

*На правах рукописи*

**ПАРАМОНОВА**

**Екатерина Константиновна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**14.01.05 – Кардиология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Тверь – 2019 год**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Колбасников Сергей Васильевич**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент

**Радьков Олег Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

**Михин Вадим Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Барышникова Галина Анатольевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г., в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д.208.099.01 в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.tvngmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

**В.В. Мурга**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием, осложняющим течение беременности (Сухих Г.Т. и др., 2016, Whelton P.K. et al., 2017). Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, (2014) частота АГ среди беременных за последние 20 лет увеличилась более чем на 40% и данный тренд связан с высокой распространенностью факторов риска у женщин фертильного возраста (Gasse C. et al., 2017, Hauspurg A., 2018). Повышенное артериальное давление (АД) при гестации ассоциируется с высокой частотой острых нарушений мозгового кровообращения, отека легких, острой почечной и печеночной недостаточности (Visser V.S. et al., 2017, Prejbisz A. et al., 2019). Беременные с АГ относятся в группу высокого риска по развитию осложнений гестации, частота которых за последние четверть века увеличилась почти на 50% (Панова И.А. и др., 2014, Shah S., 2019).

Под понятием «АГ у беременных» собраны весьма разнообразные заболевания (ЕОК, 2018, Стрюк Р.И. и др., 2018), однако полная картина причин, факторов риска и патогенеза нозологических форм АГ при гестации до сих пор не установлена. Можно полагать, что изучение генетической составляющей гипертензивных расстройств может пролить свет на природу АГ у беременных, так как многочисленные сайты генов составляют более 50% наследуемости фенотипа уровня АД (Тимохина Е.В. и др., 2019, Fan D.M. et al., 2017). Существует запрос на изучение особенностей гипотензивных препаратов у беременных с АГ, так как эффективность применения этих средств во время гестации не превышает 50% (Гурьева В.М., 2013, Барышникова Г.А. и др., 2017, Михин В.П. и др., 2019). Полиморфизм генов может определять свойства препаратов для снижения АД, однако данные типирования локусов генов, ассоциированных с уровнем контроля АД, применять в различных популяциях невозможно по причине разнообразия последних (Кох Н.В., 2015, Gong H. et al., 2019).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является важнейшим участником звеньев патогенеза АГ при беременности, а большое число вариантов генов этой системы ассоциированы с преэклампсией и хронической АГ (ХАГ) в разных популяциях (Павлова О.С. и др., 2016, Kurlak L.O. et al., 2016, Li X. et al., 2016). Однако данные об особенностях РААС и экскреции натрия у пациенток с разными

формами АГ, а также о роли локусов генов в регуляции этих параметров гомеостаза в научных работах представлены недостаточно.

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ данных суточного мониторирования АД (СМАД) у беременных с преэклампсией и ХАГ широко представлена в печати (Ли О.А., 2011, Мазур В.В. и др., 2012, Піс А. et al., 2017). Однако, исследования ассоциации данных СМАД с присоединением преэклампсии, эффективностью гипотензивной терапией у пациенток с ХАГ, а также показателями РААС в зависимости от форм АГ при гестации изучены крайне фрагментарно. Полиморфизмы генов представляются в качестве маркеров прогноза различных форм АГ у беременных (Глотов А.С. и др., 2012, Sowmya S. et al., 2014), вместе с тем, до настоящего времени охвачен ограниченный круг локусов, чьи прогностические свойства оценены для преэклампсии и ХАГ. Подробно освещена вовлеченность РААС в развитии заболеваний, сопровождающихся АГ во время гестации (Seki H., 2014, Pringle K. et al., 2013). Кроме того, сравнительный анализ параметров РААС при различных формах АГ у беременных, а также сведения о генотипическом анализе факторов этой системы содержит противоречивые данные.

Таким образом, основываясь на данных, подтверждающих актуальность проблемы, а также степень ее разработанности, формулируются цель и задачи работы.

### **Цель исследования:**

Для разработки адекватных профилактических мероприятий у беременных с артериальной гипертензией изучить клинико-функциональные и генетические особенности течения заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту факторов риска, клинико-anamнестические особенности, а также течение гестации и её исходы у беременных в зависимости от формы артериальной гипертензии.
2. Провести анализ данных суточного мониторирования АД у беременных с артериальной гипертензией, а также выявить гемодинамические предикторы развития преэклампсии у пациенток с хронической артериальной гипертензией.
3. Установить у беременных связь полиморфизмов генов с предрасположенностью к преэклампсии и хронической артериальной гипертензии.

4. Выявить у беременных с хронической артериальной гипертензией клинические и генетические ассоциации, предрасполагающие к преэклампсии.
5. Проанализировать клинико-генетические и функциональные особенности беременных с хронической артериальной гипертензией в зависимости от эффективности гипотензивной терапии.
6. Дать гено-фенотипическую оценку состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и суточной экскреции натрия у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией.

### **Научная новизна исследования**

Получены новые данные о факторах риска, клинико-функциональных особенностях, включающих анализ состояния органов-мишеней, а также исходах беременности у пациенток в зависимости от формы АГ. Впервые установлено, что частота вариантов генов иммунной и РААС, регуляторов метаболизма катионов и определяют генетическую предрасположенность к АГ у беременных в зависимости от формы гипертензионного расстройства. Выявлены новые клинические, гемодинамические и генетические предикторы осложнения гестации преэклампсией у пациенток с хронической АГ. Впервые получены сведения о клинико-генетических и функциональных особенностях у беременных с хронической АГ, определяющих уровень контроля АД при проведении гипотензивной терапии. Впервые в формате сравнительного гено-фенотипического анализа в группе выбранных полиморфизмов генов выявлены особенности состояния РААС у беременных с преэклампсией и хронической АГ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Данные типирования локусов генов позволяют определить характер наследования преэклампсии и хронической АГ, а также выделить варианты генотипов в качестве маркеров индивидуального прогноза различных форм АГ у беременных. Результаты суточного мониторирования АД позволяют оценить механизмы изменения гемодинамики на протяжении беременности у женщин с хронической АГ, а также охарактеризовать патогенез преэклампсии у пациенток как с исходно нормальными показателями АД, так и его повышенным уровнем. Данные суточного мониторирования АД могут являться объективными прогностическими маркерами эффективности гипотензивной терапии, а также факторами, определяющими риск преэклампсии у

пациенток с хронической АГ. Анализ ассоциации вариантов генов с уровнем контроля АД на фоне проводимой гипотензивной терапии и риском осложнения беременности преэклампсией у исходно гипертензивных женщин, позволяет сформулировать правила наследования этих событий. Данные сведения могут стать основой персонафицированной оценки эффективности гипотензивной терапии и риска развития преэклампсии у беременных с хронической АГ. Анализ особенностей РААС и экскреции натрия у пациенток с преэклампсией и хронической АГ позволяет раскрыть механизмы, формирующие различные формы гипертензионного синдрома у беременных. Гено-фенотипический формат исследования указанных факторов позволяет провести объективную оценку процессов, способствующих развитию АГ у беременных и осложнений при этих заболеваниях, обосновать меры по их профилактике.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включены 365 беременных, разделенных на 3 группы, две основных, представлены пациентками с АГ и контрольной. В 1 группу выделено 115 беременных с преэклампсией, во 2 группу вошли 140 беременных с хронической АГ. В 3 группу (контрольную) включались 110 беременных без АГ. Объем обследования представлен клиническими методами исследования, типированием локусов генов, суточным мониторингом АД, анализом показателей РААС и экскреции натрия.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Высокая частота факторов риска, а также сопутствующих соматических заболеваний является важным моментом, определяющим форму гипертензивных расстройств у беременных, причем их наибольшая частота характерна для хронической АГ, тогда как наименее благоприятные исходы гестации для матери и новорожденного связаны с преэклампсией.
2. Предрасположенность к преэклампсии у беременных с нормальным АД определяется полиморфизмами генов иммунной системы, а к хронической АГ - локусом гена аддуцина - 1, однако риск обеих форм гипертензивных расстройств у беременных зависит от молекулярных вариантов генов РААС.
3. Предикторы преэклампсии по данным суточного профиля АД у беременных с хронической АГ имеются в доклиническом периоде, а генетическими маркерами

гестационной формы АГ являются молекулярные варианты генов РААС и иммунной системы.

4. Недостаточный контроль АД при проведении гипотензивной терапии у пациенток с хронической АГ связан с ухудшением исходов беременности и определяется наличием мутаций в генах, регулирующих гомеостаз катионов.
5. Для преэклампсии характерна низкая активность ренина плазмы крови, но у беременных с обеими формами АГ отмечается повышенная чувствительность к факторам РААС, уровень которых определяется молекулярными вариантами генов в зависимости от вида гипертензионного расстройства.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Материалы диссертации легли в основу практических рекомендаций по ведению беременных с АГ на амбулаторном и стационарном этапах наблюдения в лечебно-профилактических учреждениях кардиологического, терапевтического и акушерского профиля Тверской области. Положения работы включены и используются в образовательном процессе на кафедрах общей врачебной практики (семейной медицины) и акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором составлена база данных клинических, функциональных и биохимических характеристик наблюдений. Исследователь участвовал в получении образцов крови для выделения ДНК. Все протоколы суточного мониторинга АД подвергнуты экспертной оценке автором лично. Самостоятельно выполнен весь объем статистических тестов, подготовлен текст диссертации и материалы научных статей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Значимость данных диссертации достигалась путем выполнения исследовательского алгоритма и последовательности этапов научного поиска, а также достаточным объемом выборок и правильным выбором статистических инструментов. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на V Межвузовской научно-практической конференции «Молодежь и медицинская наука», (Тверь, 2017), XI Международной конференции «Профилактическая кардиология», (Москва, 2018), VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», (Санкт-Петербург, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов, (Москва, 2018),

VII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», (Санкт-Петербург, 2019) и Российском национальном конгрессе кардиологов, (Екатеринбург, 2019). Положения диссертации обсуждались на межкафедральном заседании кафедр терапии и кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), госпитальной терапии и профессиональных болезней, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России 18.10.2019 г.

### **Публикации**

Результаты диссертации опубликованы в 14 печатных работах, из них 6 научных статей в изданиях, включенных в действующий перечень ВАК Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертационного исследования включает 149 страниц. Структура диссертации состоит из разделов согласно действующему ГОСТу. Список цитируемой литературы содержит 71 издание на русском языке и 174 работы из зарубежной печати. Материал диссертации иллюстрирован 46 таблицами и 13 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Сформированы 3 группы беременных, из которых две основных, представлены 255 пациентками с верифицированными формами АГ и контрольная группа. Критериями АГ у беременных считались систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и / или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст., подтвержденные как минимум двумя измерениями с интервалом не менее 15 минут на той же руке. В первой основной группе (1 группа) представлено 115 беременных с преэклампсией. Диагноз преэклампсии устанавливался при АГ после 20-ой недели беременности с протеинурией  $\geq 0,3$  г/л в суточной моче и / или с проявлениями полиорганной недостаточности. Во вторую основную группу (2 группу) вошли 140 беременных с ХАГ. Диагноз этого заболевания устанавливался при АГ до наступления гестации или до 20 недель ее развития.

Критерии включения в основные группы: возраст 20-45 лет, верифицированная АГ, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: симптоматическая АГ, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет, многоплодная беременность, легочная или сердечно-легочная и почечная недостаточность, диффузные заболевания соединительной ткани, печени, нервной системы, злокачественные но-



вообразования в анамнезе. В 3 группу включались 110 женщин без АГ и не имеющих хронических экстрагенитальных заболеваний. Беременность у этих женщин закончилась родами в срок и рождением детей с нормальной массой тела.

Работы по типированию однонуклеотидных полиморфизмов генов проведены в молекулярно-генетической лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (доцент Заварин В.В.). Тотальная геномная ДНК выделялась из лейкоцитов 335 образцов крови сорбентным методом (набор реагентов Diatom DNA Prep100 (Галарт-Диагностикум, РФ). Лocusы генов типировались с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Использовались наборы праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов (Applied Biosystems, США). Система детектирующего амплификатора - Applied Biosystems 7500 Real - Time PCR System (Applied Biosystems, США). Исследованы образцы ДНК по 8 locusов 6 генов: полиморфизм G460W гена аддуцина 1 (*ADD1*); locus +896A/G гена толл-подобного рецептора 4 (*TLR4*); сайт -344T/C гена альдостеронсинтаза (*CYP11B2*); полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена бета-1 адренорецептора (*ADRB1*); locusы M235T и T174M гена ангиотензиногена (*AGT*) и сайт -1082G/A гена интерлейкин – 10 (*IL-10*).

Неинвазивное 24-часовое мониторирование АД выполнялось осциллометрическим методом с использованием суточного монитора АД ВРLab МнСДП - 2 (Петр Телегин, РФ). Прибор программировался на измерение дневного АД с интервалами 30 минут, ночного АД - 60 минут. Пациенткам с ХАГ и в контрольной группе СМАД проводили дважды в 14-20 недель и в 27-36 недели беременности, а женщинам с преэклампсией однократно в 27-36 недели гестации. По результатам исследования анализировались протоколы со стандартными показателями суточного профиля АД.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) по стандартным методикам. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле Penn-cube (Devereux R., Reichek N., 1977). Вычисляли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), а его значения  $> 95 \text{ г/м}^2$  принимались в качестве критерия гипертрофии левого желудочка. Ремоделирование миокарда оценивали по относительной толщине стенок (ОТС) левого желудочка.

Всем беременным проведены биохимические тесты в объеме базового спектра исследований, предусмотренного национальными рекомендациями (2012, 2013,

2018). Особенности РААС оценены при исследовании в плазме крови активности ренина радиоиммунным методом, концентрации альдостерона иммуноферментным методом, активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с помощью кинетического колориметрического теста, а также суточной экскреции натрия с мочой.

Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения и равенство дисперсий. Сравнение независимых выборок проводили с помощью дисперсионного анализа, тестов Стьюдента, Краскела-Уоллиса или Манна-Уитни. Сравнение выборок по качественным признакам проводили тестом  $\chi^2$  или точным критерием Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при  $p < 0,05$ . Ассоциация локусов генов с анализируемыми событиями оценивалась по отношению шансов (ОШ). Экспертиза прогностической ценности предикторов выполнялась при ROC анализе. Расчеты выполнены в среде программ IBM SPSS Statistics версия 22 и WINPEPI версия 11.65.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток в группе ХАГ составил  $29,6 \pm 5,1$  лет, у пациенток с преэклампсией -  $25,3 \pm 2,6$  года и  $25,8 \pm 3,0$  года в 3 группе. Пациенток с ХАГ, относящихся к возрастным группам 31-35 лет и 36-40 лет, было больше чем в 3 группе ( $p=0,006$  и  $p=0,020$ ), а в возрасте 26-30 лет больше, чем среди беременных с преэклампсией ( $p=0,029$ ). Наиболее частыми факторами сердечно-сосудистого риска для беременных с обеими формами АГ были избыточная масса тела и ожирение ( $p < 0,001$ ), причем их частота была выше у пациенток с ХАГ, чем в группе преэклампсии ( $p < 0,001$ ), а в структуре преобладал абдоминальный тип ( $p < 0,001$ ). Отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям и АГ, сахарному диабету, чаще отмечалась у беременных 2 группы ( $p < 0,001-0,036$ ), чем в группе с нормальным АД. Кроме того, у родственников беременных с ХАГ чаще встречались различные формы АГ, чем в группе пациенток с преэклампсией ( $p=0,028$ ). В структуре сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с ХАГ частота болезней органов пищеварения ( $p=0,042$ ), мочевыделительной ( $p=0,007$ ) и эндокринной системы ( $p=0,027$ ) была выше, чем среди женщин в группе с нормальным АД. У пациенток с преэклампсией отмечалась только более высокая частота болезней мочевыделительной системы, чем у беременных без АГ ( $p=0,046$ ).

В группе ХАГ уровень общего холестерина в 10-12 недель ( $p=0,014$ ) и 28-32 недели беременности ( $p=0,022$ ), а также холестерина липопротеидов низкой плотности в III триместре ( $p=0,013$ ) были выше, по сравнению с группой беременных без АГ. У беременных с преэклампсией отмечались более высокие показатели общего холестерина ( $p=0,007$ ) и триглицеридов ( $p=0,012$ ) в 28-32 недели гестации, чем в 3 группе. Кроме того, у пациенток с преэклампсией отмечалась большая концентрация липопротеидов низкой плотности в 28-32 недели гестации, чем в I триместре ( $p=0,013$ ).

Признаки гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии выявлялись у 29,3% пациенток с ХАГ, а также отмечались у 15,6% беременных с преэклампсией, что было чаще, чем в группе с нормальным АД (оба  $p<0,001$ ). Концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка встречалось у 36,4% беременных с ХАГ и у 27,8% женщин с гестационной АГ ( $p<0,001$ ). Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка встречалась чаще в группе ХАГ по сравнению с группой без АГ ( $p<0,001$ ), а также пациентками с преэклампсией ( $p=0,048$ ). Концентрическая гипертрофия левого желудочка чаще выявлялась в обеих группах пациенток с АГ при сравнении с 3 группой (оба  $p<0,001$ ). Нужно отметить, что у пациенток с ХАГ выявлялось значимое увеличение толщины задней стенки левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки по сравнению с группой без АГ ( $p=0,012-0,014$ ). Кроме того, в обеих группах гипертензивных пациенток показатель ИММЛЖ был значимо выше, чем у женщин с нормальным АД ( $p=0,009-0,013$ ).

Течение гестации в обеих группах с АГ связано с более высокой частотой страдания плода, чем в 3 группе ( $p<0,001$ ). Однако внутриутробной гипоксии чаще были подвержены плоды у матерей с преэклампсией, чем у женщин с ХАГ ( $p=0,043$ ). Пациентки с ХАГ и преэклампсией значимо чаще родоразрешались досрочно, чем женщины группы без АГ (оба  $p<0,001$ ). Однако частота преждевременных родов и кесарева сечения в 1 группе была выше, чем среди пациенток с ХАГ ( $p<0,001$ ). У матерей с ХАГ и преэклампсией значимо чаще рождались недоношенные дети, чем у женщин с нормальным АД (оба  $p<0,001$ ), причем частота рождения детей до срока была выше в группе гестационной АГ, чем среди пациенток с ХАГ ( $p<0,001$ ). Кроме того, у новорожденных пациенток с преэклампсией отмечена более высокая частота асфиксии, церебральной патологии и перинатальных инфекций по сравнению с тако-

вой у детей женщин с нормальным уровнем АД, а также пациенток с ХАГ (все  $p < 0,001$ ).

По данным СМАД, проведенном у пациенток с ХАГ и беременных без АГ в сроке 14-20 недель гестации, установлено, что средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в дневные и ночные промежутки у пациенток с ХАГ были значимо выше, чем аналогичные параметры у беременных 3 группы ( $p = 0,001-0,014$ ). Вместе с тем, беременные 2 группы характеризовались более высокими суточными индексами времени (ИВ) и скоростью утреннего подъема (УП) САД и ДАД, но более низким циркадным показателем САД ( $p = 0,012-0,024$ ). Кроме того, у беременных с ХАГ отмечалась более высокая вариабельность САД днем, чем среди женщин в группе без АГ ( $p = 0,034$ ). Типы суточных кривых «non-dipper» и «night-reaker» чаще отмечались во 2 группе ( $p = 0,029-0,011$ ), чем у беременных без АГ.

Таблица 1 - Результаты суточного мониторирования АД у обследованных в сроке 27 - 36 недель беременности, Ме [Q1; Q3]

Показатель	1 группа (n=82)	2 группа (n=140)	3 группа (n=50)
Средняя ЧСС (24), уд/мин	83,7 [74,3; 90,8]	83,6 [72,5; 90,5]	81,3 [69,8; 88,2]
Среднее САД (д), мм рт.ст.	138,1 [127,0; 143,2]*	132,3 [128,7; 138,9]*	119,5 [115,7; 123,3]
Среднее ДАД (д), мм рт.ст.	84,6 [79,5; 92,6]*	82,1 [77,2; 87,9]*	70,4 [65,1; 73,5]
Среднее САД (н), мм рт.ст.	124,2 [116,4; 131,6]*	122,3 [112,4; 129,3]*	111,6 [103,4; 116,1]
Среднее ДАД (н), мм рт.ст.	69,7 [64,6; 78,3]*	67,4 [63,8; 75,9]*	62,1 [54,3; 66,4]
Степень ночного сниж. САД, %	12,1 [10,2; 15,3]	11,7 [10,1; 13,1]*	16,4 [12,8; 21,1]
Степень ночного сниж. ДАД, %	10,3 [9,0; 14,1]*	9,9 [8,8; 12,7]*	15,2 [11,9; 19,8]
Индекс времени САД (24), %	32,4 [25,5; 52,1]*. **	24,4 [17,4; 40,3]*	5,1 [1,7; 6,4]
Индекс времени ДАД (24), %	12,9 [10,4; 25,2]*	11,6 [8,9; 17,9]*	1,7 [0; 5,9]
Вариабельн. САД (д), мм рт.ст.	13,3 [10,1; 15,9]*	14,3 [10,8; 17,9]*	11,9 [8,1; 13,8]
Вариабельн. ДАД (д), мм рт.ст.	11,4 [9,8; 13,8]	11,9 [10,2; 14,2]	10,1 [7,2; 11,3]
Вариабельн. САД (н), мм рт.ст.	10,8 [7,4; 11,5]	11,7 [10,0; 14,8]*	8,8 [6,3; 10,5]
Вариабельн. ДАД (н), мм рт.ст.	9,2 [7,1; 12,0]	9,9 [7,4; 12,5]	8,4 [5,9; 10,3]
Пульсовое АД (24), мм рт.ст.	56,7 [48,5; 64,8]*	49,8 [45,5; 52,9]	44,4 [40,1; 47,5]
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	12,3 [9,8; 17,4]*	13,7 [10,2; 18,2]*	8,0 [5,9; 9,0]
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	10,4 [7,9; 11,8]	10,9 [8,7; 13,4]*	6,7 [4,8; 7,7]

Примечание: \* - различия с 3 группой значимы; \*\* - различия между 1 и 2 группами значимы; вариабельн. – вариабельность, сниж. - снижения.

Как видно из данных СМАД, проведенного в 27-36 недель беременности, средние дневные и ночные значения САД и ДАД были выше у пациенток с преэклампсией и ХАГ ( $p=0,001-0,009$ ), чем в группе женщин без АГ (таблица 1). Циркадный показатель САД и ДАД у беременных с ХАГ снижен, по сравнению с 3 группой ( $p=0,008-0,013$ ), а в группе пациенток с преэклампсией перепад день-ночь только САД был ниже, чем у женщин без АГ ( $p=0,015$ ). У пациенток с ХАГ имелось повышение вариабельности САД всех временных отрезков ( $p=0,003-0,009$ ), тогда как в 1 группе только вариабельность САД днем была выше, чем у беременных без АГ ( $p=0,016$ ). Для обеих форм АГ у беременных были характерны более высокие суточные ИВ САД и ДАД, чем в 3 группе (оба  $p<0,001$ ), однако суточный ИВ САД у пациенток преэклампсией был выше, чем аналогичный показатель в группе ХАГ ( $p=0,014$ ). Характерной чертой параметров СМАД у беременных с преэклампсией было более высокое пульсовое АД за сутки, чем в группе без АГ ( $p=0,016$ ).

Скорость УП САД и ДАД была выше у пациенток с ХАГ, по сравнению с группой беременных без АГ ( $p=0,003-0,014$ ), тогда как между 1 и 3 группами значимые различия установлены только по скорости УП САД ( $p=0,016$ ). Количество беременных с недостаточным ночным его снижением было больше в группе пациенток с преэклампсией ( $p=0,035$ ) и ХАГ ( $p=0,044$ ), чем среди женщин без АГ. Нужно отметить, что повышение ночного АД с появлением отрицательных значений показателя перепада АД день-ночь в 27-36 недель гестации регистрировались чаще только у беременных с ХАГ ( $p=0,004$ ).

Как видно из данных таблицы 2, у пациенток с преэклампсией значимо повышена встречаемость генотипа ТМ ( $p=0,048$ ) в локусе Т174М гена *AGT* ( $p=0,02$ ), а также частота генотипа ТТ ( $p=0,02$ ) сайта М235Т гена *AGT*. Выявленная закономерность даёт возможность рассматривать эти варианты гена *AGT* в качестве маркёров, ассоциированных с риском преэклампсии. Полиморфизмы +896А/Г гена *TLR4* и -1082G/А гена *IL-10* ассоциированы с риском преэклампсии. В этой связи отмечено накопление в выборке пациенток с преэклампсией носителей генотипов АГ+GG ( $p=0,01$ ) локуса +896А/Г гена *TLR4*. Кроме того, в группе пациенток с преэклампсией преобладали гетерозиготы GA ( $p=0,008$ ) полиморфизма -1082G/А гена *IL-10*.

Таблица 2 – Значимые ассоциации локусов генов у беременных с преэклампсией

Локусы	Генотипы	1 группа (n=115)	3 группа (n=102)	ОШ (95% ДИ)
T174M ген <i>AGT</i>	<b>ТТ</b>	<b>0,739</b>	<b>0,873</b>	<b>0,41 (0,20-0,85)</b>
	<b>ТМ</b>	<b>0,261</b>	<b>0,127</b>	<b>2,42 (1,18-4,94)</b>
	ММ	0,000	0,000	0,89 (0,02-45,13)
	Т	0,870	0,936	0,45 (0,23-0,90)
	М	0,130	0,064	2,20 (1,12-4,35)
M235T ген <i>AGT</i>	ММ	0,261	0,373	0,59 (0,33–1,06)
	МТ	0,539	0,549	0,96 (0,56–1,64)
	<b>ТТ</b>	<b>0,200</b>	<b>0,078</b>	<b>2,94 (1,25–6,90)</b>
	М	0,530	0,647	0,62 (0,42–0,91)
	Т	0,470	0,353	1,62 (1,10–2,39)
+896A/G ген <i>TLR4</i>	<b>АА</b>	<b>0,609</b>	<b>0,765</b>	<b>0,48 (0,26-0,86)</b>
	АG	0,322	0,216	1,72 (0,93-3,18)
	GГ	0,070	0,020	3,74 (0,78-18,03)
	<b>АG+GГ</b>	<b>0,392</b>	<b>0,236</b>	<b>2,09 (1,16-3,77)</b>
	А	0,770	0,873	0,49 (0,29-0,82)
	Г	0,230	0,127	2,05 (1,23-3,43)
-1082G/A ген <i>IL-10</i>	<b>ГГ</b>	<b>0,322</b>	<b>0,529</b>	<b>0,42 (0,24-0,73)</b>
	<b>GА</b>	<b>0,504</b>	<b>0,363</b>	<b>1,79 (1,04-3,08)</b>
	АА	0,174	0,108	1,74 (0,79-3,84)
	Г	0,574	0,711	0,55 (0,37-0,82)
	А	0,426	0,289	1,82 (1,22-2,72)

При анализе частоты генотипов относительно ассоциации с риском ХАГ среди пациенток с ХАГ отмечалась более высокая частота генотипа ТТ ( $p=0,04$ ) локуса M235T гена *AGT*, а также частота гетерозигот ( $p=0,025$ ) сайта G460W гена *ADD1*, чем среди беременных в группе без АГ (таблица 3). Полученные данные указывают на значимую ассоциацию локусов генов *AGT* и *ADD1* с риском ХАГ у женщин.

Таблица 3 – Значимые ассоциации локусов генов у беременных с ХАГ

Локусы	Генотипы	2 группа (n=118)	3 группа (n=102)	ОШ (95% ДИ)
M235T ген <i>AGT</i>	ММ	0,271	0,373	0,63 (0,35–1,11)
	МТ	0,542	0,549	0,97 (0,57–1,66)
	<b>ТТ</b>	<b>0,186</b>	<b>0,078</b>	<b>2,69 (1,14–6,35)</b>
	М	0,542	0,647	0,65 (0,44–0,95)
	Т	0,458	0,353	1,55 (1,05–2,27)
G460W ген <i>ADD1</i>	GГ	0,754	0,873	0,45 (0,22-0,92)
	<b>GW</b>	<b>0,246</b>	<b>0,127</b>	<b>2,23 (1,08-4,57)</b>
	WW	0,000	0,000	0,86 (0,02-43,99)
	Г	0,877	0,936	0,49 (0,25-0,96)
	W	0,123	0,064	2,06 (1,04-4,08)

Общая выборка пациенток с ХАГ ретроспективно была разделена на две подгруппы: 2а, которая включает беременных без преэклампсии в течение наблюдаемой гестации и 2б - женщины с присоединившейся преэклампсией. Сравнивая обе подгруппы по клинико-anamнестическим параметрам, установлено, что пациентки 2б подгруппы реже достигали целевого АД на фоне гипотензивной терапии ( $p=0,039$ ). Кроме того, преэклампсия у беременных группы ХАГ связана с более высокой частотой задержки роста плода ( $p=0,042$ ), преждевременных родов, рождением детей в асфиксии и с церебральными нарушениями (все  $p<0,001$ ).

Как видно из данных таблицы 4, у беременных с ХАГ и преэклампсией по сравнению с лицами без преэклампсии увеличивались показатели среднего ДАД ночью ( $p=0,016$ ), а также суточные индексы времени САД и ДАД ( $p=0,009$  и  $p=0,013$ ), чем у беременных без преэклампсии в течение гестации. Кроме того, перепад день-ночь систолического АД был ниже в латентном периоде преэклампсии ( $p=0,011$ ), а частота кривых с повышением ночного АД была выше ( $p=0,011$ ), что свидетельствует о повышенной нагрузке на органы-мишени и плацентарное кровообращение.

Таблица 4 – Результаты суточного мониторирования АД у беременных с ХАГ и преэклампсией в 14-20 недель гестации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	2а подгруппа (n=118)	2б подгруппа (n=22)
Средняя ЧСС (24), уд/мин	78,3 [73,5; 86,6]	81,7 [75,4; 88,5]
Среднее САД (д), мм рт.ст.	125,2 [118,9; 129,7]	129,2 [122,3; 133,7]
Среднее ДАД (д), мм рт.ст.	78,3 [71,9; 80,3]	80,1 [74,2; 85,1]
Среднее САД (н), мм рт.ст.	116,8 [114,2; 121,5]	121,3 [117,9; 125,8]
Среднее ДАД (н), мм рт.ст.	63,3 [55,8; 68,5]	68,5 [60,1; 78,3]*
Степень ночного снижения САД, %	14,5 [11,0; 20,2]	11,2 [7,7; 16,3]*
Степень ночного снижения ДАД, %	12,1 [10,6; 19,3]	11,0 [7,5; 16,0]
Индекс времени (24) САД, %	19,5 [12,3; 35,8]	28,1 [19,9; 50,2]*
Индекс времени (24) ДАД, %	16,8 [8,9; 21,7]	21,8 [14,5; 32,4]*
Вариабельность САД (д), мм рт.ст.	12,1 [7,4; 13,6]	12,9 [8,0; 15,1]
Вариабельность ДАД (д), мм рт.ст.	11,2 [6,1; 12,2]	12,0 [7,3; 13,1]
Вариабельность САД (н), мм рт.ст.	10,0 [4,3; 10,8]	11,7 [6,1; 12,2]
Вариабельность ДАД (н), мм рт.ст.	9,5 [4,3; 10,2]	10,6 [5,5; 11,0]
Пульсовое АД (24), мм рт.ст.	43,8 [40,7; 46,2]	46,9 [43,2; 50,7]
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	10,2 [7,1; 10,8]	13,0 [8,7; 14,1]
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	5,6 [4,1; 6,9]	6,9 [5,8; 8,3]

Примечание: \* - различия между группами значимы

С помощью ROC анализа выделены 4 значимых предиктора развития преэклампсии у беременных с ХАГ. Среднее ДАД в ночь  $> 69,7$  мм рт. ст.,  $AUC = 0,724$ , чувствительность - 52,2%, специфичность - 87,2%. Суточный индекс времени САД более 29,5%,  $AUC = 0,806$ , чувствительность теста - 76,0%, специфичность - 80,7%. Суточный индекс времени ДАД  $> 22,5\%$ ,  $AUC = 0,789$ , чувствительность - 87,4% и специфичность - 67,4%. Степень ночного снижения САД  $< 12,5\%$ ,  $AUC = 0,724$ , чувствительность показателя - 61,4%, специфичность - 76,9%.

Сравнительный анализ частот генотипов локуса M235T гена *AGT* между группами пациенток преэклампсией на фоне ХАГ и без преэклампсии позволил установить, что генотип ТТ этого сайта гена ангиотензиногена ассоциированы с риском этого осложнения гестации ( $ОШ=3,35$ ;  $\chi^2=6,46$ ;  $p=0,04$ ). Варианты +896A/G гена *TLR4* ассоциированы с развитием преэклампсии у беременных группы ХАГ, так как в группе беременных с преэклампсией на фоне ХАГ выявлено значимое накопление числа индивидуумов с генотипами AG+GG ( $ОШ=3,07$ ;  $\chi^2=5,65$ ;  $p=0,02$ ) в сайте +896A/G гена *TLR4* при сравнении с данными группы пациенток только с ХАГ.

Среди пациенток с ХАГ выделены беременные, достигшие АД  $< 140/90$  мм рт. ст. к 27-28 неделе при проведении гипотензивной терапии (2в подгруппа) и женщины (2г подгруппа) с недостаточным контролем АД ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.) на фоне лечения. Во 2г подгруппе беременных с ХАГ значимо чаще, чем в 2в подгруппе отмечался отягощенный анамнез по АГ ( $p=0,039$ ), абдоминальное ожирение ( $p=0,048$ ) и АГ в предыдущую беременность ( $p=0,044$ ), а течение гестации чаще осложнялось преэклампсией ( $p=0,013$ ) и преждевременными родам ( $p=0,039$ ).

По результатам СМАД в 14-20 недель гестации (таблица 5), установлено, что у пациенток 2г подгруппы более высокие средние САД и ДАД днем ( $p=0,015-0,005$ ), но менее выраженный перепад день-ночь САД, чем у женщин с положительным эффектом гипотензивной терапии ( $p=0,016$ ). Суточные ИВ САД и ДАД у беременных с недостаточным контролем АД были выше аналогичных у пациенток с ХАГ подгруппы 2в ( $p=0,008-0,015$ ). Беременные 2г подгруппы характеризовались также более высокой вариабельностью САД днем, чем пациентки в группе с эффективной гипотензивной терапией ( $p=0,016$ ). Кривая «night-peaker» чаще отмечалась у беременных с ХАГ при недостаточном контроле АД ( $p=0,019$ ).



Таблица 5 - Данные СМАД в зависимости от эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ в 14 – 20 недель гестации, Ме [Q1; Q3]

Показатель	2в подгруппа (n=76)	2г подгруппа (n=64)
Средняя ЧСС (24), уд/мин	79,2 [71,3; 87,4]	83,7 [74,6; 90,8]
Среднее САД (д), мм рт.ст.	124,1 [120,5; 128,1]	130,1 [124,0; 137,2]*
Среднее ДАД (д), мм рт.ст.	74,1 [71,3; 77,2]	80,1 [73,6; 89,2]*
Среднее САД (н), мм рт.ст.	115,2 [112,6; 121,7]	120,2 [117,4; 126,7]
Среднее ДАД (н), мм рт.ст.	66,7 [54,7; 70,2]	68,1 [58,1; 77,4]
Степень ночного снижения САД, %	14,3 [10,1; 19,4]	12,3 [8,9; 16,0]*
Степень ночного снижения ДАД, %	13,2 [9,6; 17,1]	11,1 [8,3; 14,6]
Индекс времени (24) САД, %	19,7 [12,3; 34,0]	30,4 [19,9; 50,1]*
Индекс времени (24) ДАД, %	15,6 [8,7; 22,1]	21,2 [10,8; 32,6]*
Вариабельность САД (д), мм рт.ст.	11,6 [7,3; 13,1]	15,0 [8,9; 15,8]*
Вариабельность ДАД (д), мм рт.ст.	11,0 [6,7; 12,0]	12,3 [9,3; 13,7]
Вариабельность САД (н), мм рт.ст.	10,2 [5,6; 12,4]	12,1 [6,5; 14,6]
Вариабельность ДАД (н), мм рт.ст.	9,8 [5,1; 11,3]	11,1 [6,2; 12,3]
Пульсовое АД (24), мм рт.ст.	42,6 [39,6; 44,7]	44,8 [41,2; 48,6]
Скорость УП САД, мм рт.ст. / ч	10,2 [6,9; 12,9]	14,8 [9,3; 17,8]*
Скорость УП ДАД, мм рт.ст. / ч	9,4 [6,3; 10,8]	10,2 [7,7; 11,8]

Примечание: \* - различия между группами значимы

Выделены предикторы недостаточного контроля АД у беременных с ХАГ. Среднее САД днем >131,7 мм рт. ст., AUC=0,817, чувствительность-69,1%, специфичность - 76,4%. Среднее ДАД днем >83,5 мм рт. ст., AUC=0,708, чувствительность - 47,0%, специфичность - 79,6%. Суточный индекс времени ДАД >23,4%, AUC=0,710, чувствительность - 45,2%, специфичность - 80,3%. Вариабельность ДАД днем >15,8 мм рт. ст., AUC=0,702, чувствительность- 88,6%, специфичность- 57,6%.

По данным генотипирования установлено, что полиморфизм G460W гена *ADD1* ассоциирован с уровнем контроля АД у беременных с ХАГ. Среди пациенток 2в подгруппы больше гомозигот GG (ОШ=0,37;  $\chi^2=5,03$ ;  $p=0,027$ ). Среди беременных 2г подгруппы чаще выявлялось носительство генотипа GW (ОШ=2,67;  $\chi^2=5,03$ ;  $p=0,027$ ) локуса G460W гена *ADD1*, что ассоциировалось с недостаточным контролем АД на фоне гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. Пациентки 2в подгруппы характеризовались большим числом носителей генотипа CC (ОШ=0,35;  $\chi^2=4,13$ ;  $p=0,042$ ) локуса -344Т/С гена *CYP11B2*, что может являться маркером эффективности гипотензивной терапии. Нужно отметить, что носителей генотипа ТТ (ОШ=2,85;  $\chi^2=4,13$ ;  $p=0,042$ ) полиморфизма -344Т/С гена *CYP11B2* оказалось значительно больше среди беременных с ХАГ, не достигших целевых показателей АД.

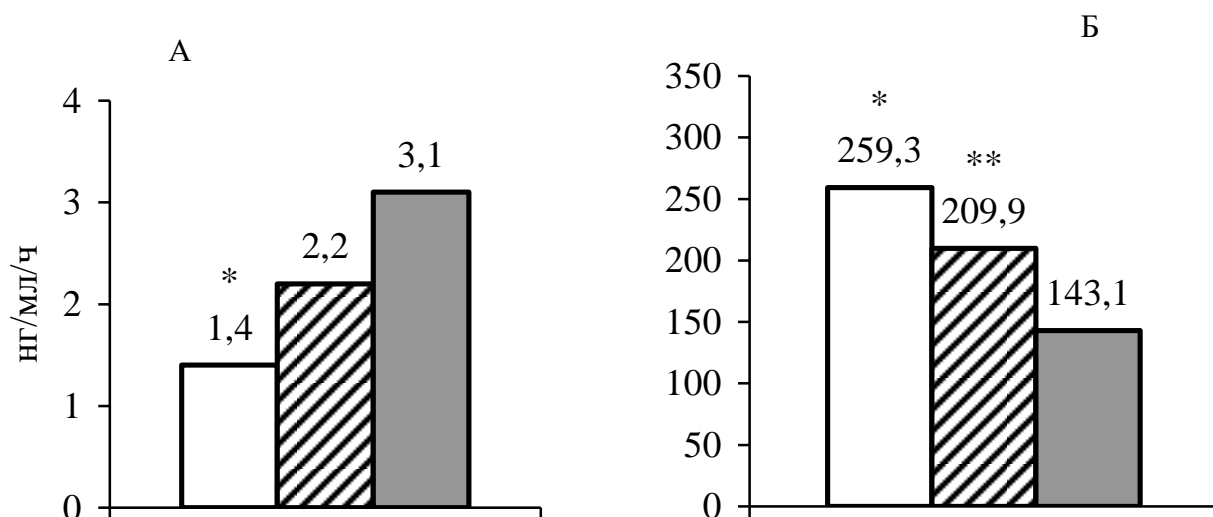


Рисунок 1. Активность ренина (А) и показатель АРС (Б) у обследованных женщин  
Примечания: различия значимы между \* - 1 и 3 группой, \*\* - 2 и 3 группой.

Уровень активности ренина плазмы у пациенток с преэклампсией (рисунок 1 А) составил 1,4 [0,6; 1,8] нг/мл/ч и был ниже, чем беременных в группе без АГ - 3,0 [1,9; 3,8] нг/мл/ч, ( $p=0,011$ ). Активность ренина среди беременных с ХАГ (2,0 [1,0; 2,9] нг/мл/ч) также была ниже, чем у женщин в 3 группе, но без значимости различий. Активность ренина у пациенток с преэклампсией значимо ассоциировался с локусом М235Т гена *AGT*, так как для носителей генотипа ТТ в этой группе характерен более высокий его уровень по сравнению с подгруппами гетерозигот и генотипа ММ ( $p=0,016$  и  $p=0,013$ ). У беременных без АГ активность ренина ассоциирована с полиморфизмом G460W гена *ADD1*, так как для носителей с генотипа GG характерен более высокий уровень этого компонента РААС, чем таковой у гетерозигот ( $p=0,016$ ).

Концентрация альдостерона плазмы имела тенденцию к снижению в группе беременных с преэклампсией (338,7 [318,3; 360,7] пг/мл) и у пациенток с ХАГ (362,8 [341,4; 413,9] пг/мл) при сравнении с группой женщин без АГ (392,1 [363,3; 427,2] пг/мл), но без значимости различий. Однако уровень альдостерона у пациенток с преэклампсией подгруппы генотипа ММ локуса М235Т гена *AGT* оказался ниже ( $p=0,007$ ), чем в 3 группе с аналогичным генотипом. Кроме того, у пациенток с преэклампсией в подгруппе генотипов СС сайта -344Т/С гена *CYP11B2* уровень альдостерона был ниже ( $p=0,012$ ), чем в группе беременных без АГ с аналогичным маркером. Вместе с тем, у носителей генотипа СС локуса -344Т/С гена *CYP11B2* с преэ-

ламписией концентрация альдостерона была ниже, чем среди гетерозигот ( $p=0,013$ ) и гомозигот ТТ ( $p=0,011$ ) с аналогичной формой АГ. Для гомозигот СС сайта -344Т/С гена *CYP11B2* группы ХАГ был характерен более низкий уровень альдостерона ( $p=0,008$ ), только по сравнению с носителями генотипа ТТ этого локуса.

Соотношение концентрации альдостерона к активности ренина плазмы крови – альдостерон / ренин соотношение (АРС) у женщин группы 3 составил 143,1 [118,7; 176,4], что было ниже (рисунок 1 Б), чем среди пациенток с преэклампсией - 259,3 [198,2; 287,8] ( $p=0,008$ ), а также в группе ХАГ - 209,9 [144,7; 245,1] ( $p=0,014$ ). Пациентки в группе преэклампсии с генотипом ТТ локуса М235Т гена АГТ, характеризовались более низким уровнем отношения АРС ( $p=0,007$ ), чем носители генотипа ММ. Кроме того, уровень АРС у беременных с ХАГ, установленный как более высокий, чем в группе нормотензивных женщин для суммарных выборок, оставался таковым только у носителей генотипов ТТ и МТ сайта М235Т гена АГТ ( $p=0,008$  и  $p=0,009$ ), но значимо не различался между ММ гомозиготами этих групп. Пациентки с преэклампсией подгруппы генотипа СС локуса -344Т/С гена *CYP11B2* характеризуются более низким АРС ( $p=0,012$ ), чем носители гетерозиготного генотипа этого сайта.

По данным анализа активности ангиотензин-превращающего фермента плазмы в анализируемых группах беременных оказалось, что значимых различий между суммарными выборками пациенток с преэклампсией – 34,5 [27,8; 42,3] Ед/л и ХАГ – 35,3 [28,5; 41,3] Ед/л, а также 3 группой – 28,8 [24,3; 36,9] Ед/л не установлено.

Уровень суточной экскреции натрия у беременных с преэклампсией составил 137,1 [122,6; 146,7] ммоль/сут и значимо не отличался от такового в группе без АГ - 138,9 [126,2; 148,9] ммоль/сут. Экскреция натрия у пациенток с ХАГ имела тенденцию к повышению (144,6 [129,2; 158,7] ммоль/сут), чем в 3 группе, однако значимого порога этот тренд не достиг. Носительство аллеля W сайта G460W гена *ADD1* связано с более низкой суточной экскрецией натрия у пациенток с преэклампсией ( $p=0,022$ ) при сравнении с таковой в группе без АГ у носителей генотипа GW. Уровень экскреции натрия с мочой ассоциировался с молекулярным вариантом G460W гена *ADD1* в обеих группах беременных с АГ. Так, пациентки с преэклампсией и ХАГ, имевшие генотип GW, характеризовались более низким уровнем суточной экскреции натрия ( $p=0,008$  и  $p=0,013$ ), чем гомозиготы GG этого локуса.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией имеется высокая частота избыточной массы тела, отягощенной наследственности по артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена, а дополнительными факторами риска у пациенток с хронической артериальной гипертензией являются возраст старше 30 лет, наличие абдоминального типа ожирения, отягощенный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и сопутствующие экстрагенитальные заболевания. Течение и исходы беременности характеризуются высокой частотой осложнений для матери, плода и новорожденного, особенно у женщин с преэклампсией.
2. Генетическими предикторами развития преэклампсии являются генотипы ТМ локуса T174M гена ангиотензиногена, AG+GG сайта +896A/G гена толл-подобного рецептора 4 и GA полиморфизма -1082G/A гена интерлейкина 10, а вероятность развития хронической артериальной гипертензии повышена у носителей генотипа GW полиморфного локуса G460W гена аддуцина 1. Риск обеих форм гипертензивных расстройств у беременных ассоциирован с генотипом ТТ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена.
3. У женщин с хронической артериальной гипертензией и последующим развитием преэклампсии показатели суточного мониторирования АД характеризуются высокими значениями среднего диастолического АД ночью, суточных индексов времени, низким циркадным показателем систолического АД и типом кривой «night-peaker», а генетический статус наличием генотипов ТТ сайта M235T гена ангиотензиногена и AG+GG локуса +896A/G гена толл-подобного рецептора 4.
4. Факторами неэффективности гипотензивной терапии при хронической артериальной гипертензии во время беременности являются отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, абдоминальное ожирение и гипертензивные расстройства во время предыдущей гестации, а также данные суточного мониторирования АД в 14-20 недель гестации: повышенные средние дневные показатели АД, суточные индексы времени, вариабельность диастолического АД и скорость утреннего подъема систолического АД, низкий перепад день-ночь систолического АД и тип кривой «night-peaker». Генетическими предикторами недостаточного

контроля АД являются генотипы GW локуса G460W гена аддуцина 1 и TT сайта -344T/C гена альдостеронсинтазы.

5. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при артериальной гипертензии во время беременности характеризуется снижением активности ренина плазмы крови у пациенток с преэклампсией и увеличением альдостерон – ренин соотношения при обеих формах артериальной гипертензии. Генотипы локуса M235T гена ангиотензиногена модифицируют активность ренина и альдостерон – ренин соотношение при развитии преэклампсии, концентрация альдостерона зависит от молекулярных вариантов сайта -344T/C гена альдостеронсинтазы, а экскреция натрия ассоциирована с генотипами полиморфизма G460W гена аддуцина 1 у беременных, как с предшествующей, так и с гестационной формой артериальной гипертензии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На этапе планирования беременности и/или при постановке на учет беременных в первом триместре для составления индивидуального плана ведения и наблюдения женщин врачу первичного звена необходимо учитывать факторы риска гипертензивных расстройств во время гестации такие как возраст старше 30 лет, наличие избыточной массы тела, абдоминального типа ожирения, отягощенной наследственности по артериальной гипертензии, ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету.
2. Для персонифицированного выделения беременных группы высокого риска по развитию преэклампсии, а также для прогнозирования гестационной формы артериальной гипертензии и эффективности гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией необходимо проводить типирование по локусам генов с доказанной тестовой эффективностью: G460W гена аддуцина - 1, -344T/C гена альдостеронсинтазы, +896A/G гена толл-подобного рецептора 4, M235T и T174M гена ангиотензиногена и -1082G/A гена интерлейкина 10.
3. В рамках диспансерного наблюдения за беременными с хронической артериальной гипертензией необходимо проведение суточного мониторирования АД в 14-20 недель гестации и учитывать маркеры прогноза преэклампсии: среднее диастолическое АД ночью более 69,7 мм рт. ст., степень ночного снижения систолического АД

ского АД менее 12,5 мм рт.ст., а также суточные индексы времени систолического и диастолического АД выше 29,5 и 22,5 % соответственно.

4. При индивидуальном планировании гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией врачом первичного звена должны учитываться факторы риска недостаточного контроля АД: отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, абдоминальное ожирение и гипертензивные расстройства во время предыдущей гестации, а также результаты суточного мониторинга АД в 14-20 недель гестации. При средних дневных показателях систолического и диастолического АД выше 131,7 мм рт. ст. и 83,5 мм рт. ст., суточном индексе времени диастолического АД более чем 23,4 %, вариабельности диастолического АД днем выше 15,8 мм рт. ст., необходимо пересмотреть гипотензивную терапию у беременных с хронической артериальной гипертензией.
5. При консультировании врачами всех уровней оказания медицинской помощи женщин с повышенным уровнем АД во время гестации, а также среди беременных высокого риска, необходимо исключить из перечня рекомендуемых мероприятий ограничение потребления поваренной соли для профилактики артериальной гипертензии.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Парамонова, Е.К. Факторы сосудистого риска у больных артериальной гипертензией [Текст] / Е.К. Парамонова, Л.Н. Коричкина, О.В. Доренская, З.Ш. Рогова, Ю.В. Вилкова // Профилактическая медицина. – 2014. - № 2, Вып. 2. – С. 41-42.
2. **Парамонова, Е.К. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай - контроль [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Ю.В. Вольф // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 65, № 11, часть 3. - С. 43-45. Импакт-фактор 0,217.**
3. **Парамонова, Е.К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Ю.В. Вольф // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №6.; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27222> (дата обращения: 14.11.2019). Импакт-фактор 0,353.**

4. **Парамонова, Е.К. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Ю.В. Вольф // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 2. - С. 20-24. Импакт-фактор 0,232.**
5. **Парамонова, Е.К. Полиморфизм гена  $\beta$ 1-адренорецептора и эффективность антигипертензивной терапии у беременных [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, Л.Н. Коричкина, О.В. Радьков // Врач-аспирант. - 2017. - № 6.4 (85). - С. 490-498. Импакт-фактор 0,101.**
6. **Парамонова, Е.К. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина,  $\beta$ 3 субъединицы G-белка и  $\beta$ 1 - адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - Т. 25, № 4. - С. 30-36. Импакт-фактор 0,721.**
7. **Парамонова, Е.К. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, О.В. Радьков, С.В. Колбасников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - Т. 18, № 6. – С. 25-30. Импакт-фактор 0,530.**
8. **Парамонова, Е.К. Факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных с различными формами артериальной гипертензии [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова // Межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых «Молодежь и медицинская наука». – Тверь, 2017. – С. 395-396.**
9. **Парамонова, Е.К. Артериальная гипертензия у беременных: фармакогенетика антигипертензивной терапии бисопрололом [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина // VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца». - С.-Пб., 2018. – С. 28.**
10. **Парамонова, Е.К. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы) [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, Ю.В. Вольф, Л.Н. Коричкина, Н.И. Блинова, О.В. Радьков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, Вып. 3. – С. 33-37.**
11. **Парамонова, Е.К. Модели прогноза индивидуального риска артериальной гипер-**

- тензии у беременных [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, Ю.В. Вольф, И.В. Елисеева, О.В. Радьков // Российский национальный конгресс кардиологов. – М., 2018. – С. 416.
12. Парамонова, Е.К. Фармакогенетика антигипертензивной терапии у беременных [Текст] / Е.К. Парамонова, О.В. Сизова, Л.Н. Коричкина, О.В. Радьков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S6. – С. 40.
13. Парамонова, Е.К. ассоциированные с неэффективностью антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией [Текст] / Е.К. Парамонова, С.В. Колбасников, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, Н.А. Гармонова // Российский национальный конгресс кардиологов. – М., 2019. – С. 241.
14. Парамонова, Е.К. Персонализация оценки риска преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией [Текст] / Е.К. Парамонова, С.В. Колбасников, О.В. Радьков, Н.И. Блинова // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». - С.-Пб., 2019. – С. 211.

### Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АРС	альдостерон – ренин соотношение
ДАДд (н)	диастолическое артериальное давление днем (ночью)
ИВ	индекс времени
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ОТС	относительная толщина стенок
ОШ	отношение шансов
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САДд (н)	систолическое артериальное давление днем (ночью)
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СНС (АД)	степень его ночного снижения (артериального давления)
УП (АД)	утренний подъем (артериального давления)
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
<i>ADD1</i>	ген аддуцина 1
<i>ADRB1</i>	ген бета 1-адренорецепторов
<i>AGT</i>	ген ангиотензиногена
AUC	area under the ROC curve (площадь под ROC кривой)
<i>CYP11B2</i>	ген альдостеронсинтазы
<i>IL-10</i>	ген интерлейкина 10
<i>TLR4</i>	ген толл-подобного рецептора 4