообразно применять препараты, уменьшающие вариабельность АД [128].

Вопрос о вариабельности АД при беременности остается малоизученным, что и послужило предметом нашего исследования. Было выяснено, что при физиологическом течении беременности на фоне нормотензии краткосрочная вариабельность АД остается низкой (< 5 мм рт ст) и не претерпевает существенных изменений в ходе гестации. У беременных с ХАГ краткосрочная и долгосрочная вариабельность АД, начиная с первого триместра, достоверно превышает показатели здоровых женщин, что, по – видимому, требует соответствующей антигипертензивной терапии, которая была бы направлена не только на снижение АД, но и на уменьшение его вариабельности в соответствии с рекомендациями NICE (2011) [128]. Краткосрочная вариабельность АД также возрастает на фоне ПЭ, но не предшествует ее манифестации. Таким образом, тратя немало времени на повторные замеры АД на приеме, как того требуют правила его измерения, мы

не получаем прогностически ценной информации. Перспективным представляется нам дальнейшее изучение долгосрочной вариабельности АД. В нашем исследовании было выявлено ее увеличение (> 5 мм рт ст) у нормотензивных женщин, чья беременность в последующем осложнилась ПЭ. Увеличение долгосрочной вариабельности САД во втором триместре также было характерно для беременных с ЗРП. Согласно нашим расчетам, риск развития ПЭ у женщин с сочетанием высокой резистентности маточного кровотока (IR>0,75) и высокой долгосрочной вариабельности САД (> 5 мм рт ст) в 6 раз выше, чем у тех, кто не имеет данной комбинации маркеров. Таким образом, оценка долгосрочной вариабельности АД совместно с допплерографией маточных артерий в ходе первого ультразвукового скрининга представляется эффективным инструментом в выявлении доклинических изменений в организме, предшествующих развитию ПЭ и ЗРП.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с нормотензией, относящихся к группе риска по развитию ПЭ, при физиологическом течении беременности краткосрочная и долгосрочная вариабельность АД находятся в пределах низких значений (⩽4 и ⩽5 мм рт ст соответственно). Долгосрочная вариабельность АД достоверно не меняется по мере прогрессирования беременности. Через 6 недель после родов отмечается рост краткосрочной вариабельности АД в сравнении с дородовыми показателями. Женщины с ХАГ демонстрируют высокую краткосрочную (> 4 мм рт ст) и долгосрочную (> 5 мм рт ст) вариабельность АД. В первом триместре долгосрочная вариабельность САД превышает показатели нормотензивных женщин на 98,4%, во втором – на 165,4%, в третьем - на 151,1%. Долгосрочная вариабельность ДАД в первом триместре оказалась выше аналогичных показателей контроля на 109,6%, во втором – на 81,0%, в третьем – на 92,5%. Краткосрочная вариабельность не коррелирует с абсолютными значениями АД. После родов краткосрочная вариабельность АД достоверно не меняется.

2. У беременных с исходной нормотензией, относящихся к группе риска по развитию ПЭ, высокая долгосрочная вариабельность АД предшествует манифестации ПЭ и ЗРП, тогда как при неосложненном течении беременности она остается низкой на протяжении всего периода гестации. При последующем развитии преэклампсии долгосрочная вариабельность САД уже к 12 неделям гестации превышает показатели контроля на 60,8%. Во втором триместре долгосрочная вариабельность САД при нормальных значениях АД превышает показатели контроля на 70,5%. Краткосрочная вариабельность АД возрастает лишь на фоне манифестации ПЭ и не коррелирует с абсолютными значениями АД. При ЗРП у беременных с исходной нормотензией увеличение долгосрочной вариабельности АД начинается со второго триместра. К концу второго триместра вариабельность систолического АД на

82,8% превышает таковую при неосложненном течении беременности, вариабельность ДАД - на 61,9%.

3. Высокая долгосрочная вариабельность САД в первом (>5 мм рт ст) и втором триместрах (>5,5 мм рт ст) с 65% чувствительностью и 83% специфичностью может служить фактором прогнозирования преэклампсии у беременных группы риска по ее развитию. В комбинации с показателем резистентности маточного кровотока на сроке 11 – 13 нед. 6 дней (IR>0,75) чувствительность метода возрастает на 14%, специфичность – на 5%, составляя 79% и 87% соответственно. Таким образом, у женщин с исходной нормотензией при сочетании 2 маркеров: высокой долгосрочной вариабельности САД (>5 мм рт ст в первом триместре и >5,5 мм рт ст во втором) и высокой резистентности маточного кровотока (IR>0,75) на сроке 11 – 13 недель 6 дней риск развития ПЭ возрастает в 6 раз (ОР=6, 95% ДИ – 2 – 17,9).

4. У беременных с прогнозируемым высоким риском развития ПЭ по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока ежедневный прием 75 мг аспирина на сроке 14-36 недель на 34,5% снижает долгосрочную вариабельность САД во втором триместре и является эффективной мерой профилактики, позволяющей снизить частоту преэклампсии в 8,8 раз и улучшить исходы беременности для матери и плода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку долгосрочной вариабельности АД у беременных.

2. Беременным группы риска по развитию ПЭ предлагается проводить допплерометрическое исследование маточных артерий на сроке 11 – 13 недель 6 дней с оценкой индекса резистентности

3. Беременных с нормотензией и высокой вариабельностью АД в первом (>5 мм рт ст) и втором триместрах (>5,5 мм рт ст), а также высоким индексом резистентности МА (>0,75) при первом ультразвуковом скрининге следует относить к группе высокого риска по развитию ПЭ.

4. Беременным высокого риска по развитию ПЭ по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока рекомендуется назначать аспирин в дозировке 75 мг/сутки, начиная со второго триместра.

5. При ведении беременности предлагается использовать созданную компьютерную программу «ЭКАПП» (электронную карту ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность артериального давления

ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВСАД – вариабельность систолического артериального давления

ГАУЗ – государственное автономное учреждение здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИР МА – индекс резистентности маточных артерий

МЗ РТ – министерство здравоохранения республики Татарстан

МЗ РФ – министерство здравоохранения Российской Федерации

МТФР – метилтетрафолатредуктаза

ОР – относительный риск

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СДР – синдром дыхательных растройств

УЗ – ультразвуковой

ФГАОУ ВО – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

ХАГ – хроническая артериальная гипертензии

ХГЧ – хорионический гонадотропин

Me - медиана

eNOS - эндотелиальная синтаза

NSE – нейроспецифическая енолаза

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

PAPP – A – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А

PIGF – плацентарный фактор роста

sFLT-1 - растворимая FMS – тирозинкиназа

sENG – растворимый эндоглин

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

1stQu – первый квартиль.

3rdQu – третий квартиль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Гипертензивные расстройства по время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Л.В. Адамян, Н.В. Артымюк, Н.В. Башмакова [и др.] // Клинические рекомендации. Протокол лечения. 2016. - 72 с.

2. Акуленко Л.В. Роль полиморфизма регуляторных регионов гена vegf-a в предрасположенности к развитию преэклампсии / Л.В. Акуленко, В.М. Кузнецов, С.Г. Цахилова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17, №1. – С.22-26.

3. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К.Айламазяна и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.

4. Акушерство: национальное руководство/ под ред. Савельевой Г.М. и др. – М., 2016. - 1104 с.

5. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учеб. пособие / под ред. В.А.Доскина. – 2-е изд. – М.: «МИА», 2015. – 376 с.

6. Ахтамьянов Р.Р. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией / Р.Р. Ахматьянов, С. А. Леваков, Н.А. Габитова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - №15(2). - С. 43-48.

7. Бакалов С.А. Диагностика и лечение сердечно – сосудистых заболеваний при беременности/ С.А. Бакалов, Ю.А. Бунин, Ю.В. Бухонкина [и др.] // Российские рекомендации. 2013. - 40 с.

8. Башмакова Н.В. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела /Н.В. Башмакова, В.В. Ковалев, А.М. Литвинова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 4-7.

9. Башмакова, Н.В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста / Н.В. Башмакова, С.В.

Гончарова, И.В. Данькова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. - С. 36-41.

10. Бичан Н.А., Роль факторов риска артериальной гипертонии у беременных / Н.А. Бичан, А.С. Рублевская, А.Е. Власенко, Н.А. Трофименко, О.И. Криулькина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – N 8(1). – С. 15-22.

11. Боровкова Л.В. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Л.В. Боровкова, С.О. Колобова, Д.К. Черневский [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. – №6(57). – С.60-64.

12. Волков В.Г. Ретроспективный анализ материнской смертности от преэклампсии и эклампсии / В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович, Е.В. Сурвилло, О.В. Черепенко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, №. 3. - С. 4–8.

13. Волкова Е.В. Роль про- и антиангиогенных факторов в диагностике различных антигипертензивных состояний при беременности / Е.В. Волкова, О.В. Макаров, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2012. - №3. – С.15 - 20.

14. Волкова Е.В. Сосудистые факторы роста в прогнозе осложнений у беременных с хронической артериальной гипертонией / Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Л.С. Джохадзе, О.В. Макаров // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2012. – № 5. – С. 45-48.

15. Газиева И.А. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в первом триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С.14-23.

16. Галина Т.В. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики / Т.В. Галина, Е.А. Девятова, Ч.Г. Гагаева //

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. - №3. – С. 66-77.

17. Гнатко Е.П. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза при преэклампсии / Е.П. Гнатко, Е.И. Турос, Н.В. Брезицкая [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2015. - №1 (25). – С. 14-18.

18. Гугова Ф.К. Неинвазивная оценка чувствительности спонтанного барорефлекса при беременности / Ф.К. Гугова, О.В. Мамонтов, О.А. Богомолова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2008. – том 14, № 1. - С.49-52.

19. Гурьева В.М. Тяжелая преэклампсия и мутация в гене HNF4A (MODY 1): клиническое описание / В.М. Гурьева, М.Е. Яблокова, Ф.Ф. Бурумкулова [и др.] // Альманах клинической медицины. 2018. – Т.46, №3. – С. 282-288.

20. Гюльмезоглу А.М. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии/ А.М. Гюльмезоглу, Ж.П. Созой, М. Матай [и др.]. – 2014. – С.39.

21. Дегтярева Е.А. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода / Е.А. Дегтярева, О.А. Захарова, М.А. Куфа [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. - №;63(6). – С. 37-45.

22. Долгова Н.С. Задержка роста плода: особенности психофизического развития в период младенчества / Н.С. Долгова, С.Д.Яворская // Казанский медицинский журнал. – 2018. - №3. – С. 397-401.

23. Долгова Н.С. Задержка роста плода: молекулярные аспекты формирования, прогноз на будущее (обзор литературы) / Н.С. Долгова, С.Д. Яворская, М.Б. Игитова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. - №38(6). – С. 94-102.

24. Дударева Ю.А. Антенатальные аспекты формирования репродуктивного здоровья / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. - №17(6). – С. 19-24.

25. Зайналова С.А. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15-23.

26. Замалеева Р.С. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, Л.И. Мальцева [и др.] // Практическая медицина. – 2016. - №1(16). - С. 41 – 44.

27. Керкешко Г.О. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии / Г.О. Керкешко, А.В. Кореневский, Д.И. Соколов [и др.] //Медицинская иммунология. – 2018. – Т.20, №4. – С. 485-514.

28. Кириченко А.К., Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия — ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. – Красноярск, 2009. – С. 211.

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. Клименченко Н.И. Артериальная гипертензия и беременность / Н.И. Клименченко // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №2. – С. 55-65.

31. Колобов А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофукциональное состояние при патологии беременности/ А.В. Колобов // Вестник Санкт – Петербургского Университета. – 2015. - №2. - Стр. 5 – 18.

32. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 1. – С. 18-23.

33. Кулида Л.В. Патоморфологические параметры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта плаценты при преэклампсии / Л.В. Кулида, Майсина А.И., Л.П. Перетятко // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т7., №1. – С. 185-286.

34. Курочка М. П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэкампсии: автореф. дис. … д-ра мед.наук/ М.П. Курочка. – М., 2014. – с. 24

35. Леваков С.А. Эффективная профилактика преэклампсии / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // Наука и мир. – 2016. – Т.1, №7(35). – С. 97-99.

36. Линева О.И. Оксидативный стресс и гипергомоцистеинемия: профилактика гестационных осложнений / О.И. Линева, Е.Ю. Романова, С.В. Михальченко [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно- поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» Сборник тезисов. - М., 2016. - С. 86-87.

37. Лобанова О.В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у беременных с гипертонической болезнью и преэклампсией / О.В. Лобанова, Ш.Б. Баранов, Л.А. Дубисская // Медицинский альманах. – 2011. - №6(19). – С. 74 – 75.

38. Ляшко Е.С. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных/ Е.С. Ляшко, О.Н. Ткачева, Е.М. Шифман [и др.] // Клинические рекомендации. - 2010. - 84 с.

39. Мазур, Л.И. Мониторинг показателей физического развития и заболеваемости детей первого года жизни [Электронный ресурс] / Л.И. Мазур, В.А. Жирнов, М.В. Дмитриева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24. – Загл. С экрана. – (дата обращения: 01.11.2017).

40. Макацария А.Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола/ А.Д. Макацария [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2016. - №4. Т. 10. – С. 72 – 82.

41. Макаров О.В. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64-70.

42. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария. –М.: МИА, 2011. – С. 1056.

43. Матвеев И.М. Изменения водных секторов у женщин без нарушения жирового обмена при беременности, осложненной артериальной гипертензией / И.М. Матвеев, О.В. Троханова, Г.О. Гречканев, Д.Л. Гурьев, С.П. Щелыкалина // Вятский медицинский вестник. – 2019. - № 1(61). – С. 8-12.

44. Медведев Б.И. Эритропоэтин сыворотки крови и его плацентарная экспрессия при беременности, осложнившейся преэклампсией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.А.Сашенков // Акушерство и гинекология. – 2015. - №10. – С. 47-53.

45. Медведев Б.И. Особенности маточно-плацентарного кровообращения в ранние сроки беременности, осложнившейся при дальнейшем течении преэклампсией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.А. Сашенков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т.1, № 2. – С. 52-56.

46. Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л.М. Михалёва, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. - №80(2). – С. 11-17.

47. Николаева А.Е. Преэклампсия. Возможности прогнозирования / Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., Кутуева Ф.Р., Кутушева Г.Ф., Капустин С.И., Качанова Т.Л. // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - №1. – С. 8-12.

48. Оленев А.С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский //

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. - Том 6, № 3. – С. 5-17.

49. Оленев А.С. Профилактика тяжелых акушерских осложнений в условиях мегаполиса / А.С. Оленев, Е.Н. Сонголова, В.Е. Радзинский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - №18(6). – С. 9-16.

50. Ордиянц И.М. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И.М. Ордиянц, А.В. Джабиева, А.А. Джабиева, Т.В. Смирнова // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2012. − № S6. – С. 193-197.

51. Орлов А.В. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода / А.В. Орлов, Е.И. Кудинова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. - №4. – С. 4-10.

52. Остроумова О.Д. Долгосрочная вариабельность артериального давления — новая «мишень» для антигипертензивной терапии. Существуют ли различия между β-адреноблокаторами? / О.Д. Остроумова // Кардиология. – 2012. - №10. – С. 58 – 64.

53. Остроумова О.Д. Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитовой вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «Вариация») // О.Д. Остроумова // Системные гипертензии. - 2014. - №1(11). - С. 11-16.

54. Покусаева В.Н. Гестационное увеличение массы тела как фактор развития гестоза / В.Н. Покусаева, Н.К. Никифаровский, Н.М. Отвагин и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013 – Т. 13, № 5. – С. 79-82.

55. Покусаева В.Н. Акушерские аспекты чрезмерного увеличения массы тела при беременности / В.Н. Покусаева В.Н., А.С. Вахрушина, Е.И. Мариновичева, Е.А. Степанькова, Л.А. Шалкина, Н.К. Никифоровский // Акушерство и гинекология. – 2016. - №5. – С. 67-73.

56. Рунихина Н.К. Динамика вариабельности сердечного ритма, артериального давления и состояния когнитивных функций при осложненном гипертензионным синдромом течении беременности/ Н. К. Рунихина, Ю. М. Андросова, Б. Я. Барт// Медицинский вестник Северного Кавказа № 3, 2011. - С. 47 – 51.

57. Савельева Г.М. Какой классификации гестоза (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? / Г.М. Савельева, В.И. Краснопольский, А.Н. Стрижаков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. - №62(1). – С. 5-9.

58. Сергеева О.Н. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе / О.Н. Сергеева, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина // Фундаментальные исследования. – 2014. - №12. – С. 327-330.

59. Сереброва В.Н. Эволюционно – генетический анализ роли регуляторных участков гена ndrg1 в формировании структуры наследственной предрасположенности к преэклампсии в популяции различного этнического происхождения / В.Н. Сереброва, Е.А. Трифонова, В.А. Степанов // Медицинская генетика. – 2018. – Т.17, №1. – С.32-36.

60. Серов В.Н. 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.

61. Серов В.Н. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией / В.Н. Серов, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2016. –№ 6. – С. 5-10.

62. Сидорова И.С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л.Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. - №1 – С. 107-112.

63. Сидорова И.С. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии/ И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А.

Никитина [и др.]// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №1. – С. 4—9.

64. Сидорова И.С. Патоморфологические особенности повреждений мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева // Акушерство и гинекология. – 2014. - №3. – С. 44—48.

65. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14(5). – С. 44-49.

66. Сидорова И.С. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. - N19(1). – С. 5-11.

67. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России (редакционная статья) / И.С. Сидорова // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2015. - № 2. - С. 4-9.

68. Сизова О.В. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы) / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Ю. Вольф [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. - №3. – С. 33-37.

69. Стокоз К.Ю. История изучения преэклампсии и эклампсии в акушерстве / К.Ю. Стокоз, Д.С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. - №62. – С.110-117.

70. Стрижаков А.Н. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. - N13(1). – С. 70–78.

71. Стрижаков А.Н. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 120 с.

72. Стрижаков А.Н. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А. Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Пицхелаури Е.Г. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т.15, №3. – С.24-31.

73. Сюндюкова Е.Г. Клинико – лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] / Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т.17, №1. – С. 57 – 66.

74. Тезиков Ю.В. Антенатальная диагностика и постнатальная оценка состояния здоровья детей при плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова [и др.] / Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье: материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина. - Самара, 2015. – С. 384-388.

75. Трифонова Н.С. Риски развития преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при беременности после ЭКО с использованием донорских и аутологичных ооцитов / С.Н. Трифонова, А.И. Ищенко, А.П. Никонов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. - Т.16, №5. – С.37-43.

76. Трухина С.И. Влияние плацентарной недостаточности матери на развитие детей / С.И. Трухина [и др.] // Медицинский альманах – 2014. – №5(35). – С. 59-63.

77. Ульянина Е.В. Комплексный подход в диагностике синдрома задержки развития плода / Е.В.Ульянина, Г.В. Акопян, Н.Р. Ахмадеев // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, №6. – С. 52-55.

78. Фадеева Н.И. Носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов в семьях при осложнениях беременности тяжелой преэклампсией / Н.И.

Фадеева, А.А. Белинина, О.В. Ремнева [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. - №3(43). – С 66-72.

79. Филиппов О.С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2015 году. / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева, А.И. Малышкина [и др.] // Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2016. - № 15-4/10/2-6810 от 28.10.2016. - 85 с.

80. Цахилова С.Г. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических предикторов // С.Г. Цахилова, Л.В. Акуленко, Н.Ю. Сакварелидзе, А.В. Дзансолова, А.С. Зыкова, А.А. Моргоева, Д.Р. Хаджимба // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2019. - №4. Публикация 1-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-7.pdf (дата обращения: 17.07.2019).

81. Черепанова Н.А. Новые возможности прогнозировании задержки развития плода у женщин/ Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева [и др.] // Практическая медицина. №1(93). - 2016. - С. 63 – 67.

82. Щеголев А.И. Патология плаценты при задержке роста плода / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12. – С. 297–301.

83. Щеголев А.И. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии / А.И. Щеголев, В.М. Ляпин, У.Н. Туманова [и др] // Архив патологии. – 2016. – № 1. – С. 13–18.

84. Ярыгина Т.В. Формирование репродуктивного потенциала у девочек с задержкой внутриутробного развития при рождении / Т.В. Ярыгина, И.В.Данькова, Е.Ю. Репалова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 63-69.

85. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia / Obstetrics & Gynecology. - 2019. – Vol. 133. – P. 1-25.

86. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy / Obstetrics & Gynecology. - 2019. – Vol. 133. – P. 26-50.

87. Al-Rubaie Z. The performance of risk prediction models for preeclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialized tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review / Z. Al-Rubaie, L.M. Askie, J.G. Ray [et al.] // BJOG. – 2016. - №123(9). – P.1441–52.

88. Allen R. Prospective observational study to determine the accuracy of first trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes / R. Allen, J. Aquilina // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2017. - № 16. - P.1-17.

89. Amaral L. M. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia / L.M. Amaral, K. Wallace, M. Owens [et al.] // Curr Hypertens Rep. - 2017. – Vol.198. - P.61.

90. American College of Obstetricians Gynecologists Task Force on Hypertension Pregnancy. Hypertension In Pregnancy. Washington, DC, USA: ACOG; 2013.

91. Ananth C.V. Maternal complications in relation to severe preeclampsia: impact of regionalization of care in the United States / C.V. Ananth, J.A. Lavery, A.M. Friedman, J.D. Wri // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 214(1) P. S260

92. Ananth C.V. Neonatal mortality in relation to preeclampsia: the impact of gestational age and obstetrical interventions / C.V. Ananth, J.A. Lavery, T.J. VanderWeele // AJOG. – 2016. - Volume 214. – P. S379–S380.

93. Atallah A. Aspirin for prevention of preeclampsia / A. Atallah, E. Lecarpentier, F. Goffinet [et al] //Therapy in practice. – 2017. – Vol. 77. – P.1819-1831.

94. Ayala D. Circadian Blood Pressure Variability as a Function of Parity in Normotensive Pregnant Women / D. Ayala, R. Hermida, A. Mojon [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2004. - №6 (3). - P.126-133.

95. Ayala D. Blood Pressure Variability During Gestation in Healthy and Complicated Pregnancies / Ayala D., Hermida R., Mojon A. [et al.] // Hypertension. - 1997. – Vol. 30. - P.611-618.

96. Ayala D. Differences in circadian blood pressure variability during gestation between healthy and complicated pregnancies / D. Ayala, R. Hermida, A. Mojon [et al.] // Am J Hypertens. - 2003. – Vol. 3. - P.200-208.

97. Ayala D. Predictable Blood Pressure Variability in Healthy and Complicated Pregnancies / D. Ayala, R. Hermida, A. Mojon [et al.] // Hypertension. - 2001. – Vol. 38. - P.736-741.

98. Basso O. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals/ O. Basso, K. Christensen, J. Olsen // Epidemiology. – 2001. –Vol. 12(6). – P. 624-629.

99. Behrens I. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy / S. Basit, J. Lykke, M. Ranthe [et al]. // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 1026–33.

100. Blake M. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium / M. Blake, A. Martin, Manktelow [et al.] // Clinical Science. - 2000. – Vol. 98. - P.259–268.

101. Blazquez A. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and metaanalysis. A. Blazquez, D Garcia, A.J. Rodriguez. - Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33. - 855–863.

102. Bohm M. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk / M. Bohm, H. Schumacher,S. Yusuf [et al.] // Hypertension. - 2015. - №65. - P.651–661.

103. Borson S. Impaired sympathetic nervous system response to cognitive effort in early Alzheimer's disease / S. Borson, R.F. Barnes, M.A.Raskind [et al.] // J Gerontol. - 1989. – Vol. 44. - P. 8–12.

104. Brosens I. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation/ I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204(3). - P. 193–201

105. Bazzano A.N. Assessment of the quality and content of national and international guidelines on hypertensive disorders of pregnancy using the AGREE II instrument / A.N. Bazzano, E. Green, A. Madison [et al.] // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6. – P.1-9.

106. Bounds K. MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia / K. Bounds, V. Chiasson, L. Pan // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2017. – Vol. 4. – P. 1-9.

107. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction / L. Carbillion // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2012. – Vol. 25 (7). - P. 877–883.

108. Clement D.L. Is blood pressure variability related to activity of thesympathetic system? / D.L. Clement, M.M. Mussche, G. Vanhoutte [et al.] // Clin Sci (Lond). – 1979/ - Vol. 57, Suppl 5. - P. 217-219.

109. Clement D.L. Blood Pressure Variability in a new life? [Электронный ресурс] / D.L. Clement // Journal of Cardiology. – 2011. – N°38. – URL: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-9 (дата обращения: 03.08.2017).

110. Crovetto F., Crispi F., Scazzocchio E. First- trimester screening for early and late small–for-gestational age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scazzocchio // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 43. – P. 34-40.

111. Cushen S.C. New Models of Pregnancy-Associated Hypertension / S.C. Cushen, S. Goulopoulou // American Journal of Hypertension. – 2017. - Vol. 30(11). – P. 1053–1062.

112. Dekker G. The etiology of preeclampsia: the role of the father / G. Dekker, P.Y. Robillard, C. Roberts // J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 89 (2). – P. 126—32.

113. Dhariwal N.K. Update in the management of patients with preeclampsia / N.K. Dhariwal, G.C. Lynde // Anesthesiol Clin. – 2017. – Vol. 35. – P. 95-106.

114. Diagnosis, Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. 2014. - №307. – P. 123.

115. Duan H. Maternal Serum PLGF, PAPPA, β-hCG and AFP Levels in Early Second Trimester as Predictors of Preeclampsia / H. Duan, G. Zhao, B. Xu [et al.] // Clinical Laboratory. – 2017. – Vol. 63(5). P. 921-925.

116. Duckitt K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies [Электронный ресурс] / K. Duckitt, D. Harrington // BMJ. – 2015. –Vol. 330. – URL: http://bmj.com/content/330/7491/565 (дата обращения: 1 мая 2016).

117. Egeland, G. M. Preconception Cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia / G.M. Egeland, K. Klungsoyr, N. Oyen [et al.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 67(6)/ - P. 1173–1180.

118. English F.A., Risk factors and effective management of preeclampsia / F.A. English, L.S. Kenny, F.P. McCarth // Integr Blood Press Control. – 2015. - Vol. 8. – P. 7–12.

119. Escudero C. Role of Extracellular Vesicles and microRNAs on dysfunctional angiogenesis during preeclamptic pregnancies / C. Escudero, K. Herlitz, F. Troncoso [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-17.

120. Falco M.L. Placental histopathology associated with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / M.L. Falco, J. Sivanathan, A. Laoreti [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 50(3). – P. 295–301.

121. Femminella G.D. Autonomic dysfunction in Alzheimer’s disease: tools for assessment and review of the literature / G.D. Femminella, G. Rengo, N. Ferrara. [et al.] // J Alzheimers Dis. - 2014. – Vol. 42. - P.369–377.

122. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring, prevention and management / L. Magee, P. Dadelszen, W. Stones [et al.] // The Global Library of Women's Medicine. – 2016. - 456 p.

123. Germain S.G. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampcia: the role of circulating cyncytiotrophoblast microparticles/ S.G. Germain, G.P. Sacks, S.R. Sooranna [et al.] // J Immunol. – 2007. – Vol. 178(9). - P. 5949 – 5956.

124. Giuseppe M. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population. Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / M. Giuseppe, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // Hypertension. - 2007. - №49. - P.1265-1270.

125. Hansson S.R. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin // S.R. Hansson, A. Nääv, L. Erlandsson // Frontiers in Physiologyю – 2015. – Vol. 5. – P. 1-7.

126. Harshfield G.A. Situational variations of blood pressure in ambulatory hypertensive patients / G.A. Harshfield, T.O. Pickering, H.D. Kleinert [et al.] // Pschom Med. - 1982. - Vol. 444. - P. 237.

127. HCUP Statistical Briefs Chronological. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland USA. HCUP Web site. www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/statbriefs.jsp (Accessed October 19, 2016).

128. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE Guidelines. - 2011. - [Электронный ресурс]. URL: http://www.nice.org.uk/CG127 (дата обращения: 03.08.2017).

129. Iacovella C. Relationship of first-trimester uterine artery Doppler to late stillbirth/ C. Iacovella, M. Franchi, M. Egbor [et. al.] // Prenatal Diagnosis. - 2012. – Vol. 32. - P. 1–5.

130. Imay Y. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan / Y. Imay, A. Aihara, T. Ohkubo [et al.] // Am J Hypertens. - 1997. – Vol. 10. - P.1281-1289.

131. Jauniaux, E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy/ E. Jauniaux, G.J. Burton // J. Gynecol. Obstet. Biol Reprod. – 2016. – Vol. 45(8). – P. 775-785.

132. Jim B. Preeclampsia: pathogenesis, prevention and long-term complications / B. Jim, S.A. Karumanchi // Semin Nephrol. - 2017. – Vol. 37. - P. 386–397.

133. Kaaja R. J. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women/ R.J. Kaaja, M.K. Pöyhönen-Alho // Journal of Hypertension. - 2006. - Vol. 24, N 1. - P. 131–141.

134. Kintiraki E. Pregnancy-Induced hypertension / E. Kintiraki, S. Papakatsika, G. Kotronis [et al.] // Hormones. – 2015. - №14 (2). – P. 211-223.

135. Kumari P. A. Comparative Study of Blood Pressure in Normal and Pregnancy Induced Hypertensive Cases for Early Diagnosis of Hypertensive Disorders in A Tertiary Care Hospital / P. Kumari, S. Sharma, S. Kumar [et al.] // International Journal of Scientific Study. - 2014. – Vol. 2. - P.33-37.

136. Langdon C.G. Doxazosin in hypertension: Results of a general practice study in 4809 patients/C.G. Langdon, R.S. Packard // Br J Clin Pract. – 1994. – Vol. 48 (6). P. 293-298.

137. Lascowska M. aVEGF – A and its soluble receptor type-1 (sVEGFR-1, sFit-1) concentrations in pregnancies with intrauterine growth restriction in the presence or absence of preeclampsia / M. Lascowska, K. Lascowska, Okleszcuk // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. – 2015. – Vol. 6, Suppl.2. – P. 319-325.

138. Leaf R.K. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications / R.K. Leaf, J.M. Connors // Clin Appl Thromb Hemost. - 2015. - P. 1–8.

139. Machado J.S. Role of plasma PlGF, PDGF-AA, ANG-1, ANG-2, and the ANG-1/ANG-2 ratio as predictors of preeclampsia in a cohort of pregnant women / J.S. Machado, M.S. Machado, T.V. Bertagnolli [et al.] // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2019.

- URL: https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.011 (дата обращения 01.05.2019).

140. Mancia G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability / G. Mancia, G. Grassi // J Cardiovasc Pharmacol. - 2000. – Vol. 35 (Suppl 4). – P.15-19.

141. Mancia G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension / G. Mancia, M. Di Rienzo, G. Parati [et al.] // J Hum Hypertens. - 1997. – Vol.11, Suppl. 1. - P.3-8.

142. Mandy J.B. A historical overview of preeclampsia / J.B. Mandy // J Obstet Gynecolog Neonatal Nurs. – 2010. – Vol. 39(5). – P. 510-518.

143. Marusic J. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / J. Marusic, I.K. Prusac, S.Z. Tomas, J.R. Karara, D. Roje // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2013 – Vol. 26 (7). - P. 680—685.

144. Mastrolia S.A. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes [Электронный ресурс]/ S.A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro // Gynecology and Obstetrics Hematology. - 2014. – URL: http:10.7717/peerj.653 (дата обращения: 11 октября 2016).

145. Maynard S.E. Excess placental soluble fms – like tyrosine kinase 1 (sFLT1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia/ S.E. Maynard, J.I. Min, S.A. Karumanchi // J Clin Invest. - 2003. – Vol. 111. - P. 649 – 658.

146. Meher S. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis / S. Meher, Z. Alfirevic // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – P. 479.

147. Melchiorre K. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and pretermpre-eclampsia / K. Melchiorre, B. Wormald [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2008. - Vol. 32. - P.133–137.

148. Migneco A. Increased blood pressure variability in menopause / A. Migneco, V. Ojetti V, M. Covino [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2008. – Vol.12. - P.89-95.

149. Miller S.L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S.L. Miller, P.S. Huppi, C. Mallard // J. Physiol. (Lond). – 2016. – Vol. 594. – P. 807–823.

150. Munter P. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the General population / P. Muntner, D. Schimbo, M. Tonelli. [et al.] // Hypertension. - 2011. - №57. - P.160-166.

151. Nagai M. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease / M. Nagai, S. Hoshide, J. Ishikawa [et al.] // J Hypertens. - 2012. - P.1556–1563.

152. Oishi E. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population. The Hisayama Study / E. Oishi, T. Ohara, T. Ninomiya [et al.] // Circulation. - 2017. – Vol. 136. - P.516-525.

153. Ohkuchi A. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy / A. Ohkuchi, C. Hirashima, K. Takahashi // Hypertension Research. – 2016. – P. 1-10.

154. Omotayo M. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries / M. Omotayo, K. Dickin, K. O'Brien // Advances in Nutrition. 2016. – Vol. 7(2). – P. 275–278.

155. Paauw N.D. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention / N.D. Paauw, K. Luijke, A. Franx [et al.] // Clin Sci (Lond). – 2016 – Vol.130(4). - P. 239–246.

156. Pedroso M. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction / M. Pedroso, K. Palmer, R.J. Hodges [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2018. - Vol. 40, No. 5. – P. 287-293.

157. Phipps E. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions and guidelines / E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 1102–13.

158. Pickering Th. Behavioral determinants of 24 hour blood pressure patterns in borderline hypertension / Th. Pickering, G. Harshfield, S. Blank [et al.] J Cardiovasc Pharmacol. – 1986. – Vol. 8, N 5. – P. 589-92.

159. Rabkin S.W. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. / S.W. Rabkin // J Alzheimers Dis. - 2012. - № 32. - P. 541–549.

160. Rebelo F. Blood pressure variation throughout pregnancy according to early gestational BMI: a brazilian cohort / F. Rebelo, D.R. Farias, G. Kac [et al.] // Arq Bras Cardiol. - 2015. – Vol. 104(4). - P. 284-91.

161. Reem M. A. Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy/ M.A. Reem, A. Sana, G. Anu // Journal of Pregnancy. – 2012. - Vol. 2012. - 19 p.

162. Roberge S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis [Электронный ресурс] / S. Roberge, K.H. Nicolaides, S. Demers [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.12421/full (дата обращения: 15 ноября 2014).

163. Rolnik D.L. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk of preterm preeclampsia / D.L. Rolnik, G. Papaioannou, G.K. Tennebaum [et al.] // New England Journal Medicine. – 2017. - Vol. 377, No. 7. – P. 613-622.

164. Rolnik D.L. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C.Y. Poon // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Vol. 50(4). – P. 492–495.

165. Rothwell P. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke / P. Rothwell, S. Howard, E. Dolan [et al.] // Lancet Neurol. - 2010. – Vol. 5. - P.469-480.

166. Rothwell P.M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic pressure, and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan [et al.] // Lancet. - 2010. – Vol. 375 (9718). - P.895-905.

167. Sabayan B. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study [Электронный ресурс] / B. Sabayan, L.W. Wijsman [et al.] // BMJ. - 2013. - №347. - URL: https://doi.org/10.1136/bmj.f4600 (дата обращения: 03.08.2017).

168. Saito S. Pathophysiology of preeclampsia from the view point of immunology / S. Saito, A. Shiozaki, A. Nakashima et al. // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2015. – Vol. 5. – P. 222.

169. Santillan D.A. Static urine osmolality with elevated first trimester urine copeptin in human preeclampsia / D.A. Santillan, S.M. Scroggin, A.T. Ray // Proc Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 8(3). – P. 1-2.

170. Salomon C. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal microRNAs across gestation // C. Salomon, D. Guanzon, K. Scholz-Romero [et al] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102(9). – P. 3182–3194.

171. Sander D. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-Year Follow-Up Study / D. Sander, C. Kukla, J. Klingelhofer [et al.] // Circulation. - 2000. – Vol. 102. - P.1536-1541.

172. Say L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis/ L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al] // Lancet Glob Health. - 2014. – Vol. 2. - P. 323 – 333.

173. Shen M. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia / M. Shen, G.N. Smith, M. Rodger // Plos one. – 2017. – Vol. 12(4). – P. 1-13.

174. Schokker S.A. Cerebrovascular, cardiovascular and renal hypertensive disease after hypertensive disorders of pregnancy / S.A. Schokker, M.F. van

Oostwaard, E.M. Melman [et al] // Pregnancy Hypertens. – 2015. – Vol. 5(4). - P. 287–293.

175. Seligman S. Baroreceptor reflex function in preeclampsia/ S. Seligman // J. Obstet. Gynaecol. - 1971. – Vol. 78. - P.413–416.

176. Sircar M. Pathogenesis of preeclampsia // M. Sircar, R. Thadhani, S.A. Karumanchi // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2015. – Vol. 24. P. 131–138.

177. Smit A. Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans / A. Smit, H. Timmers, W. Wieling [et al.] // Circulation. - 2002. – Vol.105. - P.1329-1335.

178. Smith C.J. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative / C.J. Smith, K.K. Ryckman, V.M. Barnabei [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2016. - Vol. 26(3). - P. 239-245.

179. Sovio U. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study / U. Sovio, I.R. White, A. Dacey [et al] // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 2089–2097.

180. Sperling JD. Screening for Preeclampsia and the USPSTF recommendations / J.D. Sperling, D.R. Gossett // JAMA. - 2017. - №317. - P.1629-1630.

181. Stepan H. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. H. Stepan, I. Herraiz, D. Schlembach, S. Verlohren, [et.al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – 2015. – Vol. 45(3). – P. 241-246.

182. Stevens S. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 354. - URL: https://doi.org/10.1136/bmj.i4098

183. Stokholm J. Preeclampsia Associates with Asthma, Allergy, and Eczema in Childhood / J. Stokholm, A. Sevelsted, U.D. Anderson, H. Bisgaard // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195, N5. – P. 614-620.

184. Sun X. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / X. Sun, H. Li, X. He // Hypertension in Pregnancy. – 2019. - P 1-11. – URL: https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1593445

185. Tang L. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / L. Tang, G. He, X. Liu, W. Xu [et al.] // Reproduction. – 2017. – V. 153. – P. R227–R240.

186. Tully P.J. The association between blood pressure variability (BPV) with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis protocol 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services / P.J. Tully, D.A. Turnbull, K.J. Anstey // Systematic Reviews. – 2018. - Vol.7(1). - URL: https://doi.org/10.1186/s13643-018-0811-9

187. Urquia M.L. Serious preeclampsia among different immigrant groups /M.L. Urquia, I. Ying [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 348-352.

188. Umesawa M. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis / M., Umesawa, G. Kobashi // Hypertension Research. – 2017. – Vol. 40/ - P. 213–220.

189. Villa P. Aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk women: a randomised placebo- controlled PREDO Trial and a metaanalysis of randomized trials / P. Villa, E. Kajantie, K. Räikkönen [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 120, N 1. – P. 64-74.

190. Voss A. Baroreflex Sensitivity, Heart Rate, and Blood Pressure Variability in Normal Pregnancy / A. Voss, H. Malberg, A. Schumann [et al.] // AJH. - 2000. - №13. - P.1218-1225.

191. Weissgerber T.L. Preeclampsia and Diabetes / T.L. Weissgerber, L.M. Mudd // Current Diabetes Reportsю – 2015. – Vol. 15. – P. 9.

192. Wenzel K. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats / K. Wenzel, A. Rajakumar, H. Haase [et al.] // Hypertension. - 2011. – Vol. 58. - P.77-84.

193. Widmer M. Accuracy of angiogenic biomarkers for predicting preeclampsia: An observational study / M. Widmer, C.B. Cuesta, K. Khan // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2015. – Vol. 5(1). – P. 50.

194. Wright, D. Aspirin delays the development of preeclampsia/ D. Wright, K.H. Nicolaides // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. - Vol. 2 - P. 1–6.

195. Wright D. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history / D. Wright, A. Syngelaki, R. Akolekar // Am J Obstet Gynecol. – 2015. - Vol. 213. - P. 1–10.

196. Yano Y. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / Y. Yano, H. Ning, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // Hypertension. - 2014. – Vol. 64. - P.983–988.

197. Ying, W. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk. / W. Ying, J. Catov, P. Ouyan // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7(17). P.1-9.

198. Yu Y. Angiotensine II type I receptor agonistic antibody induces podocyte injury via activation of the TRPC6-calcium/calcineurin pathway in preeclampsia // Y. Yu, Y. Zhang, G. Xu // Kidney Blood Press Res. – 2018. - Vol. 31. – P. 1666-1676.

199. Zenclassen A.C. Immunology of pregnancy and preeclampsia / A.C. Zenclassen // Pregnancy Hypertension. – 2018. – Vol. 13. – P. S10

200. Zhou C. C. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice [Электронный ресурс] / C.C. Zhou, Y. Zhang, R.A. Irani [et al.]// Nat. Med. – 2008. – 2008. - Vol. 14. – P. 855-862. URL: https://med.uth.edu/pathology/files/2013/08/Zhou-Nature-Medicine-2008.pdf (дата обращения: 10 мая 2016).