

На правах рукописи

АКСЕНОВА

Анастасия Станиславовна

**ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ СИНДРОМ У БЕРЕМЕННЫХ:
ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ И ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики
внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Козиолова Наталья Андреевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Падруль Михаил Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

Чесникова Анна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФБУЗ «Ивановский НИИ материнства и детства
им.В.Н. Городкова» Минздрава РФ

Панова Ирина Александровна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 15 » сентября_ 2017 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На протяжении нескольких последних десятилетий во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности гипертензивных расстройств у беременных женщин, которые являются одной из наиболее распространенных причин осложнений беременности и материнской смертности. Распространенность гипертензивного синдрома на фоне беременности регистрируется по данным разных авторов от 5 до 26,5% (О.Н. Ткачева и др., 2011; J. Anthony et al., 2016; A.P. Starling et al., 2017). В Пермском крае данный показатель в 2014 году составил 9,9% (А.А.Олина и др., 2014).

В последние годы на фоне беременности наметилась тенденция увеличения частоты встречаемости не только хронической, но и гестационной артериальной гипертензии (АГ) (Н.К. Вереина и др., 2012; E.W. Seely et al., 2011; D.Lanssens et al., 2017). По данным зарубежных авторов распространенность хронической АГ в популяции беременных женщин составляет 6-8% (Ye et al., 2011; I. Torres-Courchoud et al., 2016). В некоторых российских источниках указывается показатель, достигающий 30% (Р.И. Стрюк и др., 2015).

Известно, что оба варианта гипертензионных расстройств служат важным фактором риска осложнений беременности, как со стороны плода, так и со стороны матери, и приводят к развитию ассоциированных с АГ тяжелых клинических состояний, таких как инсульты, острое повреждение почки, злокачественная ретинопатия (В.С. Чулков и др., 2014; F.C. McCarthy et al., 2016; I.K. Wang et al., 2013).

Степень разработанности темы

Закономерности перестройки органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) при хронической АГ у беременных представлены в литературе очень скудно, в ряде работ носят дискуссионный характер (В.Р. Гайсин и др., 2009; В.А. Кичеева и др., 2012; A. Voss et al., 2014; S.L. Stevens et al., 2016). До сих пор представляет большие трудности оценка фильтрационной функции почек у беременных, в том числе с повышением артериального давления (АД) (X. Zhuang et al., 2015; T. Yamada et al., 2016). Данные об особенностях ремоделирования органов-мишеней при гестационной АГ в литературе практически не представлены. Маркеры ранней диагностики органических повреждений при гипертензивных синдромах на фоне беременности требуют не только их совершенствования, но и дополнительного поиска с целью увеличения их диагностической точности и прогностической значимости в плане развития осложнений.

Одним из частых и тяжелых осложнений беременности на фоне повышения АД является преэклампсия, частота, которой достигает 25,9% (Г.Т.

Сухих и др., 2013; Т.В. Кирсанова и др., 2012; K. Bramham et al., 2014; E. Phipps et al., 2016). Факторы риска ее развития, такие как возраст < 18 лет или > 40 лет, первая или многоплодная беременность, возникновение преэклампсии при предыдущих беременностях или наличие ее в семейном анамнезе, курение, ожирение при индексе массы тела (ИМТ) >35 кг/м² или окружности талии более 88 см в первом триместре, сахарный диабет 1 и 2 типа и другие ассоциированные с АГ состояния, хорошо известны и не вызывают сомнений (Р.И. Стрюк и др., 2013; Е.Б. Передеряева и др., 2015; D.A. Savitz et al., 2014; A. Helou et al., 2016).

Тем не менее, по данным литературы частота недооценки риска преэклампсии во время беременности остается высокой (M.C. Cusimano et al., 2014), несмотря на то, что коррекция повышенного АД во время беременности совершенствуется с каждым годом (И.Н. Бокарев и др., 2012; G. Mancía et al., 2013). Следовательно, сохраняется высокий риск развития преэклампсии у беременных с гипертензивными расстройствами.

Поэтому на современном этапе создаются условия для поиска новых дополнительных ранних маркеров развития преэклампсии у беременных с гипертензионным синдромом с целью профилактики ее развития и своевременной коррекции, а также снижения риска клинически значимых состояний, связанных не только с повышением АД, но и поражением органов-мишеней.

Цель исследования

Изучить особенности течения АГ и перестройки органов-мишеней при гипертензивном синдроме у беременных, а также определить факторы риска развития преэклампсии на фоне повышенного АД.

Задачи исследования

1. Изучить в сравнительном плане закономерности течения АГ у беременных с различными формами гипертензивного синдрома на основании динамики офисного АД в течение беременности и показателей суточного мониторирования АД (СМАД).

2. Оценить частоту и особенности ремоделирования левых отделов сердца у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от его формы по данным электро- и эхокардиографического исследований.

3. Дать характеристику нарушений фильтрационной функции почек у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы АГ.

4. Дать характеристику структурно-функциональной перестройки артериальной стенки как в маточно-плацентарном русле, так и в каротидном бассейне у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от формы АГ.

5. Выявить дополнительные факторы риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

6. Рассчитать отношения шансов развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом с учетом дополнительных выявленных факторов риска ее возникновения.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение гипертензивного синдрома у беременных зависит от его формы и характеризуется при хронической АГ преимущественным повышением систолического АД (САД) как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток в сочетании с более низкой среднесуточной и дневной его вариабельностью; при гестационной АГ – преимущественно диастолической гипертензией с более значимым повышением диастолического АД (ДАД) в утренние часы и ночное время длительностью более 65% ночного времени в сочетании с низкой его вариабельностью в дневные и ночные часы. Высокая частота ночной гипертензии (более 80%) не зависела от формы АГ.

2. Поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом зависит от его формы: при хронической АГ чаще регистрируется ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), представленное его диастолической дисфункцией, при гестационной – чаще встречается снижение фильтрационной функции почек уже в I триместре беременности, оцененной по уровню цистатина в крови. Уменьшение в крови концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в I триместр беременности является ранним интегральным маркером перестройки артериальной стенки и межклеточного матрикса почек как при хронической, так и при гестационной АГ.

3. Ранними дополнительными факторами риска развития преэклампсии, независимо от формы АГ, являются максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое давление (ПД), индекс времени (ИВ) САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, а также выраженность диастолической дисфункции ЛЖ на 24-26-й неделе беременности, увеличение в крови в I триместре концентрации цистатина С и снижение уровня ММП-9.

Научная новизна работы

В работе было продемонстрировано, что течение гипертензивного синдрома при беременности зависит от формы АГ. Хроническая АГ, в отличие от гестационной, характеризуется преобладанием систолической АГ как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток в сочетании с более низкой среднесуточной и дневной вариабельностью САД. Гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями ДАД, характеризующимися значимым его повышением в утренние часы и ночное время, длительной ночной диастолической гипертензией более 65% времени в сочетании с низкой вариабельностью ДАД в дневные и ночные часы.

Одними из важных результатов работы являются доказательства того, что поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом представлено преимущественно на субклиническом уровне и имеет определенные различия в зависимости от формы АГ. Ремоделирование ЛЖ на 24-26-й неделе беременности у женщин с гипертензивным синдромом более выражено у больных с хронической АГ и характеризуется более частой и более тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ.

Инновационным в работе является вывод о том, что более ранним маркером нарушения фильтрационной функции почек, чем скорость клубочковой фильтрации (СКФ), в I триместре у беременных с гипертензивным синдромом следует считать увеличение концентрации цистатина С в крови, более выраженное при гестационной АГ.

В исследовании было установлено, что ранним маркером структурной перестройки артериальной стенки и почек, характеризующейся повышенным коллагенообразованием, при отсутствии изменений толщины комплекса интима медиа (ТКИМ) у беременных с АГ следует считать снижение концентрации в крови ММП-9 и ММП-2 для больных с хронической АГ, и только ММП-9 для больных с гестационной АГ.

В работе доказано, что показатели СМАД на 30-й неделе беременности, в отличие от показателей офисного АД, такие как максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное АД, ИВ САД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, могут быть факторами риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

Представляют большой научный интерес выводы исследования о том, что наличие и тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ, независимо от формы АГ при беременности, увеличивают шанс развития преэклампсии от 17 до 19%. Новыми дополнительными ранними факторами риска развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома являются уровень цистатина С крови, который увеличивает риск возникновения преэклампсии более чем в 6 раз в I триместре и более чем в 12 раз в III триместре, и концентрация ММП-2 и ММП-9, снижение которых в I триместре беременности свидетельствует об увеличении шанса развития преэклампсии в 3 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы

В целях ранней диагностики прогностически неблагоприятных показателей АГ, таких как ночная гипертензия, утренний подъем и низкая вариабельность АД в течение суток, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преэклампсии, беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение СМАД в 30 недель беременности. Показатели офисного

АД на протяжении всей беременности у женщин с АГ (кроме родов) не связаны с риском развития преэклампсии.

Для оценки состояния органов-мишеней на ранних этапах беременности с целью их своевременной коррекции при наличии патологической перестройки беременным с гипертензивным синдромом следует в соответствии с выводами работы рекомендовать проведение эхокардиографии в сроке 24-26 недель, определение цистатина С, ММП-9 и ММП-2 в крови уже в I триместре беременности.

Увеличение цистатина С в крови более 1000 нг/мл как в I, так и в III триместрах беременности, независимо от формы АГ, следует расценивать как ранний фактор риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

Снижение ММП-9 в крови менее 10 мг/л в группе больных с хронической АГ и снижение ММП-2 менее 4 мг/л в группе больных с гестационной АГ в I триместре беременности указывает на высокий риск развития преэклампсии у беременных.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.00305520.

Соответствие работы паспорту специальности

Работа связана с изучением патогенетических механизмов и совершенствованием диагностики поражения органов-мишеней (почки, сердце, сосуды), а также с выявлением и оценкой новых дополнительных факторов риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом, что соответствует паспорту специальностей 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Апробация работы

Результаты работы были представлены на Европейской конференции по АГ (Италия, Милан, 2015), Всероссийской конференции «Status Presents» (Санкт-Петербург, 2016), Европейском кардиологическом конгрессе (Франция, Париж, 2016).

Апробация работы проведена на совместном заседании научного координационного совета по кардиологии и терапии и кафедр госпитальной терапии № 1 и пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 4 апреля 2017 года (протокол № 3/1).

Личный вклад автора

Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, проводила физикальные обследования и оценку клинического состояния, назначала необходимые обследования, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сбор и систематизацию полученного кли-

нического материала, составление статистических таблиц и статистическую обработку результатов.

Автор лично написала и оформила статьи и рукопись диссертации.

Реализация результатов исследования

Работа выполнена на кафедрах пропедевтики внутренних болезней №2 и акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты работы внедрены в практику отделения патологии беременных, терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарная часть №9 им. М.А. Тверье». Материалы диссертации используются в преподавании на кафедрах акушерства и гинекологии и пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Основные положения диссертации представлены в 5 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, входящих в список ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 127 страниц компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 208 источников, из них 163 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

Проведено выборочное клиническое двухэтапное исследование, которое было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ на проведение научного исследования с участием человека.

Задачей первого этапа было определение особенностей течения АГ и поражения органов-мишеней в зависимости от формы АГ. Исследование первого этапа представляло собой выборочное клиническое проспективное наблюдение. На первом этапе была отобрана популяция из 413 беременных женщин, которые наблюдались в 3 женских консультациях г. Перми. Среди них были выделены 63 (15,3%) беременные с гипертензивным синдромом, которые были разделены на 2 группы: в первую были включены 32 участницы, у которых регистрировалась хроническая АГ, во вторую группу – 31 участница, у которой была выявлена гестационная АГ. Группу контроля составили 32 участницы без АГ.

Задачей второго этапа было определение дополнительных факторов появления сердечно-сосудистого риска развития преэклампсии и эклампсии у бере-

менных с гипертензивным синдромом. Исследование второго этапа было ретроспективным клиническим после оценки осложнений беременности (преэклампсия, эклампсия). Для его реализации всех беременных женщин после оценки течения беременности разделили на 2 группы в зависимости от развития осложнений. Первую группу составили 50 (79,4%) беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков преэклампсии, вторую группу – 13 (20,6%) женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии.

Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Беременные в возрасте от 18 до 45 лет.
2. Наличие критериев артериальной гипертензии в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества для первой и второй групп.
3. Получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Вторичная артериальная гипертензия.
2. Наличие ассоциируемых клинических состояний при включении в исследование и в анамнезе (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 исходной СКФ (СКД-ЕП) < 30 мл/мин/1,73 м²; поражение периферических артерий: фиброзно-мышечная дисплазия, неспецифический аортоартериит, васкулиты; тяжелая ретинопатия: кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва в анамнезе).

3. Наличие нарушений ритма сердца и проводимости при включении в исследование и в анамнезе (частая желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия, парасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, синдромы преждевременного возбуждения желудочков, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады выше I степени, синдром слабости синусового узла).

4. Наличие острых инфекционных заболеваний.

5. Наличие психических заболеваний в анамнезе, затрудняющих возможность динамического наблюдения и соблюдения требований протокола исследования.

6. Наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время или в анамнезе.

7. Врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови, требующие применения низкомолекулярного гепарина.
8. Сахарный диабет 1-го и 2-го типов в анамнезе, в том числе гестационный.
9. Тяжелые нарушения функции печени с синдромом цитолиза и холестаза.
10. Иные причины, препятствующие дальнейшему контакту с беременными в период наблюдения.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис.1. Дизайн исследования

Методы исследования

Для выявления АГ среди обследуемых проводились анализ анамнеза беременных, оценка амбулаторных карт и другой медицинской документации, измерение офисного АД. В сроке 30 недель беременности проводилось СМАД с помощью аппарата «АСТРОКАРД» (ЗАО «Медитек», Россия) по общепринятой методике.

Для диагностики гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) осуществлялась регистрация электрокардиографии (ЭКГ) на электрокардиографе Cardiovit AT 101 (Schiller, Германия) при включении пациенток в исследование и в сроке 28-30 недель беременности. Выполнялась также эхокардиография (ЭхоКГ) в сроках 12-14 и 24-26 недель с помощью прибора SONOACE X8 (Samsung Medison, Южная Корея). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли по формуле R.V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). Индекс ИММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела

(ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). С помощью ЭхоКГ рассчитывали показатели фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы.

С целью оценки структуры и функции артериальной стенки проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере SONOACE X8 (Samsung Medison, Южная Корея) при первичном обследовании и в сроке 36–40 недель.

Состояние фильтрационной функции почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, уровню цистатина 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, 20-49 лет – 0,70-1,20 нг/мл.

Для оценки состояния системы эндогенного коллагенолиза оценивались концентрации ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови в I и III триместрах беременности методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США) с применением реактива BCM Diagnostics (Япония). Референсными значениями считали для ММП-2 155-323 нг/мл, для ММП-9 – 13,2-105 нг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ MS Excel (MS Office 10.0) и SPSS (версия 20.0). Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm и среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm sdd$); медианы, нижние и верхние квартили (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. При нормальном распределении и сравнении количественных показателей в двух группах использовался критерий Стьюдента, качественных показателей – критерий χ^2 . В том случае, когда гипотеза о нормальности распределения была отвергнута, при сравнении количественных показателей в двух группах использовались критерии Манна-Уитни и χ^2 с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. Во всех случаях при сравнении двух групп в качестве порогового критерия значимости обнаруженных различий использовано значение $p < 0,05$. При сравнении трех групп и оценке количественных показателей в условиях нормального распределения использовался критерий Ньюмена-Кейлса. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а

также методом линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Был проведен анализ риска возникновения событий первичной конечной точки (эклампсии, преэклампсии). Для этого использованы таблицы сопряженности, на основании которых вычислены отношения шансов (ОШ) событий и соответствующие доверительные интервалы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestическая характеристика беременных с гипертензивным синдромом и в контрольной группе

В табл. 1 представлены в сравнительном плане клинико-anamnestические показатели женщин обследуемых групп на первом этапе.

При сравнении трех групп беременных по клинико-anamnestическим показателям было установлено, что ИМТ ≥ 35 кг/м² достоверно чаще выявлялся у беременных с хронической АГ и коррелировал с уровнем АД ($r=0,63$; $p=0,015$).

Группы беременных с гипертензивным синдромом достоверно не отличались между собой по частоте постоянного приема антигипертензивной терапии, достижению целевого уровня АД к тридцатой неделе беременности, частоте приема бета-адреноблокаторов. Средние значения офисного ДАД в первой группе беременных также были в диапазоне целевого уровня, но достоверно выше, чем в группе беременных с гестационной АГ ($p < 0,001$) и группе контроля ($p < 0,001$).

Сравнительная оценка показателей АД у беременных с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы

В сроке родов в обеих группах лиц с гипертензивным синдромом офисное САД и ДАД были значительно выше целевого уровня АД и достоверно отличались от аналогичных показателей в группе контроля ($p < 0,001$) для САД и ДАД.

При анализе частоты регистрации АГ по СМАД было выявлено, что среди пациенток с хронической АГ среднесуточная, дневная и ночная систолическая АГ встречалась чаще, чем у больных с гестационной АГ ($p=0,006$, $p=0,005$, $p=0,018$ соответственно) (табл. 2).

Среднедневной уровень САД был достоверно выше в группе больных с хронической АГ по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток с гестационной АГ ($p=0,003$). При этом максимальный утренний подъем ДАД был достоверно выше в группе больных с гестационной АГ по сравнению с группой пациенток с хронической АГ ($p=0,003$).

СИ САД и ДАД был достоверно ниже в группах больных с гипертензивным синдромом в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$ для обеих групп) и был ниже нормальных значений ($< 10\%$). При этом средние значения СИ САД и ДАД были достоверно ниже в группе беременных с гестационной АГ в сравнении с группой пациенток с хронической АГ ($p=0,0012$ для СИ САД; $p=0,007$ для СИ ДАД).

Клинико-anamnestическая характеристика беременных по группам ($n=95$)

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$)	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$)	Третья группа (контроль, $n=32$)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Возраст, лет	33,5±6,79	30,88±5,89	28,64±4,29	0,104	0,229	0,186	0,208
Возраст ≥ 35 лет, абс./%	14/45,2	9/28,1	4/12,5	0,475	0,336	0,059	0,098
Умеренная АГ, абс./%	20/64,5	28/87,5	–	0,055	–	–	–
Тяжелая АГ, абс./%	11/35,4	4/12,5	–	0,197	–	–	–
Длительность ХАГ, лет	3,4±1,1	–	–	–	–	–	–
Курение в анамнезе, абс./%	5/16,1	4/12,5	2/6,3	0,996	0,723	0,473	0,571
ИМТ > 35 кг/м² в первом триместре, абс./%	18/58,6	5/15,6	4/12,5	0,031	0,965	0,016	0,023
ИМТ, кг/м ² , в первом триместре	30,98±6,30	24,52±5,08	24,51±4,54	0,246	0,315	0,218	0,286
Объем талии > 88 см в первом триместре, абс./%	7/22,5	3/9,3	2/6,25	0,378	0,973	0,212	0,202
Объем талии, см, в первом триместре	75,34±9,75	69,53±8,41	72,53±7,32	0,674	0,321	0,954	0,346
Преэклампсия в анамнезе, абс./%	1/3,2	3/9,4	0	0,427	0,153	0,997	0,096
Преэклампсия в семейном анамнезе, абс./%	3/9,6	2/6,3	0	0,934	0,512	0,259	0,248
Первая беременность, абс./%	9/29,0	23/71,9	22/65,6	0,081	0,936	0,101	0,287
Многоплодная беременность, абс./%	1/3,2	2/6,3	2/6,3	0,957	0,998	0,957	0,965
Глюкоза плазмы натощак исходно, ммоль/л	5,1±1,3	4,1±1,0	4,3±0,8	0,413	0,348	0,246	0,285

Примечание: здесь и далее в таблицах жирным отмечены достоверные различия.

Анализ распределения пациенток по категориям снижения САД в ночное время в группах больных с хронической и гестационной АГ показал, что среди этих больных доля женщин категории «dipper» с нормальным снижением САД ночью достоверно ниже, чем среди беременных в контрольной группе без АГ ($p=0,002$ для обеих групп) за счет увеличения доли больных в обеих группах категории «non-dipper» ($p=0,002$ для первой группы; $p=0,001$ для второй группы), а для пациенток с гестационной АГ и «night-peaker» ($p=0,006$) (рис. 2).

Частота регистрации снижения ночного ДАД категории «dipper» достоверно реже встречалась среди больных с хронической АГ в сравнении с группой контроля ($p=0,006$) за счет преобладания категории пациенток «non-dipper» ($p<0,001$). Однако в группе больных с гестационной АГ в сравнении с группой контроля достоверно чаще выделялась доля женщин категории «night-peaker» по ДАД ($p=0,013$) (рис.3).

Сравнительная оценка показателей СМАД у беременных с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы ($n=95$)

Показатель	Первая группа (хроническая АГ, $n=31$)	Вторая группа (гестационная АГ, $n=32$)	Третья группа (контроль, $n=32$)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	139,83±12,13	131,80±14,63	118,32±9,35	0,021	<0,001	<0,001	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	89,67±10,32	83,90±8,70	76,53±9,36	0,020	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальное утреннее САД, мм рт. ст.	162,07±15,64	156,42±16,01	112,89±12,69	0,162	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальное утреннее ДАД, мм рт. ст.	100,89±12,56	110,91±13,02	86,58±8,74	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст.	141,78±11,92	133,52±8,90	115,47±8,75	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	91,47±10,50	87,15±8,07	79,56±7,79	0,073	<0,001	<0,001	<0,001
Средненочное САД, мм рт. ст.	133,66±15,06	127,15±14,45	111,45±10,54	0,085	<0,001	<0,001	<0,001
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	84,14±11,52	79,69±12,19	71,25±11,59	0,142	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ САД, %	66,04±18,31	45,64±17,22	4,23±2,08	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД, %	58,25±11,03	57,01±12,29	6,39±2,45	0,675	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ САД в утреннее время, %	68,31±16,74	65,74±11,45	5,45±1,56	0,241	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД в утреннее время, %	66,15±21,02	79,91±14,53	7,44±3,08	0,014	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ САД в дневное время, %	36,45±7,14	24,50±9,25	7,67±2,82	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД в дневное время, %	29,72±11,82	25,46±10,67	6,28±1,73	0,139	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ САД в ночное время, %	69,43±14,70	63,23±14,33	5,29±1,09	0,095	<0,001	<0,001	<0,001
ИВ ДАД в ночное время, %	52,04±16,81	66,03±15,22	6,29±3,00	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
СИ САД, %	6,68±2,76	4,57±2,08	14,56±3,01	0,0012	<0,001	<0,001	<0,001
СИ ДАД, %	8,34±3,39	6,13±2,87	15,12±2,16	0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Среднесуточное ПД	45,09±7,22	47,25±5,87	39,43±3,41	0,099	<0,001	0,003	0,002

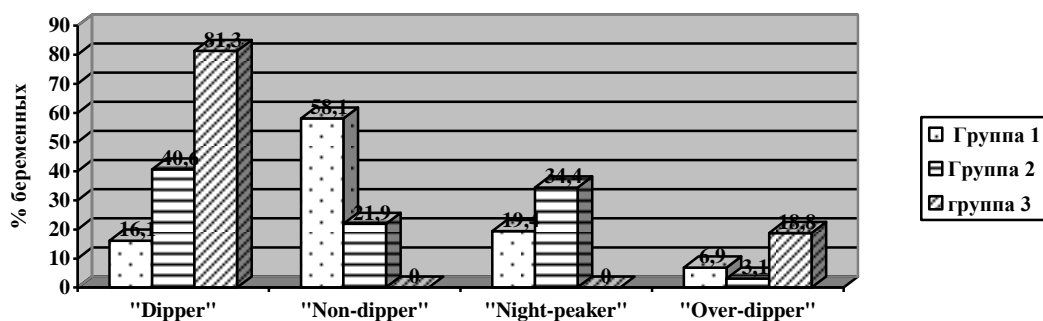


Рис.2. Сравнительная оценка суточного индекса САД по данным СМАД у беременных с хронической, гестационной АГ и контрольной группы ($n=95$)

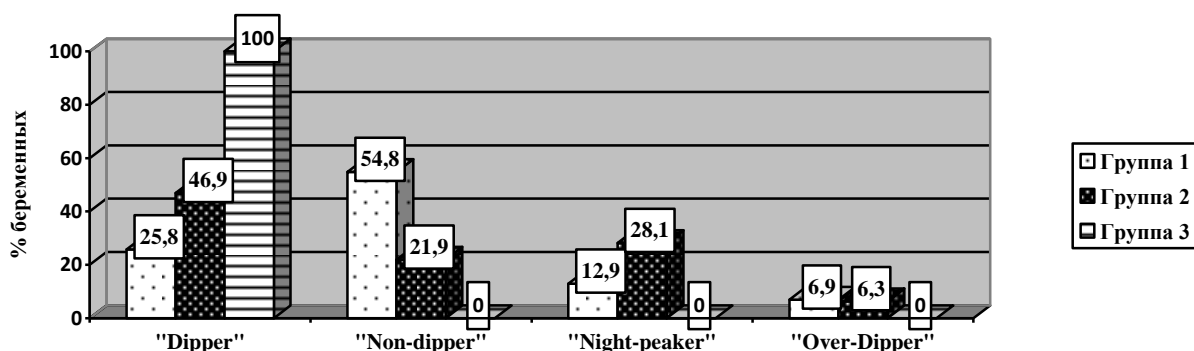


Рис.3. Сравнительная оценка суточного индекса ДАД по данным СМАД у беременных с хронической, гестационной АГ и контрольной группы ($n=95$)

Поражение сердца у беременных с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы

По данным электрокардиографии только у 1 (3,26%) беременной с хронической АГ была зарегистрирована ГЛЖ. При этом в диапазоне нормальных значений у больных с хронической АГ индекс Соколова-Лайона был достоверно выше, чем у пациенток с гестационной АГ: $29,21 \pm 5,32$ против $21,35 \pm 7,12$ мм ($p < 0,001$), и выше, чем у беременных контрольной группы – $21,48 \pm 7,04$ мм ($p < 0,001$) (табл. 3).

ТЗСЛЖ в группе беременных с хронической АГ была достоверно чаще в диапазоне нормальных значений, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и группе больных с гестационной АГ ($p < 0,001$). Диастолическая дисфункция ЛЖ достоверно чаще регистрировалась при хронической АГ (в 74,19% случаев), чем в группе больных с гестационной АГ – в 12,5% случаев ($p = 0,003$) и контрольной группе ($p = 0,0002$). Более того, выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, представленная показателями E/A и IVRT, была больше в группе больных с хронической АГ, чем в группе больных с гестационной АГ ($p = 0,003$ и $p = 0,008$ соответственно) и группе контроля ($p < 0,001$ и $p = 0,011$).

**Сравнительная оценка электрокардиографических
и эхокардиографических показателей структурно-функционального
ремоделирования левых отделов сердца у беременных с хронической,
гестационной АГ и в контрольной группе (n=95)**

Показатель	Первая группа (ХАГ, n=31)	Вторая группа (ГАГ, n=32)	Третья груп- па (контроль, n=32)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Индекс Соколо- ва-Лайона, мм	29,21±5,32	21,35±7,12	21,48±7,04	<0,001	0,942	<0,001	0,002
Корнельское про- изведение, мм·мс	1783,24±432,15	1779,32±459,02	1756,21±464,32	0,972	0,842	0,810	0,831
ФВ ЛЖ, %	64,64±2,36	63,30±2,53	63,86±2,03	0,163	0,113	0,432	0,231
КДР ЛЖ, см	5,13±0,33	5,00±0,37	4,49±0,34	0,204	0,349	0,319	0,289
КСР ЛЖ, см	3,34±0,72	3,46±0,54	3,41±0,58	0,458	0,722	0,672	0,589
ТЗСЛЖ, см	0,98±0,11	0,86±0,06	0,85±0,01	<0,001	0,231	<0,001	<0,001
ТМЖП, см	0,98±0,09	0,97±0,10	0,95±0,10	0,678	0,427	0,215	0,371
ММЛЖ, г/м ²	186,23±44,27	179,11±52,32	168,32±50,23	0,280	0,403	0,138	0,236
ИММЛЖ, г/м²	92,08±15,20	89,49±16,71	82,48±15,89	0,519	0,090	0,017	0,017
ИММЛЖ >95 г/м², абс./%	18/58,06	8/25,00	0/0	0,136	0,021	0,0003	<0,001
ЛП, мл	29,64±6,98	28,95±3,61	26,53±3,86	0,626	0,012	0,035	0,231
ОТС	0,36±0,04	0,36±0,05	0,36±0,03	0,997	0,995	0,987	0,991
Е/А, Ме [LQ; UQ]	0,99 [0,53; 1,11]	1,08 [0,63; 1,38]	1,11 [0,89; 1,51]	0,002	0,128	<0,001	0,008
Е/А > 1, абс./%	23/74,19	4/12,5	1/3,25	0,003	0,407	0,0002	<0,001
IVRT, мс	71,92±12,39	82,16±16,71	84,25±17,22	0,008	0,624	0,002	0,011

**Нарушение фильтрационной функции почек у беременных
с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы**

В I и II триместрах беременности достоверных различий по СКФ (СКД-ЕРІ) между группами пациенток с АГ и контрольной группой не наблюдалось. В III триместре у пациенток с хронической АГ показатели СКФ (СКД-ЕРІ) были достоверно ниже по сравнению с группой больных с гестационной АГ ($p<0,001$) и группой контроля ($p<0,001$) (рис. 4).

Концентрация цистатина С в группе пациенток с гестационной АГ была значимо выше уже в I триместре беременности по сравнению с группой пациенток с хронической АГ ($p=0,002$) и группой контроля ($p<0,001$) (рис.5.).

В III триместре наблюдалось дальнейшее достоверное увеличение концентрации цистатина С как в группе больных хронической, так и гестационной АГ ($p<0,001$ для обеих групп).

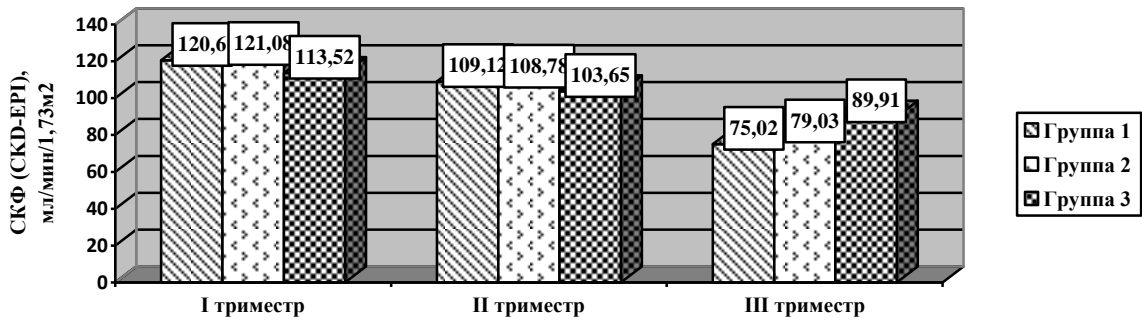


Рис.4. Сравнительная оценка показателей СКФ (СКД-ЕРІ) у беременных с хронической, гестационной АГ и в контрольной группе во всех триместрах ($n=95$)

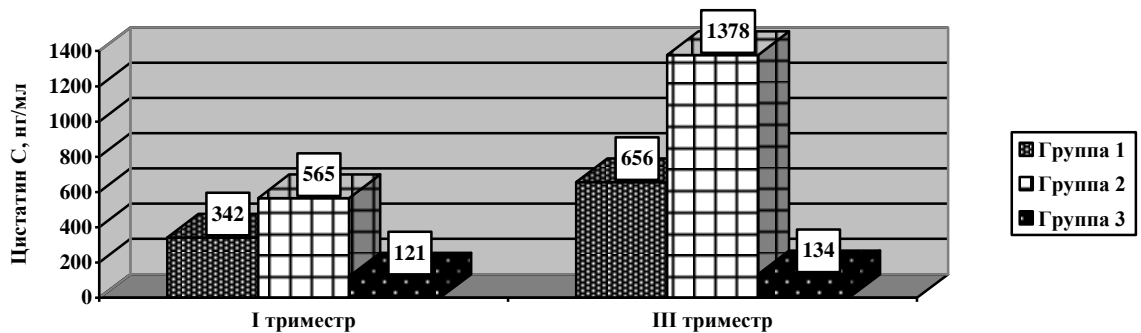


Рис.5. Сравнительная оценка цистатина С в сыворотке крови у беременных с хронической, гестационной АГ и в контрольной группе в I и III триместрах ($n=95$)

В группе больных с хронической АГ частота регистрации патологического утолщения ТКИМ $> 0,9$ мм составила 29,0% и была выше, чем в группе контроля ($p=0,012$), без достоверных различий с группой пациенток с гестационной АГ.

Нарушение процессов эндогенного коллагенолиза у беременных с хронической и гестационной АГ, а также контрольной группы

Наиболее низкий уровень ММП-9 и ММП-2 наблюдался у пациенток с хронической АГ в сравнении с группой контроля ($p<0,001$ для обеих ММП) и в сравнении с группой больных с гестационной АГ ($p<0,001$ для ММП-2; $p=0,003$ для ММП-9). В группе пациенток с гестационной АГ уровень ММП-9 в I триместре был также значимо ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$), а концентрация ММП-2 крови достоверно не отличалась от таковой в группе контроля ($p=0,070$).

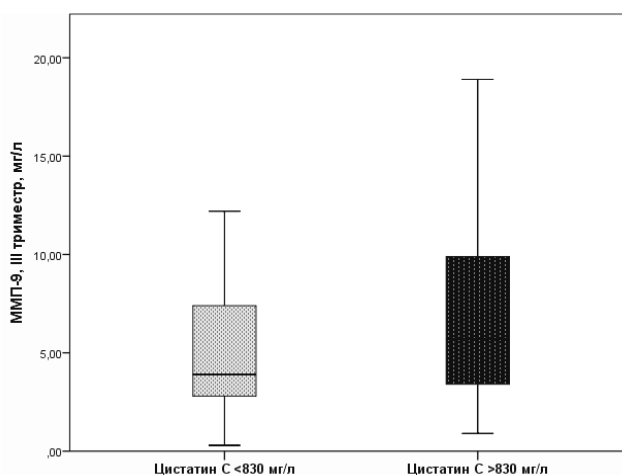


Рис.6. Взаимосвязь между концентрацией цистатина С и ММП-9 у беременных с АГ в III триместре ($n=63$)

Была отмечена выраженная прямая связь между концентрацией ММП-9 и концентрацией цистатина С в III триместре беременности (рис.6.)

Выявление факторов риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом

У пациенток с преэклампсией в сроке родов уровни САД, ДАД, СГАД были достоверно выше, чем в группе беременных без признаков данного осложнения.

Показатель ОШ развития преэклампсии при САД в родах > 140 мм рт. ст. составил 1,67 (95%ДИ=0,69-2,42), при ДАД в родах > 90 мм рт. ст. – 2,41, (95%ДИ=1,89-3,48) и был статистически значимым ($p<0,05$).

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

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении максимального утреннего подъема САД при СМАД в 30 недель > 165 мм рт. ст. составил 1,89 (95%ДИ=0,91-2,89), ИВ САД в утреннее время $> 75\%$ – 4,37 (95%ДИ=2,85-16,96), ДАД > 105 мм рт. ст. – 2,29 (95%ДИ=1,44-4,22), пульсового АД > 50 мм рт. ст. – 3,02 (95%ДИ=1,44-4,22) и был статистически значимым ($p<0,05$).

Выявлены достоверные различия между группами по СИ ДАД: среди беременных с признаками преэклампсии регистрировались чаще пациентки категории «non-dipper»: 84,6 против 26,0% ($p=0,037$).

Нарушения суточного ритма категории «non-dipper» ассоциируются с увеличением ОШ развития преэклампсии до 5,67 (95%ДИ=3,37-11,89).

В группе беременных с признаками преэклампсии вариабельность САД и ДАД в ночные часы была достоверно 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 встречаемости беременных категории «non-dipper», вариабельностью САД и ДАД в ночные часы и наличием признаков преэклампсии при беременности имеются прямые, средней и сильной степени зависимости, достоверные связи: $r=0,38$; $p=0,044$; $r=0,52$; $p=0,003$; $r=0,58$; $p=0,001$ соответственно.

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении вариабельности САД ночью при СМАД в 30 недель > 14 мм рт. ст. составил 1,24 (95%ДИ=0,56-3,09), ДАД в ночное время > 12 мм рт. ст. – 1,41 (95%ДИ=0,80-6,63) и был статистически значимым ($p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной степени зависимости, достоверные связи тяжести диастолической дисфункции (Е/А, IVRT) ($r=0,68$; $p=0,017$; $r=0,62$; $p=0,025$) с наличием преэклампсии при беременности.

Показатель ОШ развития преэклампсии при увеличении Е/А по ЭхоКГ > 1 составил 1,19 (95%ДИ=0,11-2,56), IVRT < 80 мс – 1,17 (95%ДИ=0,05-5,12) и был статистически значимым ($p<0,05$).

По данным корреляционного анализа было установлено, что между СКФ в третьем триместре беременности имеется обратная, сильной степени зависимость, достоверная связь ($r=-0,65$; $p<0,001$) с наличием преэклампсии при беременности. Также имеются прямые, сильной степени зависимости, достоверные взаимосвязи цистатина С в крови ($r=0,81$; $p<0,001$) с наличием преэклампсии при беременности. На рис.7. представлены показатели СКФ (СКД-ЕРП) и цистатина С в сыворотке крови в зависимости от наличия признаков преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом ($p<0,05$ для СКФ в III триместре, для цистатина С в I и III триместрах).

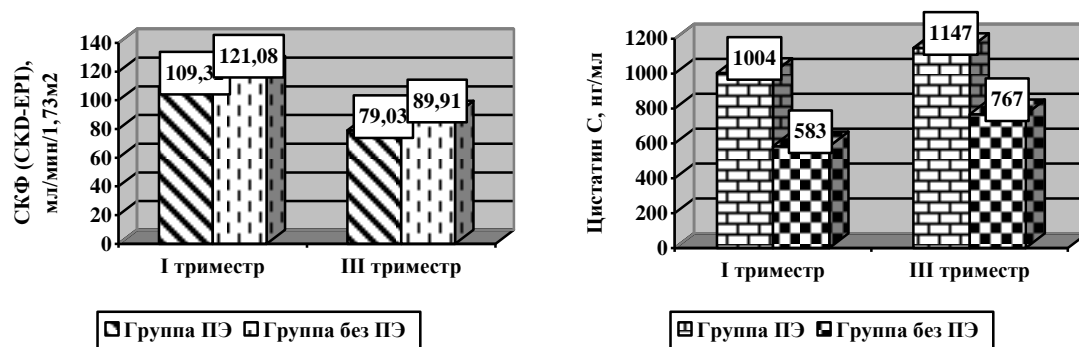


Рис.7. Сравнительная оценка СКФ (СКД-ЕРП) и цистатина С у беременных с гипертензивным синдромом по группам в зависимости от наличия признаков преэклампсии ($n=63$)

Показатель ОШ развития преэклампсии при снижении СКФ (СКД-ЕП) < 80 мл/мин/1,73 м² в третьем триместре беременности составил 2,55 (95%ДИ=0,87-7,12), при увеличении цистатина С в крови (как в I, так и в III триместрах) > 1000 нг/мл – 6,78 (95%ДИ=2,09-18,77) и 12,06 (95%ДИ=8,44-24,95) соответственно. Показатели ОШ были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Показатель ОШ развития преэклампсии при снижении ММП-9 < 10 мг/л в I триместре составил 3,12 (95%ДИ=0,87-9,76), при снижении ММП-2 < 4 мг/л – 2,76 (95%ДИ=1,32-8,17). Показатели ОШ были статистически значимыми ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Течение гипертензивного синдрома при беременности зависит от его формы: хроническая АГ характеризуется повышением систолического АД в 69% случаях в сочетании с более низкой среднесуточной и среднедневной его вариабельностью; гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями диастолического АД, характеризующимися его повышением в утренние часы и ночное время в сочетании с низкой его вариабельностью в течение суток.

2. Поражение органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом представлено преимущественно на субклиническом уровне и имеет определенные различия в зависимости от его формы: при хронической АГ более выражено ремоделирование левого желудочка, которое характеризуется диастолической дисфункцией левого желудочка без увеличения индекса массы миокарда левого желудочка, при гестационной АГ более выражено снижение фильтрационной функции почек, проявляющееся увеличением концентрации цистатина С в крови уже в I триместре.

3. Ранним маркером структурной перестройки как артериальной стенки, так и почек, характеризующейся повышенным коллагенообразованием, является снижение концентрации в крови матриксной металлопротеиназы 9 и 2 у беременных с хронической АГ и только матриксная металлопротеиназа 9 у больных с гестационной АГ, что отражает процесс повышенного коллагенообразования в органах.

4. Показатели суточного мониторинга АД на 30-й неделе беременности, в отличие от показателей офисного АД в различные сроки беременности, такие как максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое давление, индекс времени систолического АД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, продолжительность и выраженность ночной гипертензии, являются дополнительными факторами риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом.

5. Независимо от формы АГ при беременности, наличие и тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка увеличивают шанс развития преэк-

ламписии от 17 до 19%, нарастание концентрации цистатина С в крови в I триместре увеличивает шанс развития преэклампсии более чем в 6 раз, в III триместре – более чем в 12 раз, снижение концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в I триместре свидетельствует об увеличении шанса развития преэклампсии в 3 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях ранней диагностики прогностически неблагоприятных показателей АГ, таких как ночная гипертензия, утренний подъем и низкая вариабельность АД в течение суток, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и преэклампсии, беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение суточное мониторирование АД в 30 недель беременности. Показатели офисного АД на протяжении всей беременности у женщин с АГ (кроме родов) не связаны с риском развития преэклампсии.

2. Для оценки состояния органов-мишеней на ранних этапах беременности с целью их своевременной коррекции и определения риска развития сердечно-сосудистых и акушерско-гинекологических осложнений при наличии их патологической перестройки беременным с гипертензивным синдромом рекомендуется проведение эхокардиографии в сроке 24-26 недель, определение концентрации цистатина С, матриксных металлопротеиназ 9 и 2 в крови уже в I триместре беременности.

3. С целью предупреждения развития преэклампсии и коррекции нарушений функции почек увеличение концентрации цистатина С в крови более 1000 нг/мл как в I, так и в III триместрах беременности, независимо от формы АГ, следует расценивать как угрозу развития преэклампсии/эклампсии и предпринять соответствующие профилактические мероприятия.

4. С целью предупреждения развития преэклампсии и коррекции нарушений функций артериальной стенки и почек снижение матриксной металлопротеиназы 9 в крови менее 10 мг/л в группе больных с хронической АГ и снижение матриксной металлопротеиназы 2 менее 4 мг/л в группе больных с гестационной АГ в I триместре беременности следует расценивать как угрозу развития преэклампсии/эклампсии и предпринять соответствующие профилактические мероприятия.

Список работ опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК

Министерства образования и науки РФ

1. **Аксенова, А.С.** Преди́кторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом (статья) / А.С. Аксенова, Н.А. Козиолова, М.М. Падруль // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (4). – С. 349–363.

2. **Аксенова, А.С.** Хроническая артериальная гипертензия и беременность (статья) / А.С. Аксенова // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. – № 4 (4). – С. 1–15.

3. **Аксенова, А.С.** Распространенность и особенности течения гипертензивных расстройств беременности у женщин г. Перми (статья) / А.С. Аксенова, Н.А. Козиолова, М.М. Падруль // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 21–26.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Koziolova, N. Characteristics of target organ in pregnant women with gestation hypertension / N. Koziolova, **A. Aksenova** // EHJ. – 2016. – Vol. 37, suppl. 1. – P. 191.

2. Koziolova, N. Risk factors of preeclampsia in pregnant women with gestation hypertension / N. Koziolova, M. Padrul, **A. Aksenova** // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 348.

Список терминологических сокращений

- 95%ДИ – 95%-ный доверительный интервал
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое АД
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КСР – конечный систолический размер
 КДР – конечный диастолический размер
 ЛП – левое предсердие
 ММП – матриксные металлопротеиназы
 ОШ – отношение шансов
 ППТ – площадь поверхности тела
 ПЭ – преэклампсия
 САД – систолическое АД
 СГАД – среднее гемодинамическое АД
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СМАД – суточное мониторирование АД
 ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ЭхоКГ – эхокардиография
 ЭКГ – электрокардиография

Подписано в печать 29.06.2017. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 125/2017.

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.