

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ

УДК 618.2+616.12–008.331.1–079.4–091

Поступила 04.03.2015 г.



**И.А. Панова**, д.м.н., зав. отделом акушерства и гинекологии;  
**А.И. Малышкина**, д.м.н., директор;  
**Д.А. Хлипунова**, младший научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии;  
**Е.А. Рокотянская**, к.м.н., научный сотрудник отдела акушерства и гинекологии;  
**Л.А. Сытова**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии;  
**А.В. Кудряшова**, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии

Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, 153045, Иваново, ул. Победы, 20

**Цель исследования** — на основании изучения особенностей экспрессии молекул адгезии (CD49b, CD11b, CD51 и CD99) нейтрофилами и моноцитами венозной крови у беременных с различными формами гипертензивных расстройств выявить новые критерии дифференциальной диагностики данной патологии и на их основе разработать диагностический алгоритм.

**Материалы и методы.** Обследовано 205 женщин со сроком беременности 20–34 нед: 62 женщины — с преэклампсией (ПЭ), 44 женщины — с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 44 женщины — с ХАГ и присоединившейся ПЭ, 55 женщин — с неосложненным течением беременности без гипертензивных расстройств. Методом многоцветной проточной цитофлуориметрии в венозной крови определяли содержание CD11b<sup>+</sup>, CD49b<sup>+</sup>, CD51<sup>+</sup> и CD99<sup>+</sup> нейтрофилов и моноцитов.

**Результаты.** По сравнению с контрольной группой уровень CD49b<sup>+</sup> нейтрофилов был наибольшим у женщин с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ, содержание CD99<sup>+</sup> нейтрофилов — выше у беременных с ХАГ и у беременных с ХАГ с присоединившейся ПЭ, а уровень CD51<sup>+</sup> нейтрофилов и CD11b<sup>+</sup> моноцитов оказался ниже у беременных с ХАГ. В отличие от группы женщин с ХАГ при ПЭ наблюдалось повышение содержания CD49b<sup>+</sup> и CD99<sup>+</sup> нейтрофилов и CD11b<sup>+</sup> моноцитов, у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ в отличие от беременных с ХАГ — повышение содержания CD49b<sup>+</sup> нейтрофилов, CD11b<sup>+</sup> моноцитов и в отличие от беременных с ПЭ — повышение уровня CD99<sup>+</sup> нейтрофилов. С использованием ROC-анализа исследуемых показателей были определены новые иммунологические критерии диагностики различных форм гипертензивных нарушений у беременных и разработан дифференциально-диагностический алгоритм этой патологии.

**Заключение.** Изменения содержания CD11b<sup>+</sup>, CD49b<sup>+</sup> и CD99<sup>+</sup> нейтрофилов и моноцитов в венозной крови у беременных женщин с артериальной гипертензией могут служить дополнительными дифференциально-диагностическими критериями при определении ее нозологической формы, что позволит выбрать тактику ведения пациенток, а также своевременно и дифференцированно подойти к вопросу терапии.

**Ключевые слова:** преэклампсия; гипертензия беременных; молекулы адгезии.

## English

## Immunological Criteria for Differential Diagnosis of Hypertension in Pregnant Women

**I.A. Panova**, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;  
**A.I. Malyshkina**, MD, DSc, Director;  
**D.A. Khlipunova**, Junior Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology;  
**E.A. Rokotyanskaya**, MD, PhD, Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology;  
**L.A. Sytova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology;  
**A.V. Kudryashova**, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, 20 Pobeda St., Ivanovo, 153045, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to study expression characteristics of neutrophil and monocyte adhesion molecules (CD49b, CD11b, CD51 and CD99) in the venous blood of pregnant women with various hypertensive disorders and on the basis of these findings to find new criteria for differential diagnosis and to develop a diagnostic algorithm for the given pathology.

**Для контактов:** Хлипунова Дарья Александровна, e-mail: da\_shutka\_xa@mail.ru

**Materials and Methods.** The study involved 205 women at 20–34 weeks' gestation: 62 women with preeclampsia (PE), 44 women with chronic arterial hypertension (CAH), 44 women with CAH and secondary PE, 55 women without hypertensive disorders. The concentration of CD11b<sup>+</sup>, CD49b<sup>+</sup>, CD51<sup>+</sup> and CD99<sup>+</sup> neutrophils and monocytes in venous blood was measured by means of multicolor flow cytometry.

**Results.** As compared to the control group the level of CD49b<sup>+</sup> neutrophils was the highest in women with PE and CAH with secondary PE, the content of CD99<sup>+</sup> neutrophils was higher in pregnant women with CAH and CAH with secondary PE, and the level of CD51<sup>+</sup> neutrophils and CD11b<sup>+</sup> monocytes appeared to be lower in pregnant women with CAH. In contrast to the group of women with CAH, in case of PE increase of CD49b<sup>+</sup> and CD99<sup>+</sup> neutrophils as well as CD11b<sup>+</sup> monocytes was observed. Unlike pregnant women with CAH, women with CAH and secondary PE showed increase in CD49b<sup>+</sup> neutrophils, CD11b<sup>+</sup> monocytes and, unlike PE women, increase in CD99<sup>+</sup> neutrophils. Using ROC-analysis of parameters under study we identified new immunological criteria for diagnosing various hypertensive disorders in pregnancy and developed a differential diagnostic algorithm of the given pathology.

**Conclusion.** Changes in concentration of CD11b<sup>+</sup>, CD49b<sup>+</sup> and CD99<sup>+</sup> neutrophils and monocytes in venous blood of pregnant women with hypertension may be regarded as additional differential diagnostic criteria for identifying its nosological form, which enables to determine patient managing tactics, as well as timely and differential approach to therapy.

**Key words:** preeclampsia; hypertension in pregnancy; adhesion molecules.

Артериальная гипертензия у беременных является одним из наиболее распространенных и опасных состояний. Частота отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств среди беременных в Российской Федерации в 2011 г. составила 17,4% от родивших, в 2012 г. — 16,7% [1].

Термин «гипертензия беременности» охватывает широкий спектр состояний: хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), гестационная гипертензия, преэклампсия (ПЭ), ХАГ с присоединившейся преэклампсией [2]. По данным литературы, частота встречаемости ПЭ в структуре осложнений беременности составляет 5–7%, ХАГ наблюдается у 1–5% беременных, а присоединение преэклампсии к ХАГ происходит у 17,7–32,1% беременных [3, 4].

В клинической практике нередко возникают трудности дифференциальной диагностики характера артериальной гипертензии у беременных, что может быть обусловлено несколькими причинами. Многим женщинам не проводится мониторинг артериального давления, в том числе на предгравидарном этапе, и, как следствие, ХАГ выявляется уже при беременности, увеличивая риск неблагоприятных перинатальных исходов. Кроме того, физиологическая гипотензия при беременности и стертое малосимптомное течение ПЭ могут затруднять своевременную диагностику и оценку истинной степени тяжести патологии.

Важными условиями для выбора тактики ведения беременных с артериальной гипертензией являются правильная диагностика и дифференцированный подход к подбору гипотензивной терапии. При разных формах гипертензивных расстройств подходы к лечению кардинально различаются, что обуславливает поиск новых дифференциально-диагностических критериев данных состояний при беременности.

В последние годы для дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных широко используются суточное мониторирование артериального давления [5, 6], данные эхоКГ [7], определение типа гемодинамики [7], микроальбуминурии [8], скорости клубочковой фильтрации [7], уровня ангиогенных факторов (VEGF, PlGF, sFlt-1, sEng) [9], внеклеточной общей и плодовой ДНК в плазме крови [10],

нейроспецифических белков в ткани плаценты (NSE и GFAP) [11] и ряд других методик.

Сейчас многие исследователи рассматривают гипертензию у беременных как проявление генерализованного поражения эндотелия сосудов, приводящего к нарушению вазоактивных свойств сосудов и их проницаемости [12]. В свою очередь эндотелиоз сочетается с изменениями иммунологических процессов [13]. Это сопровождается повышением функциональной активности лейкоцитов и лимфоцитов, активацией системы комплемента, изменением цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных фракций [14–17]. В результате формирующейся системной воспалительной реакции усиливается экспрессия молекул адгезии на эндотелиоцитах и на циркулирующих клетках крови, что способствует еще большей активации, мобилизации и экстравазации лейкоцитов [17, 18].

**Цель исследования** — на основании изучения особенностей экспрессии молекул адгезии (CD49b, CD11b, CD51 и CD99) нейтрофилами и моноцитами венозной крови у беременных с различными формами гипертензивных расстройств выявить новые критерии дифференциальной диагностики данной патологии и на их основе разработать диагностический алгоритм.

**Материалы и методы.** Обследовано 205 женщин со сроком беременности 20–34 нед: 62 женщины — с ПЭ (1-я группа), 44 женщины — с ХАГ (2-я группа), 44 женщины — с ХАГ и присоединившейся ПЭ (3-я группа), 55 женщин составили контрольную группу (с неосложненным течением беременности без гипертензивных расстройств). Исследования проводили на базе акушерской клиники Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России.

Критерии включения в исследование — женщины с гипертензивными расстройствами при беременности разного генеза и степени тяжести. Распределение беременных по группам осуществляли согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2013 г.). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотрен-

ной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено локальным этическим комитетом. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Критерии исключения — острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, аллергические реакции на момент обследования, опухоли различной локализации, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность, симптоматическая артериальная гипертензия.

Средний возраст беременных с ХАГ ( $32,7 \pm 0,7$  года) и с ХАГ с ПЭ ( $31,8 \pm 0,8$  года) был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $27,3 \pm 1,2$  года) ( $p=0,01$  и  $p=0,03$  соответственно) и в группе женщин с ПЭ ( $28,8 \pm 0,7$  года) ( $p=0,001$  и  $p=0,01$  соответственно).

Среди экстрагенитальной патологии у всех беременных с гипертензивными нарушениями по сравнению с группой контроля отмечена более высокая частота заболеваний мочевыводящих путей ( $p < 0,05$  во всех случаях), желчевыводящих путей ( $p < 0,05$  во всех случаях) и ожирения ( $p < 0,05$  во всех случаях). Отягощенность наследственностью по гипертонии статистически значимо чаще имели обследованные 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й и контрольной группами ( $p < 0,05$  во всех случаях). У женщин 2-й и 3-й групп по сравнению с контрольной значительно чаще отмечалось в анамнезе нарушение менструальной функции ( $p=0,001$  и  $p=0,01$  соответственно). Медицинские аборт в анамнезе чаще имели беременные 1-й и 3-й групп в отличие от контрольной ( $p=0,03$  и  $p=0,04$  соответственно).

Среди осложнений гестации у беременных с гипертензивными расстройствами чаще диагностировались фетоплацентарная недостаточность с нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, задержка роста плода и анемия ( $p < 0,05$  во всех случаях по сравнению с контрольной группой). Частота преждевременных индуцированных родов была наибольшей у женщин 1-й и 3-й групп в сравнении со 2-й и контрольной группами ( $p < 0,05$  во всех случаях). Средний гестационный срок на момент родоразрешения у женщин с ПЭ составил  $32,83 \pm 0,75$  нед, с ХАГ с присоединившейся ПЭ —  $33,12 \pm 0,47$  нед, что достоверно отличалось от группы женщин с неосложненной беременностью и группы женщин с ХАГ, где срок родоразрешения составил  $39,13 \pm 0,27$  и  $37,16 \pm 0,33$  нед соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). Путем кесарева сечения чаще родоразрешались пациентки 1-й (86,02%) и 3-й групп (84,13%) по сравнению со 2-й группой (62,86%) и группой контроля (24,00%) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Новорожденные у пациенток с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ в отличие от женщин с ХАГ и с физиологическим течением беременности статистически значимо чаще рождались в состоянии асфиксии, чаще получали лечение в отделении детской реанимации, отличались меньшими массо-ростовыми показателями при рождении ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь. Выделение общей фракции лейкоцитов осуществляли традиционным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ( $d=1,114$ ).

Исследование фенотипа моноцитов и нейтрофилов производили методом многоцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCanto™II (Becton Dickinson, США). Анализ результатов проводили в программе FACSDiva™. В нейтрофильном ( $CD14-CD45^+$ ) и моноцитарном ( $CD14^+CD45^+$ ) гейтах определяли относительное содержание  $CD11b^+$ ,  $CD49b^+$ ,  $CD51^+$  и  $CD99^+$  клеток. Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica 6.0 и MedCalc v. 7.4.4.1. Количественные величины представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Для проверки статистических гипотез о виде распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по t-критерию Стьюдента (уровень значимости  $p < 0,05$  считался статистически значимым). Для получения численного значения клинической значимости показателей применяли ROC-анализ. Количественную интерпретацию его данных проводили по показателю AUC (area under ROC-curve) — площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций.

**Результаты и обсуждение.** Анализ проведенных исследований показал, что уровень  $CD49b^+$  клеток в популяции нейтрофилов статистически значимо повышался в группах женщин с ПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контрольной группой ( $p=0,01$  и  $p=0,0001$  соответственно) (см. таблицу). Содержание  $CD99^+$  клеток в популяции нейтрофилов повышалось в группах беременных с ХАГ и ХАГ с присоединившейся ПЭ по сравнению с контрольной группой ( $p=0,003$  и  $p=0,002$  соответственно). По сравнению с контролем у беременных с ХАГ статистически значимо снижался уровень  $CD51^+$  клеток в популяции нейтрофилов ( $p=0,04$ ) и  $CD11b^+$  клеток в популяции моноцитов ( $p=0,03$ ).

Установлено, что в отличие от группы женщин с ХАГ при ПЭ наблюдалось статистически значимое повышение содержания  $CD49b^+$  ( $p=0,002$ ) и  $CD99^+$  нейтрофилов ( $p=0,002$ ), а также более высокое количество  $CD11b^+$  моноцитов ( $p=0,01$ ). У женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ повышалось содержание  $CD49b^+$  нейтрофилов и  $CD11b^+$  моноцитов в отличие от беременных с ХАГ без ПЭ ( $p=0,0001$  и  $p=0,02$  соответственно), а также увеличивался уровень  $CD99^+$  нейтрофилов в отличие от беременных с ПЭ ( $p=0,001$ ). Значительных отличий в экспрессии нейтрофилами и моноцитами молекул  $CD51$  между группами женщин с гипертензивными нарушениями нами не отмечено ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Выявленные изменения в экспрессии молекул  $CD11b$ ,  $CD49b$ ,  $CD51$  и  $CD99$  при гипертензии у беременных свидетельствуют об усилении адгезионных свойств нейтрофилов и моноцитов, в большей степени проявляющихся при преэклампсии. Изменения экспрессии молекул адгезии периферическими фаго-

**Показатели относительного содержания нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих адгезионные молекулы, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности**

Показатель, %	Контроль	ХАГ	ХАГ с ПЭ	ПЭ	
<b>CD11b<sup>+</sup></b>	нейтрофилы	79,57±2,26	83,24±2,40	81,78±1,93	83,00±1,62
	моноциты	81,60±1,84	76,74±1,43*	80,79±1,49 <sup>v</sup>	81,41±1,30 <sup>vv</sup>
<b>CD49b<sup>+</sup></b>	нейтрофилы	54,01±3,30	57,78±2,78	75,19±2,84 <sup>**v<sup>vv</sup></sup>	65,13±2,27 <sup>**v</sup>
	моноциты	91,83±1,75	94,50±1,37	88,07±3,40	92,22±1,74
<b>CD51<sup>+</sup></b>	нейтрофилы	54,68±4,60	40,37±5,28*	47,17±5,79	45,55±4,83
	моноциты	75,13±4,44	80,37±4,57	72,35±6,96	81,93±2,10
<b>CD99<sup>+</sup></b>	нейтрофилы	35,21±4,39	53,85±3,97 <sup>**</sup>	58,12±5,15 <sup>***</sup>	37,12±2,96 <sup>vv</sup>
	моноциты	88,55±1,28	90,10±1,70	84,22±4,20	88,75±2,08

\* — статистически значимая разница значений с контрольной группой (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,001$ ); <sup>v</sup> — с группой с ХАГ (<sup>v</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>vv</sup> —  $p \leq 0,01$ ; <sup>vvv</sup> —  $p \leq 0,001$ ); + — с группой с ПЭ (+ —  $p \leq 0,01$ ; ++ —  $p \leq 0,001$ ). ХАГ — хроническая артериальная гипертензия, ПЭ — преэклампсия.

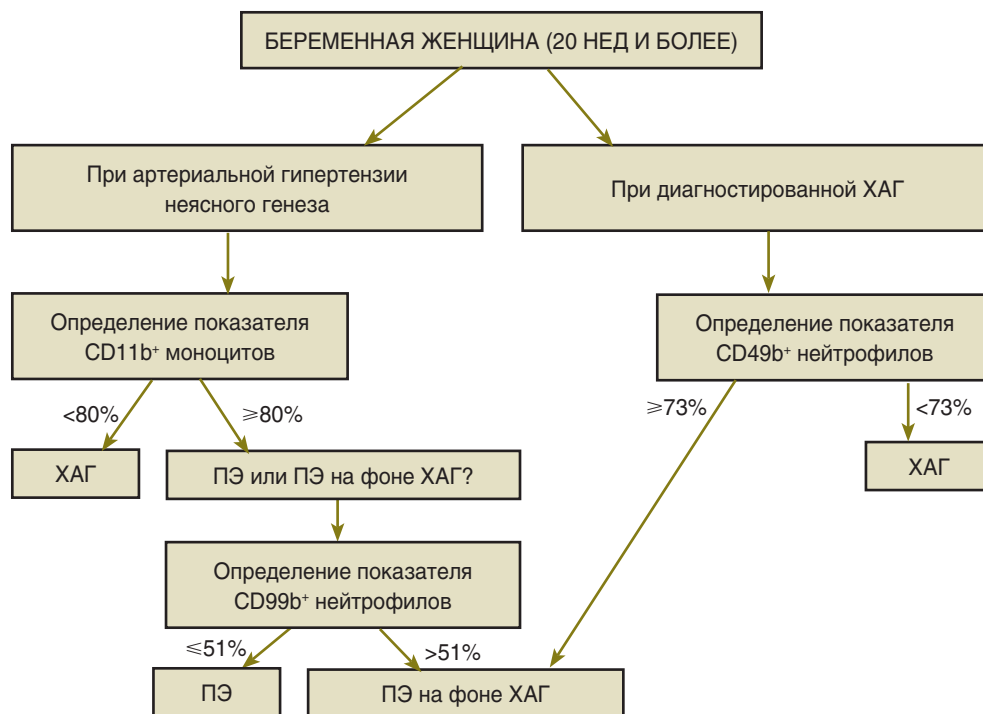
цитами, имеющие в ряде случаев разнонаправленный характер, являются отражением особенностей патогенетических механизмов формирования гипертензии при преэклампсии и при эссенциальной гипертензии. Как известно, молекулы CD49b и CD11b способствуют прочной адгезии клеток и обеспечивают распластывание лейкоцитов на эндотелии [19] с последующей их экстравазацией уже за счет связывания с рецепторами белков внеклеточного матрикса [20]. Увеличение числа клеток, экспрессирующих данные интегрины, отражает процесс их активации и мобилизации при системной

воспалительной реакции, характерной для преэклампсии [21].

При ХАГ мы не отметили значительных изменений в содержании CD49b<sup>+</sup> клеток, но выявили статистически значимое повышение уровня CD99<sup>+</sup> нейтрофилов. Молекулы CD99 участвуют на этапе непосредственного трансэндотелиального прохождения лейкоцитов в периваскулярное пространство [20]. Повышение содержания CD99<sup>+</sup> нейтрофилов при хронической гипертензии может приводить к увеличению пула мигрирующих лейкоцитов и описанному в ряде исследований накоплению фагоцитов в периваскулярной ткани сосудов [18], а также к формированию хронического воспаления, в условиях которого процесс адгезии

нейтрофилов к эндотелию уже не зависит от интегрин  $\beta_2$ , а обеспечивается интегрин  $\alpha_4$  [22].

В ходе проведения ROC-анализа с целью определения наиболее чувствительных и специфичных критериев диагностики различных форм гипертензивных нарушений у беременных выявлено, что для дифференциальной диагностики ПЭ и ХАГ наиболее информативным показателем является содержание CD11b<sup>+</sup> моноцитов (AUC=0,832; чувствительность — 74,2%; специфичность — 85,7%; пограничное значение — 80%) и CD99<sup>+</sup> нейтрофилов (AUC=0,770; чувствительность — 95,7%;



Алгоритм дифференциальной диагностики гипертензивных нарушений у беременных женщин. ХАГ — хроническая артериальная гипертензия, ПЭ — преэклампсия

специфичность — 52,9%; пограничное значение — 53%). Наиболее точными критериями в дифференциальной диагностике ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ явились показатели содержания CD49b<sup>+</sup> нейтрофилов (AUC=0,770; чувствительность — 88,9%; специфичность — 61,5%; пограничное значение — 70,5%) и CD99<sup>+</sup> нейтрофилов (AUC=0,766; чувствительность — 62,0%; специфичность — 72,0%; пограничное значение — 51%). В дифференциальной диагностике ХАГ и ХАГ с ПЭ наиболее точными показателями оказались уровень CD11b<sup>+</sup> моноцитов (AUC=0,801; чувствительность — 68,2%; специфичность — 76,2%; пограничное значение — 80,5%) и количество CD49b<sup>+</sup> нейтрофилов (AUC=0,893; чувствительность — 88,5%; специфичность — 91,7%; пограничное значение — 73%). На основании выявленного пограничного критерия относительного содержания CD49b<sup>+</sup> клеток в популяции нейтрофилов был разработан «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией» (приоритетная справка РФ №2014125409 от 24.06.2014 г.).

Проведенные исследования позволяют предложить новые диагностические критерии различных форм гипертензивных нарушений у беременных женщин и на их основе разработать дифференциально-диагностический алгоритм этой патологии (см. рисунок).

Для уточнения характера артериальной гипертензии у женщин с гипертензией неясного генеза после 20 нед беременности мы предлагаем определять содержание CD11b<sup>+</sup> моноцитов и при значении показателя менее 80% диагностировать ХАГ. Пациенткам со значением этого показателя 80% и более для дифференциальной диагностики ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ рекомендуется определить содержание CD99<sup>+</sup> нейтрофилов и при значении 51% и менее диагностировать ПЭ, а при значении более 51% — ПЭ на фоне ХАГ. В случае установленного ранее диагноза ХАГ для выявления присоединения преэклампсии рекомендуется определение уровня CD49b<sup>+</sup> нейтрофилов, и при значении данного показателя более 73% у данной категории женщин диагностируется ПЭ.

**Заключение.** Изменения содержания нейтрофилов и моноцитов, экспрессирующих молекулы CD11b, CD49b и CD99 в периферической венозной крови у беременных женщин с артериальной гипертензией, могут служить дополнительными дифференциально-диагностическими критериями при определении ее нозологической формы, что позволит выбрать тактику ведения пациенток, а также своевременно и дифференцированно подойти к вопросу терапии.

**Финансирование исследования.** Работа поддержана грантом Президента РФ №МК-6885.2015.7.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М; 2013, URL: [http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload\\_files/upload\\_files/rodovspomozhenie\\_2013\\_0.pdf](http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload_files/upload_files/rodovspomozhenie_2013_0.pdf).

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. М: Медицина; 2003; 2466 с.

3. Vigil-De Gracia P., Montufar-Rueda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(3): 285–293, <http://dx.doi.org/10.1081/prg-200030315>.

4. Audibert F., Benchimol Y., Benattar C., Champagne C., Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(1): 48, <http://dx.doi.org/10.1159/000081369>.

5. Мурашко Л.Е., Серов В.Н., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Суточный мониторинг артериального давления в диагностике и терапии синдрома гипертензии при гестозе и гипертонической болезни беременных. *Акушерство и гинекология* 2007; 3: 13–17.

6. Steyn D.W., Odendaal H.J., Hall D.R. Diurnal blood pressure variation in the evaluation of early onset severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138(2): 141–146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.08.010>.

7. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у беременных с хронической артериальной гипертензией при наличии и в отсутствие ожирения. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2012; 1: 48–52.

8. Spaan J.J., Ekhart T., Spaanderman M.E., Peeters L.L. Remote hemodynamics and renal function in formerly pre-eclamptic women. *Obstet Gynecol* 2009; 113(4): 853–859, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819caf0f>.

9. Buhimschi C.S., Norwitz E.R., Funai E., Richman S., Guller S., Lockwood C.J., Buhimschi I.A. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 734–741, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.052>.

10. Логутова Л.С., Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови беременных и формирование у них клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2012; 2: 18–21.

11. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унянян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. *Акушерство и гинекология* 2013; 2: 35–40.

12. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol* 2014; 10(5): 372, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>.

13. Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П., Никитина Н.А., Бардачова А.В., Шеманаева Т.В. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз). *Акушерство и гинекология* 2008; 6: 13–17.

14. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р., Попова О.П. Гестоз как проявление иммунного эндотелиоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2009; 6: 17–22.

15. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В., Анциферова Ю.С., Кулида Л.В. Иммунные механизмы развития гестоза. *Иваново*; 2008; 240 с.

16. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кадырова Л.В. Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии. Журнал акушерства и женских болезней 2013; 2: 110–116.

17. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune mechanisms in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev 2014; 21(4): 227–234, <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-014-0040-9>.

18. Filip M., Maciag J., Nosalski R., Korbut R., Guzik T. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue. Postepy Biochem 2012; 58(2): 186–194.

19. Liddington R.C., Bankston L.A. The structural basis of dynamic cell adhesion: heads, tails, and allostery. Exp Cell Res 2000; 261(1): 37–43, <http://dx.doi.org/10.1006/excr.2000.5058>.

20. Vestweber D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation through endothelial cell contacts. Ernst Schering Found Symp Proc 2007; 3: 151–167, [http://dx.doi.org/10.1007/2789\\_2007\\_063](http://dx.doi.org/10.1007/2789_2007_063).

21. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Fickl H. Systemic inflammatory indices in pre-eclampsia and eclampsia. J Obstet Gynaecol 2001; 21(6): 563–569, <http://dx.doi.org/10.1080/01443610120085483>.

22. Белоцкий С.М., Авталион П.П. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М: Бином пресс; 2008; 240 с.

## References

1. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii* [Main indices of mother and child health, work of child welfare and maternity obstetric services in the Russian Federation]. Moscow; 2013, URL: [http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload\\_files/upload\\_files/rodovspomozhenie\\_2013\\_0.pdf](http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload_files/upload_files/rodovspomozhenie_2013_0.pdf).

2. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'em*. Desyatyy peresmotr [International statistical classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> revision]. Moscow: Meditsina; 2003; 2466 p.

3. Vigil-De Gracia P., Montufar-Rueda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(3): 285–293, <http://dx.doi.org/10.1081/prg-200030315>.

4. Audibert F., Benchimol Y., Benattar C., Champagne C., Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(1): 48, <http://dx.doi.org/10.1159/000081369>.

5. Murashko L.Ye., Serov V.N., Tkacheva O.N., Tumbayev I.V. 24-hour blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertensive syndrome in gestosis and hypertensive disease in pregnant females. *Akusherstvo i ginekologiya* 2007; 3: 13–17.

6. Steyn D.W., Odendaal H.J., Hall D.R. Diurnal blood pressure variation in the evaluation of early onset severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138(2): 141–146, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.08.010>.

7. Chicherina E.N., Padyganova A.V. The structural and functional characteristics of the cardiovascular system and kidneys in pregnant women with chronic arterial hypertension

in the presence and absence of obesity. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* 2012; 1: 48–52.

8. Spaan J.J., Ekharth T., Spaanderman M.E., Peeters L.L. Remote hemodynamics and renal function in formerly preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2009; 113(4): 853–859, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819caf0f>.

9. Buhimschi C.S., Norwitz E.R., Funai E., Richman S., Guller S., Lockwood C.J., Buhimschi I.A. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 734–741, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.052>.

10. Logutova L.S., Rad'kov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V. The circulation of fetal extracellular deoxyribonucleic acid in the plasma of pregnant women and the formation of clinical and pathogenetic features of arterial hypertension in them. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* 2012; 2: 18–21.

11. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Rzyayeva A.A., Kinyakin V.V. Pathogenetic rationale for a differentiated approach to managing pregnant women with arterial hypertension and preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 2: 35–40.

12. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol* 2014; 10(5): 372, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>.

13. Sidorova I.S., Gurina O.I., Milovanov A.P., Nikitina N.A., Bardachova A.V., Sheraanayeva T.V. The pathogenesis of gestosis as a manifestation of immunocomplex pathology of the endothelium (acute immune endotheliosis). *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; 6: 13–17.

14. Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Gasanova S.R., Popova O.P. Gestosis as a manifestation of immune endotheliosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 6: 17–22.

15. Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Kudryashova A.V., Antsiferova Yu.S., Kulida L.V. *Immunity mekhanizmy razvitiya gestoza* [Immune mechanisms of gestosis development]. Ivanovo; 2008; 240 p.

16. Kudryashova A.V., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Kadyrova L.V. Differentiation of memory cells in the T-helper subset during normal pregnancy and preeclampsy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2013; 2: 110–116.

17. De Ciuceis C., Rossini C., La Boria E., Porteri E., Petroboni B., Gavazzi A., Sarkar A., Rosei E.A., Rizzoni D. Immune mechanisms in hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014; 21(4): 227–234, <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-014-0040-9>.

18. Filip M., Maciag J., Nosalski R., Korbut R., Guzik T. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue. *Postepy Biochem* 2012; 58(2): 186–194.

19. Liddington R.C., Bankston L.A. The structural basis of dynamic cell adhesion: heads, tails, and allostery. *Exp Cell Res* 2000; 261(1): 37–43, <http://dx.doi.org/10.1006/excr.2000.5058>.

20. Vestweber D. Molecular mechanisms that control leukocyte extravasation through endothelial cell contacts. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2007; 3: 151–167, [http://dx.doi.org/10.1007/2789\\_2007\\_063](http://dx.doi.org/10.1007/2789_2007_063).

21. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Fickl H. Systemic inflammatory indices in pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21(6): 563–569, <http://dx.doi.org/10.1080/01443610120085483>.

22. Belotskiy S.M., Avtalion P.P. *Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty* [Inflammation. Cell mobilization and clinical effects]. Moscow: Binom press; 2008; 240 p.