

## Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом

А. С. Аксенова, Н. А. Козиолова, М. М. Падруль

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

**Контактная информация:**

Козиолова Наталья Андреевна,  
ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад.  
Е. А. Вагнера Минздрава России,  
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,  
Россия, 614000.  
Факс: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.08.16 и принята к печати 25.08.16.*

### Резюме

**Актуальность.** Преэклампсия является частым и серьезным осложнением беременности на фоне гипертензивного синдрома. Механизмы ее развития остаются неясными. На современном этапе не хватает надежных ранних предикторов ее развития, а также точных критериев для оценки безопасности и эффективности методов ее лечения и предупреждения. **Целью исследования** явилось определение дополнительных предикторов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. **Материалы и методы.** В исследование были включены 223 беременные женщины. Среди них были выделены 63 (28,3%) беременные с гипертензивным синдромом. У 31 (49,2%) беременной была выявлена хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), у 32 (50,8%) — гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). В исследование не включались женщины с вторичной и неклассифицируемой АГ. В зависимости от развития преэклампсии беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу — 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии. **Результаты.** Динамика показателей офисного артериального давления (АД) на протяжении всей беременности между группами не отличалась. При проведении суточного мониторирования АД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое АД, индекс времени систолического АД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ) категории «non-dipper» диастолического АД коррелировали с риском развития преэклампсии. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ ассоциированы с увеличением частоты преэклампсии. В первом и третьем триместрах беременности на фоне АГ уровень цистатина С был выше ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,005$  соответственно), а концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП) ММП-2 ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) и ММП-9 ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ) в крови была ниже у женщин с преэклампсией. **Выводы.** Увеличение концентрации цистатина С и снижение уровня ММП-2

и –9 в ранние сроки беременности у женщин с АГ могут быть рассмотрены как ранние предикторы риска развития преэклампсии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, предикторы преэклампсии, цистатин С, матриксные металлопротеиназы

*Для цитирования:* Аксенова А. С., Козиолова Н. А., Падруль М. М. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):349–363. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363.

---



---

## Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome

A. S. Aksenova, N. A. Koziolova, M. M. Padrul

Perm State Medical University named after academician  
E. A. Wagner, Perm, Russia

**Corresponding author:**

Natalya A. Koziolova,  
Perm State Medical University named  
after academician E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
Fax: +7(342)222–71–13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

*Received 17 August 2016;  
accepted 25 August 2016.*

---



---

### Abstract

**Background.** Pre-eclampsia is a frequent and serious complication of pregnancy associated with arterial hypertension (HTN). The underlying mechanisms remain unclear. At present time, reliable early predictors are lacking, as well as the precise criteria to assess the safety and effectiveness of its treatment and prevention are absent. **The aim** of the study was to identify additional predictors of pre-eclampsia of pregnant women with high blood pressure (BP). **Design and methods.** The study included 223 pregnant women. Among them 63 (28.3%) pregnant women had HTN: in 31 (49.2%) pregnant women chronic HTN was diagnosed, and 32 (50.8%) had gestational HTN. Women with secondary and non-classified HTN were not included. Depending on the presence of BP elevation, pregnant women with pre-eclampsia were retrospectively divided into two groups. The first group included 50 pregnant patients with HTN without signs of pre-eclampsia, and the second group was formed by 13 hypertensive women who reported pre-eclampsia symptoms during pregnancy. **Results.** Dynamics of office BP throughout pregnancy did not differ between groups. The higher risk of pre-eclampsia at 30 weeks correlated with more pronounced morning BP surge, higher average pulse BP, SBP time index in the morning, BP variability at night, and high frequency of DBP “non-dipping” profile. Left ventricular diastolic dysfunction and reduced glomerular filtration rate (CKD-EPI) in the third trimester of pregnancy associated with HTN correlated with increased frequency of pre-eclampsia. In the first and third trimesters of pregnancy, cystatin C level was higher ( $p = 0.01$ ;  $p = 0.005$ , respectively), and the levels of matrix metalloproteinase (MMP) –2 ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ) and MMP-9 ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.002$ ) were lower in women with pre-eclampsia. **Conclusions.** Increased concentrations of cystatin C and reduction of MMP-2 and –9 in the early stages of pregnancy in women with HTN can be considered as early predictors of risk of pre-eclampsia.

**Key words:** arterial hypertension, pregnancy predictors of pre-eclampsia, cystatin C, matrix metalloproteinases

*For citation:* Aksenova AS, Koziolova NA, Padrul MM. Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;22(4):349–363. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363.

## Введение

Распространенность гипертензивного синдрома на фоне беременности регистрируется по данным разных авторов от 5 до 26,5% [1]. В последние годы на фоне беременности наметилась тенденция увеличения частоты встречаемости не только хронической артериальной гипертензии (ХАГ), но и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) [2]. Одним из частых и тяжелых осложнений беременности на фоне повышения артериального давления (АД) является преэклампсия, частота которой достигает 25,9% [3, 4]. Факторы риска ее развития, такие как возраст < 18 или > 40 лет, первая беременность, многоплодная беременность, возникновение преэклампсии при предыдущих беременностях или наличие ее в семейном анамнезе, курение, ожирение при индексе массы тела > 35 кг/м<sup>2</sup> или окружности талии более 88 см в первом триместре, сахарный диабет 1-го и 2-го типа и другие ассоциированные с АГ состояния, хорошо известны и не вызывают сомнений [5]. Многие из них являются немодифицируемыми. Часто во время беременности в должной мере не оценивается риск развития преэклампсии [6]. С другой стороны, коррекция повышенного АД во время беременности совершенствуется с каждым годом [7], тем не менее сохраняется высокий риск развития преэклампсии. Поэтому на современном этапе создаются условия для поиска новых дополнительных ранних маркеров развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом с целью профилактики ее развития и своевременной коррекции, а также снижения сердечно-сосудистого риска в будущем [8, 9].

**Целью** настоящего исследования явилось определение дополнительных предикторов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

## Материалы и методы

В исследование были включены 223 беременные, которые наблюдались в 3 женских консультациях в Перми. Среди них были выделены 63 (28,3%) беременные с гипертензивным синдромом. У 31 (49,2%) беременной была выявлена ХАГ в сроке до 20 недель беременности и/или артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована до беременности, у 32 (50,8%) — ГАГ в сроке после 20 недель беременности, но не длительней 12 недель после беременности. Средний возраст беременных составил 25,71 ± 6,8 года. Критериями включения в исследование являлись: беременность с гипертензивным синдромом при офисном систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥

90 мм рт. ст. в результате повторных измерений, произведенных в различное время в спокойной для пациентки обстановке; при этом пациентка не принимала лекарственные средства, влияющие на уровень АД. Повышение АД подтверждалось как минимум двумя измерениями и в течение не менее четырех часов. Критериями исключения из исследования были следующие факторы: наличие вторичной АГ, а также АГ, имевшейся до беременности и сочетающейся с ГАГ и протеинурией; неклассифицируемой АГ, наличие ассоциированных клинических состояний, таких как цереброваскулярная болезнь (ишемический или геморрагический инсульт; транзиторная ишемическая атака в анамнезе), заболевания сердца и сосудов (инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца в анамнезе), поражение почек (диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, амилоидоз почек при исходном уровне сывороточного креатинина более 124 мкмоль/л), поражение периферических артерий (атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия, неспецифический аортоартериит, васкулиты), тяжелая ретинопатия (кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва в анамнезе), врожденные тромбофилии или антифосфолипидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, тяжелые нарушения функции печени с синдромом цитолиза и холестаза, онкологические заболевания в анамнезе, острые воспалительные и инфекционные заболевания, психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с беременными в период наблюдения.

В зависимости от развития преэклампсии беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу — 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии. У 10 (76,9%) пациентов были выявлены симптомы умеренной преэклампсии, у 3 (23,1%) больных — симптомы тяжелой преэклампсии.

Уровень офисного АД контролировался при взятии беременной на учет, а также в 12, 16, 20, 26, 30 недель беременности и в сроке родов.

В третьем триместре беременности в сроке 30 недель проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «АСТРОКАРД» (ЗАО «Медитек», Россия). Во время проведения СМАД пациентки вели обычный образ жизни. При

проведении СМАД анализировались показатели: среднесуточные САД, ДАД и пульсовое артериальное давление (ПАД); средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь, максимальное утреннее САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД в утренние часы, за сутки, день и ночь, вариабельность АД за сутки, в дневные и ночные часы, выраженность двухфазного ритма АД оценивалась по суточному индексу (СИ).

Оценка наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) проводилась по данным электрокардиографии с оценкой критериев Соколова-Лайона и Корнельского произведения на аппарате «CARDIOVIT AT 101» (Schiller, Германия) и эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на аппарате «SONOACE X8» (Samsung Medison, Южная Корея) в М- и В-режимах в стандартных ЭхоКГ позициях в первом и третьем триместре беременности. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Критериями ГЛЖ для женщин считали ИММЛЖ  $> 95 \text{ г/м}^2$  согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии [10]. Также по данным ЭхоКГ рассчитывали показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечного систолического размера (КСР, мм) и конечного диастолического размера (КДР, мм) левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), размера левого предсердия (ЛП, мм) и относительной толщины стенок (ОТС). Нормальной ФВ ЛЖ считали 50% и более. Диастолическую функцию ЛЖ (ДД ЛЖ) оценивали по трансмитральному диастолическому току крови (ТМДТ). Показатели ТМДТ определяли из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана: максимальная скорость раннего (Е) наполнения ЛЖ, максимальная скорость позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ принимали Е/А менее 1,0 и (или) IVRT более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы.

Состояние фильтрационной функции почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕPI, уровню циста-

тина С сыворотки крови, определенному методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива «BCM Diagnostics» (Япония). Референсными значениями цистатина С считали для возраста до 19 лет — 0,50–1,00 нг/мл, от 20–49 лет — 0,70–1,20 нг/мл. Микроальбуминурия оценивалась по скорости экскреции альбумина с мочой за сутки иммунохимическим методом с помощью системы «NemoCue® Альбумин Мочи 201» (Швеция). Критерием нарушения экскреции альбумина с мочой считали уровень более 20 мг/л в ранней утренней порции мочи.

Для оценки состояния артериальной стенки проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса «интима-медиа» (КТИМ) и/или наличия атеросклеротических бляшек на ультразвуковом сканере «SONOACE X8» (Samsung Medison, Южная Корея) в первом триместре беременности. Нормальным значением КТИМ считали показатель менее 0,9 мм и отсутствие атеросклеротических бляшек.

Для оценки состояния системы эндогенного коллагенолиза оценивались уровни матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов в сыворотке крови в первом и третьем триместре беременности. ММП-2 и -9 определялись методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива «BCM Diagnostics» (Япония). Референсными значениями считали для ММП-2 уровень 155–323 нг/мл, для ММП-9—13,2–105 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA). Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  и среднеквадратичное отклонение среднего ( $M \pm \text{sdd}$ ); медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me$  [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для всех данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. При сравнении показателей групп статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна–Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между призна-



ками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика беременных с гипертензивным синдромом.

Группы не отличались по возрасту, факторам риска развития преэклампсии, как у больных с ХАГ, так и у пациенток с ГАГ, длительности и особенностям лечения ХАГ до беременности, структуре и частоте лечения гипертензивного синдрома и применения антиагрегантов во время беременности. Отмечается лишь тенденция к увеличению числа пациенток с тяжелой АГ и большей окружности талии в диапазоне безопасных для прогно-

за значений в группе беременных с признаками преэклампсии.

Оценка показателей офисного АД на протяжении всей беременности за исключением срока родов с учетом применения антигипертензивных препаратов не выявила существенных различий между группами (табл. 2).

У пациенток с преэклампсией в сроке родов уровни САД, ДАД, среднее гемодинамическое АД были значимо выше, чем в группе беременных без признаков данного осложнения.

Анализ результатов СМАД в 30 недель беременности показал, что между группами не было зарегистрировано различий по таким показателям, как среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД (табл. 3). Однако максимальное САД и ДАД в утренние часы было значимо выше в группе беременных с признаками преэклампсии. Также

Таблица 1

#### КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Возраст, годы	24,7 ± 6,8	26,9 ± 6,6	0,960
Возраст ≥ 40 лет, абс./%	8/16,0	2/15,4	0,708
Возраст ≤ 18 лет, абс./%	2/4,0	0/0	0,857
ХАГ, абс./%	23/46,0	8/61,5	0,762
ГАГ, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Умеренная АГ, абс./%	42/84,0	6/46,2	0,153
Тяжелая АГ, абс./%	8/16,0	7/53,8	0,080
Длительность ХАГ, годы	2,1 [0,3;3,8]	2,3 [0,8; 4,1]	0,348
Курение в анамнезе, абс./%	6/12,0	3/23,1	0,668
ИМТ > 35 кг/м <sup>2</sup> в первом триместре, абс./%	7/14,0	3/23,1	0,800
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> в первом триместре	28,34 + 3,22	29,45 + 3,67	0,334
ОТ > 88 см в первом триместре, абс./%	9/18,0	4/30,8	0,665
ОТ, см в первом триместре	72,34 + 8,75	78,53 + 9,67	0,051
Преэклампсия в анамнезе, абс./%	3/6,0	1/7,6	0,670
Преэклампсия в семейном анамнезе, абс./%	4/8,0	1/7,7	0,589
Первая беременность, абс./%	27/54,0	5/38,5	0,755
Многоплодная беременность, абс./%	2/4,0	1/3,3	0,844
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,8 ± 1,1	5,1 ± 1,3	0,455
Постоянное лечение ХАГ до беременности, абс./%	6/26,1	0/0	0,491
Достижение целевого уровня АД при ХАГ до беременности, абс./%	3/13,1	0/0	0,893
Бета-блокаторы, абс./%	10/20,0	5/38,5	0,479
Антагонисты кальция, абс./%	7/14,0	2/15,4	0,742
Альфа-метилдопа, абс./%	33/66,0	9/69,2	0,883
Антиагреганты, абс./%	45/90,0	11/84,6	0,925

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ХАГ — хроническая артериальная гипертензия; ГАГ — гестационная артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)

Срок беременности	Показатель, мм рт. ст.	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
12 недель	САД	121,65 ± 18,16	115,77 ± 16,81	0,282
	ДАД	78,26 ± 13,28	75,77 ± 16,05	0,613
	ПАД	43,39 ± 8,88	40,00 ± 8,16	0,205
	СГАД	92,72 ± 14,49	89,10 ± 15,86	0,465
16 недель	САД	123,76 ± 13,22	118,08 ± 19,10	0,328
	ДАД	80,94 ± 10,78	76,46 ± 13,67	0,289
	ПАД	42,82 ± 9,17	41,62 ± 11,09	0,724
	СГАД	95,21 ± 10,82	90,33 ± 14,79	0,283
20 недель	САД	124,37 ± 12,69	115,77 ± 17,30	0,117
	ДАД	79,49 ± 10,62	74,23 ± 12,89	0,194
	ПАД	44,88 ± 9,98	41,54 ± 8,26	0,228
	СГАД	94,45 ± 10,33	88,08 ± 13,97	0,144
26 недель	САД	131,56 ± 14,61	122,31 ± 15,89	0,074
	ДАД	82,87 ± 9,47	79,69 ± 15,96	0,503
	ПАД	48,69 ± 9,47	42,62 ± 13,99	0,160
	СГАД	99,10 ± 9,21	93,90 ± 14,51	0,238
30 недель	САД	131,87 ± 10,42	130,83 ± 16,35	0,830
	ДАД	84,09 ± 10,28	84,17 ± 13,79	0,985
	ПАД	47,79 ± 10,04	46,67 ± 9,61	0,715
	СГАД	100,01 ± 9,18	99,72 ± 13,98	0,944
<b>Срок родов</b>	<b>САД</b>	<b>148,57 ± 13,69</b>	<b>171,62 ± 26,56</b>	<b>0,009</b>
	<b>ДАД</b>	<b>93,27 ± 8,26</b>	<b>106,62 ± 10,60</b>	<b>0,0007</b>
	<b>ПАД</b>	<b>55,31 ± 9,38</b>	<b>65,00 ± 21,41</b>	<b>0,135</b>
	<b>СГАД</b>	<b>111,70 ± 9,41</b>	<b>128,28 ± 14,43</b>	<b>0,0013</b>

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СГАД — среднее гемодинамическое артериальное давление.

в этой же группе ИВ САД в утреннее время, СИ ДАД, среднесуточное ПАД были выше, чем в группе беременных без признаков преэклампсии.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени связи максимального утреннего подъема САД и ДАД ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,029$ ;  $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ), среднесуточного ПАД, ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), а также связи средней силы между ИВ САД в утреннее время ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,005$ ) и наличием преэклампсии при беременности.

Оценка суточного ритма АД у беременных продемонстрировала, что по СИ САД группы не различались (табл. 4). Однако выявлены различия между группами по СИ ДАД: среди беременных с признаками преэклампсии чаще регистрировался суточный профиль типа «non-dipper» (84,6% против 26,0%,  $p = 0,037$ ).

Повышенная вариабельность САД и/или ДАД в дневное время в первой группе регистрировалась в 13 (26,0%) случаях, во второй группе —

в 5 (38,5%) случаях ( $p = 0,748$ ). В ночные часы вариабельность САД и/или ДАД была повышена у 14 (28,0%) беременных первой группы и у 8 (61,5%) пациенток во второй группе ( $p = 0,236$ ).

В таблице 5 представлены средние значения вариабельности АД за сутки, в дневное и ночное время по группам обследуемых.

В группе беременных с признаками преэклампсии вариабельность САД и ДАД в ночные часы была выше, чем в группе пациенток при отсутствии данного осложнения за счет более высокого максимального подъема АД в утренние часы.

Корреляционный анализ показал, что между частотой выявления профиля «non-dipper», вариабельностью САД и ДАД в ночные часы и наличием признаков преэклампсии при беременности имеются прямые, средней и сильной степени связи:  $r = 0,38$ ;  $p = 0,044$ ;  $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ;  $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$  соответственно.

При проведении электрокардиографического исследования в первом и третьем триместрах беремен-

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ  
ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	135,67 ± 17,62	138,75 ± 19,65	0,614
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	<b>85,45 ± 13,54</b>	89,7 ± 16,34	0,400
Максимальное утреннее САД, мм рт. ст.	<b>158,03 ± 16,74</b>	<b>168,22 ± 13,71</b>	<b>0,033</b>
Максимальное утреннее ДАД, мм рт. ст.	<b>101,26 ± 9,01</b>	<b>109,04 ± 8,34</b>	<b>0,008</b>
Среднедневное САД, мм рт. ст.	<b>136,78 ± 19,74</b>	139,65 ± 21,30	0,666
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	<b>87,26 ± 8,65</b>	89,45 ± 9,06	0,444
Средненочное САД, мм рт. ст.	129,61 ± 14,72	131,22 ± 13,66	0,714
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	81,17 ± 6,9	84,41 ± 7,9	0,195
ИВ САД, %	46,45 ± 19,61	48,86 ± 18,33	0,682
ИВ ДАД, %	63,41 ± 13,06	67,53 ± 15,03	0,379
ИВ САД в утреннее время, %	<b>68,22 ± 16,74</b>	<b>78,04 ± 12,45</b>	<b>0,027</b>
ИВ ДАД в утреннее время, %	77,13 ± 23,19	86,97 ± 15,01	0,074
ИВ САД в дневное время, %	16,31 ± 6,52	19,67 ± 8,23	0,191
ИВ ДАД в дневное время, %	39,32 ± 10,87	43,48 ± 12,66	0,293
ИВ САД в ночное время, %	63,4 ± 18,76	66,28 ± 15,39	0,572
ИВ ДАД в ночное время, %	72,12 ± 19,27	76,22 ± 18,91	0,496
СИ САД, %	4,63 ± 1,82	5,67 ± 2,01	0,109
СИ ДАД, %	<b>9,91 ± 3,66</b>	<b>6,74 ± 3,02</b>	<b>0,0039</b>
Среднесуточное ПАД	<b>48,01 ± 7,43</b>	<b>52,71 ± 5,94</b>	<b>0,0246</b>

**Примечание:** СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; СИ — суточный индекс; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Суточный индекс САД, абс./%			
Категория «dipper»	16/32,0	3/23,1	0,891
Категория «non-dipper»	26/52,0	7/53,8	0,843
Категория «night-peaker»	6/12,0	2/15,4	0,861
Категория «over-dipper»	2/4,0	1/7,7	0,844
Суточный индекс ДАД, абс./%			
Категория «dipper»	22/44,0	1/7,7	0,139
<b>Категория «non-dipper»</b>	<b>13/26,0</b>	<b>11/84,6</b>	<b>0,037</b>
Категория «night-peaker»	6/12,0	1/7,7	0,718
Категория «over-dipper»	9/18,0	0/0	0,491

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 5

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	11,02 ± 3,81	12,97 ± 3,85	0,120
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт. ст.	9,55 ± 3,02	11,67 ± 3,79	0,080
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	11,91 ± 3,15	12,12 ± 2,87	0,820
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	9,86 ± 2,67	10,75 ± 2,89	0,326
<b>Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>10,75 ± 3,22</b>	<b>14,91 ± 2,71</b>	<b>0,0001</b>
<b>Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.</b>	<b>9,04 ± 2,12</b>	<b>12,38 ± 2,04</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 6

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА, ОТРАЖАЮЩИХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	p
Индекс Соколова–Лайона, мм	18,42 ± 6,56	22,44 ± 8,51	0,133
Корнельское произведение, мм × мс	1846,24 ± 559,15	1989,32 ± 487,02	0,371
ФВ ЛЖ, %	63,81 ± 2,96	63,89 ± 2,44	0,931
КДР ЛЖ, см	5,07 ± 0,36	4,99 ± 0,36	0,519
КСР ЛЖ, см	3,06 ± 0,76	3,22 ± 0,67	0,464
ТЗСЛЖ, см	0,92 ± 0,11	0,88 ± 0,10	0,290
ТМЖП, см	0,98 ± 0,09	1,00 ± 0,10	0,521
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	176,23 ± 44,27	189,11 ± 52,32	0,426
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	89,16 ± 15,67	93,08 ± 16,00	0,434
ИММЛЖ > 95 г/м <sup>2</sup>	5/10,0	2/15,4	0,989
ЛП, мл	33,07 ± 7,21	34,22 ± 8,49	0,652
ОТС	0,36 ± 0,04	0,36 ± 0,05	0,571
<b>E/A, Me [LQ; UQ]</b>	<b>0,98 [0,54; 1,12]</b>	<b>1,08 [0,68; 1,34]</b>	<b>0,023</b>
<b>IVRT, мс</b>	<b>69,90 ± 14,89</b>	<b>81,56 ± 19,78</b>	<b>0,032</b>

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ОТС — относительная толщина стенок; E — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; A — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка; IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

ности признаки ГЛЖ регистрировались только у 1 (7,7%) больной в группе беременных с признаками преэклампсии (p = 0,493). ЭхоКГ-признаки ГЛЖ регистрировались у 3 (6,0%) больных первой группы и 4 (30,8%) пациенток второй группы (p = 0,094). Различий между группами по эхокардиографическим показателям, оцененным в первом триместре беременности, не было выявлено. Средние значения

ЭхоКГ показателей, отражающих состояние левых отделов сердца в третьем триместре беременности, представлены в таблице 6.

Группы не отличались по показателям, отражающим систолическую функцию ЛЖ, ГЛЖ, размерам камер ЛЖ и ЛП, структуре ремоделирования ЛЖ.

Между группами обнаружены существенные различия по выраженности диастолической дисфункции



Таблица 7

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ ФИЛЬТРАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Триместр	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	I	67,39 ± 13,29	61,15 ± 10,94	0,095
	II	71,70 ± 12,18	71,92 ± 12,63	0,954
	III	79,86 ± 12,73	88,00 ± 17,36	0,062
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	I	109,32 ± 20,16	121,08 ± 19,06	0,064
	II	101,12 ± 14,74	101,78 ± 15,06	0,889
	III	<b>89,91 ± 10,32</b>	<b>79,03 ± 9,33</b>	<b>0,0015</b>
<b>СКФ (СКД-ЕРІ) &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, абс./%</b>	III	<b>8/16,0</b>	<b>6/46,2</b>	<b>0,161</b>
Альбуминурия/протейнурия мг/дл Me [LQ; UQ]	I	18,91 [3,24; 56,21]	138,09 [21,78; 302,98]	< 0,001
	III	45,67 [15,63; 88,28]	267,22 [125,92; 578,02]	< 0,001
Цистатин С, нг/мл Me [LQ; UQ]	I	582,98 [230,10; 1441,00]	1004,31 [296,40; 3536,00]	0,010
	III	767,32 [387,32; 1367,55]	1147,22 [296,40; 8007,00]	0,005

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ,  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ ПО ГРУППАМ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ (n = 63)**

Показатель	Триместр	Первая группа (без признаков преэклампсии) n = 50	Вторая группа (признаки преэклампсии) n = 13	P
ТКИМ, мм	I	0,82 ± 0,16	0,86 ± 0,23	0,563
ТКИМ > 0,9 мм, абс./%	I	15/30,0	7/53,8	0,440
ММП-2, мг/л	I	15,14 ± 3,47	8,67 ± 2,62	< 0,001
	III Me [LQ; UQ]	8,53 [2,09; 13,67]	5,54 [1,32; 9,82]	< 0,001
ММП-9, мг/л	I	19,23 ± 6,08	10,23 ± 3,87	< 0,001
	III Me [LQ; UQ]	5,83 [1,42; 14,06]	4,81 [0,25; 9,56]	0,002

Примечание: ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; ММП — матриксные металлопротеиназы.

ЛЖ. В первой группе частота диастолической дисфункции ЛЖ в третьем триместре была зафиксирована у 9 (18,0%) беременных, во второй группе значительно чаще — у 8 (61,5%) пациенток (p = 0,059).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени связи между тяжестью диастолической дисфункции (E/A, IVRT) (r = 0,68; p = 0,017; r = 0,62; p = 0,025) и наличием преэклампсии при беременности.

Состояние фильтрационной функции почек в каждом триместре беременности по группам обследуемых беременных женщин с гипертензивным синдромом представлено в таблице 7.

По уровню сывороточного креатинина во всех триместрах беременности значимых различий между группами не обнаружено. Уровень СКФ (СКД-ЕРІ) во второй группе был ниже только в третьем триместре, по сравнению с первой группой. Уровень экскреции белка с мочой и цистатина С в крови в группе больных с признаками преэклампсии во время беременности был выше по сравнению с группой беременных без данного осложнения, начиная с первого триместра беременности.

По данным корреляционного анализа между СКФ в третьем триместре беременности и наличием преэклампсии при беременности установлена обратная сильная взаимосвязь (r = -0,65; p < 0,001).

Также имеются прямые сильные связи экскреции белка с мочой ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ) и цистатина С в крови ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,001$ ) с наличием преэклампсии при беременности.

Увеличение ТКИМ более 0,9 мм по данным ультразвукового доплерографического исследования сонных артерий в первом триместре было обнаружено в 15 (30,0%) случаях в первой группе и в 7 (53,8%) случаях во второй группе ( $p = 0,440$ ) (табл. 8).

Средние значения ТКИМ между группами значимо не отличались. Показатели, отражающие коллагенообразующую функцию артериальной стенки — ММП-2 и ММП-9, свидетельствуют о нарастании синтеза коллагена в межклеточном матриксе и жесткости стенок артерий в обеих группах по мере увеличения сроков беременности за счет снижения концентрации ММП, значительно более выраженного в группе беременных с признаками преэклампсии.

При проведении корреляционного анализа было обнаружено, что между концентрацией ММП-2 и ММП-9 и наличием преэклампсии при беременности имеются обратные сильные связи ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

### Обсуждение

В нашем исследовании не было получено различий между группами беременных с АГ и симптомами преэклампсии и без них по уровню офисного САД, ДАД и среднего АД в различные сроки беременности. Хотя имеются данные о том, что эти гемодинамические параметры могут играть определенную роль в предсказании риска преэклампсии. Так, в метаанализе J. S. Cnossen и соавторов (2008), в который было включено 34 исследования, 60 599 женщин, из них 3341 с преэклампсией, было найдено, что определение офисного САД, ДАД и особенно среднего АД в первом и втором триместрах имеет предсказательное значение для развития преэклампсии даже у беременных с низким риском ее развития [11]. Современные данные указывают на то, что улучшение мониторинга беременных с риском развития преэклампсии и оптимизация антигипертензивного лечения ХАГ и ГАГ привели к снижению предсказательной точности в отношении риска преэклампсии даже офисного среднего АД [12]. Исследователи для оценки прогноза раннего развития преэклампсии у беременных с АГ предлагают использовать комбинированный скрининг, включающий не только уровень среднего АД, но и факторы риска преэклампсии матери. Аналогичные выводы были сделаны в исследовании F. P. McCarthy и соавторов (2016) [13]. Неко-

торые авторы считают, что для определения риска преэклампсии имеет значение уровень офисного АД, измеренный только в третьем триместре [14]. Важнейшая роль СМАД для диагностики АГ, в том числе у беременных, не вызывает сомнений и подтверждена в новых рекомендациях [15]. СМАД при беременности применяется более 20 лет, а его показатели являются лучшими предикторами преэклампсии и замедления внутриутробного развития плода, чем офисное АД [16, 17]. Однако большая вариабельность в разных исследованиях чувствительности и специфичности параметров СМАД не позволяет рекомендовать этот метод для рутинной клинической практики.

84,6% беременных с АГ и признаками преэклампсии по уровню ДАД были отнесены в нашем исследовании к категории больных «non-dipper». Высокая частота отсутствия снижения АД в ночное время и, соответственно, низкий суточный индекс ДАД в это время у беременных с преэклампсией подтверждаются и в ряде других исследований [18]. Так, по данным W. Rojo-Contreras и соавторов (2014) у 56% беременных женщин с ХАГ по результатам СМАД не было отмечено снижения САД в ночное время, а у 43,75% — снижения ДАД. Важно отметить, что 50% беременных женщин с ХАГ категории «non-dipper» получали длительно действующие антигипертензивные препараты, и у них достигался контроль среднесуточного АД. Следовательно, несмотря на контролируемое лечение ХАГ, у беременных сохраняется высокий риск инсульта и других сосудистых осложнений за счет отсутствия снижения АД в ночное время [19]. Одним из механизмов развития осложнений при преэклампсии и ночной гипертензии является, по мнению ряда исследователей, развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [20]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, на фоне преэклампсии, как предполагается, может быть триггером увеличения жесткости артериальной стенки независимо от формы АГ при беременности [21].

Хорошо известно, что высокая вариабельность АД в течение суток у больных АГ является фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [22]. В последние годы вариабельность АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) изучается в сравнительном плане у беременных с АГ в виду определения риска развития преэклампсии. По нашим данным, у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией вариабельность САД и ДАД в ночное время значительно выше, чем без симптомов преэклампсии, за счет более выраженного максимального подъема АД в утренние часы. По данным E. Tejera и соавторов (2012), как

вариабельность АД, так и ЧСС достоверно отличаются с увеличением значений у беременных с нормальным АД, с АГ и преэклампсией [23]. A. Voss и соавторы (2014) подтверждают мнение о том, что независимо от метода оценки вариабельности АД и ЧСС, данные параметры могут улучшать стратификацию риска осложнений у беременных женщин с АГ и преэклампсией [24].

Значение высокого пульсового АД для риска преэклампсии было доказано в большом проспективном исследовании, в которое было включено 576 беременных женщин [25]. Наши результаты подтвердили, что не только офисное, но и среднесуточное ПАД в сроке 30 недель ассоциировано с риском развития преэклампсии у беременных с АГ. Риск неблагоприятных событий в ранние утренние часы, в том числе преэклампсии, обусловлен по нашим данным и более выраженным максимальным подъемом САД и ДАД утром у беременных с гипертензивным синдромом и преэклампсией. Предполагается, что значительный подъем АД в утренние часы у беременных женщин с АГ и преэклампсией обусловлен модуляцией вегетативной нервной системы в течение суток, характеризующейся активацией симпатического звена в ночное время и утренние часы, как показано в работе S. M. Musa и соавторов (2016) [26].

В отечественных работах было показано, что прогностическое значение для беременных женщин с АГ, особенно с преэклампсией, наряду с высокой вариабельностью АД, отсутствием снижения АД в ночное время и большим ПАД, имеет и центральное систолическое давление в аорте [27].

При беременности и АГ значительные изменения происходят в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Преэклампсия вносит негативный вклад в ремоделирование не только левых, но и правых отделов сердца [28, 29]. По нашим данным, рутинное ЭхоКГ-исследование не позволило выявить каких-либо значимых различий между группами беременных с АГ в зависимости от наличия преэклампсии, выполненное как в первом, так и в третьем триместре беременности. Но степень выраженности диастолической дисфункции, определенная по ТМДТ, коррелировала с риском развития преэклампсии. Аналогичная взаимосвязь была найдена и в ряде других исследований. Так, по данным проспективного исследования K. Melchiorre и соавторов (2013) при развитии преэклампсии незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ регистрируется у 30%, сегментарные нарушения миокардиальной релаксации — у 70% женщин [30], причем в дальнейшем диастолические расстройства ассоцииро-

ваны с риском осложнений. По другим данным примерно у половины женщин с преэклампсией обнаруживается изолированная диастолическая дисфункция ЛЖ с сохраненной ФВ ЛЖ от незначительной до умеренной степени выраженности и у 20% беременных — бивентрикулярная систолическая дисфункция и тяжелая ГЛЖ [31]. Для раннего и более точного выявления диастолических расстройств как маркера преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом исследователи рекомендуют использовать тканевую визуализацию диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана [32].

В последние годы появляются сведения об увеличении частоты бессимптомной сердечной недостаточности у беременных с АГ, что может значительно ухудшать прогноз [33]. Поэтому многие авторы наряду с оценкой ЭхоКГ параметров у беременных с АГ и преэклампсией для дифференциальной диагностики ремоделирования сердца, связанного с гестацией на фоне повышенного АД, и скрытой сердечной недостаточности рекомендуют определять концентрацию натрийуретических пептидов, увеличение которых более выражено при недостаточности кровообращения [34, 35].

Доказано, что максимальный риск развития терминальной стадии хронической болезни почек регистрируется у беременных женщин с АГ и развитием преэклампсии [36]. Главным диагностическим критерием преэклампсии наряду с АГ является протеинурия. Соответственно, и в нашем исследовании у беременных с АГ и преэклампсией экскреция белка с мочой была значительно выше, чем у женщин без преэклампсии. Однако в пересмотре Рекомендаций Американской коллегии акушеров и гинекологов диагностическое значение протеинурии для преэклампсии было значительно снижено [37]. Тем не менее в последние годы был проведен ряд качественных анализов диагностической ценности протеинурии в суточной порции мочи, в которых было показано, что суточная экскреция белка с мочой, составляющая 300 г/сут и более, увеличивает предсказательную точность диагноза преэклампсии на 44% и более информативна, чем уровень сывороточного креатина и печеночных ферментов [38, 39]. Более того, диагностическое значение протеинурии для преэклампсии может зависеть и от этнической принадлежности.

Определение СКФ у беременных женщин является острым дискуссионным вопросом. С одной стороны, точная оценка СКФ у больных с преэклампсией в сочетании с определением экскреции белка с мочой в течение суток может иметь важные последствия для проведения лечебных и диагности-

ческих процедур, с другой стороны, использование известных формул для определения СКФ, таких как Кокрофта–Гаулта и MDRD, у беременных женщин, особенно в поздние сроки беременности, приводит к погрешностям в расчетах. В нашем исследовании мы использовали формулу СКД-EPI для расчета СКФ, в которой также учитывается этническая принадлежность больных, и показали, что в третьем триместре у беременных женщин с АГ и преэклампсией фильтрационная функция почек значительно ниже, чем у женщин без признаков преэклампсии. А. В. Alper и соавторы (2011) предложили свою формулу в определении СКФ у женщин с преэклампсией, в которой также учитывалась этническая принадлежность [40]. По мнению ученых, это даже более точная формула, чем формула СКД-EPI.

В последние годы при выдвижении гипотезы почечных повреждений при преэклампсии внимание исследователей смещается от дисфункции эндотелия сосудов клубочков к патофизиологии подоцитов [41]. Экспериментальные работы продемонстрировали, что при высоком риске развития преэклампсии уже на ранних сроках беременности наблюдается дисбаланс соотношения катепсин/цистатин С [42]. В нашем исследовании было найдено, что уже в первом триместре беременности высокий уровень цистатина С в крови коррелировал с риском развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. В исследовании S. Gong и соавторов (2013) было показано, что уровень сывороточного цистатина С может быть значимым показателем для оценки функции почек у женщин с тяжелой преэклампсией, как в дородовом, так и в послеродовом периодах [43]. При сравнении с другими биомаркерами, которые использовались для скрининга ранней оценки риска развития преэклампсии, уровень цистатина С имел высокую чувствительность и специфичность [44]. Поэтому в настоящее время планируются большие проспективные исследования, целью которых будет определение предсказательного значения цистатина С для риска развития преэклампсии.

Мнения об изменении ТКИМ при беременности и преэклампсии противоречивы. Ряд исследователей считают, что увеличение ТКИМ связано с ХАГ и не меняется у беременных с преэклампсией [45]. В нашем исследовании также не было получено отличий по ТКИМ между группой беременных с АГ и преэклампсией и без признаков преэклампсии. Другие авторы считают, что преэклампсия, как с ранним началом развития, так и с поздним началом развития, характеризуется увеличением ТКИМ и ее диаметра, а также артериальной жесткости [46]. В исследовании L. J. Yuan и соавторов (2014) было

аргументировано, что для оценки структурного ремоделирования артериальной стенки, которое значительно более выражено при преэклампсии, следует проводить трехмерное ультразвуковое исследование с целью определения не столько ТКИМ, сколько более точных маркеров, таких как масса артериальной стенки сонной артерии в определенном сегменте [47].

В ряде работ было определено, что более простым и надежным методом определения проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки является метод сфигмоплетизмографии, при проведении которого на ранних этапах гипертензивного синдрома и у беременных с преэклампсией значительно меняются скоростные характеристики тока крови в различных сегментах артериального русла [48]. В частности, увеличение индекса аугментации может быть ранним предиктором развития преэклампсии у беременных с АГ. В основе функциональных и структурных изменений артериальной стенки при преэклампсии предположительно лежит эндотелиальная дисфункция.

Непосредственное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции и артериальное ремоделирование оказывает дисбаланс эндогенного коллагенолиза, характеризующийся снижением концентраций и активности ММП и повышением этих показателей их ингибиторов, что приводит к увеличению отложения коллагена в межклеточном матриксе, жесткости артерий и риску фиброза. В нашем исследовании было определено, что по мере увеличения срока беременности при гипертензивном синдроме концентрация ММП-2 и ММП-9 снижалась более выражено при преэклампсии. Роль ММП-2 и ММП-9 в развитии эндотелиальной дисфункции, а в дальнейшем и преэклампсии у беременных женщин с АГ, была показана и в других обзорах и исследованиях [49, 50]. Более того, ММП-2 и ММП-9 могут быть использованы как ранние маркеры повреждения почек у женщин с преэклампсией, указывающие на то, что и в межклеточном матриксе клубочков дисбаланс коллагенолиза увеличивает риск гломерулосклероза [51]. Значение ММП было показано и в новой «белковой» теории развития преэклампсии, согласно которой ряд патологических белков (транстиретин, амилоид), которые были обнаружены в плаценте у женщин с преэклампсией, откладываются в тканях матери и плода, вызывая дегенеративные изменения [52].

Таким образом, несмотря на то, что преэклампсия на протяжении десятилетий признается частым и тяжелым осложнением беременности как для матери, так и для плода, как для краткосрочного,



так и долгосрочного прогноза, по-прежнему не хватает надежных ранних предикторов ее развития, а также точных критериев для оценки безопасности и эффективности методов ее лечения и предупреждения.

### Заключение

В проведенном исследовании частота гипертензивного синдрома среди беременных составила 28,3%. Из них у 49,2% регистрировалась ХАГ, у 50,8% — ГАГ. Динамика показателей офисного АД на протяжении всей беременности не позволяет прогнозировать риск развития преэклампсии, за исключением АД в родах. При проведении СМАД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное ПАД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития АГ категории «non-dipper» по ДАД коррелируют с риском развития преэклампсии. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ и снижение СКФ (СКД-ЕРІ) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ ассоциированы с увеличением частоты преэклампсии. Дополнительными ранними предикторами развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома и сохраняющимися на протяжении всей беременности являются уровень цистатина С крови, увеличивающийся при высоком риске преэклампсии, и концентрация ММП-2 и ММП-9, снижение которой свидетельствует об увеличении жесткости артериальной стенки и высоком риске преэклампсии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Anthony J, Damasceno A, Ojii D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):104–110. doi: 10.5830/CVJA-2016-051
2. Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2011;365(5):439–446. doi:10.1056/NEJMcpr0804872
3. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2014;348: g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301
4. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115
5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российский кардиологический журнал. 2013;4(102):1–40. [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. *Rossiyskiyi kardiologicheskii zhurnal* = Russian Cardiology journal. 2013;4(102):1–40. In Russian].
6. Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, Cho CK, Smith GN. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):438.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.001
7. Helou A, Walker S, Stewart K, Aust GJ. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *N Z J Obstet Gynaecol*. 2016. doi: 10.1111/ajo.12499.
8. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147–158. doi: 10.1152/physiol.00043.2008
9. Savitz DA, Danilack VA, Elston B, Lipkind HS. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1):41–44. doi: 10.1093/aje/kwu118
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1938. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
11. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2008;336(7653):1117–1120. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE
12. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(5):573–579. doi: 10.1002/uog.15815
13. McCarthy FP, Kenny LC. The combination of maternal early pregnancy characteristics and current antenatal blood pressure measurement from 28 weeks' gestation improves the prediction of women at risk of developing pre-eclampsia. *Evid Based Med*. 2016;21(3):110–111. doi: 10.1136/ebmed-2015-110375
14. Sufirin S, Nessa A, Islam MT, Khatun AA, Husain MF, Khatun N et al. Blood Pressure in Third Trimester of Pregnancy. *Mymensingh Med J*. 2016;25(1):18–22. PMID:26931243
15. Smolensky MH, Ayala DE, Hermida RC. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as THE reference standard to confirm diagnosis of hypertension in adults: Recommendation of the 2015 U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF). *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1320–1322. doi: 10.3109/07420528.2015.1082106
16. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, Homer CS, Holt J, McHugh L, Mangos G. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):77–87. doi: 10.1080/10641950601147952
17. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(1):16–21. doi: 10.1111/1440-1681.12106
18. Rojo-Contreras W, Salazar-Páramo M, Parra-Carrillo JZ, Iñigo-Riesgo CA, Bonilla-Rosales I, Villa-Manzano AI et al. Circadian rhythm of blood pressure in patients with chronic hypertension and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(9):604–612. PMID:25412554
19. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulou M, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Mertens PR et al. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm. *Ren Fail*. 2014;36(7):1001–1007. doi: 10.3109/0886022X.2014.926216
20. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Dovas S, Giannopoulou M, Kiropoulos T, Zarogiannis S et al. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial



damage in preeclampsia. *Am J Nephrol.* 2008;28(3):424–430. doi:10.1159/000112807

21. Чулков В. С., Вереина Н. К., Синицын С. П., Долгущина В. Ф. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертонии. *Терапевт. архив.* 2014;86(12):15–19. [Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsyn SP, Dolgushina VF. Estimation of central blood pressure and arterial stiffness in pregnant women with different forms of hypertension. *Ter Arkh.* 2014;86(12):15–19. In Russian].

22. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.

23. Tejera E, Areias MJ, Rodrigues AI, Nieto-Villar JM, Rebelo I. Blood pressure and heart rate variability complexity analysis in pregnant women with hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):91–106. doi: 10.3109/10641955.2010.544801

24. Voss A, Fischer C, Schroeder R. Coupling of heart rate and systolic blood pressure in hypertensive pregnancy. *Methods Inf Med.* 2014;53(4):286–290. doi: 10.3414/ME13-02-0045

25. Thadhani R, Ecker JL, Kettyle E, Sandler L, Frigoletto FD. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):515–520. PMID: 11275020.

26. Musa SM, Adam I, Lutfi MF. Heart rate variability and autonomic modulations in preeclampsia. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152704. doi: 10.1371/journal.pone.0152704

27. Чулков В. С., Синицын С. П., Вереина Н. К. Прогностическое значение центрального давления в аорте у беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2015;55(5):29–33. [Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK. Prognostic value of central aortic pressure in pregnant women with hypertension. *Cardiology.* 2015;55(5):29–33. In Russian].

28. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, Cheng G, Zhang L et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:6. doi: 10.1186/1476-7120-13-6

29. Cong J, Yang X, Zhang N, Shen J, Fan T, Zhang Z. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(4):805–812. doi: 10.1007/s10554-015-0628-8

30. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG.* 2013;120(4):496–504. doi: 10.1111/1471-0528.12068

31. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royle C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2012;67(10):1105–1118. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07193.x

32. Dennis AT, Castro JM. Transthoracic echocardiography in women with treated severe pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2014;69(5):436–444. doi: 10.1111/anae.12623

33. Li H, Gu WR. Mirror syndrome associated with heart failure in a pregnant woman: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16132–16136. PMID: PMC4659014

34. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):130–136. doi: 10.5830/CVJA-2013-023

35. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, Rodseth RN, Dyer RA. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(2):96–103. doi: 10.1016/j.ijoa.2012.11.001

36. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Chang CT, Lin SY et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease: a population-based study. *CMAJ.* 2013;185(3):207–213. doi: 10.1503/cmaj.120230

37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

38. Zhuang X, Chen YY, Zhou Q, Lin JH. Qualitative Analysis of Diagnostic Value of 24-h Proteinuria for Preeclampsia. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(22):2998–3002. doi: 10.4103/0366-6999.168962

39. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia — an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1048–1054. doi: 10.1111/aogs.12915

40. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber LS, Magee L, von Dadelszen P, Pridjian G et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol.* 2011;28(6):425–430. doi: 10.1055/s-0030-1268712

41. Turner RJ, Bloemenkamp KW, Penning ME, Bruijn JA, Baelde HJ. From glomerular endothelium to podocyte pathobiology in preeclampsia: a paradigm shift. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(7):54. doi: 10.1007/s11906-015-0566-9

42. Thilaganathan B, Ralph E, Papageorghiou AT, Melchiorre K, Sheldon J. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(8):788–793. doi: 10.1177/1933719109336618

43. Gong S, Cai Y, Su G. Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013;33(9):1386–1389. PMID:24067226

44. Kolialexi A, Gourgiotis D, Daskalakis G, Marmarinos A, Lykoudi A, Mavreli D et al. Validation of serum biomarkers derived from proteomic analysis for the early screening of preeclampsia. *Dis Markers.* 2015;2015:121848. doi: 10.1155/2015/121848

45. Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res.* 2014;37(2):145–150. doi: 10.1038/hr.2013.131

46. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijns B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):558.e1–558.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.030

47. Yuan LJ, Duan YY, Xue D, Cao TS, Zhou N. Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:113. doi: 10.1186/1471-2393-14-113

48. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M et al. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(8):960–966. doi: 10.1111/aogs.12145

49. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361–431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008

50. Zhu J, Zhong M, Pang Z, Yu Y. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of preeclampsia and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2014;90(10):657–664. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007

51. Wang Y, Gu Y, Loyd S, Jia X, Groome LJ. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women

with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(12): F1009–17. doi: 10.1152/ajprenal.00257.2015

52. Cheng SB, Nakashima A, Sharma S. Understanding pre-eclampsia using Alzheimer's etiology: an intriguing viewpoint. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):372–381. doi: 10.1111/aji.12446

#### **Информация об авторах**

Аксенова Анастасия Станиславовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: a-aksenovaa@mail.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Падруль Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВПО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; e-mail: rector@psma.ru;

#### **Author information**

Anastasia S. Aksenova, MD, Post-Graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: a-aksenovaa@mail.ru;

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, Doctor of Science, Professor, Head, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Michail M. Padrul, MD, PhD, Doctor of Science, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Clinical Work, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner; e-mail: rector@psma.ru.