

*На правах рукописи*

**СИЗОВА Ольга Владимировна**

**ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПОДХОДОВ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ  
ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

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

**Москва – 2020 год**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Радьков Олег Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

**Шалина Раиса Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

**Панова Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел акушерства и гинекологии, заведующая отделом

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г., в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д.22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Автореферат разослан “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Зайдиева Янсият Зайдилаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) осложняет до 5% беременностей (ВОЗ, 2014, Сухих Г.Т. и др., 2016; Magee L.A. et al., 2014). В России почти у каждой третьей женщины старше 25 лет отмечается повышение артериального давления (АД) (Стрюк Р.И. и др., 2018; Чазова И.Е. и др., 2019). Однако наряду с увеличением возраста матери, рост частоты ХАГ у беременных связан с распространенностью и других факторов риска, включая ожирение и метаболический синдром (Gasse C., 2017; Poon L.C. et al., 2017). Заболевание ХАГ значительно увеличивает частоту осложнений гестации, распространенность которых у пациенток с повышенным уровнем АД за последние 20 лет возросла на 50% (Guedes-Martins L., 2017; Wright D. et al., 2017). В свою очередь преэклампсия и задержка роста плода, ассоциированные с ХАГ, являются причиной наиболее неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у гипертензивных женщин (Алексеева Л.Л., 2012; Панова И.А., 2014).

Генетическую детерминацию ХАГ составляет большое число вариантов генов, обеспечивающих до 40–50% наследуемости этого заболевания (Павлова О.С. и др., 2016; Qu Y.L. et al., 2016; Rong S.L. et al., 2017). Такое разнообразие лежит в основе существенных различий клинической картины ХАГ, а также осложнений гестации при этой форме гипертензивного расстройства (Глотов А.С., 2017; Aung M. et al., 2018). Однако данные относительно прогнозирования гестационных осложнений у беременных с ХАГ на основании анализа генотип – фенотипических ассоциаций немногочисленны и охватывают ограниченный перечень вариантов генов.

Целевого уровня АД на фоне гипотензивной терапии удается достичь не более чем у 50% беременных с ХАГ (Гурьева В.М. и др., 2013; Luizon, M.R. et al., 2018). В процессе решения данной проблемы появляются данные о том, что генетические особенности организма влияют на фармакологические свойства гипотензивных препаратов (Кох Н.В., 2015; Naas D.M., 2014; Quinney S.K. et al., 2014). Так, фармакодинамика бета-адреноблокаторов может быть связана с изменениями в генах, кодирующих синтез бета 1–адренорецепторов, в частности ген *ADRB1* (Бунова С.С., 2014; Wu D. et al., 2015). Однако это утверждение касается не всех препаратов этой группы, а для беременных в отношении бисопролола такие данные отсутствуют вовсе.

### **Степень разработанности темы исследования**

Пациенток с ХАГ, как правило, относят в общую группу высокого риска, исключая их из глобальных систем скрининга осложнений гестации, как самостоятельную категорию расстройств, поэтому разработка систем индивидуального прогноза неблагоприятных исходов беременности для матери и плода среди этих женщин выполнена крайне фрагментарно. Исследованию генетической составляющей при анализе риска артериальной гипертензии (АГ) у беременных посвящен ряд работ (Чулков В.С. и др., 2013; Haram, K.V. et al., 2014; Zhan Y. et al., 2015). Однако сайты генов не включены ни в одну из предложенных моделей персонализированной оценки риска осложнений гестации у беременных с ХАГ. Исследование фармакологических свойств гипотензивных препаратов у беременных происходит низкими темпами, что объясняется невозможностью полноценной рандомизации среди этих пациенток (Palei A.C.T. et al., 2012; Webster L.M. et al., 2017). В этой связи вопросы фармакогенетики бета-адреноблокаторов у беременных с ХАГ изучены недостаточно.

Исходя из вышеизложенных обстоятельств, касающихся актуальности и степени разработанности темы исследования, сформулированы следующие цель и задачи.

#### **Цель исследования:**

Улучшение акушерских и перинатальных показателей у беременных с хронической артериальной гипертензией путем персонификации подходов к снижению частоты гестационных осложнений.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить клиничко-генетические факторы, влияющие на риск развития преэклампсии и задержки роста плода, у беременных с ХАГ.
2. Определить клиничко-анамнестические и генетические критерии, ассоциированные с уровнем контроля АД при гипотензивной терапии, у беременных с ХАГ.
3. Разработать персонифицированные модели оценки: риска развития преэклампсии и задержки роста плода, эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ.
4. Определить индивидуальную чувствительность к терапии бисопрололом у беременных с ХАГ в подгруппах молекулярных вариантов локусов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1*.

5. В проспективной когорте беременных с ХАГ оценить эффективность разработанных персонифицированных подходов к снижению частоты осложнений гестации.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены новые клиничко-генетические факторы, влияющие на риск развития преэклампсии и задержки роста плода у беременных с ХАГ. На основании вновь выявленных предикторов разработаны и оценены эффективные модели оценки персонифицированного риска преэклампсии и задержке роста плода для пациенток с ХАГ. Впервые у беременных с ХАГ при проведении гипотензивной терапии установлены клиничко-генетические ассоциации, влияющие на эффективность контроля АД, и разработана персонифицированная модель для прогноза вероятности достижения целевых значений АД. Впервые проведен анализ индивидуальной чувствительности к терапии бисопрололом у беременных с ХАГ в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *ADRB1*. Предложены новые методы улучшения акушерских и перинатальных показателей у беременных с ХАГ, основанные на персонификации оценки риска осложнений гестации и назначения гипотензивной терапии.

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

Анализ распределения частот изучаемых молекулярных вариантов генов позволяет определить направления наследования гестационных осложнений и степени контроля уровня АД на фоне гипотензивной терапии, а также представить данные генотипирования в качестве прогностических критериев указанных событий у беременных с ХАГ. Показатели 24-часового профиля АД и результатов анализа вариабельности ритма сердца характеризуют механизмы перестройки гемодинамики, предшествующей развитию преэклампсии, задержке роста плода, достижению целевых значений АД и являются предикторами этих состояний у пациенток с ХАГ. Выделение моделей оценки персонифицированного риска преэклампсии, задержки роста плода и контроля АД у беременных с ХАГ является эффективным инструментом их прогнозирования. Показаны фармакогенетические характеристики терапии бисопрололом в подгруппах сайтов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* у беременных с ХАГ, что позволило сформировать выборку пациенток, чье лечение с учетом генетической составляющей указанным препаратом будет наиболее эффективным. Сформулированные принципы ведения беременных с ХАГ, основанные на индивидуаль-

ных оценках риска осложнений гестации и подходов к гипотензивной терапии, значительно улучшают исходы для матери, плода и новорожденного у этих пациенток.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели сформированы выборки из двух групп беременных (основной и контрольной). В основную группу вошли 252 беременные с ХАГ. Контрольная группа включала 120 беременных без артериальной гипертензии. Объем обследования включал в себя клинические методы исследования, генотипирование, 24-часовое мониторирование АД, анализ variability ритма сердца, антенатальную оценку состояния плода и данные о состоянии новорожденных.

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

1. Преэклампсия у беременных с ХАГ ассоциирована с локусами FokI (F/f) гена *VDR* и +896A/G гена *TLR4*; развитию преэклампсии у пациенток с ХАГ предшествует прогрессирование нарушений автономной регуляции ритма сердца и показателей суточного мониторирования АД, сочетающиеся с односторонним снижением кровотока в маточных артериях. Установленные факторы, влияющие на риск развития преэклампсии, являются значимыми компонентами эффективной модели персонифицированного прогноза этого осложнения гестации у женщин с ХАГ.
2. Варианты BsmI (B/b) гена *VDR* и +896A/G гена *TLR4* ассоциированы с задержкой роста плода у пациенток с ХАГ; развитию этого осложнения беременности предшествуют патологические изменения 24-часовых кривых АД в 14–20 недель гестации и нарушения кровотока в обеих маточных артериях, а из представленной совокупности признаков выделены значимые предикторы задержки роста плода, включенные в модель индивидуализированного анализа риска этого заболевания.
3. Данные типирования в сайтах C825T гена *GNB3*, -344T/C гена *CYP11B2* и G460W гена *ADD1*, показатели автономного управления ритмом сердца и данные суточных ритмограмм АД в 14–20 недель гестации являются факторами, ассоциированными с уровнем контроля АД у беременных с ХАГ, а также формирующими эффективную модель индивидуального прогноза достижения целевого АД на фоне лечения гипотензивными средствами среди этих пациенток.
4. Эффективность терапии препаратом бисопролола у пациенток с ХАГ во время гестации ассоциирована с генотипами локуса Arg389Gly гена *ADRB1*.

5. Персонализация методов прогнозирования осложнений гестации и оптимизации терапии гипотензивными препаратами среди пациенток с ХАГ позволяет улучшить исходы для матери и новорожденного в этой группе женщин.

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

Результаты диссертации внедрены и используются в клиниках родовспомогательных учреждений Тверской области. Положения работы включены в образовательный процесс для преподавания на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Материалы диссертационного исследования включены в тематические главы двух учебно-методических пособий для студентов.

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

Автор лично разработала формализованную анкету для регистрации клинико-анамнестических признаков у беременных в выборках, участвовала в сборе образцов крови для генотипирования, мониторинговании уровня АД и анализе спектральных свойств ритма сердца, выполнила весь объем статистического анализа, подготовила материалы для публикаций, а также непосредственно текст диссертации.

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

Значимость данных в диссертации обусловлена поэтапным выполнением исследовательского плана и анализу достаточных по объёму выборок с помощью строго регламентированных статистических тестов. Основные положения работы отражены в докладах для Международной конференции «Регионализация перинатальной помощи», (Тверь, 2010), V Регионального форума «Мать и Дитя», (Геленджик, 2011) и XVIII Всероссийского форума «Мать и Дитя», (Москва, 2017), Международного конгресса «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика», (Санкт-Петербург, 2017), III Международной конференции «Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике», (Воронеж, 2017), VI Международного форума «Российские дни сердца», (Санкт-Петербург, 2018) и Российского национального конгресса кардиологов, (Москва, 2018).

Диссертация прошла апробацию на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии, госпитальной терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и ГБУЗ Тверской области «Областного клинического перинатального центра им. Е.М. Бакуниной».

## **Публикации**

Материалы диссертационного исследования представлены в 20 печатных работах, включая 7 публикаций в изданиях из перечня ВАК Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации включает 170 страниц. Структура диссертационной работы содержит разделы согласно положениям актуального регламентирующего ГОСТа. Список публикаций, на которые в диссертации имеются ссылки, представлен 77 изданиями на русском языке и 179 на иностранном (английском) языке. Иллюстративный материал работы включает 63 таблицы и 13 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Сформирована выборка из 252 беременных, с верифицированной ХАГ (основная группа). Критерии включения в группу: возраст 20–45 лет; информированное согласие; диагноз ХАГ (гипертоническая болезнь I и II стадии), верифицированный согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2013, 2016, 2018). Критерии исключения: симптоматическая АГ; гипертоническая болезнь III стадии; сахарный диабет; гипотиреоз и гипертиреоз; многоплодная беременность; гестация с помощью вспомогательных репродуктивных технологий; нарушения ритма сердца. Беременные основной группы дихотомически ретроспективно делилась на подгруппы относительно трех событий: развитие преэклампсии (ПЭ), задержка роста плода и достижение целевых значений АД на фоне гипотензивной терапии (АД менее 140/90 мм рт.ст. к 27–28 неделе гестации). В основной группе выделено 30 беременных с ХАГ, не получавших гипотензивную терапию до 27–34 недель гестации, а также проспективная группа из 37 пациенток с изучаемой формой гипертензионного расстройства.

Контрольная группа включала 120 беременных без АГ, чья гестация закончилась срочными родами и весом новорожденных в пределах нормальных значений.

Типирование однонуклеотидных полиморфизмов генов выполнено в молекулярно-генетической лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России доцентом Завариным В.В. Тотальная геномная ДНК выделялась из лейкоцитов сорбентным методом, набор реагентов Diatom DNA Prep100 (Галарт-Диагностикум, РФ). Полиморфизмы типировались с помощью полимеразной цепной реакции в режиме



реального времени с использованием наборов праймеров и аллель-специфических гибридных зондов (Applied Biosystems, США). В работе использован детектирующий амплификатор Applied Biosystems 7500 Real - Time PCR System (Applied Biosystems, США). Исследованы образцы ДНК по 8 локусам 6 генов: полиморфизм G460W гена аддуцина 1 (*ADD1*); сайты BsmI и FokI (F/f) гена рецептора витамина D (*VDR*); локус +896A/G гена толл-подобного рецептора 4 (*TLR4*); сайт -344T/C гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*); полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена бета 1-адренорецептора (*ADRB1*) и локус C825T гена бета 3-субъединица белка G (*GNB3*).

Анализ вариабельности ритма сердца проводился с помощью комплекса ВНС – Ритм (Нейрософт, РФ). Пациентки с ХАГ и контрольной группы обследованы в 14–20 и в 27–34 недели гестации. При анализе ритмограмм приняты для расчетов нормализованные показатели мощности из диапазона высоких частот (nHF), мощность в диапазоне низких частот (nLF) и соотношение HF/LF. Всем беременным проведен кардиорефлекторный тест. Выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) осциллометрическим методом с помощью мониторов АД ВРLab МнСДП – 2 (Петр Телегин, РФ) в 14–20 и 27–34 недели беременности. По результатам СМАД анализировались протоколы со стандартными показателями суточного профиля АД.

Аntenатальная оценка состояния плода включала ультразвуковую фетоплацентометрию, анализ объема околоплодных вод, оценку кровотока в сосудах системы мать-плацента-плод с помощью доплерометрии и кардиотахографию.

Количественные данные проходили проверку на нормальность распределения критерием Колмогорова–Смирнова. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводили с помощью дисперсионного анализа, критерия Стьюдента, теста Краскела-Уоллиса или Манна-Уитни. Сравнение независимых выборок по качественным признакам проводили с помощью теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при  $p < 0,05$ . Ассоциация локусов генов с анализируемыми событиями оценивалась по отношению шансов. Анализ статистической значимости независимых предикторов и расчет персонафицированных моделей прогноза выполнен методом бинарной логистической регрессии. Экспертиза прогностической ценности персонафицированных моделей выполнялась с помощью анализа ROC (receiver operat-

ing characteristic, рабочая характеристика приёмника). Рассчитывались значения площади под кривой ROC (area under the ROC curve (AUC)). Расчеты выполнены в среде программ IBM SPSS Statistics (версия 22) и WINPEPI (версия 11.65).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток в основной группе – 29,4 (23,5; 39,0), в контрольной – 25,4 (20,1; 35,2) года и значимо между группами не различался. Однако пациенток с ХАГ в возрасте 20–25 лет было меньше ( $p < 0,001$ ) при накоплении возрастных групп 31–35 лет и 36–40 лет ( $p = 0,002–0,016$ ). Клинико-anamнестический портрет беременных с ХАГ характеризовался высокой частотой заболеваний мочевыделительной и пищеварительной системы ( $p = 0,003–0,033$ ), а также факторов сердечно-сосудистого риска, таких как отягощенный анамнез по АГ и ожирение ( $p < 0,001$ ).

Т а б л и ц а 1 – Распределение беременных основной и контрольной группы в зависимости от индекса массы тела и клинически выраженного ожирения, n (%)

Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
18,5–24,9	53 (21,0%)*	77 (64,2%)
25,0–29,9	51 (20,2%)	28 (24,2%)
30,0–34,0	94 (37,3%)*	12 (10,0%)
35,0–39,9	49 (19,4%)*	1 (0,8%)
≥ 40	5 (2,0%)*	0
Ожирение (всего)	148 (58,7%)*	13 (10,8%)

Примечание: \* – различия между группами значимы.

Распределение беременных по индексу массы тела представлено в таблице 1. Таким образом, наряду с возрастом ожирение является строгим предиктором ХАГ, что согласуется с мнением других авторов (Панова И.А. и др., 2014; Fuchs F. et al., 2018). В группе без АГ 57 (47,5%) женщин были первобеременными, что значимо больше, чем среди пациенток с ХАГ (58 (23,0%);  $p < 0,001$ ). В основной группе, напротив, количество повторнородящих превышала таковое в контрольной группе (149 (59,1%) против 46 (38,3%);  $p < 0,001$ ). Кроме того, у 51 (20,2%) беременных с ХАГ предыдущая гестация и роды также протекали на фоне АГ.

Угроза прерывания беременности чаще отмечались в основной группе ( $p < 0,001$ ) (таблица 2). Развитие ПЭ и нарушения в системе мать–плацента–плод явились отличительной чертой беременных с ХАГ и касались почти всех рубрик ( $p < 0,001–0,040$ ).

Т а б л и ц а 2 – Осложнения гестации в основной и контрольной группах, n (%)

Осложнения	Группа ХАГ (n=252)	Группа контроля (n=120)
Угроза прерывания (все сроки)	122 (48,4%)*	29 (24,2%)
Преэклампсия	42 (16,7%)*	0
Плацентарные нарушения	93 (36,9%)*	12 (10,0%)
Маловодие / Многоводие	18 (7,1%)*/26 (10,3%)*	1 (0,8%) / 4 (3,3%)
Гипоксия плода	70 (27,8%)*	7 (5,8%)
Задержка роста плода	50 (19,8%)*	1 (0,8%)
Преждевременная отслойка плаценты	7 (2,8%)	0

Примечание: \* – различия между группами значимы.

Вариабельность ритма сердца у беременных с ХАГ в 14–20 недель гестации характеризовались значимым увеличением низкочастотной составляющей спектра ритма сердца ( $p=0,038$ ) на фоне снижения реактивности в LF диапазоне и коэффициента LF/HF при сравнении с показателями контроля ( $p=0,043–0,045$ ). По данным СМАД средние значения систолического и диастолического АД ( $p=0,016–0,038$ ), суточные индексы времени и скорость утреннего подъема АД у пациенток с ХАГ были значимо выше ( $p=0,008–0,044$ ), а циркадные показатели значимо ниже ( $p=0,032–0,015$ ) относительно контроля. Кроме того, в группе ХАГ значимо реже отмечался нормальный суточный ритм АД, но определялась более высокая частота недостаточного снижения АД в ночное время (тип «non – dipper») (оба  $p<0,001$ ).

Гестация у пациенток с ХАГ значимо чаще, чем у женщин с нормальным АД заканчивалась преждевременно ( $p<0,001$ ), что связано с высокой частотой осложнений беременности в этой группе, требовавших досрочного родоразрешения, причем у 148 (58,7%) респонденток оперативным путем ( $p<0,001$ ). Масса новорожденных у пациенток с ХАГ составила 2802,1 (2010,3; 3121,7) г, что ниже таковой в контроле (3478,5 (3180,3; 3660,3) г,  $p=0,022$ ). Высокая частота асфиксии при рождении и необходимости наблюдения в отделении реанимации (оба  $p<0,001$ ), а также перинатальных заболеваний ( $p=0,039–0,001$ ) характерны для новорожденных группы ХАГ. По мнению экспертов ВОЗ, (2014), неблагоприятное течение неонатального периода у новорожденных в группе ХАГ чаще всего обусловлено именно осложнениями гестации.

Развитие ПЭ отмечено у 34 (18,4%) беременных с ХАГ и было связано со значимым увеличением частоты абдоминального родоразрешения и ассоциированных

гестационных осложнений: преждевременных родов, замедленного роста плода, асфиксии и церебральных нарушений у новорожденных (все  $p < 0,001$ ).

При выяснении наследования предрасположенности к ПЭ установлено, что пациентки группы ХАГ с генотипами AG+GG сайта +896A/G гена *TLR4* подвержены повышенному риску этого осложнения гестации (рисунок 1 А), так как частота этих вариантов гена *TLR4* значимо выше среди пациенток с обеими формами АГ. Можно полагать, что аллель G более активно формирует провоспалительный фенотип, кодируя толл-подобный рецептор 4 с повышенной активностью (Chen W. et al., 2015), тогда как генотип AA сайта +896A/G гена *TLR4* является защитным в отношении ПЭ.

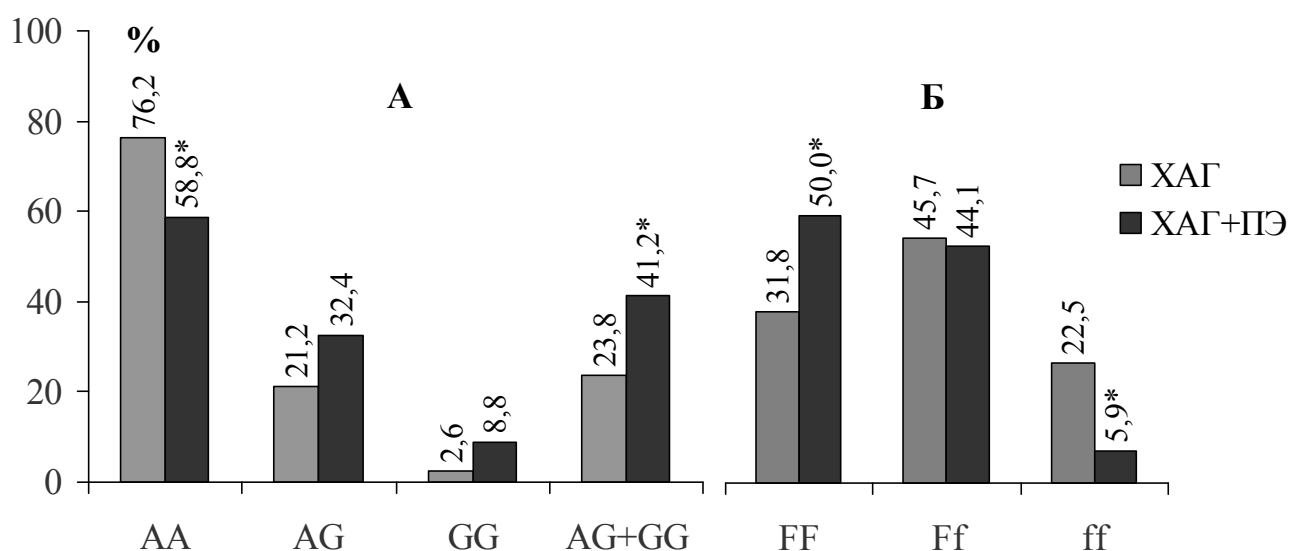


Рисунок 1 - Ассоциация генотипов полиморфизма +896A/G гена *TLR4* (А) и полиморфизма FokI (F/f) гена *VDR* (Б) с риском преэклампсии у беременных с ХАГ. Примечание: \* - различия между группами значимы

Генотип FF сайта FokI (F/f) гена *VDR* повышает риск гестационного гипертензивного расстройства у беременных с ХАГ (рисунок 1 Б), а генотип ff данного локуса ассоциируется со снижением риска ПЭ. Вероятно, мутация в сайте FokI гена *VDR* связана с синтезом протеина с более низкой массой, но повышенной активностью, что приводит к уменьшению вероятности развития ПЭ (Cottone S. et al., 2015).

В 14–20 недель гестации у гипертензивных пациенток с последующим развитием ПЭ вегетативная реактивность (LF/HF%) была более низкой, чем в группе ХАГ без ПЭ в течение беременности ( $p=0,031$ ). Кроме того, в доклиническом периоде ПЭ у беременных с ХАГ по данным суточного мониторинга АД выявлялось прогрессирование нарушений гемодинамики, наиболее выраженное в 18-20 недель гес-

тации (таблица 3). Так, отмечались более высокие среднее диастолическое АД (ДАД) ночью, суточные индексы времени ( $p=0,009-0,012$ ), а также снижение перепада день-ночь для систолического АД (САД) ( $p=0,013$ ).

Т а б л и ц а 3 – Данные СМАД у беременных с ХАГ в 18–20 недель, Me (Q1; Q3)

Показатель	ХАГ (n=151)	ХАГ и ПЭ (n=34)
Суточная ЧСС, уд/мин	80,2 (73,4; 88,7)	83,8 (75,7; 90,6)
Среднее САД днем, мм рт.ст.	128,4 (122,6; 130,8)	130,2 (126,0; 135,1)
Среднее ДАД днем, мм рт.ст.	79,5 (72,8; 82,3)	80,6 (74,6; 89,0)
Среднее САД ночью, мм рт.ст.	119,8 (116,6; 124,9)	121,1 (118,8; 126,4)
Среднее ДАД ночью, мм рт.ст.	64,0 (51,6; 68,4)	68,7 (60,2; 79,4)*
Степень ночного снижения САД, %	14,6 (10,9; 20,2)	11,4 (7,8; 16,8)*
Степень ночного снижения ДАД, %	12,1 (9,7; 18,8)	11,5 (7,9; 17,3)
Суточный индекс времени САД, %	22,1 (13,3; 37,8)	29,8 (19,9; 51,8)*
Суточный индекс времени ДАД, %	18,1 (12,0; 23,2)	22,0 (14,7; 30,6)*
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	12,8 (8,1; 14,2)	13,4 (8,1; 15,3)
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	11,8 (6,8; 12,8)	12,1 (7,2; 13,2)
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	10,2 (4,8; 11,2)	12,0 (6,2; 12,8)
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	10,8 (4,6; 11,4)	10,8 (5,4; 11,2)
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	42,6 (36,8; 44,9)	43,6 (38,2; 46,2)

Примечание: \* – различия между группами значимы.

По доплерометрии в 18–20 недель гестации развитию ПЭ у пациенток с ХАГ предшествовало одностороннее нарушение кровотока в маточной артерии ( $p=0,043$ ).

Из группы признаков, характеризующих беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, выделено 4 предиктора и разработана модель индивидуальной оценки вероятности развития гестационной формы АГ – р (ПЭ). Предикторы, включенные в модель: типирование по локусу +896A/G гена *TLR4* (X1), индекс времени САД (X2) и среднее ДАД ночью (X3) в 18–20 недель гестации, сочетанный патологический индекс времени в 14–20 недель беременности (X4). Расчет производится по формуле:

$$p(\text{ПЭ}) = 1/1+e^z, \text{ где } z = 0,853 * X1 - 2,218 * X2 + 3,471 * X3 + 0,167 * X4 - 21,16$$

Значение  $p(\text{ПЭ}) \geq 0,498$  указывает на повышенный риск развития ПЭ у пациенток с ХАГ, а  $p(\text{ПЭ})$  менее 0,498 на низкий риск этого осложнения гестации. Качество модели прогноза ПЭ по данным ROC анализа «очень хорошее» ( $AUC=0,806$ ).

В общей выборке у 42 (22,7%) пациенток с ХАГ диагностировалась задержка роста плода, данное осложнение гестации связано с увеличением частоты ПЭ, досрочного родоразрешения, кесаревых сечений и низким весом новорожденных (все

$p < 0,001$ ). У детей с выявленной задержкой роста плода чаще отмечалась асфиксия при рождении, церебральные нарушения и перинатальные инфекции (все  $p < 0,001$ ).

Предикторами задержки роста плода у беременных с ХАГ являются генотипы GG и AG+GG локуса +896A/G гена *TLR4* (рисунок 2 А), что может быть связано со способностью данных вариантов этого сайта кодировать толл-подобные рецепторы 4, поддерживающие развитие плацентарных нарушений (Al-Ofi E.A. et al., 2017). С другой стороны носительство генотипа AA сайта +896A/G гена *TLR4* связано со снижением риска задержки роста плода у беременных с ХАГ. По данным генотипирования установлена связь локуса BsmI (B/b) гена *VDR* и риска задержки роста плода у беременных с ХАГ (рисунок 2 Б). Пациентки с этим осложнением гестации чаще являются носителями генотипов BB+Bb, а генотип bb характерен для беременных с ХАГ без нарушения роста плода. Есть данные, что под влиянием аллеля В этого сайта гена *VDR* снижается синтез рецепторов витамина D в плаценте, нарушая ангиогенез, что приводит к формированию задержки роста плода (Murthi P. et al., 2016).

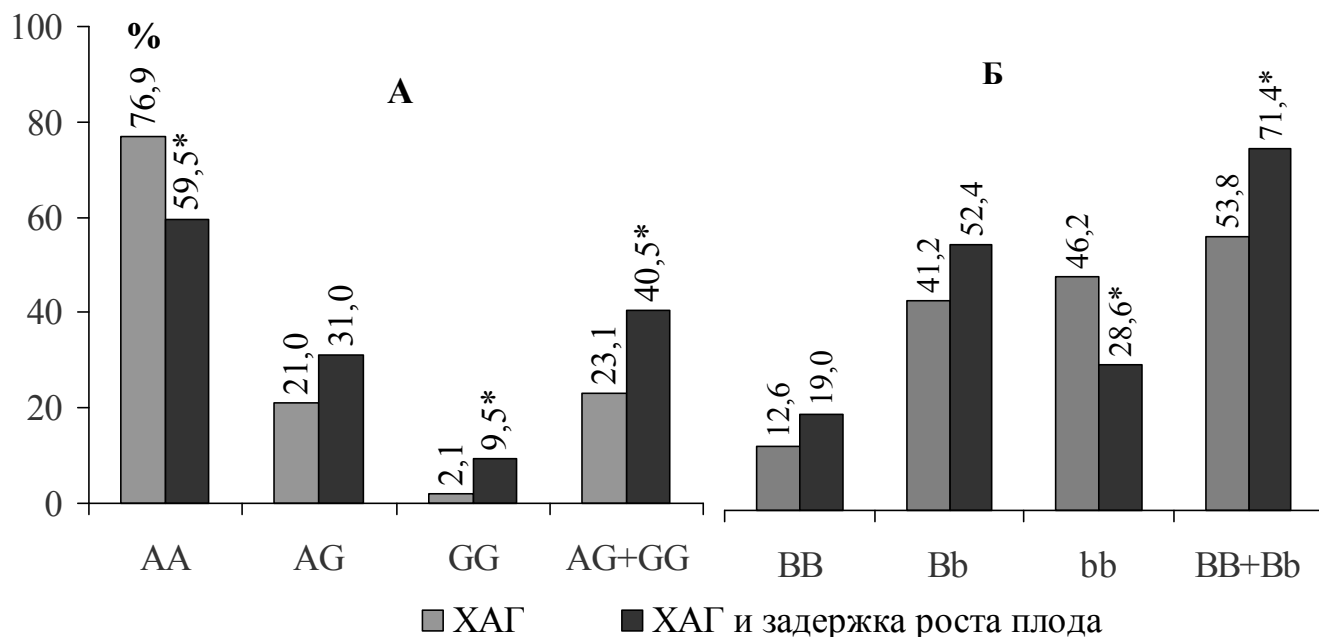


Рисунок 2 - Ассоциация генотипов локуса +896 A/G гена *TLR4* (А) и локуса BsmI (B/b) гена *VDR* (Б) с риском задержки роста плода у беременных с ХАГ.

Примечание: \* - различия между группами значимы

Согласно данным СМАД в 14-20 недель гестации в группе ХАГ с задержкой роста плода отмечалось более высокое среднее дневное и ночное диастолическое АД – 83,0 (75,8; 89,8) против 75,3 (73,0; 82,1) мм рт. ст. ( $p=0,039$ ) и 66,0 (52,1; 70,4) про-

тив 69,8 (60,2; 78,9) мм рт. ст. ( $p=0,020$ ), а также индекс времени диастолического АД – 20,8 (10,8; 30,4) против 16,1 (9,2; 24,0)% ( $p=0,028$ ), чем у беременных с ХАГ и нормальным ростом плода. Кроме того, у беременных группы ХАГ с задержкой роста плода при сравнении с гипертензивными женщинами без этого осложнения гестации отмечалась более низкая степень ночного снижения САД ( $p=0,017$ ) при увеличении частоты типа кривой с ночным повышением АД ( $p=0,046$ ). Сходные данные получили и Pis A. et al., (2017), указав, что суточный профиль с недостаточным снижением АД ночью и тип «night-peaker» - строгие предикторы задержки роста плода.

По данным доплерометрии в 18–20 недель гестации, кровотоков в обеих маточных артериях характеризовался более высоким индексом резистентности в группе с задержкой роста плода, чем у пациенток без этого осложнения ( $p=0,022$  и  $0,029$ ).

Модель индивидуальной оценки риска задержки роста плода ( $p$  (ЗРП)), включает 4 предиктора: типирование сайта +896A/G гена *TLR4* (X1), степень ночного снижения САД (X2), сочетанный патологический индекс времени (X3) в 14–20 недель гестации и индекс резистентности в маточной артерии на стороне плацентации (X4).

Вычисление производится по формуле:

$$p \text{ (ЗРП)} = 1/1+e^z, \text{ где } z = 0,145 * X1 - 1,901 * X2 + 2,561 * X3 + 2,178 * X4 - 0,232$$

Значение  $p$  (ЗРП)  $\geq 0,494$  указывает на высокий риск задержки роста плода у женщин с ХАГ, а уровень  $p$  (ЗРП)  $< 0,494$  на низкий риск этого осложнения. По данным оценки качества модели  $AUC=0,804$  («очень хорошее» качество). Модель обладает преимуществами при сравнении с моделью, предложенной Занько С.Н. и др., (2016), так как имеет более высокие предикторные характеристики.

Среди беременных с ХАГ у 98 (53,0%) женщин гипотензивная терапия оказалась неэффективной. Факторами риска этого события были семейный анамнез по АГ ( $p=0,008$ ) и наличие АГ в предыдущую гестацию ( $p=0,038$ ). Без достижения целевых значений АД пациентки с ХАГ характеризовались повышенной частотой ПЭ, досрочного родоразрешения и кесарева сечения ( $p=0,015-0,036$ ), а у новорожденных чаще отмечался замедленный рост и церебральные нарушения ( $p=0,045-0,046$ ).

Как следует из данных рисунка 3А, генотип СС локуса С825Т гена *GNB3* является маркером эффективной гипотензивной терапии у беременных с ХАГ, а недостаточный контроль АД ассоциируется с генотипами СТ+ТТ этого полиморфизма.

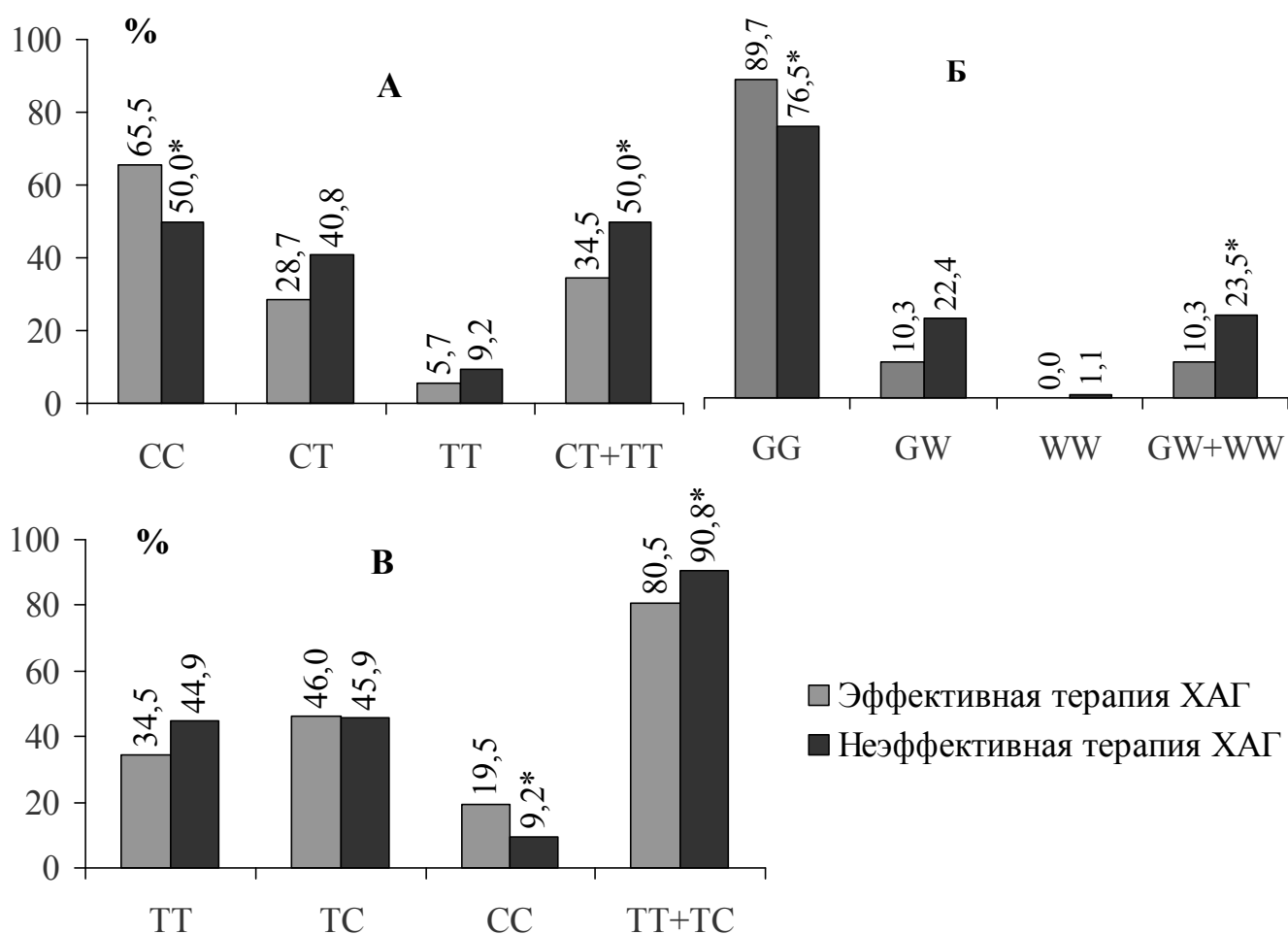


Рисунок 3 - Ассоциация локусов С825Т гена *GNB3* (А), G460W гена *ADD1* (Б), -344Т/С гена *CYP11B2* (В) с эффективностью гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. Примечание: \* - различия между группами значимы

Беременные группы ХАГ с генотипами GG локуса G460W гена *ADD1* чаще достигали целевого АД (рисунок 3 Б), а носителям генотипов GW+WW достаточный контроль АД удавался реже. Снижение эффективности гипотензивной терапии, связанное с накоплением мутаций этого маркера гена аддуцина 1, показано также Костюченко Г.И. и др., (2017). Сайт -344Т/С гена *CYP11B2* влияет на частоту достижения целевого АД у беременной с ХАГ (рисунок 3 В), так как у носителей генотипа CC этого локуса гипотензивная терапия чаще была эффективной, а в присутствии генотипов TT+TC целевое АД чаще не достигалось. В этой связи можно полагать, что влияния локуса -344Т/С гена *CYP11B2* на риск гипертензивных расстройств (Павлова О.С. и др., 2016) и уровень контроля АД имеет одинаковые звенья патогенеза.

В группе пациенток с недостаточным контролем АД отмечались более низкие показатели вагусных модуляций спектра ритма сердца ( $p=0,038$ ) и парасимпатической реактивности ( $p=0,042$ ), чем у пациенток, достигших целевого АД. В свою оче-



редь, по данным СМАД в 14–20 недель беременности пациентки группы ХАГ, не достигшие целевого уровня АД характеризовались значимо более высокими показателями среднего САД и ДАД днем – 133,2 (129,0; 142,1) против 126,3 (121,5; 130,3) ( $p=0,027$ ) мм рт.ст. и 82,1 (75,6; 91,3) против 75,2 (72,8; 79,3) мм рт.ст. ( $p=0,035$ ), индексов времени САД и ДАД – 30,6 (19,7; 52,9) против 19,2 (12,5; 36,2)% ( $p=0,018$ ) и 21,1 (9,7; 32,5) против 15,4 (8,9; 23,2)% ( $p=0,045$ ), а также вариабельности САД в дневные часы – 14,8 (8,8; 15,9) против 11,8 (7,4; 13,0) мм рт.ст. ( $p=0,026$ ), чем женщины с ХАГ и достаточным контролем АД. Кроме того, неконтролируемое течение ХАГ ассоциировалось с более низким циркадным показателем САД ( $p=0,043$ ) и более высокой частотой типа суточной кривой с повышением ночного АД ( $p=0,027$ ).

Рассчитана персонифицированная модель прогноза эффективности гипотензивной терапии у беременной с ХАГ ( $p$  (ЭТ)), включающая 4 предиктора: анамнез по АГ (X1); среднее САД днем (X2), патологический индекс времени любого типа (X3), скорость утреннего подъема САД (X4) (все данные СМАД в 14–20 недель гестации).

Риск оценивается путем расчета в уравнении:

$$p(\text{ЭТ}) = 1/1+e^z, \text{ где } z = 2,401 * X1 - 3,421 * X2 + 0,614 * X3 - 0,342 * X4 - 2,868$$

Значение  $p(\text{ЭТ}) \geq 0,511$  прогнозирует высокую вероятность эффективности гипотензивной терапии, а уровень  $p(\text{ЭТ}) < 0,511$  является показателем низкой вероятности достижения целевого АД. Качество данной модели «хорошее», так как  $AUC=0,797$ .

В зависимости от получения гипотензивной терапии были сформированы две группы пациенток. В группе ХАГ1 находились 67 пациенток с ХАГ, получавших бисопролол, в группу ХАГ2 вошли 32 беременных с ХАГ, которые до 27–34 недель гестации не получали гипотензивную терапию. На фоне лечения бисопрололом у пациенток с ХАГ при сравнении с группой без лечения отмечено значимое снижение средних САД ( $p=0,021$ ) и ДАД ( $p=0,032$ ) днем, обоих суточных индексов времени ( $p=0,009$  и  $p=0,012$ ), вариабельности ДАД днем ( $p=0,039$ ), скорости утреннего подъема САД ( $p=0,028$ ), а также значимое увеличение степени ночного снижения САД ( $p=0,030$ ). У пациенток группы ХАГ1 значимо увеличивался вклад вагусных влияний на ритм сердца ( $p=0,034$ ) при снижении симпатических модуляций ( $p=0,021$ ).

Проведен анализ параметров СМАД в подгруппах генотипов Arg/Arg и Arg/Gly+Gly/Gly локуса Arg389Gly гена *ADRB1* в зависимости от лечения бисопро-

лолом и получены результаты аналогичные суммарным выборкам. Однако носители генотипа Arg/Arg локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, получавшие бисопролол, отличались более низкой вариабельностью САД днем, чем пациентки без лечения ( $p=0,009$ ), чего не было выявлено без поправки на данные генотипирования по этому сайту. Кроме того, носители генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* в процессе лечения характеризовались более выраженной динамикой снижения среднего САД ( $p=0,007$ ) днем и суточного индекса времени САД ( $p=0,003$ ), чем носители генотипов Arg/Gly+Gly/Gly этого локуса. Вместе с тем, у гомозигот Arg/Arg сайта Arg389Gly гена *ADRB1* на фоне терапии бисопрололом отмечалось более выраженное уменьшение показателя симпато-вагусного баланса (LF/HF), чем у беременных с ХАГ в подгруппе генотипов Arg/Gly+Gly/Gly этого полиморфизма гена *ADRB1* ( $p=0,016$ ) также получавших это препарат.

Для оценки эффективности подходов к снижению частоты осложнений гестации у беременных с ХАГ проведено проспективное исследование и последующее сравнение его результатов с ретроспективными данными. С этой целью выделена ретроспективная подгруппа из 102 (55,1%) пациенток высокого риска (рХАГ1) по любой из трех предложенных моделей прогноза и низкого риска (рХАГ2), включавшая 83 (44,9%) женщины. В проспективную подгруппу высокого риска (пХАГ1) вошли 23 (62,2%) беременные, а в подгруппу низкого риска (пХАГ2) – 14 (38,8%) пациенток.

В 12 недель беременности в проспективных группах проведено типирование по локусу Arg389Gly гена *ADRB1* и с этого срока для гипотензивной терапии носителям генотипа Arg/Arg назначался бисопролол, а пациенткам с генотипами Arg/Gly и Gly/Gly этого сайта метилдопа. С 12 недели всем беременным был рекомендован аспирин по 150 мг/сутки, причем в проспективной подгруппе высокого риска анти-тромботическая профилактика этим препаратом продолжена до 36 недель гестации.

Пациентки высокого риска ретроспективной подгруппы реже достигали целевого АД (таблица 4), а частота гипоксии плода, церебральных нарушений у новорожденных, досрочного и оперативного родоразрешения была выше, чем в ретроспективной подгруппе низкого риска ( $p=0,027-0,001$ ). В проспективной подгруппе низкого риска достигнуто снижение частоты плацентарных нарушений, задержки роста плода и оперативных родов при сравнении с подгруппой рХАГ1 (все  $p<0,05$ ).

Т а б л и ц а 4 – Характеристики пациенток с ХАГ в зависимости от степени оцененного риска и методов ведения беременности, (n (%), M±SD, Me (Q1; Q3))

Показатель	рХАГ1 (n=102)	рХАГ2 (n=83)	пХАГ1 (n=23)	пХАГ2 (n=14)
Достигнуто целевое АД	40 (39,2%)	47 (56,6%)**	11 (47,8%)	9 (64,3%)
Преэклампсия	25 (24,5%)	9 (10,8%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)
Гипоксия плода до родов	39 (38,2%)	20 (24,1%)**	6 (26,8%)	3 (21,4%)
Плацентарные нарушения	46 (45,1%)*	25 (30,1%)	7 (30,4%)	2 (14,3%)
Задержка роста плода	28 (27,4%)*	14 (16,9%)	3 (13,0%)	0
Преждевременная отслойка плаценты	3 (2,9%)	2 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Срок родов, недель	36,7±1,1	38,1±1,1	37,4±0,9	38,6±1,5
Досрочное родоразрешение	24 (23,5%)*	2 (2,4%)**	1 (4,3%) #	1 (7,1%)
Естественные роды	42 (41,2%)*	55 (66,3%)**	13 (56,5%)	10 (71,4%)
Кесарево сечение	60 (58,8%)*	28 (33,7%)**	10 (43,5%)	4 (28,6%)
Асфиксия новорожденных в т. ч. тяжелая асфиксия	21 (20,6%) 6 (5,9%)	9 (10,8%) 2 (2,4%)	2 (8,7%) 1 (4,3%)	1 (7,1%) 0
Перевод в отделение детской реанимации	17 (16,7%)	6 (7,2%)	2 (8,7%)	0
Церебральные нарушения новорожденных	40 (39,2%)	19 (22,9%)**	4 (17,4%) #	2 (14,3%)
Перинатальные инфекции новорожденных	15 (14,7%)	8 (9,6%)	2 (8,7%)	1 (7,1%)

Примечания: Различия между подгруппами значимы: \* – рХАГ1 и пХАГ2; \*\* – рХАГ1 и рХАГ2; # – рХАГ1 и пХАГ1.

В проспективной подгруппе высокого риска с помощью персонафицированных подходов к снижению частоты гестационных осложнений достигнуто значимое уменьшение количества досрочных родов и церебральных нарушений у новорожденных (оба  $p < 0,05$ ) при сравнении с ретроспективной подгруппой высокого риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение персонафицированных подходов к оценке риска осложнений гестации и назначению гипотензивной терапии у беременных с ХАГ позволило улучшить акушерские и перинатальные показатели среди пациенток с этой формой артериальной гипертензии. Перспективами дальнейшей работы для улучшения здоровья матери и новорожденного у пациенток с ХАГ можно считать апробацию предлагаемых персонафицированных моделей на более объемных выборках респонденток, а также расширение перечня изучаемых локусов генов, определяющих особенности течения гестации у беременных с гипертензивными расстройствами.

## ВЫВОДЫ

1. Предрасполагающим фактором к развитию преэклампсии у беременных с ХАГ является носительство генотипов FF локуса FokI (F/f) гена *VDR* и AG+GG сайта +896A/G гена *TLR4*. Клинике преэклампсии у беременных с ХАГ предшествует снижение коэффициента изменчивости симпато-вагусного баланса, повышение среднего диастолического АД ночью и обоих суточных индексов времени, снижение циркадного показателя систолического АД и частоты типа суточных кривых «dipper», а также преимущественно одностороннее нарушение кровотока в маточных артериях.
2. Задержка роста плода у пациенток с ХАГ ассоциирована с генотипами BB+Bb полиморфизма BsmI (B/b) гена *VDR*, а также GG и AG+GG локуса +896A/G гена *TLR4*. Доклинический период этого осложнения гестации характеризуется более высокими показателями среднего диастолического АД и суточного индекса времени диастолического АД, снижением перепада день-ночь систолического АД, повышенной частотой типа суточной кривой «night-peaker» и двухсторонним повышением индексов резистентности в маточных артериях.
3. Недостаточная эффективность гипотензивной терапии у беременных с ХАГ связана генотипами CT+TT сайта C825T гена *GNB3*, TT+TC локуса -344T/C гена *CYP11B2* и GW полиморфизма G460W гена *ADD1*. Выявление в 14–20 недель беременности у пациенток с ХАГ снижения показателей вагусной составляющей спектра ритма сердца, повышенных средних значений систолического и диастолического АД, вариабельности систолического АД днем, обоих суточных индексов времени и частоты типа суточной кривой «night-peaker» при уменьшении степени ночного снижения систолического АД ассоциировано с неконтролируемым течением этой формы АГ во время гестации.
4. Факторы, влияющие на развитие преэклампсии, задержки роста плода, а также эффективность гипотензивной терапии у беременных с ХАГ, позволяют сформировать модели индивидуального прогноза риска этих трех событий среди гипертензивных пациенток с «очень хорошими» и «хорошими» предикторными качествами (AUC = 0,806, 0,804 и 0,797 соответственно).

5. Фармакодинамические эффекты бисопролола у беременных с ХАГ ассоциированы с вариантами локуса Arg389Gly гена *ADRB1*, так как носители генотипа Arg/Arg при лечении этим препаратом характеризуются более выраженным снижением среднего систолического АД днем и суточного индекса времени систолического АД, а также более низким показателем симпато-вагусного баланса, чем пациентки с генотипами Arg/Gly и Gly/Gly этого сайта гена *ADRB1*.
6. Применение персонализированных подходов к снижению гестационных осложнений у беременных с ХАГ позволяет значимо снизить частоту плацентарных нарушений, задержки роста плода и оперативных родов в подгруппе низкого риска, а также частоту досрочного родоразрешения и церебральных нарушений у новорожденных в подгруппе высокого риска.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клиническую практику ведения беременных с ХАГ для выделения групп повышенного риска осложнений гестации и определения вероятности достаточного контроля уровня АД на фоне проводимой гипотензивной терапии целесообразно рекомендовать генотипирование при постановке на учет по беременности по следующим локусам: BsmI (B/b) и FokI (F/f) гена *VDR*, G460W гена *ADD1*, Arg389Gly гена *ADRB1*, -344T/C гена *CYP11B2*, C825T гена *GNB3* и +896A/G гена *TLR4*.
2. В качестве скрининговых методов прогнозирования характера течения гестации и уровня контроля АД среди женщин с ХАГ в 14–20 недель беременности рекомендуется анализ variability ритма сердца и суточное мониторирование АД с учетом того, что данные последнего метода для прогнозирования преэклампсии наиболее эффективны, если получены в 18–20 недель гестации.
3. Для экспертизы персонализированного риска развития преэклампсии среди пациенток с ХАГ рекомендована модель, включающая данные о генотипировании по локусу +896A/G гена *TLR4* (X1), суточный ИВ для систолического АД (X2) и среднее диастолическое АД ночью (X3) в 18–20 недель гестации, сочетанный патологический ИВ в 14–20 недель беременности (X4). Расчет производится по формуле:  $p(\text{ПЭ}) = 1 / (1 + e^z)$ , где  $z = 0,853 * X1 - 2,218 * X2 + 3,471 * X3 + 0,167 * X4 - 21,16$  (значение  $p(\text{ПЭ}) \geq 0,498$  указывает на повышенную степень риска преэклампсии у пациенток с ХАГ, а  $p(\text{ПЭ}) < 0,498$  на низкий риск этого осложнения).

4. Персонафицированный анализ риска задержки роста плода может быть выполнен с помощью модели, где предикторами являются: генотипы сайта +896A/G гена *TLR4* (X1), степень ночного снижения САД (X2) и сочетанный патологический ИВ (X3) в 14–20 недель гестации, индекс резистентности в маточной артерии на стороне плацентации (X4). Вычисление по формуле:  $p(\text{ЗРП}) = 1/1 + e^Z$ , где  $Z = 0,145 * X1 - 1,901 * X2 + 2,561 * X3 + 2,178 * X4 - 0,232$  ( $p(\text{ЗРП}) \geq 0,494$  – высокий риск задержки роста плода среди женщин с ХАГ,  $p(\text{ЗРП}) < 0,494$  – риск низкий).
5. Прогнозировать эффективность гипотензивной терапии для конкретной беременной с ХАГ предлагается на основании данных модели, включающей сведения: об анамнезе по артериальной гипертензии (X1), среднем САД (X2), патологическом ИВ (X3), данных скорости утреннего подъема САД (X4), все в 14–20 недель беременности. Итоговое уравнение для расчета:  $p(\text{ЭТ}) = 1/1 + e^Z$ , где  $Z = 2,401 * X1 - 3,421 * X2 + 0,614 * X3 - 0,342 * X4 - 2,868$ . Значение  $p(\text{ЭТ}) \geq 0,511$  указывает на высокую вероятность достаточного контроля АД,  $p(\text{ЭТ}) < 0,511$  на низкую вероятность достижения целевого АД.
6. При назначении препарата бисопролола беременным с ХАГ рекомендуется проведение предварительного типирования по полиморфному сайту Arg389Gly гена *ADRB1* с последующим назначением данного лекарственного средства носителям гомозиготного генотипа Arg/Arg этого локуса.
7. Беременным с ХАГ, определенным как высокого риска по представленным моделям индивидуального прогноза, рекомендована профилактика преэклампсии путем назначения аспирина в дозе не менее 150 мг в сутки с 12 до 16 недели гестации с последующей отменой препарата не позднее 36 недели беременности.

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

1. Сизова, О.В. Влияние способа родоразрешения при гипертензии, вызванной беременностью на перинатальные показатели / О.В. Сизова, Ю.В. Раскуратов, О.В. Радьков // Материалы международной конференции «Регионализация перинатальной помощи». – Тверь, 2010. – С. 159–162.
2. Белова, М.О. Исходы родов при артериальной гипертензии / М.О. Белова, О.В. Сизова // Материалы V форума «Мать и Дитя». – Геленджик, 2011. – С. 31–32.

3. Сизова, О.В. Современные тенденции в диагностике, терапии и родоразрешении беременных с преэклампсией / О.В. Сизова // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 190–193.
4. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай - контроль / О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Ю. Вольф // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2017. – Т. 65. – № 11. – Часть 3. – С. 43–45.
5. Сизова, О.В. Факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных с различными формами артериальной гипертензии / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова // *Материалы межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука»*. – Тверь, 2017. – С. 395–396.
6. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии / Ю. Вольф, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Е.К. Парамонова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2017. – № 6. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27222>.
7. Сизова, О.В. Полиморфизм гена  $\beta 1$ -адренорецептора и эффективность антигипертензивной терапии у беременных / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Л.Н. Коричкина, О.В. Радьков // **Врач-аспирант**. – 2017. – № 6.4 (85). – С. 490–498.
8. Способ оценки тяжести преэклампсии / О.В. Радьков, Н.И. Блинова, Ю. Вольф, О.В. Сизова, Ю.С. Нечаева // *Материалы XVIII Всероссийского форума «Мать и Дитя»*. – М., 2017. – С. 64–65.
9. Метаболизм натрия у беременных с преэклампсией / О.В. Сизова, О.В. Радьков, Ю.С. Нечаева, Н.И. Блинова, Ю. Вольф, И.В. Елисеева // *Материалы XVIII Всероссийского форума «Мать и Дитя»*. – М., 2017. – С. 71–72.
10. Вольф, Ю. Ассоциация полиморфизмов генов TLR4 и VDR с риском ранней преэклампсии / Ю. Вольф, О.В. Радьков, О.В. Сизова // *Материалы Международного конгресса «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика»*. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 10–11.
11. Радьков, О.В. Ассоциация полиморфизма rs4986790 гена TLR4 с риском артериальной гипертензии у беременных / О.В. Радьков, Ю. Вольф, О.В. Сизова // *Прикладные информационные аспекты медицины*. – 2017. – Т.20. – №4. – С. 83–85.

12. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (обзор литературы) / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Ю. Вольф, Н.И. Блинова, О.В. Радьков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – Т.17. – Вып.3. – С.33–37.
13. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии / О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, О.В. Сизова, Ю. Вольф, Е.К. Парамонова // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2018. – Т. 3. – № 2. – С. 20–24.
14. Сизова, О.В. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии / О.В. Сизова, О.В. Радьков, С.В. Колбасников, Е.К. Парамонова // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 25–30.
15. Сизова, О.В. Артериальная гипертензия у беременных: фармакогенетика антигипертензивной терапии бисопрололом / О.В. Сизова // VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 28.
16. Сизова, О.В. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина,  $\beta 3$  субъединицы G-белка и  $\beta 1$  - адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных / О.В. Сизова, О.В. Радьков, Л.Н. Коричкина, Е.К. Парамонова // **Вестник новых медицинских технологий**.-2018.-Т.25.-№4.-С. 30–36.
17. Вольф, Ю. Модели прогноза индивидуального риска артериальной гипертензии у беременных / Ю. Вольф, О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, О.В. Радьков // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2018. – С. 416.
18. Сизова, О.В. Фармакогенетика антигипертензивной терапии у беременных / О.В. Сизова, Е.К. Парамонова, Л.Н. Коричкина, О.В. Радьков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № S6. – С. 40.
19. Акушерская клиника: Учебно-методическое пособие для студентов / Ю.В. Раскуратов, О.В. Радьков, О.В. Сизова [и др.]. Под ред. Ю.В. Раскуратова. – Тверь.: РИЦ ТГМА, 2012. – 190 с.
20. Акушерская клиника: учебно-методическое пособие для студентов, 2-е издание / Ю.В. Раскуратов, О.В. Радьков, О.В. Сизова [и др.]. Под ред. Ю.В. Раскуратова. – Тверь.: РИЦ Тверской ГМУ, 2018. – 186 с.