

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

На правах рукописи

Николенко Екатерина Сергеевна

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА У БЕРЕМЕННЫХ:  
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ  
ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ, ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Чулков Василий Сергеевич  
доктор медицинских наук, доцент

Челябинск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>15</b>
1.1. Факторы риска артериальной гипертензии белого халата у беременных женщин и её влияние на течение беременности .....	15
1.2. Диагностика артериальной гипертензии белого халата.....	21
1.3. Патогенез развития преэклампсии, роль ангиогенных факторов .....	28
1.4. Биомаркеры осложнённого течения беременности при артериальной гипертензии белого халата .....	31
1.5. Тактика ведения беременных женщин с артериальной гипертензией белого халата, профилактические меры для снижения частоты развития осложнений в период гестации.....	42
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>45</b>
2.1. Организация исследования.....	45
2.2. Методы исследования.....	47
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>57</b>
3.1. Общая характеристика групп, включённых в исследование .....	57
3.2. Результаты общего анализа крови, коагулограммы, метаболического профиля и биоимпедансного анализа состава тела в группах, включённых в исследование.....	61
3.3. Результаты суточного мониторинга артериального давления в группах беременных, включённых в исследование .....	68
3.4. Структурное и функциональное состояние сердца, сосудов и почек у беременных женщин с АГ белого халата и с нормальным АД.....	77
3.5. Исследование сывороточных биомаркеров в исследуемых группах .....	85
3.6. Характеристика течения беременностей и исходов у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации .....	87

3.7. Модель прогноза наличия артериальной гипертензии белого халата у беременных .....	89
<b>Заключение</b> .....	95
<b>Выводы</b> .....	103
<b>Практические рекомендации</b> .....	105
<b>Перспективы дальнейшего развития темы</b> .....	106
<b>Список сокращений</b> .....	107
<b>Список литературы</b> .....	110

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Гипертензивные состояния во время беременности характеризуются высокой распространённостью во всех странах мира. Данные состояния, согласно разным литературным источникам, отягощают течение беременности в 2-10 % случаев и увеличивают риск развития заболеваемости и смертности как со стороны матери, так и со стороны плода. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) белого халата во время беременности, по литературным данным, варьирует от 4 % до 30 %. Измерение уровня артериального давления (АД) в условиях клиники может быть ненадежным из-за естественных колебаний АД, несоответствующих условий и техники измерения АД на приёме у врача. Поэтому важно проводить тщательную диагностику АГ [110, 132].

Повышенное АД, зафиксированное в клинических условиях, требует подтверждения с помощью суточного мониторинга АД и измерения АД пациентом в домашних условиях, что поможет отличить истинную хроническую АГ от АГ белого халата, когда АД повышается только в присутствии медицинского персонала [18, 110, 132].

В патогенезе развития АГ белого халата играет роль повышенная жесткость сосудов, которая связана с метаболическими нарушениями, такими как гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, склонность к избыточной массе тела, что в свою очередь может приводить к поражению органов-мишеней [110, 132, 136].

Немногочисленные зарубежные исследования продемонстрировали связь АГ белого халата с увеличенным риском развития преэклампсии, преждевременных родов и рождения детей с недостаточной массой тела [110, 172].

Преэклампсия – полисистемное заболевание, основная причина потенциально предотвратимых заболеваний и смертности матери и плода. В течение многих лет обнаружение АГ и протеинурии после 20 недели беременности используется в качестве «скринингового теста» для диагностики преэклампсии. Однако диагностическая значимость и прогностическая ценность текущих критериев развития преэклампсии и связанных с ней неблагоприятных исходов оцениваются как недостаточные. Это приводит к необходимости поиска новых критериев, способных помочь в диагностике преэклампсии. В патофизиологические механизмы развития преэклампсии вовлечены ряд ангиогенных и антиангиогенных факторов. Продemonстрировано, что при преэклампсии отмечается повышенная экспрессия растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и снижение экспрессии плацентарного фактора роста (PlGF) [36, 84, 96, 121, 122, 146, 176].

Поиск и внедрение в клиническую практику информативных прогностических маркеров развития артериальной гипертензии белого халата у беременных и связанных с ней неблагоприятных исходов беременности на сегодняшний момент являются весьма перспективными.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время обнаруживается ограниченное количество исследований, направленных на изучение артериальной гипертензии белого халата во время беременности [137, 172].

По данным научных литературных источников, исследования влияния артериальной гипертензии белого халата на течение беременности представлены в небольшом количестве, в основном данными зарубежных учёных, в то время как в пределах Российской Федерации нами не найдено данных о комплексной оценке сердечно-сосудистой системы и почек у женщин с артериальной гипертензией белого халата во время гестации [52, 172].

Информация, содержащая сведения о степени распространенности АГ белого халата, её воздействии на органы-мишени, на течение и исходы беременности, а также в отношении роли ряда биомаркеров, влияющих на оценку прогноза осложнений и неблагоприятных исходов во время беременности, включая ангиогенные факторы, остаётся неоднозначной. Это может быть обусловлено ограниченностью проведённых исследований, а также отсутствием исследований, включающих комплексную оценку перечисленных показателей на достаточной по объёму выборке пациентов [137, 172].

Всё вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

На основании комплексной оценки клинического течения, состояния органов-мишеней и прогностической значимости сывороточных биомаркеров разработать модель прогнозирования наличия и течения артериальной гипертензии белого халата у беременных.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту встречаемости, клиническое течение артериальной гипертензии белого халата и частоту факторов кардиометаболического риска у беременных.
2. Оценить состояние сердца, сосудов, почек и композиционный состав тела у беременных с артериальной гипертензией белого халата.
3. Установить прогностическую роль плацентарного фактора роста (PlGF), лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ET-1) в сыворотке крови в формировании риска возникновения преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией белого халата.

4. Разработать модель прогноза наличия и течения артериальной гипертензии белого халата у беременных.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка клинического течения и структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у женщин с артериальной гипертензией белого халата на сроке 14-20 недель беременности.

Впервые у беременных женщин с артериальной гипертензией белого халата определены ранние структурно-функциональные изменения сердца, сосудов и почек.

Впервые по результатам суточного мониторинга артериального давления установлена большая частота встречаемости суточного профиля "недостаточное снижение ночного артериального давления" при артериальной гипертензии белого халата у беременных женщин.

Впервые оценена значимость ряда клинических, лабораторных, инструментальных показателей в прогнозировании преэклампсии при артериальной гипертензии белого халата.

У женщин с артериальной гипертензией белого халата на сроке 14-20 недель беременности плацентарный фактор роста (PlGF) является предиктором развития поздней преэклампсии.

Впервые разработан способ прогнозирования наличия артериальной гипертензии белого халата у беременных на основании оценки сердечно-сосудистого индекса, индекса массы тела, соотношения альбумин/креатинин в утренней моче, среднего систолического артериального давления днём и средней частоты сердечных сокращений днём. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2025681546 от 15.08.2025 г.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о факторах кардиометаболического риска, клиническом течении и состоянии органов-мишеней у беременных с артериальной гипертензией белого халата. Доказана прогностическая ценность плацентарного фактора роста в оценке риска развития преэклампсии у беременных женщин с артериальной гипертензией белого халата на сроке 14-20 недель. Полученные результаты исследования вносят значимый вклад в понимание прогностической роли артериальной гипертензии белого халата у женщин в период гестации.

Практическая значимость работы заключается в определении клинических, лабораторных и инструментальных изменений, вносящих вклад в развитие артериальной гипертензии белого халата у беременных. Разработанная программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования артериальной гипертензии белого халата у беременных» в практической деятельности позволит оценить риск наличия данного заболевания на ранних сроках беременности. Данная модель обосновывает клиническую значимость определения соответствующих лабораторных и инструментальных показателей для прогнозирования наличия артериальной гипертензии белого халата у беременных с целью выбора необходимой тактики ведения беременности, а также кратности динамического наблюдения врачами терапевтами и кардиологами.

## **Методология и методы исследования**

Тема диссертации утверждена решением ученого совета, протокол № 4 от 24.11.2023 г. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Совершенствование диагностики, лечения, профилактики сочетанной патологии у пациентов кардиоваскулярного профиля» (№ государственной регистрации 123060200008-6) (2023-2027 гг.), выполняемой в качестве

реализации программ научной медицинской платформы «Репродуктивное здоровье».

Получено разрешение от Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения данного исследования: протокол №2 от 09.03.2023.

В обсервационное исследование, основанное на проспективной когорте, вошли 88 женщин во время гестации. Их разделили на две группы: группа 1 – женщины с АГ белого халата в период гестации, группа 2 (сравнения) – женщины с нормальным АД в период гестации.

Исследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, измерение антропометрических данных (рост и вес), измерение АД. В рамках лабораторной диагностики проводились исследования общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи, анализа мочи на микроальбуминурию, альбумин-креатининового соотношения в разовой утренней порции мочи, анализа мочи на суточную потерю белка, а также измерение уровней плацентарного фактора роста (PlGF), лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оксида азота (NO), эндотелина-1 (ET-1) в сыворотке крови.

Инструментальные методы исследования включали в себя проведение суточного мониторинга артериального давления, электрокардиографии, стандартной трансторакальной эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, осциллографической сфигмографии, биоэлектрической импедансометрии, офтальмоскопии.

Статистический анализ двух независимых выборок осуществлялся описательными и сравнительными методами, а также применялся метод

бинарного логистического регрессионного анализа с целью построения прогностической модели и последующим ROC-анализом.

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

1. У беременных с артериальной гипертензией белого халата выявляется совокупность факторов кардиометаболического риска, включая преэклампсию в анамнезе, абдоминальное ожирение, изменения метаболического профиля и более высокие показатели суточного мониторирования АД по сравнению с нормотензивными женщинами.

2. Артериальная гипертензия белого халата у беременных сопровождается ремоделированием сердечно-сосудистой системы, нарушениями функции почек и изменениями композиционного состава тела.

3. Определение плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови на сроке 14-20 недель беременности у женщин с артериальной гипертензией белого халата позволяет прогнозировать риск развития поздней преэклампсии.

4. Разработанный алгоритм на основе математической модели прогнозирования позволяет с высокой точностью идентифицировать группу риска по наличию артериальной гипертензии белого халата у беременных, начиная с ранних сроков гестации.

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Анализ уже существующих иностранных работ и результаты проведённого нами исследования сопоставимы. На подготовительном этапе проведён расчёт необходимого количества участников исследования, поэтому объём выборки, на основании которого получены результаты проведённой работы, следует считать достаточным. Лабораторная и инструментальная часть исследования выполнена на оборудовании, имеющем сертификаты соответствия. Для контроля качества гематологических, биохимических и

иммуноферментных исследований использовались соответствующие контрольные материалы. На основании вышесказанного можно судить о достоверности полученных результатов. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 27) и MedCalc.

Результаты проведенного исследования представлены на международных и всероссийских конференциях и конкурсах: конкурс оригинальных исследований молодых учёных в рамках Международного конгресса «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 7 ноября 2024г.), научная сессия молодых исследователей с конкурсом «Проекты молодых кардиологов Поволжья» на VI Межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология: традиции и инновации», посвященной памяти профессора П.Я. Довгалецкого (Саратов, 28 ноября 2024г.), устный доклад на Всемирном конгрессе Международного общества по изучению вопросов артериальной гипертензии у беременных (Австралия, 14-15 сентября 2024г.), секция «Мультидисциплинарные вопросы амбулаторной практики» на XVII-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 20 марта 2025г.), Юбилейная XX Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых по актуальным проблемам внутренней патологии «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 29 марта 2025г.) – диплом 2 степени за победу в конкурсе научных работ, конкурс молодых учёных по специальности «Кардиология» на XXXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 14-17 апреля 2025г.) – диплом победителя конкурса молодых учёных, Симпозиум «Коморбидный пациент очень высокого сердечно-сосудистого риска: современная реальность и подходы к диагностике» и Симпозиум «Ведение беременных пациенток на амбулаторном этапе» на 8 Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», Всероссийской конференции молодых терапевтов, Форуме терапевтов ПФО (Нижний Новгород, 22-23 мая 2025г.), конкурс оригинальных работ молодых

ученых на английском языке в рамках XII Форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» с международным участием (Самара, 30-31 мая 2025г.) – диплом 3 степени и грант на участие, Симпозиум «Сердечно-сосудистые заболевания у беременных: современный взгляд на проблему» на XII Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» с международным участием (Самара, 30-31 мая 2025г.), сессия электронных постеров с устным докладом на Российском национальном конгрессе кардиологов 2025 (Казань, 25-27 сентября 2025г.), сессия электронных постеров на Всемирном конгрессе Международного общества по изучению гипертензии при беременности 2025 (Чикаго, США, 21-24 сентября 2025г.), научный симпозиум «Кардиометаболическая профилактика. Фокус на молодой возраст» и постерная сессия «Коморбидность и системные взаимодействия в современной терапии: взгляд молодых учёных» в рамках 20 Национального конгресса терапевтов (Москва, 19-21 ноября 2025г.) – грант на участие.

В рамках работы создана и официально зарегистрирована компьютерная программа под названием "Программа для прогнозирования артериальной гипертензии белого халата у беременных". Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2025681546 от 15.08.2025 г.

Личный вклад автора: сбор и изучение российских и зарубежных источников литературы; комплектация групп исследования; сбор анамнестических данных, физикальный осмотр с определением антропометрических показателей участников исследования; анализ факторов кардиометаболического риска; анализ данных, полученных в ходе лабораторных и инструментальных методов обследований с их последующей систематизацией; статистический анализ. По результатам проведённого автором исследования подготовлена рукопись диссертационной работы. Дизайн

исследования, формулировка цели и задач, а также выбор материалов и методов разработаны совместно с научным руководителем.

Общеклинические и биохимические исследования выполнялись в лаборатории ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинск» (главный врач – к.м.н. Н. В. Горлова), иммуноферментный анализ – в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (зав. ЦНИЛ – докт. мед. наук, доцент А. Ю. Савочкина). Инструментальные исследования проводились в ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинск». Анализ композиционного состава тела с помощью биоэлектрического импеданса и осциллографическая сфигмография выполнены диссертантом лично.

Результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов и научных публикаций на научно-практических конференциях как лично, так и совместно с научным руководителем.

### **Внедрение результатов исследования**

Данные, полученные в ходе исследования, нашли применение в лечебной деятельности ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинск» и ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, а также в образовательной работе на кафедре Факультетской терапии и кафедре Госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертационной работы напечатан на 139 страницах. Исследование содержит введение, главу 1 – обзор литературы, главу 2 – материал и методы исследования, главу 3 – результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы состоит из 230 библиографических

источников: 7 работ российских учёных и 223 – зарубежных. В тексте диссертационного исследования содержится 26 таблиц и 9 рисунков, иллюстрирующих представленные данные.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Факторы риска артериальной гипертензии белого халата у беременных женщин и её влияние на течение беременности

Гипертензивные расстройства диагностируются почти у 10 % беременных женщин во всем мире и являются основной причиной материнской, фетальной или неонатальной заболеваемости и смертности [86, 88, 94, 126, 134, 200, 230].

Согласно проведенному исследованию (Johnson S., 2020), врачи неоптимально понимают разницу между эффектом белого халата и АГ белого халата, в связи с чем данные термины в литературных источниках часто используются как синонимы [110]. Понятие эффекта белого халата актуально в том случае, когда у пациентов определяются более высокие цифры АД при измерении в медицинском учреждении в сравнении с домашними показателями, то есть появляется разница в уровнях АД, измеренных в клинических и домашних условиях. Эффект белого халата может возникать как у пациентов с нормальным уровнем АД, так и у пациентов с гипертензией. Не выявлено влияния эффекта белого халата на развитие неблагоприятных исходов во время беременности. Напротив, АГ белого халата — это повышенное АД в клинике и нормальное АД дома, данное состояние развивается на ранних сроках беременности [78, 110].

Измерение АД в клинических условиях имеет ряд недостатков, т.к. полученные уровни АД представляет собой лишь часть 24-часового профиля АД, и, как правило, при обстоятельствах, способных оказывать прессорный эффект на уровень АД. Поэтому измерение АД в условиях клиники чревато потенциальными ошибками, включая дефекты работы тонометров и технику проведения обследования. Поза беременной во время измерения АД также

существенно влияет на уровень АД. Таким образом, показания только офисного АД неверно считать диагностическими, данных показателей недостаточно для диагностики гипертензивных расстройств во время беременности. Уровень АД подвержен предсказуемым 24-часовым колебаниям в результате циклических изменений день-ночь (физическая активность, умственный стресс и поза), влияния окружающей среды (температура окружающей среды, шум и т. д.), эндогенных циркадных (24-часовых) ритмов в связи с нейронными, эндокринными, эндотелиальными и гемодинамическими переменными: норадреналин и адреналин плазмы (автономная нервная система) и ренин, ангиотензин и альдостерон (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) [63, 188].

В клинической практике для диагностики АГ белого халата следует использовать 24-часовое суточное мониторирование артериального давления (СМАД), домашнее мониторирование АД (ДМАД) или сочетание обоих методов [7, 109, 110, 134]. Порог, на который следует ориентироваться для диагностики АГ у беременных женщин, независимо от срока беременности, такой же, как и порог, принятый для определения АГ в общей популяции. По данным литературы, у беременных женщин распространенность АГ белого халата составляет от 4 % до 30 % [110]. Согласно Международному обществу по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP, 2021), АГ белого халата следует рассматривать как диагноз только у беременных до 20 недели гестации [78, 172]. У женщин с АГ белого халата во время гестации в сравнении с беременными с нормальным АД выявляется в 2 раза более высокий риск развития гипертензивных состояний при беременности [165, 214]. Согласно Lima, J. M. O. (2020), примерно в 40 % случаев у беременных с АГ белого халата развивается гестационная АГ [123]. У женщин с диагнозом АГ белого халата во время беременности в сравнении с беременными с нормальным уровнем АД хуже исходы беременностей как со стороны матери, так и со стороны плода. Однако при сравнении исходов беременностей между

женщинами с АГ белого халата и женщинами с гестационной АГ либо хронической АГ, у первых частота развития неблагоприятных исходов ниже. Таким образом, по частоте развития неблагоприятных материнских и перинатальных исходов женщины с АГ белого халата занимают промежуточное положение между беременными с нормотензией и женщинами с гестационной или хронической АГ во время беременности [67, 68, 90, 110].

У пациентов с АГ белого халата выявляется повышенный сердечно-сосудистый риск [110]. Обобщая результаты 12 исследований с участием 4830 женщин, систематический обзор и метаанализ показали, что у беременных женщин с АГ белого халата по сравнению с женщинами с нормальным АД значительно повышен риск преэклампсии (в 5 раз выше), преждевременных родов (в 3 раза выше), рождения маловесных детей (в 2,5 раза выше). При этом риск развития данных осложнений беременности ниже, чем для женщин с хронической или гестационной АГ. Однако выявлена существенная неоднородность в протоколах измерения АД и критериях диагностики, что объясняется высокой разницей данных по частоте встречаемости АГ белого халата согласно различным авторам: частота варьирует от 3–4 % до 62 % [15, 85, 110, 143]. Частота развития преэклампсии при АГ белого халата по данным различных авторов также варьирует: от 5,7 % до 40 % [93]. Женщины с АГ белого халата во время беременности не нуждаются в антигипертензивных препаратах, но требуют наблюдения из-за повышенного риска материнских и перинатальных осложнений [110, 134]. Чрезмерные дозировки или необоснованное назначение антигипертензивной терапии при АГ белого халата может привести к снижению маточно-плацентарной перфузии, что приведет к неблагоприятным перинатальным исходам. По данным мета-регрессионного анализа, выявлена связь между чрезмерным снижением АД и повышенным риском рождения плода с массой менее 10-го перцентиля [134]. В связи с этим диагностическое подтверждение АГ белого халата с помощью СМАД или ДМАД необходимо для предотвращения необоснованного лечения

гипертензии, которое может привести к ухудшению маточно-плацентарной перфузии [85].

Опосредованное АГ белого халата поражение органов-мишеней встречается реже, а сердечно-сосудистый риск ниже при АГ белого халата в сравнении с устойчивыми гипертензивными расстройствами [93, 193]. В то же время при АГ белого халата выявляется более высокий тонус симпатoadреналовой системы, повышенная частота встречаемости нарушений метаболического обмена и более частое бессимптомное поражение органов-мишеней в сравнении с пациентами с нормальным АД [6]. Согласно анализу данных проспективного исследования, направленного на изучение суточного мониторирования артериального давления у пожилых людей (PAMELA), примерно у каждого третьего пациента с диагнозом АГ белого халата по сравнению с одним из десяти пациентов с нормальным офисным и внеофисным АД выявлялось бессимптомное поражение сердца, почек. Это проявлялось альбинурией, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), более высокой скоростью пульсовой волны аорты [89, 136]. Кроме того, по сравнению с нормотензивными пациентами, при АГ белого халата наблюдается более высокий долгосрочный риск прогрессирования состояния до устойчивой гипертензии, развития сахарного диабета и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [136, 137].

Согласно литературным данным, более высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ белого халата объясняется тем, что у них отмечаются более высокие уровни АД ночью и за 24 часа в сравнении с пациентами без АГ. Однако, несмотря на более высокий уровень АД при АГ белого халата, показатели АД остаются в пределах референсных значений [137].

Обнаружено, что у нерожавших женщин вероятность развития АГ белого халата намного выше, чем у повторнородящих [18]. Кроме того, исследования показали, что при наличии у женщин сахарного диабета 2 типа, беременность у них чаще осложняется развитием гипертензивных расстройств, включая АГ

белого халата. По данным Vestgaard M. (2019), у беременных с установленным диагнозом АГ белого халата, в отличие от пациенток с нормальным АД, отмечаются повышенные показатели индекса массы тела ещё до беременности, а также повышенный уровень АД в домашних условиях [213]. К ряду факторов, ассоциированных с увеличенной частотой гипертензивных расстройств у женщин в период гестации, относятся возраст на момент вступления в беременность моложе 20 лет и старше 35 лет, индекс массы тела  $30 \text{ кг/м}^2$  и более, многоплодная беременность, развитие гестационного сахарного диабета (ГСД), наличие значимой тромбофилии [4, 51, 149, 152]. Результаты исследований показывают, что у пациентов с АГ белого халата и другими гипертензивными расстройствами по сравнению с пациентами с нормальным АД впоследствии возрастает риск развития ишемической болезни сердца. Björklund et al. (2002) обнаружили, что у пациентов с АГ белого халата и персистирующей гипертензией со временем повышается частота сердечных сокращений (ЧСС), а также отмечается увеличенный уровень гликемии натощак, инсулина в сыворотке крови, развивается нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность [28].

Учитывая повышенную частоту развития преэклампсии у беременных с АГ белого халата по сравнению с нормотензивными пациентками, у них отмечается более выраженный профиль кардиометаболических нарушений. Эти нарушения характеризуются повышенной инсулинорезистентностью, а также гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, увеличением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [52, 93].

У женщин, предрасположенных к преэклампсии, гиперкоагуляция может быть более выраженной. Это связано с увеличением производства тромбина и фибриногена, снижением чувствительности к активированному протеину С, недостатком протеина S и ослаблением процесса фибринолиза [73].

Гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, тенденция к избыточному весу связывают АГ белого халата с метаболическим синдромом [12, 155]. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных (ISSHP, 2021), АГ белого халата не является доброкачественным заболеванием, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [93, 133].

Повышенная жёсткость артерий – потенциальный фактор развития АГ белого халата. Данное состояние сопровождается повышением индекса аугментации, амплитуды отраженной волны давления, а также скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны. Известно, что индекс аугментации ассоциирован с атеросклерозом сонных артерий. На фоне имеющейся повышенной сосудистой жёсткости, реакция на стресс на приёме у врача, приводящая к констрикции сосудов на периферии и повышению силы сердечного сокращения в связи с активацией симпатической нервной системы, приводит к повышению АД, а именно к АГ белого халата. Изменения сосудов, связанные с их старением, включают ряд последовательных изменений механических и структурных свойств артериальной стенки, что приводит к потере эластичности артерий и к снижению их податливости из-за нарушения соотношения между эластиновыми и коллагеновыми волокнами. Значимость этого процесса возрастает по мере увеличения частоты и амплитуды пульсовой волны. По мере старения сосудов эластиновые волокна разрушаются и заменяются коллагеновыми, что создаёт сосудистую стенку с повышенной жесткостью и приводит к «физиологической артериальной ригидности» [1, 6].

Повышенная жёсткость сосудистой стенки, обусловленная структурными изменениями и нарушением эндотелиальной функции, не только способствует развитию артериальной гипертензии белого халата, но и является основным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и поражения органов-мишеней. Поэтому при АГ белого халата у пациентов

отмечается более высокий сердечно-сосудистый риск и уровень смертности от ССЗ [52, 137].

Важно диагностировать АГ белого халата у беременных женщин, чтобы предотвращать назначение ненужных лекарственных препаратов во время беременности, но в то же время вести тщательное наблюдение за этими пациентками, что поможет выявить осложнения как можно раньше [188].

## **1.2. Диагностика артериальной гипертензии белого халата**

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных (ISSHP, 2021), консенсусу ISSHP по диагностике и мониторингу артериальной гипертензии белого халата во время беременности (2022), клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024), женщинам с офисным АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., выявленным до 20 недель гестации, показано проведение СМАД. Данное обследование, предусматривающее многократные автоматические измерения АД в течение 24 часов в периоды активности и сна, необходимо для дифференциальной диагностики персистирующей гипертензии у беременных и АГ белого халата [6, 31, 74, 109, 133].

Для оптимальной диагностики и контроля измерения АД вне офиса следует использовать СМАД в комбинации с ДМАД. Считается, что у пациентов с АГ белого халата при нормальных показателях АД по СМАД в комбинации с ДМАД отмечается более низкий риск ССЗ в сравнении с пациентами, у которых отмечается отклонение показателей АД по одному из упомянутых методов [80, 137, 178].

ДМАД считается общепринятым методом диагностики АГ белого халата во время беременности, дисциплинирующим женщин и повышающим их осведомленность о своих рисках [134, 158]. Уровень АД 135/85 мм рт. ст.

принято считать верхним пограничным пределом для домашних измерений АД у беременных женщин, который используется при дифференциальной диагностике АГ белого халата от других гипертензивных расстройств [143]. Однако в последнее время появились разные мнения по этому поводу. Считается, что у здоровых беременных офисное АД отличается от домашних замеров примерно на 10 мм рт. ст. Vestgaard M. (2019) предлагает считать верхним пограничным уровнем АД 123/78 мм рт. ст. по ДМАД у беременных женщин на поздних неделях гестации [213].

В проведенном систематическом обзоре течения и исходов беременностей, подверженных риску или осложненных гипертензией (проведено 11 исследований, из них 5 рандомизированных контролируемых испытаний), ДМАД с телемониторингом связан с сокращением частоты индукции родов (коэффициент шансов [OR], 0,55; 95 % доверительный интервал [CI], 0,36-0,42; N = 444 женщины), дородовой госпитализации (OR, 0,31; 95 % CI, 0,19-0,49; N = 416 женщин) и преэклампсии (OR, 0,50; 95 % CI, 0,31-0,81; N = 725 женщин), а также со снижением финансовых затрат. ДМАД помогает вести пациентов с АГ белого халата без необходимости назначения препаратов, снижающих АД, основываясь на показателях АД в пределах целевых значений в домашних условиях [115, 209, 223].

Беременные с повышенным риском развития гипертензивных расстройств, а также с диабетической и гипертонической нефропатией нуждаются в тщательном контроле АД. Таким пациентам, а также женщинам с АГ белого халата в период гестации важно проводить СМАД. Определение степени ночного снижения АД с помощью СМАД обладает высокой прогностической ценностью в отношении риска возникновения ССЗ впоследствии. АГ белого халата характеризуется повышенным пульсовым АД, недостаточным снижением АД ночью, вариабельным циркадным ритмом. Выявление при АГ белого халата суточного профиля АД «недостаточное

снижение ночного АД» («нон-диппер») объясняется сниженной эластичностью артериальной сосудистой стенки [103, 164, 179].

Проведение СМАД имеет ряд преимуществ перед ДМАД. СМАД предоставляет информацию о 24-часовом среднем, дневном и ночном АД, а также позволяет измерять АД с учетом повседневной деятельности. Ночная гипертензия по результатам СМАД, даже при нормальных суточных значениях АД, является сильным предиктором преэклампсии (в пять раз больший риск) [19, 24].

Недостатки СМАД связаны с его ограниченной доступностью, плохой воспроизводимостью и дискомфортом пациента (до 15 % пациентов, проходящих СМАД, прекращают исследование из-за неудобства), что может ограничить проведение и интерпретацию исследования [80].

Преимущества ДМАД перед СМАД включают его широкую доступность, лучшую переносимость и возможность проводить повторные измерения. Недостатки ДМАД включают невозможность измерения ночного АД, предоставление информации только об уровне АД в состоянии покоя, необходимость обучения пациента и приобретения валидированного прибора для корректного измерения АД [80]. Кроме того, ДМАД подразумевает измерение АД как минимум в течение 7 дней, что ограничивает врача в принятии определённых решений о тактике ведения пациента без временных задержек [196].

Ряд авторов отдаёт предпочтение СМАД вместо ДМАД для оценки АД при диагностике гипертензии у беременных женщин [74]. Однако СМАД и ДМАД следует считать взаимодополняющими, а не эквивалентными. Проведенный систематический обзор, сравнивающий способность обоих методов прогнозировать сердечно-сосудистые события и/или смертность, обнаружил отсутствие убедительных доказательств в поддержку любого из них [80].

При ДМАД нормальным считается уровень АД  $< 135/85$  мм рт. ст. При АГ белого халата необходимо измерять АД с частотой не реже 1 раза в неделю до 20 недели беременности, 2–3 раза в неделю после 20 недели беременности или при развитии стойкой гипертензии, как минимум утром, а также следует проводить мониторинг симптомов (например, головной боли, визуальных нарушений и боли в правом верхнем квадранте/эпигастрии). Следует выдавать женщинам инструкцию, где указано, что каждое измерение АД должно проводиться парно, частоту сердечных сокращений, предоставляемую устройствами, регистрировать не следует, женщинам следует указывать, если они считают, что измеренный уровень АД не является истинным отражением их АД по самочувствию. По крайней мере 25 % значений ДМАД должны превышать заданный порог АД, прежде чем считаться аномальными [76, 80, 109].

Если для контроля АД выбран СМАД, тогда женщинам следует использовать дневник для регистрации времени сна и бодрствования, а врачам нужно ориентироваться на пороговые уровни АД для 24-часового СМАД, считая среднесуточное систолическое АД (САД)  $\geq 130$  и среднесуточное диастолическое АД (ДАД)  $\geq 80$  мм рт. ст. повышенными, независимо от срока беременности. По данным СМАД среднее дневное АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. и среднее ночное АД  $\geq 120/70$  мм рт. ст. также считаются повышенными [6, 109].

Стоит отметить, что, согласно рекомендациям Международного общества по изучению артериальной гипертензии у беременных (ISSHP, 2021), показания АД в клинике  $> 160/110$  мм рт. ст. требуют срочного лечения независимо от типа гипертензивного расстройства [65].

В настоящее время руководства не рекомендуют конкретные стратегии мониторинга для женщин с АГ белого халата. На основании связи между АГ белого халата и повышенным риском преэклампсии и рождения малых для гестационного возраста новорожденных ожидалось, что эксперты поддержат увеличение числа плановых визитов и дополнительных обследований для

оценки состояния плода, однако этого не произошло. Объяснением может быть потребность в более точных данных о прогнозе АГ белого халата, осознание возросших требований, которые могут быть предъявлены к рекомендациям дополнительного контроля по отношению к ресурсам здравоохранения, особенно без существующих доказательств улучшения исходов. Консенсус ISSHP Delphi (2022) подчеркнул необходимость разработки стандартизированного протокола для АГ белого халата во время беременности для предотвращения чрезмерного лечения женщин без истинной гипертензии, при этом сохраняя настороженность относительно развития потенциальных неблагоприятных исходов и преэклампсии в условиях промежуточного риска [109].

Золотым стандартом оценки АД считается 24-часовой амбулаторный мониторинг, который предоставляет множественные показатели АД, включая 24-часовое среднее, среднее дневное, среднее ночное, соотношение ночь-день (паттерн падения АД), вариабельность АД и скорость утреннего подъёма АД. Многочисленные исследования показали значительное превосходство этих показателей над АД в офисе в прогнозировании сердечно-сосудистых событий. При контроле АД дома ДМАД также остаётся значимым методом в прогнозировании сердечно-сосудистых событий и имеет значительно лучшую корреляцию, чем АД в офисе, как с субклиническим поражением органов-мишеней, так и с сердечно-сосудистыми событиями [76].

Высокая вариабельность АД может быть ранним предупреждающим признаком прогрессирования заболевания и развития преэклампсии [132]. Корреляция между более высокой вариабельностью АД и неблагоприятными исходами беременности особенно сильная с гестационной АГ и тяжелой АГ у женщин во время гестации, а также с задержкой роста плода в неотобранных когортах беременных и нормотензивных пациентов в совокупности, независимо от среднего уровня АД [131, 218, 229].

Повышенный пик АД в утренние часы («утренний всплеск») также значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Риск сердечно-сосудистых событий повышен и у пациентов с нормальным АД, если у них наблюдается значительный утренний подъем АД. Исследования показывают, что у пациентов с выраженным утренним подъемом АД риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий возрастает в 2,5 раза по сравнению с теми, у кого утренний подъем АД незначительный или отсутствует [80].

Множество научных работ продемонстрировало, что ночные измерения АД являются более надежными индикаторами будущих сердечно-сосудистых событий и смертности, чем дневные или 24-часовые показатели АД, независимо от того, рассматриваются ночные измерения АД как абсолютный уровень АД или как аномальное падение АД [78, 225].

Патофизиология аномального падения АД остается не до конца изученной [104]. Предполагаемые механизмы включают в себя нарушенные циркадные ритмы, дисфункцию автономной системы (преимущественно повышенную симпатическую активность) и нарушенный метаболизм натрия, вследствие чего требуется большее ночное давление для воздействия на натрийурез, необходимый для поддержания равновесия. Нарушенный сон неоднократно связывают с аномальным падением АД у здоровых людей и пациентов с апноэ во сне, нарколепсией и ноктурией [56, 83, 90, 104].

Многочисленные исследования показали, что абсолютное ночное АД является лучшим предиктором неблагоприятных исходов по сравнению с дневным АД или АД, измеренным в условиях клиники [80, 102, 145, 150].

Профили «нон-диппер» и «повышение ночного АД» («найт-пикер») характеризуются неблагоприятным прогностическим значением со стороны поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых событий и общей смертности [80, 207]. Lopez-Sublet et al. (2019) не обнаружили связи между профилем «нон-диппер» и сердечно-сосудистыми или почечными поражениями

у нормотензивных пациентов [128]. Напротив, Mezue et al. (2016), Hoshida et al. (2003) обнаружили структурные сердечные аномалии у нормотензивных пациентов с профилем «нон-диппер» [101, 144], а Soylu et al. (2009) обнаружили аномальное ремоделирование сердца и диастолическую дисфункцию у нормотензивных пациентов с профилем «нон-диппер» [190]. В проведённом исследовании нормотензивные пациенты с профилем «нон-диппер» имели относительный риск сердечно-сосудистой смертности 2,35 по сравнению с профилем «достаточное снижение ночного АД» («диппер»), что аналогично относительному риску гипертензивных пациентов с профилем «диппер»; «нон-дипперы» с повышенным АД имели самый высокий относительный риск – 5,37 [29, 80, 128, 181].

Borrelli et al. (2023) обнаружили, что профиль «нон-диппер» при нормотензии связан как с прогрессированием заболевания почек, так и с сердечно-сосудистыми событиями, эквивалентными неконтролируемому АД при профиле «диппер» [29]. Отсутствие достаточного падения АД ночью является фактором риска неблагоприятных исходов, вследствие чего важно проводить СМАД для выявления пациентов с данным суточным профилем АД [29, 80].

Более высокая частота преэклампсии (ПЭ) при АГ белого халата может быть подтверждена корреляцией между более высокими уровнями АД в первом и втором триместрах и частотой ПЭ. В исследовании Brown et al. (2005) беременные женщины с АГ белого халата продемонстрировали более высокий уровень САД днем  $122 \pm 7$  мм рт. ст. по данным 24-часового СМАД, в то время как уровни АД оставались в пределах нормы. Напротив, САД/ДАД у беременных с нормальным АД в японской когорте низкого риска составили  $102 \pm 8/60 \pm 6,5$  мм рт. ст., а значения  $+ 2SD$  составили  $118/73$  мм рт. ст. [33, 93].

### 1.3. Патогенез развития преэклампсии, роль ангиогенных факторов

Плацентация и формирование интерфейса мать-плод — сложный процесс, который включает тщательную оркестровку трофобластами и иммунными клетками. Вторжение трофобласта плода в материнский эндометрий необходимо для установления кровоснабжения системы мать-плод во время беременности. Трофобласты способствуют ремоделированию спиральных артерий матери в сосуды с низким сопротивлением на протяжении всей беременности, заменяя эндотелиальные клетки спиральных артерий; гладкомышечные клетки и их соответствующая автономная иннервация также утрачиваются, что еще больше снижает сосудистое сопротивление. При преэклампсии вторжение вневорсинчатых трофобластов в миометрий недостаточно, что приводит к образованию более мелких сосудов с более высоким сопротивлением по сравнению со здоровой беременностью. Спиральные артерии при преэклампсии не обеспечивают адекватную перфузию для поддержки растущего плода, что приводит к прогрессирующему повреждению плаценты из-за ишемии и гипоксии. Гипоксия плаценты приводит к выработке вазоактивных факторов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1, также называемая растворимой формой рецептора фактора роста эндотелия сосудов — VEGFR-1) и растворимый эндоглин. Эти факторы способствуют эндотелиальной дисфункции и повышению сосудистого сопротивления [22, 82, 107, 151, 160, 180, 186, 195]. Считается, что преэклампсия ассоциируется с аномальным выделением свободных радикалов плацентой. При нормальном течении беременности повышенная потребность в кислороде у матери и плода активизирует клеточный метаболизм на уровне митохондрий, что неизбежно ведет к образованию свободных радикалов, включая супероксидные ионы. Активные формы кислорода (АФК) являются ключевыми регуляторами энергетического обмена, клеточного деления и запрограммированного

апоптоза, а также участвуют в сигнальных путях и биохимических процессах через окислительно-восстановительные реакции. Плацентарные АФК необходимы на протяжении всей нормально протекающей беременности и играют важную роль в процессах клеточной репликации, пролиферации и созревания, способствуя развитию эмбриона и сохранению беременности. Однако при преэклампсии вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока возникает дефицит антиоксидантной защиты по отношению к выработке АФК. Это приводит к развитию окислительного стресса, воспалительных процессов и апоптоза синцитиотрофобластов. Окислительный стресс также влияет на сосудистые реакции, вызывая неадекватное сосудистое ремоделирование, гипертрофию гладких мышц и клеточный апоптоз. Более низкий, чем обычно, митохондриальный окислительный стресс также связан с преэклампсией. Нормальное течение беременности характеризуется наличием баланса иммунного ответа, обеспечивающего имплантацию и защиту плода от иммунной агрессии. Однако при преэклампсии наблюдается патологическая активация иммунных клеток, включая CD4<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры (NK-клетки) и макрофаги. Активация данных клеток совместно с интенсификацией воспалительных путей, таких как система комплемента и образование аутоантител к рецептору ангиотензина II типа 1, приводит к ишемии плаценты и способствует развитию преэклампсии. Предполагается, что данные иммунные дисрегуляции делают женщин с преэклампсией более восприимчивыми к вазоконстрикторам, например, к ангиотензину II. Иммунный профиль при беременности изменчив, однако для успешного развития беременности и обеспечения взаимной толерантности матери и плода важно формирование на раннем сроке беременности противовоспалительной среды, которая будет способствовать правильному ремоделированию спиральных артерий. При развитии преэклампсии, в отличие от здоровой беременности, происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, а именно ФНО, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-17 (ИЛ-17), что

приводит к инициации цитотоксических воспалительных реакций. Исследования показали повышенную экспрессию мРНК ИЛ-6 в децидуальной ткани ворсин хориона у женщин с последующим развитием преэклампсии. ФНО и ИЛ-6 также способствуют развитию эндотелиальной дисфункции за счет снижения выработки оксида азота (NO) и увеличения синтеза эндотелина-1. Кроме того, они могут влиять на сосудистое сопротивление через повышение образования антиангиогенных факторов, таких как sFlt-1 [8, 37, 50, 55, 60-62, 72, 77, 112, 129, 142, 169, 206].

Во время беременности эндотелиальные клетки сосудов у женщин подвержены влиянию различных факторов, способствующих развитию преэклампсии. Выраженная дисфункция эндотелия сосудов приводит к преэклампсии, а также к развитию ССЗ у женщин и плохому кардиометаболическому и церебральному здоровью как матери, так и плода. Циркулирующие факторы, такие как sFlt-1 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуют эндотелиальной дисфункции, которая вызывается чрезмерным количеством АФК и окислительным стрессом при преэклампсии. VEGF важен для ангиогенеза и защиты эндотелиальных клеток. При здоровой беременности sFlt-1, который действует как ингибитор VEGF, регулирует ангиогенез и васкулогенез. Однако в условиях гипоксии повышение уровня sFlt-1 способствует эндотелиальной дисфункции. У женщин с преэклампсией уровень sFlt-1 повышен в сравнении с беременными с нормальным АД. В совокупности среда антиангиогенных факторов, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и хроническое воспаление приводят к сердечно-сосудистой дисфункции и гипертензии, наблюдаемым при преэклампсии [5, 25, 38, 54, 62, 141, 142, 154, 156, 228].

В здоровом организме баланс веществ, синтезируемых эндотелием, способствует дилатации сосудов, что обеспечивается непрерывным выделением оксида азота на базальном уровне. При повреждении эндотелия начинают активно продуцироваться биологически активные соединения,

которые в норме практически не синтезируются. К ним относятся эндотелин-1 и растворимые формы молекул межклеточной и сосудистой клеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1), а также sE-селектин и другие подобные вещества [13, 14].

#### **1.4. Биомаркеры осложнённого течения беременности при артериальной гипертензии белого халата**

На сегодняшний день нет оптимальной стратегии для выявления беременных с АГ белого халата с повышенным риском развития преэклампсии или других осложнений, но есть потенциал сделать это с помощью биомаркеров эндотелиальной дисфункции [110, 120, 138, 194].

Система Fetal Medicine Foundation (FMF) для срока 11–14 недель беременности включает оценку клинических факторов риска, уровня АД, доплерометрии маточных артерий с определением индекса пульсации и плацентарного фактора роста (PIGF). В совокупности это обладает высокой чувствительностью (80 %) для ранней преэклампсии. Для проведения данной оценки доступен онлайн-калькулятор. Однако ни один из тестов не может надёжно прогнозировать развитие всех случаев преэклампсии, а комбинированное тестирование первого триместра не может определить срок, на котором разовьётся преэклампсия [44, 46, 134].

Традиционные диагностические критерии преэклампсии, такие как повышенное АД, протеинурия и головная боль, имеют плохую прогностическую ценность для оценки неблагоприятных исходов. Определение повышенных уровней ряда лабораторных показателей для принятия решений в случаях преэклампсии может увеличить риск неблагоприятных исходов, поскольку изменения в концентрациях сывороточного креатинина, печеночных ферментов и тромбоцитов позволяют выявить уже произошедшие поражения органов-мишеней [34, 106, 111, 114, 153].

Уровень мочевой кислоты в сыворотке постоянно повышается при преэклампсии из-за снижения клубочковой фильтрации, повышенной резорбции и снижения секреции в проксимальных канальцах. Гиперурикемия классически считается хорошим биомаркером преэклампсии, поскольку высокие концентрации связаны с более тяжелым заболеванием и неблагоприятными исходами во время родов [87, 204].

В качестве причины развития преэклампсии предложен дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами. При течении нормальной беременности соответствующая инвазия вневорсинчатого трофобласта в материнский эндометрий приводит к достаточному материнскому кровотоку по спиральным артериям. PlGF, который экспрессируется наиболее высоко в плаценте, активирует VEGF и поддерживает здоровый эндотелий. Преэклампсия начинается с аномальной инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий ещё до того, как клинические проявления данного состояния станут очевидными. При преэклампсии неполная инвазия вневорсинчатого трофобласта приводит к недостаточному материнскому кровотоку по спиральным артериям и последующей плацентарной гипоксии. sFlt-1 секретируется плацентой и подавляет VEGF, что приводит к системной эндотелиальной дисфункции во многих органах. Это является причиной основных клинических проявлений преэклампсии и эклампсии, таких как гипертензия, протеинурия, дисфункция печени и судороги. Оценка дисбаланса сывороточных маркеров (простагландины, цитокины, растворимый рецептор VEGF-1 или sFlt-1) предложена для выявления женщин с высоким риском развития преэклампсии [36, 96, 121, 122, 146].

Рецептор для PlGF – sFlt-1 – обнаруживается на эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и моноцитах. sFlt-1 связывается с PlGF и VEGF, приводя к снижению их концентрации в сыворотке. Рецептор блокирует

взаимодействие VEGF с рецепторами VEGFR-2 на эндотелиальных клетках, что ведёт к снижению синтеза оксида азота [58, 205].

Дефицит NO является важным фактором в патогенезе преэклампсии. Активность эндотелия, оцениваемая по уровню продукции оксида азота, может служить индикатором риска неблагоприятного исхода беременности. Дефицит оксида азота способствует развитию преэклампсии посредством нарушения гемодинамики, снижения кислородной ёмкости крови, гипоксии тканей, а также расстройством в кислотно-основном состоянии и обмене веществ [58].

Антагонист PlGF и фактора роста эндотелия сосудов, sFlt-1 приводит к вазоконстрикции и повреждению эндотелия, способствуя развитию преэклампсии и задержки роста плода. Повышение соотношения sFlt-1/PlGF ассоциировано с увеличением риска развития преэклампсии. Применение соотношения sFlt-1/PlGF в роли маркера развития преэклампсии превосходит каждый из показателей по отдельности [34, 66].

По данным литературы, соотношение sFlt-1/PlGF, а также отдельное определение уровня PlGF позволяет исключить вероятность развития преэклампсии в ближайшие 7-14 дней. И соотношение sFlt-1/PlGF, и изолированное определение PlGF имеют хорошую отрицательную прогностическую ценность на срок до 4 недель [34, 66, 211]. Степень изменения sFlt-1 и PlGF коррелирует в зависимости от тяжести заболевания: чем больше нарушена регуляция экспрессии плацентой циркулирующих sFlt-1 и PlGF, определяемых в периферической крови, тем тяжелее будет заболевание [98, 183].

Разработанный «Алгоритм светофора» для соотношения sFlt-1/PlGF с целью прогнозирования преэклампсии и ее неблагоприятных исходов предлагает пороговые значения 38 и 85/110 для беременных женщин: если при подозрении на преэклампсию уровень sFlt-1/PlGF менее 38, значит, в ближайшие 4 недели не должны развиваться какие-либо осложнения, включая преэклампсию. Уровень sFlt-1/PlGF от 38 до 85 включительно, либо до 110

включительно при сроке беременности более 34 недель, характеризуется средним риском развития преэклампсии в ближайшие 4 недели, вследствие чего рекомендован повторный контроль через неделю. При уровне sFlt-1/PlGF более 85 или 110 диагностируется высокий риск преэклампсии, либо фиксируется уже её развитие, либо развитие осложнений ожидается в ближайшем будущем. В таком случае рекомендовано немедленное обращение в больницу, желательно в перинатальный центр, и в зависимости от результатов УЗИ, КТГ и лабораторных исследований может быть показана госпитализация [34, 40-42, 59, 66, 92, 157, 198]. Согласно обновленным рекомендациям ACOG, уровень sFlt-1/PlGF должен быть рекомендован к определению как дополнительный скрининг, необходимый для стратификации риска, и не может заменить принятые ранее лабораторные и клинические критерии [34].

Проведённый анализ 33 исследований, включивших данные почти 10 000 беременных, подтвердил перспективность оценки ангиогенного дисбаланса в прогнозировании неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. При этом отмечается значительная вариабельность результатов между отдельными исследованиями [122]. Тем не менее, определение уровня ангиогенных маркеров в клинической практике может способствовать снижению частоты развития неблагоприятных материнских исходов на 4-5 %, сокращению времени постановки диагноза преэклампсии в среднем на 2 дня [70], а также идентификации женщин с повышенным риском тяжелой материнской заболеваемости, включая послеродовую гипертензию [127]. Для оптимизации прогнозирования рекомендован комплексный подход, объединяющий показатели ангиогенных маркеров с клиническими данными, показателями рутинных лабораторных исследований и ультразвуковой диагностики [66].

Существующая проблема оценки ангиогенных маркеров заключается в разных лабораторных наборах для проведения анализов и пороговых значениях: уровень PlGF изменяется в зависимости от гестационного срока [69,

163]. Более того, нет точных данных о роли ангиогенных маркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности [66]. Международное общество по изучению гипертензии при беременности включило ангиогенные маркеры в список исследований в качестве дополнительного показателя, способного дать информацию по маточно-плацентарной дисфункции, однако для самостоятельного применения с целью диагностики преэклампсии данных маркеров недостаточно. Их значимость возрастает при наличии у пациентов уже имеющейся протеинурии, хронической АГ или хронической болезни почек. Поскольку постановка диагноза преэклампсии является важным клиническим решением, рекомендуется оценить возможности использования данных маркеров в популяции беременных женщин [89, 97].

По данным проведённого исследования, аномальный ангиогенный профиль присутствовал у 95 % женщин с преждевременной эклампсией, но только у 67 % женщин с эклампсией, развившейся в срок. Следовательно, ангиогенные биомаркеры можно использовать для оценки риска развития преждевременной эклампсии. Напротив, нормальный профиль ангиогенных биомаркеров не может надёжно исключить пациентов с риском развития эклампсии в срок [47].

Накапливающиеся данные демонстрируют, что антиангиогенное состояние является центральным в патогенезе преэклампсии [10, 26, 53, 59, 113, 116, 163, 211]. Нарушения в уровне циркулирующих ангиогенных и антиангиогенных факторов наблюдаются в большинстве случаев у женщин с преждевременной преэклампсией. Эти изменения происходят ещё до клинических проявлений, коррелируют с тяжестью заболевания и выявляют женщин, у которых разовьются материнские и перинатальные осложнения [20, 21, 26, 59, 66]. Однако преэклампсия является гетерогенным состоянием [39, 139, 166, 171], что может объяснить, почему ангиогенные биомаркеры имеют лучшую прогностическую ценность для преждевременной преэклампсии, чем

преэклампсии, развившейся в срок [16, 81, 197]. Большинство женщин с развившейся преждевременной преэклампсией имели аномальный ангиогенный профиль, определяемый как соотношение PlGF/sFlt-1, кратное медиане (MoM) ниже 10-го перцентиля для определённого гестационного срока. Тем не менее, такие отклонения в соотношении PlGF/sFlt-1 обнаруживаются примерно в половине случаев преэклампсии, развившейся в срок [48]. Предполагается, что развитие эклампсии также характеризуется неоднородным патологическим состоянием. На сегодняшний день лишь ограниченное количество исследований посвящено изучению роли циркулирующих ангиогенных и антиангиогенных факторов у беременных с эклампсией [130]. Сравнительный анализ показал, что у женщин с эклампсией медианные концентрации сывороточного PlGF и соотношение PlGF/sFlt-1 статистически значимо ниже, тогда как соотношение sFlt-1/PlGF статистически значимо выше по сравнению с женщинами с развившейся тяжелой преэклампсией [47]. Особенно выраженное повышение соотношения sFlt-1/PlGF отмечалось у женщин с ранней (до 34 недели гестации) тяжелой преэклампсией, ассоциированной с развившейся ишемией плаценты и задержкой роста плода [27, 35, 85, 177, 189].

Несмотря на прогресс в прогнозировании и профилактике ранней преэклампсии [45, 201], преэклампсия на доношенном сроке беременности, которая составляет большинство всех случаев преэклампсии, остается клинической проблемой [17, 130, 184, 185, 192, 202, 210, 216, 226]. Существует острая необходимость понять роль ангиогенных и антиангиогенных факторов в преэклампсии/эклампсии на поздних сроках беременности [130] и разработать эффективные прогностические биомаркеры, а также терапевтические стратегии для этого опасного для жизни состояния [47]. Преэклампсию, возникающую на поздних сроках беременности, называют материнской преэклампсией. Она связана с более выраженным ухудшением функции сосудов матери ещё до зачатия (вторичным по отношению к повышенному АД, сахарному диабету или избыточному весу), но при этом с меньшей степенью поражения плаценты и

меньшим числом неблагоприятных исходов для плода. При материнской преэклампсии беременность действует как физиологический стресс-тест, который усугубляет уже существующую эндотелиальную дисфункцию. Это подчеркивает гетерогенность гипертензивных расстройств во время беременности, в результате чего крайности клинических подтипов (ранний против позднего, легкий против тяжелого и наличие или отсутствие задержки роста плода) могут отражать различные основные механизмы. Резкое различие между материнской и плацентарной преэклампсией является чрезмерно упрощенным и искусственным, поскольку оба процесса, вероятно, играют свою роль, но с разным вкладом [85, 108, 140, 224].

Женщины с ранней преэклампсией в сравнении с женщинами с поздней преэклампсией в анамнезе подвержены более высокому риску развития будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая АГ, инфаркт миокарда, дислипидемию, инсульт [32, 57, 95, 118, 147, 186, 187, 191, 217]. Напротив, женщины с поздней преэклампсией часто имеют ожирение и сахарный диабет, и более низкий риск материнских и перинатальных неблагоприятных исходов ( $< 5\%$ ), а также будущих сердечно-сосудистых последствий в сравнении с женщинами с ранней преэклампсией [4, 35, 57, 174, 227]. Интересно, что плацентарные нарушения при сосудистой мальперфузии у матери (ишемия плаценты) наблюдаются у 70-80 % женщин с ранней/преждевременной преэклампсией, тогда как частота этих плацентарных поражений при поздней/доношенной преэклампсии аналогична наблюдаемой при нормальной беременности, что позволяет предположить, что в позднюю преэклампсию могут быть вовлечены другие патологические механизмы [165]. Доказательства, демонстрирующие, что прием препаратов ацетилсалициловой кислоты эффективен только для профилактики ранней/преждевременной преэклампсии, но не для поздней/доношенной преэклампсии, также поддерживают концепцию существования различных подтипов преэклампсии [44, 64, 71, 100, 125, 170, 175, 208, 222].

При течении нормальной беременности уровень PlGF увеличивается с 11 по 12 неделю и далее, достигая пика на 30 неделе беременности, после чего снижается. Это противоречит наблюдаемой динамике уровня sFlt-1. Снижение концентрации PlGF в плазме беременной женщины может быть обнаружено до клинических проявлений преэклампсии [116]. Чем тяжелее состояние (тяжелая преэклампсия или ранняя преэклампсия), тем ниже концентрация PlGF. Несколько исследований определили роль PlGF в первом, втором и третьем триместре для прогнозирования преэклампсии у бессимптомных женщин [9, 30, 45, 46, 119, 148, 163, 182, 212, 219-221].

Однако существуют значительные различия прогностической ценности PlGF для преэклампсии, связанные с гестационным сроком на момент взятия проб крови, характеристиками исследуемых популяций (смешанная популяция/популяция низкого риска/популяция высокого риска), определением только PlGF или в сочетании с материнскими факторами и/или другими биомаркерами, типом исследований (случай-контроль/когортное исследование) и показателями исходов (тяжесть преэклампсии или преэклампсия в сочетании с другими осложнениями) [10]. В совокупности результаты показали, что модели на основе PlGF обладают наибольшей прогностической эффективностью, особенно для ранней преэклампсии. Важно отметить, что на ранних сроках беременности различия в уровнях sFlt-1 между женщинами с преэклампсией и неосложненной беременностью отсутствуют. Эти отклонения начинают выявляться только с 22,5 недели гестации. В то же время, уровень PlGF у женщин с преэклампсией всегда снижен по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью, что определяется уже с 17 недели беременности. Соотношение sFlt1/PlGF, в сравнении с изолированным определением уровня PlGF или sFlt-1, демонстрирует наилучшую прогностическую точность для преэклампсии и тесно связано с положительной вероятностью её развития [43, 124, 159, 161, 162, 168, 177, 199, 215, 219].

Сниженный уровень sFlt-1/PlGF в начале второго триместра обусловлен более низкой концентрацией sFlt-1 в сравнении с PlGF, поскольку уровни sFlt-1 стабильны в 1-м и 2-м триместрах, а затем постепенно повышаются до конца третьего триместра, в то время как уровни PlGF начинают повышаться в первом и втором триместрах, и снижаются к сроку родов. Отношение sFlt-1/PlGF увеличивается в третьем триместре [11, 203].

В проспективном исследовании Katsipi et al. (2014) измерения скорости пульсовой волны (PWV) во втором триместре, характеризующей жесткость аорты, объединены с сывороточными уровнями sFlt-1 в регрессионной модели [117]. Модель оказалась сильным предиктором преэклампсии у беременных женщин с высоким риском [11].

Нормальное соотношение sFlt-1/PlGF защищает пациентку от ненужных госпитализаций, дополнительного наблюдения и медицинских вмешательств, тогда как высокое соотношение sFlt-1/PlGF оправдывает проведение тщательного наблюдения за матерью и назначение лекарственных препаратов с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозировке в группе высокого риска. Референсные интервалы соотношения sFlt-1/PlGF у беременных женщин составляют от 0,61 до 24,45, что соответствует 2,5-му и 97,5-му перцентилям [11, 105].

Для раннего выявления внутриутробных нарушений развития плода следует оценивать концентрации указанных маркеров и рассчитывать их соотношение в первом и втором триместрах беременности как часть обязательной скрининговой программы. Полученные данные могут предоставить важную информацию для принятия решения о возможности продолжении беременности и выборе методов профилактики преэклампсии. В третьем триместре гестации оценка уровня маркеров для диагностики преэклампсии рекомендуется с целью подтверждения диагноза и определения наиболее подходящего срока родоразрешения, что является залогом сохранения жизни, как матери, так и плода. У небеременных женщин соотношение sFlt-

1/PIGF выступает в качестве прогностического биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний [11, 105, 203].

Современные данные свидетельствуют о том, что плацента вырабатывает лептин, резистин, а также рецепторы лептина и адипонектина. Это даёт основание считать адипоцитокينات потенциальными модуляторами функции трофобласта в период имплантации. Считается, что лептин оказывает влияние на ангиогенез, участвуя в образовании плацентарной сосудистой сети. В первом триместре гестации рецепторы лептина идентифицированы в клетках эндотелия сосудов ворсин хориона. Адипонектин, в свою очередь, может влиять на плацентацию, поддерживая миграцию и дифференцировку трофобласта, а также защищая его от иммунной системы матери [97, 167, 173].

На раннем сроке беременности характерно существенное повышение уровня лептина. В первом триместре беременности его концентрация превышает показатели небеременных женщин на 30 %, а после родов быстро нормализуется до прежних значений. Следует отметить, что у беременных с избыточной массой тела или ожирением содержание лептина в сыворотке крови существенно превышает показатели женщин с нормальной массой тела во время беременности [97, 167, 173].

Повышенный уровень лептина в первом триместре беременности является предиктором возникновения ГСД на поздних сроках гестации, и данная ассоциация сохраняется независимо от исходного статуса ожирения беременной женщины [97, 167, 173].

Исследования показали, что у беременных с ПЭ концентрация мРНК лептина в плаценте выше, чем у женщин с нормальным течением беременности. При этом увеличение лептина в крови женщины может быть обнаружено еще до клинических проявлений ПЭ. Установлено, что повышение уровня лептина в сыворотке крови на 10 нг/мл ассоциировано с 30%-ным ростом риска развития ПЭ и 20%-ным ростом риска развития ГСД. Исследователи полагают, что ухудшение кровотока в плаценте способствует

повышению уровня лептина в сыворотке крови беременной женщины. Учитывая, что лептин играет важную роль в стимуляции образования новых кровеносных сосудов, его увеличенное содержание в плаценте, в сочетании с VEGF, может способствовать усилению плацентарного кровотока посредством неоваскуляризации. Следовательно, повышение уровня лептина при ПЭ рассматривается как адаптивная реакция организма, направленная на обеспечение плаценты достаточным объемом питательных веществ [97, 167, 173].

Кроме того, лептин индуцирует повышенную продукцию ИЛ-6 и ФНО посредством стимуляции моноцитов. Одновременно он активирует синтез хемокинов через СС-лиганды, что в совокупности создаёт условия для формирования порочного круга воспалительной активности [97, 167, 173].

В период гестации происходит постепенное уменьшение экспрессии мРНК адипонектина в белой жировой ткани на 60 %. При этом отмечается отрицательная корреляция между уровнем мРНК адипонектина и объемом жировой ткани. При развитии преэклампсии парадоксально примерно на 30-87 % увеличивается уровень циркулирующего адипонектина [97, 167, 173].

Рост уровня адипонектина может быть связан с физиологическими процессами адаптации при ПЭ, которые улучшают чувствительность тканей к инсулину и функциональное состояние сосудов. Адипонектин обладает противовоспалительным действием в отношении стенок сосудов при ПЭ. Это достигается за счёт того, что адипонектин способен подавлять сигнальный путь NF- $\kappa$ B, уменьшать уровень С-реактивного белка и стимулировать выработку оксида азота. Данные эффекты помогают в нормализации АД и повышении чувствительности тканей организма к инсулину [97, 167, 173].

### **1.5. Тактика ведения беременных женщин с артериальной гипертензией белого халата, профилактические меры для снижения частоты развития осложнений в период гестации**

На основании рекомендаций, разработанных Международным обществом по изучению гипертензии у беременных женщин (ISSHP, 2021), АГ белого халата нельзя отнести к доброкачественному состоянию. В свете этих опасений крайне важно клинически дифференцировать гипертензивные заболевания при беременности, и должен быть разработан комплексный план лечения [93].

При АГ белого халата следует проводить комплексный анализ факторов риска развития ССЗ, а также полное обследование на возможное поражение органов-мишеней. При решении вопроса о терапии АГ белого халата следует инициировать модификацию образа жизни с целью уменьшения риска ССЗ, учитывая тесную связь образа жизни с нормотензией [23, 93].

Пациентам с АГ белого халата при отсутствии других факторов риска развития ССЗ достаточно проведения мероприятий по модификации образа жизни: отказ от курения, нормализация массы тела, регулярная аэробная физическая нагрузка, ограничение избыточного потребления соли. Женщины с АГ белого халата в период гестации должны находиться под наблюдением врача с оценкой лабораторных показателей, а также тщательным сбором клинических проявлений. Пациентам следует периодически проводить СМАД, а также регулярно – ДМАД. Некоторые исследователи подчеркивают необходимость отслеживания неблагоприятных исходов со стороны плода, связанных с АГ белого халата, а именно наблюдение за маловесными новорожденными и контроль преждевременных родов при отсутствии развития ПЭ, а также рекомендуют проводить дополнительную оценку состояния плода у беременных с АГ белого халата. Международное общество по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP, 2021) воздерживается от

рекомендации наблюдения за беременными с АГ белого халата на предмет вышеперечисленных перинатальных исходов [74, 109, 133, 137].

Существует мало данных о медикаментозном лечении АГ белого халата. Mancía G. et al. (2014) сравнили лечение пациентов с АГ белого халата с пациентами с устойчивой АГ. Обе группы имели схожее снижение офисного АД, но только у пациентов с устойчивой АГ наблюдалось снижение 24-часового АД [135]. Исследование Fagard R. H. et al. (2000) показало схожие результаты: при назначении терапии пациентам с АГ белого халата отмечалось только снижение АД в клинических условиях [75]. Вместе эти 2 исследования продемонстрировали, что беспокойство по поводу чрезмерного снижения внеофисного АД при АГ белого халата неоправданно. Антигипертензивная терапия при АГ белого халата направлена на нормализацию уровня АД на приёме у врача, не оказывая существенного стабильного влияния на уровень АД в домашних условиях. На основании результатов проведённого авторами исследования «Гипертензия у очень пожилых людей» АГ белого халата встречалась в 50 % случаев. В ходе проведённого исследования также продемонстрирована польза антигипертензивной терапии очень пожилых людей с АГ белого халата [52, 78].

Таким образом, сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ белого халата находится между пациентами с нормотензией и пациентами с устойчивой АГ, что должно побудить рассмотреть вопрос о назначении терапии при сердечно-сосудистом риске выше низкого, при котором следует наблюдать пациентов на предмет прогрессирования АГ белого халата в устойчивую АГ. Однако вопрос о том, следует ли пациентам с АГ белого халата назначать антигипертензивную терапию, до сих пор не решен окончательно. Хотя пациенты с АГ белого халата и составляли значительную часть практически всех рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих пользу антигипертензивного лечения, на сегодняшний день не проведено ни одного исследования, основанного на результатах только в

отношении пациентов с АГ белого халата. Предполагается, что медикаментозное лечение может быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ССЗ и выявленным поражением органов-мишеней [52, 78, 79, 136].

Согласно проведённому анализу международной базы данных по амбулаторному АД в сопоставлении с сердечно-сосудистыми исходами (IDACO), обнаружено, что АГ белого халата у пациентов без приёма гипотензивной терапии приводит к повышению частоты развития ССЗ [136, 137].

Таким образом, комплексный анализ факторов риска ССЗ и метаболических нарушений у женщин в период гестации, исследование динамики АД в течение суток по данным СМАД, изучение структурного и функционального состояния органов сердечно-сосудистой системы и почек, определение уровня ангиогенных маркеров имеют существенную научную и практическую значимость. Разработка специфических алгоритмов для диагностики АГ белого халата у женщин во время беременности является важной задачей, которая сможет обеспечить более внимательное наблюдение за течением беременности и уменьшить вероятность развития неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация исследования

Независимый Этический Комитет ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России утвердил проведение исследования (протокол №2 от 09.03.2023). Все участники исследования получили всю необходимую информацию и дали добровольное письменное согласие на участие.

**Объект исследования:** женщины в период гестации, состоявшие на учёте по беременности в женской консультации ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинск» в период с 2023 г. по 2024 г.

**Вид исследования:** наблюдательное (наблюдательное) когортное проспективное исследование.

**Метод выборки:** простая случайная выборка.

**Критерии включения:**

1. Беременность, подтвержденная в результате комплексного акушерско-гинекологического исследования.
2. Срок гестации до 20 недели беременности на момент включения.
3. Возраст женщин от 18 до 44 лет.
4. Выполненное суточное мониторирование артериального давления.
5. Подписанное согласие на участие в данном исследовании.

**Критерии исключения:**

1. Наличие сопутствующей тяжёлой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, миоперикардиты, пороки сердца), дыхательной системы (ХОБЛ, тяжёлая БА), органов желудочно-кишечного тракта (ВЗК, хронический панкреатит), печени (гепатиты, циррозы), почек (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до беременности), сахарный диабет 1 и 2 типа.
2. Диффузные болезни соединительной ткани.

3. Выявленные тромбофилии высокого риска, наличие тромбозов или тромбоэмболий в анамнезе.

4. Психические и ментальные расстройства, нарушающие эффективное взаимодействие.

5. Диагностированные инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатиты вирусной этиологии.

6. Наркомания, хронический алкоголизм.

**Дизайн исследования.** Всего за период с 2023 г. по 2024 г. наблюдался 461 случай родов. Беременные с АГ белого халата составили 44 случая (9,5 %), беременные с гестационной АГ – 18 случаев (3,9 %), с хронической АГ – 16 случаев (3,5 %), беременные с нормотензией – 383 случая (83,1 %).

В данное исследование включено 88 женщин во время беременности, разделённых на две группы. В группу 1 (основная группа) вошли 44 беременные женщины с диагностированной артериальной гипертензией белого халата, в группу 2 (группа сравнения) вошли 44 беременные женщины с нормальным артериальным давлением, без диагностированной артериальной гипертензии.

Для сравнения участниц исследования в каждой группе между собой в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), группа 1 разделена на подгруппу 1.1 – 40 женщин в период гестации с артериальной гипертензией белого халата и  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$  и подгруппу 1.2 – 4 женщины в период гестации с артериальной гипертензией белого халата и  $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ , группа 2 разделена на подгруппу 2.1 – 17 женщин в период гестации с нормальным уровнем АД и  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$  и подгруппу 2.2 – 27 женщин в период гестации с нормальным уровнем АД и  $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ .

Для установления артериальной гипертензии белого халата применялись рекомендации Российского кардиологического общества (2024г.): уровень САД  $\geq 140 \text{ мм рт. ст.}$  и/или уровень ДАД  $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$  в условиях клиники при значении АД в рамках референсных значений по домашним измерениям [6].

**Размер выборки.** Руководствуясь ключевыми зависимыми переменными исследования, установлен необходимый объём выборки. При определённом соотношении 1:1 участниц, включённых в исследование, между основной группой и группой сравнения, допустимой ошибке первого рода (альфа) на уровне 0,05 и требуемой статистической мощности исследования в 80 %, для подтверждения увеличенного риска неблагоприятных исходов беременности требуется минимум по 42 участника в каждую группу исследуемых.

## **2.2. Методы исследования**

### ***Клинические методы исследования***

Обследование беременных женщин, включённых в исследование, состояло из анализа жалоб, сбора анамнеза, физикального осмотра, оценки антропометрических показателей в первом триместре беременности (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии (ОТ), обхват бёдер (ОБ), соотношение ОТ к ОБ), измерения уровня АД, изучения имеющейся медицинской документации.

Определение антропометрических показателей (масса тела и рост), вычисление ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) осуществлено в первом триместре беременности (до 12 недели гестации). ОТ измерялась по линии, соединяющей средние точки между нижним краем последнего прощупываемого ребра и вершиной гребня подвздошной кости с применением сантиметровой ленты. ОБ оценивался как наибольшая окружность на уровне ягодиц. Впоследствии определялся показатель соотношения окружности талии к обхвату бёдер.

Критерием для выявления абдоминального ожирения у женщин служила окружность талии  $> 80$  см [6].

Определение уровня АД проводилось согласно методике Короткова. Манжета сфигмоманометра позиционировалась на плече на 2 см проксимальнее локтевой ямки, при этом верхняя конечность находилась на горизонтальной поверхности стола, на уровне сердца. Процедура осуществлялась в состоянии

физиологического покоя пациента, сидя, облокотившись на спинку стула и не скрещивая ноги. За полчаса до проведения процедуры пациенты воздерживались от курения, потребления напитков, содержащих кофеин, а также от физических нагрузок. Проводилось трёхкратное измерение АД с двухминутными паузами между последовательными измерениями [6, 49].

Согласно положениям Российского кардиологического общества 2024 года, АГ констатировалась при достижении САД 140 мм рт. ст. и выше и/или ДАД 90 мм рт. ст. и выше. Данные об уровне АД у пациентов оценивались в результате как минимум двух измерений, выполненных в разные дни посещения пациентом медицинского учреждения [6, 7].

В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2024г.), критериями для диагностики АГ белого халата являлись показатели САД равного или выше 140 мм рт. ст. и/или ДАД равного или выше 90 мм рт. ст. в условиях клиники при отсутствии отклонений АД от нормальных референсных значений при домашнем мониторинге АД и по данным СМАД [6].

Семейная история ССЗ считалась отягощенной, если у близких родственников (до 2-й степени родства) ССЗ развивались в возрасте до 65 лет у женщин или до 55 лет у мужчин [6].

### ***Лабораторные методы исследования***

В клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинск» (заведующая клинико-диагностической лабораторией – Л. В. Струнина) и на базе ЦНИЛ, в отделе биохимии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (заведующая биохимическим отделом ЦНИЛ – к.м.н. В. А. Сумеркина) проведены исследования анализов крови.

Взятие крови из вены осуществлялось натошак в положении сидя. Забор производился в вакуумные пробирки. Транспортировка и хранение пробирок согласно ГОСТу Р 59787-2021 (Лаборатории медицинские. Требования к

взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала).

Общеклиническое исследование крови проводилось на гематологическом анализаторе «Mindray BC-780» (Mindray, КНР) наборами реактивов «Mindray» (КНР). Для анализа выбраны показатели: количество лейкоцитов (WBC) эритроцитов (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), средний размер эритроцитов (MCV), количество тромбоцитов (PLT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Анализ биохимического профиля выполняли на биохимическом анализаторе «Mindray BS-800» (Mindray, КНР) набором реактивов «Mindray» (КНР). Исследовались содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты; концентрация электролитов: калий (K), натрий (Na); показатели липидного профиля с определением содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицеридов (ТГ). Нарушения липидного обмена диагностировались на основании клинических рекомендаций Российского кардиологического общества «АГ у взрослых» (2024), «Нарушения липидного обмена» (2023) при уровне ОХС более 4,9 ммоль/л и/или ХС-ЛНП более 3,0 ммоль/л и/или ХС-ЛВП менее 1,2 ммоль/л и/или ТГ более 1,7 ммоль/л [3, 6]. Повышенное содержание глюкозы крови у беременных определялось при уровне глюкозы  $\geq 5,1$  ммоль/л, что соответствует диагнозу гестационный сахарный диабет [153].

Исследование состояния свёртывающей системы крови (коагулограммы) с определением содержания фибриногена, тромбинового времени (ТВ), протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного

отношения (МНО) производилось на автоматическом анализаторе «Sysmex CA-1500» (Sysmex, Япония) с применением наборов реактивов «Siemens Healthcare Diagnostics» (Германия).

Выполнялось исследование концентрации ангиогенных факторов в сыворотке крови: содержание плацентарного фактора роста (PlGF), лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оксида азота (NO), эндотелина-1 (ET-1).

Уровень сывороточного плацентарного фактора роста (PlGF) (пг/мл) определен на биохимическом и иммуноферментном анализаторе «Chem Well 2910» (Awareness Technology, США) с использованием реактивов R&D Systems, Bio-technie (ELISA, Human PlGF Immunoassay, Catalog Number DPG00, Bio-Techne Corp., США). Для определения концентрации плацентарного фактора роста (PlGF), лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оксида азота (NO), эндотелина-1 (ET-1) забор венозной крови у беременных женщин проводился на сроке 14-20 недель гестации. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут при 2500 об/мин. Полученную сыворотку хранили при температуре -80°C до проведения исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА), которое выполнялось после родов.

Уровни ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (нг/мл), лептина (нг/мл), адипонектина (нг/мл) определяли с применением реактивов Cloud-Clone (ELISA, PAI-1, Leptin, AdipoQ Immunoassay, Cloud-Clone Corp., США) на биохимическом и иммуноферментном анализаторе «Chem Well 2910» (Awareness Technology, США).

Исследование уровня оксида азота (NO) (мкмоль/л) выполнено с применением реактивов Cloud-Clone (ELISA, Nitric oxide Immunoassay, Catalog Number A013-2-1 96T, Cloud-Clone Corp., США) на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе «Chem Well 2910» (Awareness Technology, США).

Содержание эндотелина-1 (ЕТ-1) (нг/мл) определяли с применением реактивов Cloud-Clone (ELISA, Endothelin 1 Immunoassay, Cloud-Clone Corp., США) с использованием биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910» (Awareness Technology, США).

На сроке беременности до 20 недель проводилась оценка состояния функции почек. Общеклиническое исследование мочи выполнялось на автоматическом анализаторе физико-химических характеристик мочи «Dirui H-800 Urine Analyzer» (Dirui, КНР) с использованием наборов реактивов «Dirui» (Dirui Industrial Co, Ltd, КНР). Микроскопия осадка мочи выполнялась на бинокулярном микроскопе Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

Оценивались уровень микроальбуминурии (мг/л) в утренней разовой порции мочи и соотношение альбумина к креатинину (мг/г). Диагностическим критерием нарушений функционального состояния почек являлось альбумин-креатининовое соотношение  $\geq 30$  мг/г в утренней моче [6].

Также проводилась оценка уровня общего белка в суточной моче (суточная потеря белка, г/сут) с применением реактивов «Mindray» (КНР) на автоматическом биохимическом анализаторе «Mindray BS-800» (Mindray, КНР).

### ***Инструментальные методы исследования***

Для оценки уровня АД и его изменчивости в течение суток выполнено суточное мониторирование АД (СМАД), основанное на осциллометрическом методе. Исследование осуществлялось на аппарате BPLab® (Пётр Телегин, Нижний Новгород, Россия) у женщин в период с 12 по 20 неделю гестации. Проводился анализ АД в течение суток: среднее САД и среднее ДАД днём, ночью и в течение 24 ч; количество времени (в процентах), в течение которого САД и ДАД превышало нормальные значения АД (индекс времени); степень колебаний САД и ДАД в различные временные интервалы (вариабельность АД); характер ночного снижения САД и ДАД (степень ночного снижения); динамика повышения АД утром; а также средняя ЧСС в дневное, ночное время и за 24 часа. Периодичность оценки уровня АД составляла 15 минут днем и 30

минут ночью. При проведении СМАД звуковой сигнал и демонстрация показателей АД отсутствовали. Исследование считалось валидным при наличии 70 % и более измерений АД от запланированных.

ДМАД проводился с применением валидированных медицинским персоналом автоматических устройств с плечевой манжетой. За 30 мин до измерения АД исключалось курение, за 1 час до измерения АД – употребление кофеиносодержащих напитков, излишняя физическая активность. Измерение АД проводилось в положении сидя, с поддержкой спины, с прямыми ногами и опорой стоп на пол. Рука с манжетой на плече на уровне сердца располагалась на столе. АД измерялось утром (после пробуждения и физиологических отправок) и вечером (до или через 2 часа после ужина) на каждой руке, двукратно с расчетом среднего АД для каждой из сторон. При разнице между измерениями более 10 мм рт. ст. на каждой руке проводилось третье измерение АД, для расчёта среднего значения учитывались второе и третье измерение. Вместе с цифрами АД пациенты отмечали субъективные ощущения (головная боль, нарушения зрения, боль в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота). ДМАД проводилось минимум в течение 7 дней с последующим расчётом среднего АД. За нормальные значения принимались цифры АД < 135/85 мм рт. ст. [6, 133].

Для проведения электрокардиографического исследования применялся 12-канальный электрокардиограф ЭК12Т-01-"Р-Д" с 141-мм дисплеем ("НПП Монитор", Россия).

Эхокардиографическое исследование с применением доплеровского картирования проводилось на оборудовании "Mindray DC 45" (Mindray, Китай). В рамках исследования проведена комплексная оценка структуры и функции сердца. Оценивались толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительная толщина стенки (ОТС). Показатель насосной функции сердца, – фракция выброса (ФВ), – определялась по методу Симпсона. Диастолическая функция левого

желудочка (ЛЖ) оценивалась по трансмитральному кровотоку Е/А (в фазу раннего (Е) и предсердного (А) наполнения желудочка). Рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и её индекс (ИММЛЖ) по формулам в зависимости от ИМТ. Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при достижении ИММЛЖ выше  $95 \text{ г/м}^2$  для пациентов с нормальным ИМТ и выше  $47 \text{ г/м}^{2,7}$  для пациентов с ИМТ более или равным  $25 \text{ кг/м}^2$  [6]. Также в ходе исследования определялись размеры ЛЖ в конце диастолы и систолы (конечно-диастолический размер – КДР, – и конечно-систолический размер – КСР), объёмы ЛЖ в конце диастолы и систолы (конечно-диастолический объём – КДО, – и конечно-систолический объём – КСО), конечный диастолический индекс, индекс левого предсердия, объём левого предсердия, индекс объёма левого предсердия, амплитуда раскрытия аортального клапана, площадь правого предсердия, базальный размер и длинник правого желудочка, проксимальный диаметр выносящего тракта, толщина стенки правого желудочка, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), диаметр ствола лёгочной артерии. Определялось наличие и степень регургитации на аортальном клапане, клапане лёгочной артерии, на митральном и трикуспидальном клапанах, оценивалось наличие пролапса митрального клапана и его степень.

Для оценки состояния брахиоцефальных артерий применялось исследование ультразвуковой доплерографии с помощью аппарата "Mindray 8" (Mindray, Китай). Исследование включало анализ правой и левой общих сонных артерий (ОСА), правой и левой внутренних сонных артерий, правой и левой наружных сонных артерий. Проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа правой и левой ОСА (ТКИМ ОСА) на уровне дистальной трети ОСА, в области задней стенки, на 1 см проксимальнее бифуркации в участках, свободных от атеросклеротических бляшек. Измерение осуществлялось трехкратно справа и слева с последующим расчётом среднего значения для каждой из сторон. Используя линейный ультразвуковой датчик (частота 7

МГц), проводился поиск атеросклеротических бляшек. Критериями атеросклеротической бляшки на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024) являлись: очаговое утолщение стенки сосуда на 0,5 мм и более, или ТКИМ 1,5 мм и более, или увеличение окружающей ТКИМ на 50 % и более [6].

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, Cardio-ankle vascular index) проводилась с применением осциллографической сфигмографии на приборе VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Токио, Япония). В процессе сфигмоманометрии оценивался CAVI справа и слева (R-CAVI, L-CAVI) в положении лежа на спине. Индекс CAVI считается маркером артериальной жесткости, не зависящим от артериального давления. Анализ автоматически полученных данных от правого и левого CAVI выполнялся с помощью программного обеспечения VSS-10. Для анализа использовали средние значения правого и левого CAVI [1, 6].

Биоимпедансометрия для определения состава тела проводилась на анализаторе состава тела InBody 370 (Южная Корея). Метод основан на определении биоэлектрического импеданса в разных по электрической проводимости жировой и безжировой массах. Метод обладает высокой точностью в связи с проведением прямого сегментарного анализа: измеряются отдельно правая и левая верхние и нижние конечности, туловище. Во время исследования оценивались показатели состава тела: общее и процентное содержание жировой массы, уровень висцеральной жировой массы, содержание безжировой массы, минералов, уровень базального метаболизма, масса скелетной мускулатуры, содержание воды, протеинов в организме. Результат прохождения анализа на аппарате выдается по 100-бальной системе [2].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек выполнялось на сканере «Samsung Medison Ugeo H60» (Samsung, Южная Корея). Оценивалось структурное состояние почек.

Исследование состояния глазного дна проводилось с использованием щелевой лампы для оценки состояния микроциркуляции.

### ***Статистические методы исследования***

Полученные данные структурированы с применением программы Microsoft Office Excel (2010) путём создания электронных таблиц. Для выполнения статистической обработки данных применялись программы IBM SPSS Statistics 27 (США) и MedCalc (Бельгия). Нормальность распределения количественных данных определялась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. При уровне асимптотической значимости ( $p$ ) менее 0,05 распределение считалось ненормальным.

Для количественных данных при нормальном распределении считались среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), результаты оформлялись в формате ( $M \pm SD$ ), сравнение полученных средних значений проводилось с применением статистического Т-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении выполнялась оценка медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $[Q1-Q3]$ ), результаты оформлялись в формате ( $Me [Q1-Q3]$ ), сравнение полученных медиан в независимых группах определялось с применением статистического U-критерия Манна-Уитни.

Качественные показатели представлены в формате абсолютного количества случаев и их относительной доли, выраженной в процентах. Для анализа их различий использован критерий хи-квадрат Пирсона. Если ожидаемое число наблюдений в любой ячейке четырехпольной таблицы не достигало пяти, применялся точный критерий Фишера. Также вычислен относительный риск ( $RR$ , relative risk) с указанием 95 % доверительных интервалов ( $CI$ , confidence interval).

С целью прогнозирования, насколько вероятно произойдет определенное событие, учитывая значения различных независимых факторов, использовался статистический метод – бинарный логистический регрессионный анализ. ROC-анализ выполнен для определения прогностической способности

количественных переменных, включенных в модель. В процессе анализа вычислялась площадь под ROC-кривой (AUC, Area Under the ROC Curve), определялся оптимальный порог отсечения (cut-off), оценивались положительные и отрицательные прогностические значения (+PV, -PV), чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные отношения правдоподобия (+LR, -LR). Качество разработанной прогностической модели оценивалось по величине AUC, с учетом ее стандартной ошибки и 95 % доверительного интервала. Переменная считалась наиболее диагностически ценной, если чувствительность и специфичность одновременно достигали значения более 70 %. Статистическая значимость всех полученных результатов определялась при вероятности ошибки (p-значение) менее 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Общая характеристика групп, включённых в исследование

Средний возраст беременных женщин с АГ белого халата составил  $32 \pm 5,7$  лет, средний возраст беременных женщин с нормальным АД составил  $28 \pm 5,9$  лет,  $p = 0,001$ .

Таблица 1 содержит информацию об общей характеристике женщин в период гестации в исследуемых группах.

Таблица 1 – Общая характеристика групп, включённых в исследование

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Рост, см	$164 \pm 7,1$	$165 \pm 6,6$	0,73
Исходный вес, кг	84,0 [72,2-93,6]	67,0 [56,0 -72,0]	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 [26,5-35,1]	24,5 [21,4-26,9]	< 0,001
ОТ, см	$94,0 \pm 10,2$	$79,0 \pm 8,5$	< 0,001
ОБ, см	110,5 [107,0-121,0]	101,0 [96,0-106,0]	< 0,001
ОТ/ОБ	$0,83 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,06$	< 0,001
Курение, абс. (%)	10 (22,7 %)	5 (11,4 %)	0,156
Избыточная масса тела, абс. (%)	16 (36,4 %)	11 (25,0 %)	0,248
Ожирение, абс. (%)	24 (54,5 %)	6 (13,6 %)	< 0,001
Абдоминальное ожирение (ОТ > 80 см), абс. (%)	40 (90,9 %)	21 (47,7 %)	< 0,001
Первобеременная, абс. (%)	8 (18,2 %)	22 (50,0 %)	0,002
Повторнобеременная, первородящая, абс. (%)	10 (22,7 %)	2 (4,5 %)	0,013
Повторнобеременная, повторнородящая, абс. (%)	26 (59,1 %)	20 (45,5 %)	0,2
ПЭ в анамнезе, абс. (%)	5 (11,4 %)	0 (0,0 %)	0,021

## Окончание таблицы 1

ГАГ в анамнезе, абс. (%)	3 (6,8 %)	0 (0,0 %)	0,078
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – обхват бёдер, ОТ/ОБ – окружность талии/обхват бёдер, ПЭ – преэклампсия, ГАГ – гестационная АГ.			

Согласно данным таблицы 1, в группе беременных с АГ белого халата выше показатели антропометрических данных: исходный вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ. Более высокая частота встречаемости абдоминального ожирения выявлена в группе 1 (ОР 1,90; 95 % ДИ 1,38-2,63;  $p < 0,001$ ). Первородящие женщины чаще встречались в группе 1 (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,16-21,75;  $p = 0,03$ ), первобеременные чаще наблюдались в группе 2 (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,18-0,73;  $p = 0,004$ ). Гипертензивные расстройства в предыдущую беременность, такие как ПЭ и ГАГ, встречались только у беременных из группы 1.

Таблицы 2 и 3 содержат общую характеристику подгрупп беременных, классифицированных по ИМТ.

Таблица 2 – Общая характеристика подгрупп беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
Рост, см	164,5 $\pm$ 7,2	162,8 $\pm$ 3,7	0,648
Исходный вес, кг	84,4 [74,9-93,9]	62,2 [60,3-65,8]	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8 [27,1-35,2]	23,9 [23,2-23,9]	< 0,001
ОТ, см	95,4 $\pm$ 8,6	73,3 $\pm$ 4,0	< 0,001
ОБ, см	111,3 [107,0-121,0]	100,3 [93,6-102,4]	< 0,001
ОТ/ОБ	0,8 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,02	< 0,001

Окончание таблицы 2

Курение, абс. (%)	10 (25 %)	0 (0 %)	0,559
Избыточная масса тела, абс. (%)	16 (40 %)	0 (0 %)	0,280
Ожирение, абс. (%)	24 (60 %)	0 (0 %)	0,036
Абдоминальное ожирение (ОТ > 80 см), абс. (%)	40 (100 %)	0 (0 %)	< 0,001
Первобеременная, абс. (%)	8 (20 %)	0 (0 %)	1,000
Повторнобеременная, первородящая, абс. (%)	9 (22,5 %)	1 (25 %)	1,000
Повторнобеременная, повторнородящая, абс. (%)	23 (57,5 %)	3 (75 %)	0,634
ПЭ в анамнезе, абс. (%)	4 (10 %)	1 (25 %)	0,394
ГАГ в анамнезе, абс. (%)	3 (7,5 %)	0 (0 %)	1,000
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – обхват бёдер, ОТ/ОБ – окружность талии/обхват бёдер, ПЭ – преэклампсия, ГАГ – гестационная АГ.			

Изученные показатели (см. таблицу 2) продемонстрировали, что в подгруппе беременных с АГ белого халата и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выше различия по ОТ, ОБ, ОТ/ОБ в сравнении с подгруппой беременных с АГ белого халата и ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение, первобеременные и первородящие, а также гестационная АГ в предыдущую беременность встречались только в подгруппе 1.1 в сравнении с подгруппой 1.2.

Таблица 3 – Общая характеристика подгрупп беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
Рост, см	162,2 $\pm$ 6,6	166,4 $\pm$ 6,1	0,038

Окончание таблицы 3

Исходный вес, кг	73,0 [68,7-79,1]	59,9 [53,5-68,4]	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [26,1-30,8]	22,6 [19,3-24,3]	< 0,001
ОТ, см	84,6 ± 6,1	75,3 ± 7,8	< 0,001
ОБ, см	105,0 [102,5-109,3]	96,8 [91,8-101,3]	< 0,001
ОТ/ОБ	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,6	0,080
Курение, абс. (%)	2 (11,8 %)	3 (11,1 %)	1,000
Избыточная масса тела, абс. (%)	11 (64,7 %)	0 (0 %)	< 0,001
Ожирение, абс. (%)	6 (35,3 %)	0 (0 %)	0,002
Абдоминальное ожирение (ОТ > 80 см), абс. (%)	14 (82,4 %)	7 (25,9 %)	< 0,001
Первобеременная, абс. (%)	6 (35,3 %)	16 (59,3 %)	0,122
Повторнобеременная, первородящая, абс. (%)	0 (0 %)	2 (7,4 %)	0,515
Повторнобеременная, повторнородящая, абс. (%)	11 (64,7 %)	9 (33,3 %)	0,042
ПЭ в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	-
ГАГ в анамнезе, абс. (%)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	-
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сокращения – АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – обхват бёдер, ОТ/ОБ – окружность талии/обхват бёдер, ПЭ – преэклампсия, ГАГ – гестационная АГ.			

В подгруппе беременных с нормальным АД и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в сравнении с беременными женщинами с нормальным АД и ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> обнаружена разница с более высокими показателями по росту, ОТ, ОБ, распространённости абдоминального ожирения, по частоте встречаемости повторнобеременных и повторнородящих (см. таблицу 3).

### 3.2. Результаты общего анализа крови, коагулограммы, метаболического профиля и биоимпедансного анализа состава тела в группах, включённых в исследование

В таблице 4 обозначены данные общего анализа крови для каждой из исследуемых групп.

Таблица 4 – Показатели общего анализа крови в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,4$	0,760
Гемоглобин (HGB), г/л	$114,3 \pm 10,6$	$113,3 \pm 10,1$	0,702
Гематокрит (HCT), %	$34,5 \pm 3,1$	$33,9 \pm 2,8$	0,387
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг/мл	30,0 [28,8-30,8]	30,0 [28,7-31,3]	0,822
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	$331,6 \pm 10,5$	$334,3 \pm 9,3$	0,256
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	90,7 [86,6-93,7]	89,9 [85,6-94,1]	0,450
Тромбоциты (PLT), $10^9/л$	253,5 [222,8-294,5]	251,0 [231,0-287,0]	0,871
Лейкоциты (WBC), $10^9/л$	9,4 [7,9-11,2]	7,4 [6,4-8,4]	< 0,001
СОЭ, мм/ч	$25,9 \pm 12,7$	$21,2 \pm 11,3$	0,055
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – СОЭ – скорость оседания эритроцитов.			

Анализ общего анализа крови показал, что в группе беременных с АГ белого халата выше уровень лейкоцитов в сравнении с беременными с нормальным АД.

Таблица 5 содержит информацию о результатах коагулограммы для каждой из исследуемых групп.

Таблица 5 – Показатели коагулограммы в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Фибриноген, г/л	5,9 ± 1,2	5,7 ± 0,8	0,289
Тромбиновое время, с	15,2 [14,0-17,0]	15,8 [14,9-16,9]	0,427
АЧТВ, с	29,5 [27,7-32,5]	29,9 [28,0-32,4]	0,488
Протромбиновый индекс, %	99,9 [90,9-105,6]	101,7 [98,5-107,7]	0,133
МНО, безразмерные единицы	1,0 [0,95-1,1]	0,98 [0,96-1,0]	0,095
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сокращения – АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.			

Результаты коагулограммы в исследуемых группах не различались между собой.

Результаты биохимического анализа крови для каждой из исследуемых групп приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Параметры биохимического анализа крови исследуемых групп

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Глюкоза, ммоль/л	4,5 [4,1-4,8]	4,1 [3,8-4,3]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 [5,3-6,5]	5,5 [4,9-6,4]	0,065
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,6	2,9 ± 0,8	0,034
Хс-ЛПВП, ммоль/л	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,819
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2-2,5]	1,4 [1,0-1,8]	0,07
АСТ, МЕ/л	14,0 [12,0-20,3]	16,0 [14,0-19,0]	0,142
АЛТ, МЕ/л	14,0 [9,0-17,3]	12,0 [8,0-17,0]	0,302

Окончание таблицы 6

Мочевая кислота, ммоль/л	0,19 [0,15-0,23]	0,15 [0,12-0,19]	0,004
Креатинин, мкмоль/л	65,4 ± 6,3	67,2 ± 8,4	0,341
Общий белок, г/л	66,0 [64,0-68,3]	69,0 [65,0-71,0]	0,008
Общий билирубин, мкмоль/л	6,2 [4,3-7,4]	6,5 [5,3-8,6]	0,140
Калий, мэкв/л	4,1 [4,0-4,3]	4,0 [3,9-4,3]	0,488
Натрий, мэкв/л	140,0 [138,0-142,0]	140,0 [135,0-142,0]	0,967
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сокращения – Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.			

По данным биохимических показателей сыворотки крови в группе беременных с АГ белого халата выявлены более высокие уровни глюкозы, Хс-ЛПНП, мочевой кислоты.

Биохимические показатели крови подгрупп беременных в зависимости от ИМТ представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Параметры биохимического анализа крови исследуемых подгрупп беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
Глюкоза, ммоль/л	4,4 [4,1-4,7]	4,9 [4,7-5,1]	0,025
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 [5,3-6,6]	6,3 [5,9-7,9]	0,256
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,5	0,393
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,4	0,620
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2-2,5]	1,6 [1,2-1,9]	0,595
АСТ, МЕ/л	14,0 [12,0-19,8]	16,5 [13,5-43,5]	0,351
АЛТ, МЕ/л	13,5 [9,0-16,8]	15,5 [11,0-50,0]	0,373

Окончание таблицы 7

Мочевая кислота, ммоль/л	0,19 [0,15-0,23]	0,19 [0,12-0,23]	0,651
Креатинин, мкмоль/л	64,8 ± 6,0	71,3 ± 6,1	0,048
Общий белок, г/л	66,0 [64,0-69,8]	67,0 [64,5-68,0]	0,768
Общий билирубин, мкмоль/л	6,2 [4,2-7,5]	6,7 [4,5-7,7]	0,738
Калий, мэкв/л	4,1 [4,0-4,4]	3,9 [3,7-4,0]	0,050
Натрий, мэкв/л	140,0 [138,0-142,0]	138,5 [129,8-142,8]	0,541

Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

В подгруппе беременных с АГ белого халата и ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> выше уровни глюкозы и креатинина сыворотки крови в сравнении с подгруппой беременных с АГ белого халата и ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 8 – Параметры биохимического анализа крови исследуемых подгрупп беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
Глюкоза, ммоль/л	4,1 [3,9-4,5]	4,1 [3,8-4,3]	0,175
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [5,2-6,5]	5,5 [4,9-6,2]	0,690
Хс-ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,8	0,818
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,7	0,628
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,0-1,8]	1,4 [0,9-2,2]	0,261
АСТ, МЕ/л	17,0 [15,0-19,0]	16,0 [13,8-18,3]	0,482
АЛТ, МЕ/л	15,0 [9,5-20,5]	11,0 [7,8-15,5]	0,098
Мочевая кислота, ммоль/л	0,18 [0,14-0,23]	0,14 [0,11-0,18]	0,027
Креатинин, мкмоль/л	67,3 ± 6,4	67,2 ± 9,6	0,967

## Окончание таблицы 8

Общий белок, г/л	69,0 [65,0-72,0]	68,5 [65,8-71,0]	0,521
Общий билирубин, мкмоль/л	5,7 [4,7-8,0]	7,0 [5,8-8,6]	0,057
Калий, мэкв/л	4,1 [3,9-4,4]	4,0 [3,8-4,3]	0,474
Натрий, мэкв/л	141,0 [138,0-143,0]	140,0 [134,0-141,3]	0,103
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.			

В подгруппе 2.1 по сравнению с подгруппой 2.2 отмечалось более высокое содержание мочевой кислоты в сыворотке крови.

Таблица 9 содержит показатели биоимпедансного анализа состава тела беременных, включённых в исследование.

Таблица 9 – Результаты биоимпедансного анализа состава тела беременных, включённых в исследование

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Общая жировая масса, кг	32,4 [25,8-41,9]	21,6 [16,0-26,1]	< 0,001
Содержание жира в теле, %	40,3 $\pm$ 6,3	31,9 $\pm$ 5,8	< 0,001
Висцеральная жировая масса, ЕД	16,0 [11,8-20,3]	10,0 [6,0-13,0]	< 0,001
Безжировая масса, кг	48,1 [43,6-55,4]	44,4 [41,3-46,9]	0,001
Минералы, кг	3,6 [3,2-4,0]	3,2 [2,9-3,5]	0,002
Вода в организме, л	35,3 [31,6-41,9]	32,6 [30,6-34,3]	0,002
Протеин, кг	9,5 [8,6-11,0]	8,7 [8,0-9,1]	0,001
Масса скелетной мускулатуры, кг	26,5 [23,7-31,5]	24,2 [22,2-25,5]	0,001
Уровень базального метаболизма, ккал	1438,2 $\pm$ 166,3	1327,6 $\pm$ 112,2	< 0,001
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – кг – килограммы, ЕД – единицы, л – литры, ккал – килокалории.			

Исследование методом биоимпедансного анализа состава тела определило, что у беременных с АГ белого халата в сравнении с беременными с нормальным уровнем АД выявляется значимо повышенное содержание общей жировой массы, процентного содержания жира в теле, уровня висцеральной жировой массы, массы скелетной мускулатуры. Состав тела беременных с АГ белого халата демонстрирует более высокие показатели безжировой массы тела (включая воду, белки и минеральные вещества), а также абсолютного содержания белка, минеральных веществ, воды. Кроме того, у беременных с АГ белого халата зарегистрирован более высокий уровень базального метаболизма.

Таблицы 10 и 11 содержат информацию по биоимпедансному анализу состава тела в подгруппах беременных в зависимости от ИМТ.

Таблица 10 – Результаты биоимпедансного анализа состава тела в исследуемых подгруппах беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
Общая жировая масса, кг	32,7 [26,5-43,3]	19,4 [17,5-20,8]	< 0,001
Содержание жира в теле, %	40,8 $\pm$ 6,1	32,5 $\pm$ 2,0	0,010
Висцеральная жировая масса, ЕД	16,5 [12,3-20,8]	9,0 [6,8-9,8]	< 0,001
Безжировая масса, кг	48,6 [45,2-56,7]	39,6 [37,7-43,2]	0,004
Минералы, кг	3,6 [3,3-4,1]	2,9 [2,7-3,2]	0,002
Вода в организме, л	35,9 [32,9-42,5]	28,9 [27,6-31,6]	0,004
Протеин, кг	9,6 [8,9-11,1]	7,8 [7,4-8,4]	0,004
Масса скелетной мускулатуры, кг	26,9 [24,6-32,1]	21,5 [20,1-23,3]	0,004
Уровень базального метаболизма, ккал	1458,4 $\pm$ 160,1	1236,5 $\pm$ 62,7	0,009
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M $\pm$ SD). Сокращения – кг – килограммы, ЕД – единицы, л – литры, ккал – килокалории.			

Исследование методом биоимпедансного анализа состава тела определило, что у беременных с АГ белого халата с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в сравнении с беременными с АГ белого халата с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> определяется статистически значимо повышенное содержание общей жировой массы, уровня жировой массы в процентном количестве, висцерального жира, массы скелетной мускулатуры. Статистически значимые различия между подгруппами 1.1 и 1.2 выявлены также для более высокого содержания безжировой массы, протеина, минералов, воды в подгруппе 1.1. Базальный метаболизм выше в подгруппе беременных с АГ белого халата и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 11 – Результаты биоимпедансного анализа состава тела в исследуемых подгруппах беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
Общая жировая масса, кг	27,0 [23,3-29,0]	16,4 [12,6-21,3]	$< 0,001$
Содержание жира в теле, %	$36,4 \pm 3,1$	$29,1 \pm 5,1$	$< 0,001$
Висцеральная жировая масса, ЕД	13,0 [10,0-14,0]	7,0 [5,0-9,3]	$< 0,001$
Безжировая масса, кг	45,3 [42,5-50,5]	44,2 [38,8-46,1]	0,106
Минералы, кг	3,2 [3,1-3,7]	3,6 [2,9-3,5]	0,492
Вода в организме, л	33,4 [31,1-36,9]	32,5 [29,3-34,1]	0,173
Протеин, кг	8,8 [8,3-9,8]	8,7 [7,7-9,0]	0,111
Масса скелетной мускулатуры, кг	24,7 [22,9-27,6]	23,9 [21,2-25,3]	0,123
Уровень базального метаболизма, ккал	$1362,8 \pm 98,4$	$1305,4 \pm 116,3$	0,099
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела; кг – килограммы, л – литры, ккал – килокалории.			

В подгруппе беременных с нормальным АД и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в сравнении с подгруппой 2.2 выше уровень общей жировой массы, процентное содержание жировой массы в теле, содержание висцеральной жировой массы.

### 3.3. Результаты суточного мониторинга артериального давления в группах беременных, включённых в исследование

Таблица 12 содержит данные суточного мониторинга АД в группах беременных, включённых в исследование.

Таблица 12 – Данные суточного мониторинга АД в группах беременных, включённых в исследование

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
САД днём, мм рт.ст.	116,0 [108,0-123,0]	107,0 [104,0-110,0]	< 0,001
ДАД днём, мм рт.ст.	72,0 ± 7,0	68,0 ± 6,0	0,006
САД ночью, мм рт.ст.	103,5 [99,8-110,3]	99,0 [95,0-101,0]	< 0,001
ДАД ночью, мм рт.ст.	61,3 [58,8-68,0]	58,0 [54,0-61,0]	< 0,001
САД за сутки, мм рт.ст.	112,5 [104,5-119,0]	103,0 [100,0-105,0]	< 0,001
ДАД за сутки, мм рт.ст.	67,5 [64,0-75,8]	63,0 [60,3-66,0]	< 0,001
Вариабельность САД днём, мм рт.ст.	12,0 [10,0-14,3]	10,0 [8,0-12,0]	< 0,001
Вариабельность ДАД днём, мм рт.ст.	10,0 [8,8-11,3]	9,0 [8,0-11,0]	0,213
Повышенная вариабельность САД днём, абс. (%)	6 (13,6 %)	0 (0 %)	0,011
Повышенная вариабельность ДАД днём, абс. (%)	4 (9,1 %)	0 (0 %)	0,041
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	8,6 [6,8-10,0]	10,0 [6,0-11,0]	0,232

Окончание таблицы 12

Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	7,5 [6,0-10,0]	8,0 [6,0-10,0]	0,759
Повышенная вариабельность САД ночью, абс. (%)	1 (2,3 %)	0 (0 %)	0,315
Повышенная вариабельность ДАД ночью, абс. (%)	1 (2,3 %)	0 (0 %)	0,315
Индекс времени САД днём, %	2,0 [0,0-7,0]	0,0 [0,0-0,0]	< 0,001
Индекс времени ДАД днём, %	3,0 [0,0-5,0]	0,0 [0,0-0,0]	< 0,001
Индекс времени САД ночью, %	0,0 [0,0-3,3]	0,0 [0,0-0,0]	0,201
Индекс времени ДАД ночью, %	5,0 [0,0-14,0]	0,0 [0,0-0,0]	< 0,001
Среднее ЧСС днём, уд/мин	86,0 [79,0-90,0]	82,0 [80,0-84,0]	0,006
Среднее ЧСС ночью, уд/мин	75,0 [68,8-78,3]	72,0 [68,0-76,0]	0,155
Среднее ЧСС за сутки, уд/мин	82,0 [76,0-88,0]	79,0 [76,0-80,0]	< 0,001
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Ме; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.			

Показатели САД (дневные, ночные и среднесуточные), ДАД (дневные, ночные и среднесуточные), уровень вариабельности САД в дневные часы, индекс времени САД в дневные часы, индекс времени ДАД в дневные и ночные часы, среднее ЧСС дневное и за сутки отмечались более высокие в группе 1 в сравнении с группой 2. Частота выявляемости высокой вариабельности САД и ДАД днём статистически значимо выше в группе 1.

Показатели суточного мониторинга АД в исследуемых подгруппах беременных в зависимости от ИМТ представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Показатели суточного мониторинга АД в исследуемых подгруппах беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
САД днём, мм рт.ст.	115,5 [107,3-122,8]	117,5 [109,3-122,0]	0,859
ДАД днём, мм рт.ст.	71,2 $\pm$ 6,9	79,0 $\pm$ 4,6	0,034
САД ночью, мм рт.ст.	103,5 [98,3-109,5]	103,0 [101,5-113,5]	0,679
ДАД ночью, мм рт.ст.	61,0 [58,3-65,0]	69,5 [63,8-75,3]	0,017
САД за сутки, мм рт.ст.	112,0 [104,0-119,0]	114,0 [107,8-118,8]	0,713
ДАД за сутки, мм рт.ст.	66,0 [64,0-73,5]	77,0 [72,5-80,0]	0,023
Вариабельность САД днём, мм рт.ст.	12,0 [11,0-14,8]	9,5 [7,5-11,5]	0,068
Вариабельность ДАД днём, мм рт.ст.	10,0 [9,0-11,8]	8,0 [4,8-9,0]	0,025
Повышенная вариабельность САД днём, абс. (%)	6 (15 %)	0 (0 %)	1,000
Повышенная вариабельность ДАД днём, абс. (%)	4 (10 %)	0 (0 %)	1,000
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	8,6 [7,0-10,0]	9,0 [6,8-9,8]	0,953
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	7,5 [6,0-9,8]	8,5 [5,5-10,8]	0,651
Повышенная вариабельность САД ночью, абс. (%)	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1,000
Повышенная вариабельность ДАД ночью, абс. (%)	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1,000

Окончание таблицы 13

Индекс времени САД днём, %	2,0 [0,0-7,0]	0,5 [0,0-1,8]	0,256
Индекс времени ДАД днём, %	3,0 [0,0-5,0]	4,0 [2,5-4,8]	0,373
Индекс времени САД ночью, %	0,0 [0,0-3,0]	0,0 [0,0-9,8]	0,922
Индекс времени ДАД ночью, %	4,0 [0,0-11,8]	15,5 [7,8-56,3]	0,045
Среднее ЧСС днём, уд/мин	86,0 [82,3-90,0]	79,0 [78,3-85,0]	0,129
Среднее ЧСС ночью, уд/мин	75,5 [69,3-78,8]	67,5 [65,5-69,5]	0,028
Среднее ЧСС за сутки, уд/мин	82,0 [80,0-88,0]	76,0 [73,8-81,3]	0,091
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.			

По данным суточного мониторинга АД, величина вариабельности ДАД в дневные часы и среднее ЧСС в ночные часы значимо выше в подгруппе 1.1 в сравнении с подгруппой 1.2. Показатели ДАД в дневные, ночные часы и за сутки, индекс времени ДАД ночью выше в подгруппе 1.2 в сравнении с подгруппой 1.1.

Таблица 14 – Показатели суточного мониторинга АД в исследуемых подгруппах беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
САД днём, мм рт.ст.	108,0 [105,0-113,5]	106,5 [104,0-110,0]	0,200
ДАД днём, мм рт.ст.	68,8 $\pm$ 6,1	67,6 $\pm$ 5,4	0,474

Окончание таблицы 14

САД ночью, мм рт.ст.	99,0 [94,5-101,0]	98,5 [94,8-100,3]	0,933
ДАД ночью, мм рт.ст.	60,0 [57,0-61,0]	58,0 [54,0-60,25]	0,230
САД за сутки, мм рт.ст.	104,0 [99,5-107,5]	103,0 [100,0-105,0]	0,286
ДАД за сутки, мм рт.ст.	65,0 [61,0-68,0]	62,0 [60,0-65,0]	0,183
Вариабельность САД днём, мм рт.ст.	10,0 [7,5-11,0]	10,0 [9,0-12,0]	0,550
Вариабельность ДАД днём, мм рт.ст.	9,0 [5,5-10,0]	10,0 [8,75-11,0]	0,062
Повышенная вариабельность САД днём, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Повышенная вариабельность ДАД днём, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	10,0 [6,0-10,5]	10,0 [6,8-11,0]	0,511
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	8,0 [5,0-9,0]	9,0 [6,0-10,0]	0,248
Повышенная вариабельность САД ночью, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Повышенная вариабельность ДАД ночью, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Индекс времени САД днём, %	0,0 [0,0-2,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,440
Индекс времени ДАД днём, %	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-0,5]	0,393
Индекс времени САД ночью, %	0,0 [0,0-1,0]	0,0 [0,0-0,0]	0,758
Индекс времени ДАД ночью, %	0,0 [0,0-0,0]	0,0 [0,0-2,0]	0,259
Среднее ЧСС днём, уд/мин	82,0 [80,0-84,0]	82,0 [80,8-86,0]	0,653
Среднее ЧСС ночью, уд/мин	74,0 [68,5-76,5]	72,0 [67,5-76,0]	0,818
Среднее ЧСС за сутки, уд/мин	79,0 [76,0-80,0]	78,5 [75,8-80,5]	0,942
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Ме; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.			

В подгруппах 2.1 и 2.2 различий по результатам суточного мониторинга АД не выявлено.

На рисунках 1 и 2 представлены суточные профили САД и ДАД в исследуемых группах.

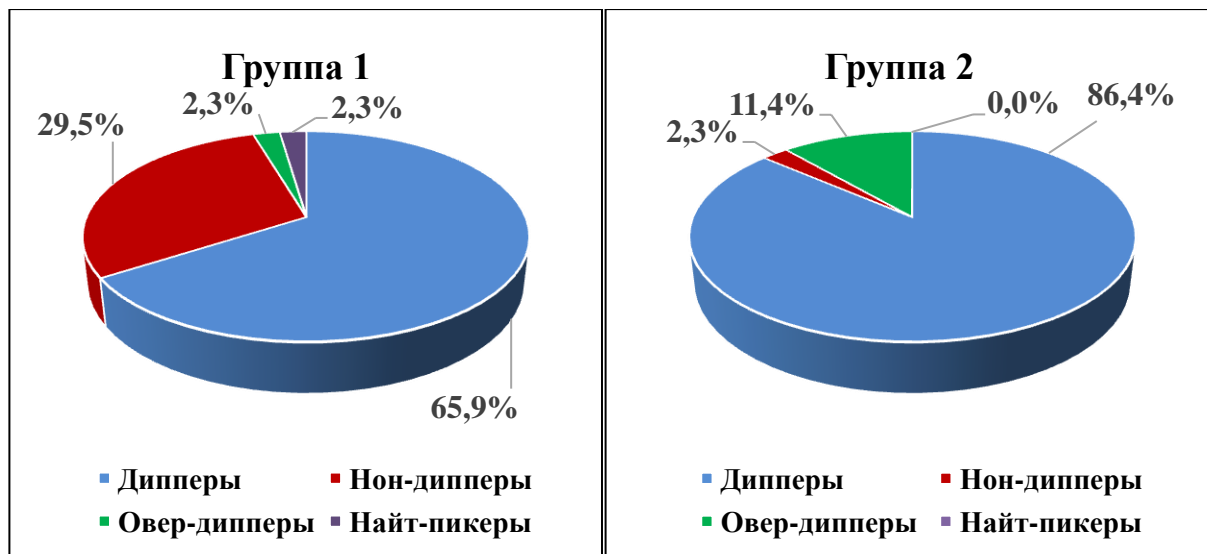


Рисунок 1 – Суточные профили САД у женщин с АГ белого халата и с нормальным уровнем АД в период гестации

Примечание – САД – систолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

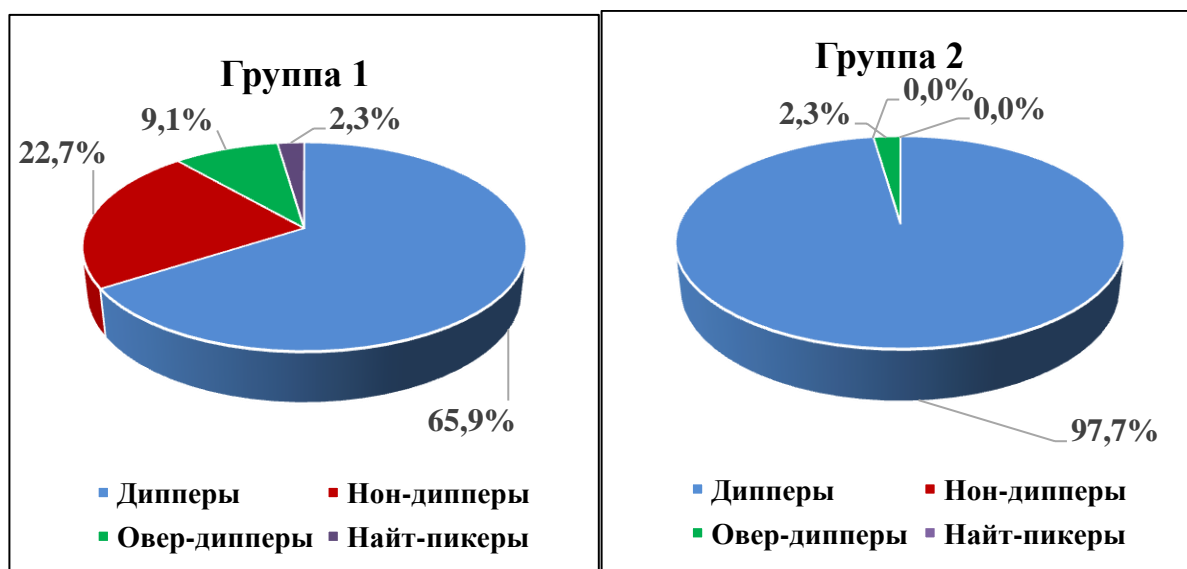


Рисунок 2 – Суточные профили ДАД у женщин с АГ белого халата и с нормальным уровнем АД в период гестации

Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

У женщин с АГ белого халата в период гестации в отличие от беременных женщин с нормальным уровнем АД выявлена значительно более высокая частота встречаемости суточного профиля «нон-диппер» по САД (29,5 % против 2,3 %,  $p = 0,001$ ) и ДАД (22,7 % против 0 %,  $p = 0,001$ ), что характеризуется недостаточным снижением САД и ДАД в ночные часы. В группе беременных с нормальным АД в сравнении с женщинами с АГ белого халата чаще встречался суточный профиль «диппер» по САД (86,4 % против 65,9 %,  $p = 0,024$ ) и ДАД (97,7 % против 65,9 %,  $p < 0,001$ ).

На рисунках 3 и 4 представлены суточные профили САД и ДАД в подгруппах беременных с АГ белого халата в зависимости от ИМТ.

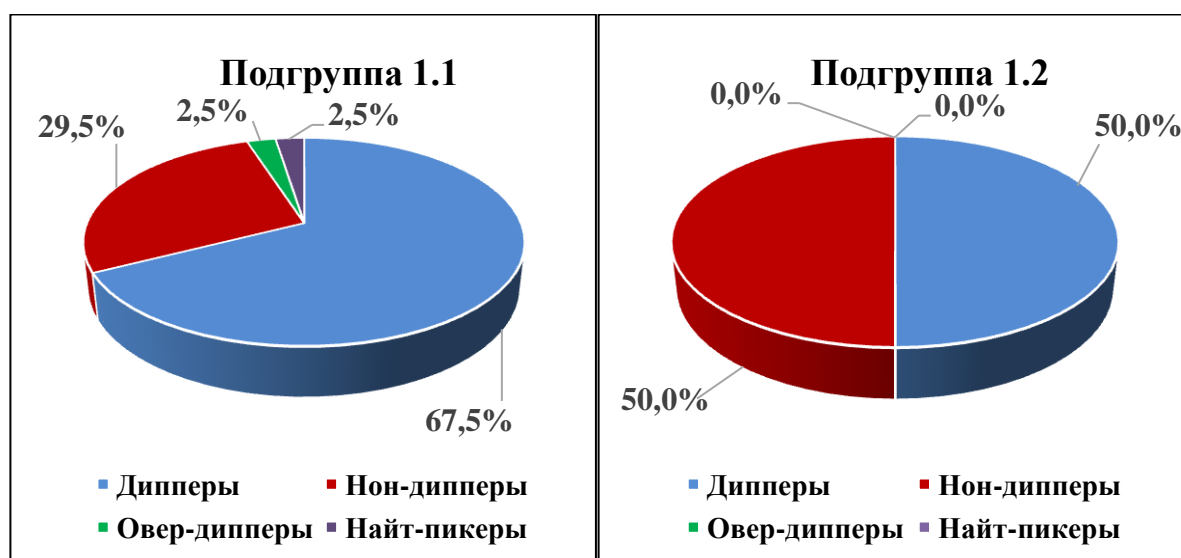


Рисунок 3 – Суточные профили САД в подгруппах женщин с АГ белого халата в период гестации

Примечание – САД – систолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

При анализе суточных профилей АД только в подгруппе беременных с АГ белого халата и  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$  в сравнении с беременными с АГ белого халата и  $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$  встречались суточные профили «избыточное снижение ночного АД» («овер-диппер») по САД (2,5 % против 0 %) и ДАД (10 % против 0 %), «найт-пикер» по САД (2,5 % против 0 %) и ДАД (2,5 % против 0 %), при этом значимых различий не выявлено.

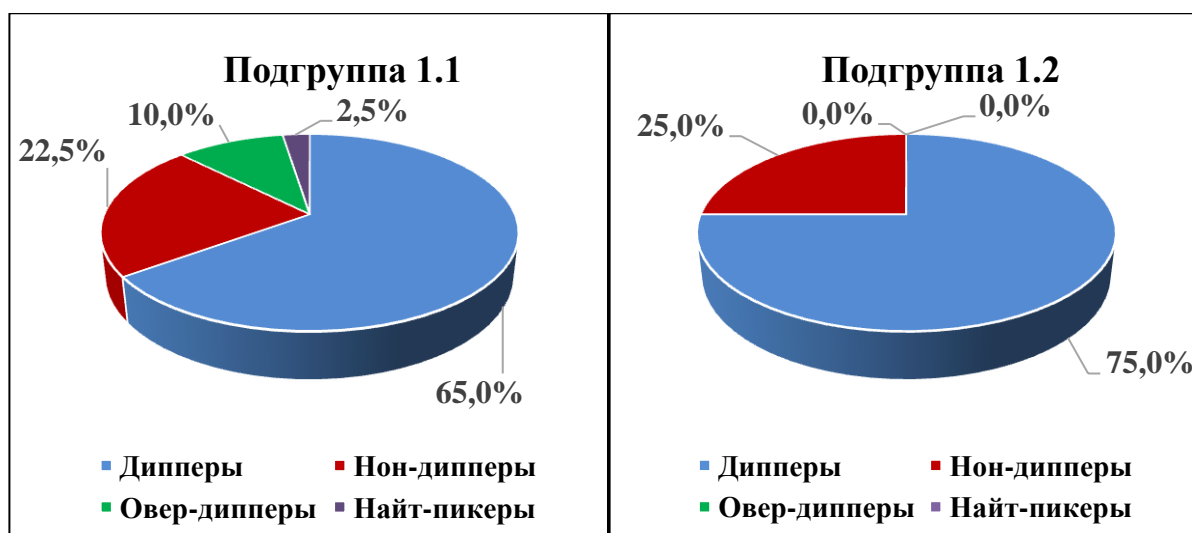


Рисунок 4 – Суточные профили ДАД в подгруппах женщин с АГ белого халата в период гестации

Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.

На рисунках 5 и 6 представлены суточные профили САД и ДАД в исследуемых подгруппах беременных с нормальным АД в зависимости от ИМТ.

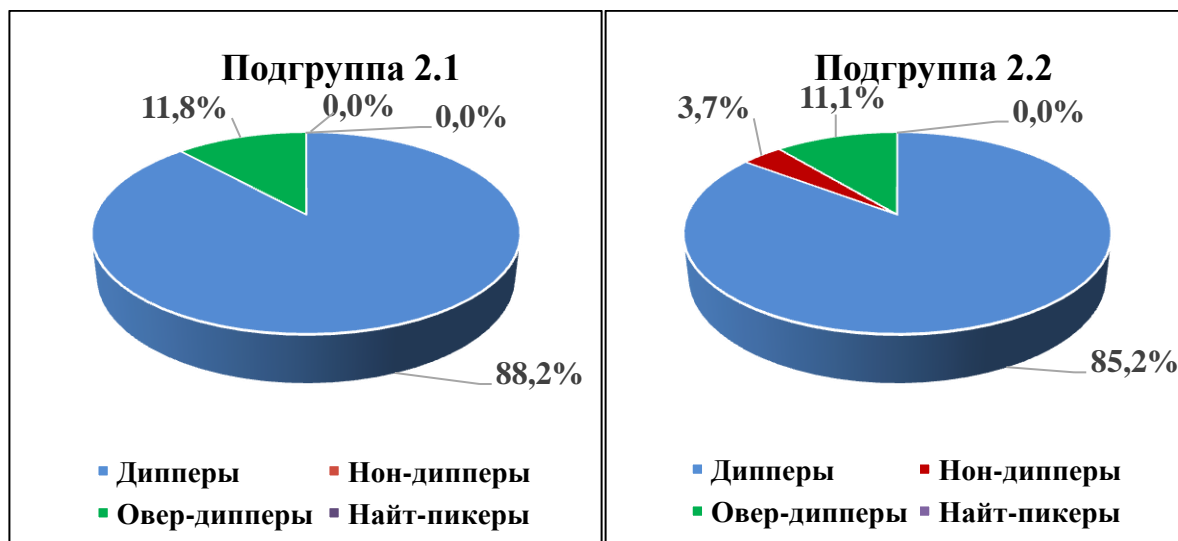


Рисунок 5 – Суточные профили САД в подгруппах женщин с нормальным уровнем АД в период гестации

Примечание – САД – систолическое артериальное давление, АД – артериальное давление.

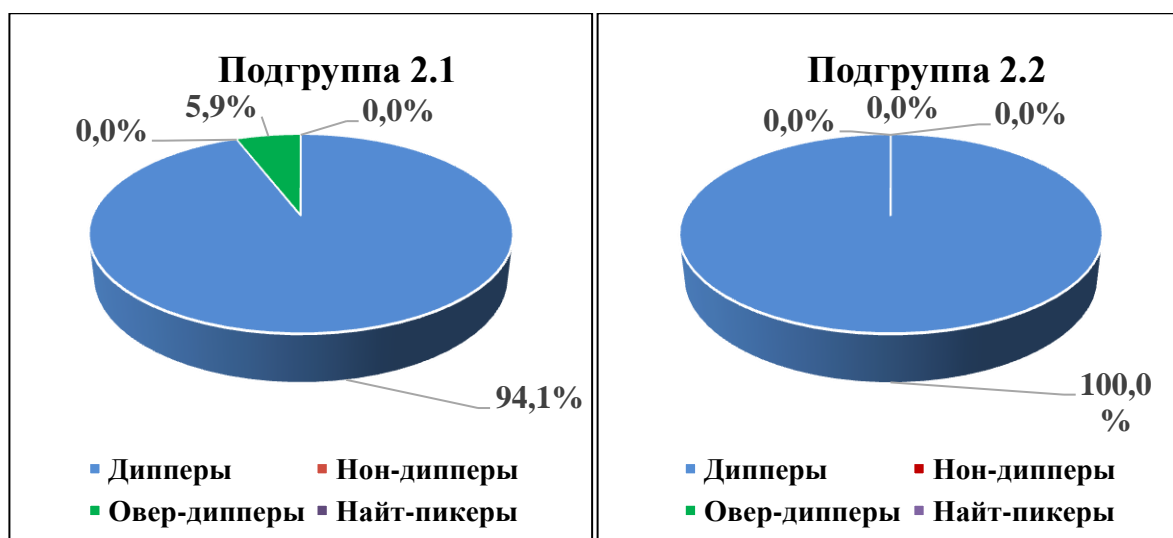


Рисунок 6 – Суточные профили ДАД в подгруппах женщин с нормальным уровнем АД в период гестации

Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление.

При анализе суточных профилей АД только в подгруппе беременных с нормальным АД и ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с беременными с нормальным АД и ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> встречался суточный профиль «нон-диппер» по САД (3,7 % против 0 %). Напротив, только в подгруппе 2.1 встречался суточный профиль «овер-диппер» по ДАД в сравнении с подгруппой 2.2 (5,9 % против 0 %). При этом значимых различий не выявлено. Ни в одной из подгрупп не выявлен суточный профиль «найт-пикер».

Таблица 15 содержит информацию о характеристике утреннего подъёма АД в исследуемых группах.

Таблица 15 – Характеристика утреннего подъёма АД у беременных женщин с АГ белого халата и с нормальным АД

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Величина утреннего подъёма САД, мм рт.ст.	35,5 [27,0-44,0]	36,0 [34,0-41,0]	0,324

Окончание таблицы 15

Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	27,0 [22,0-32,3]	28,0 [24,0-30,0]	0,805
Скорость утреннего подъема САД, мм/ч	13,3 [9,6-18,9]	6,1 [5,1-9,0]	< 0,001
Скорость утреннего подъема ДАД, мм/ч	8,6 [6,5-21,5]	4,2 [3,9-5,2]	< 0,001
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]). Сокращения – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.			

У женщин с АГ белого халата в период гестации скорость утреннего подъема САД и ДАД выше в 2 раза чем у женщин с нормальным уровнем АД. Величины утреннего подъема САД и ДАД значимо не различались между беременными женщинами из группы 1 и группы 2.

Исследование утреннего подъёма АД в подгруппах женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации, разделённых на основании величины ИМТ, не выявило статистически значимых различий.

### **3.4. Структурное и функциональное состояние сердца, сосудов и почек у беременных женщин с АГ белого халата и с нормальным АД**

Исследование состояния сердца, сосудов и почек проведено у женщин с АГ белого халата и с нормальным уровнем АД в период гестации.

По данным стандартной 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ), ни у кого из исследуемых не обнаружено признаков гипертрофии ЛЖ.

Таблица 16 содержит информацию о показателях эхокардиографического исследования у беременных женщин, включённых в исследование.

Таблица 16 – Данные эхокардиографического исследования у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
ТЗСЛЖ, мм	8,3 ± 0,8	7,5 ± 1,0	< 0,001
ТМЖП, мм	8,1 ± 0,9	7,1 ± 0,9	< 0,001
ОТС	0,33 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,003
ФВ по методу Симпсона, %	60,0 [58,8-63,0]	60,0 [59,0-63,0]	0,772
ММЛЖ, г	130,4 ± 25,2	107,8 ± 20,1	< 0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> (для беременных с ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> )	65,3 ± 8,9	62,9 ± 10,0	0,645
ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup> (для беременных с ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> )	34,8 ± 6,1	31,8 ± 5,8	0,095
КДР левого желудочка, мм	48,5 [46,0-52,0]	47,4 [45,7-49,1]	0,086
КСР левого желудочка, мм	31,6 [29,0-33,7]	31,0 [30,0-32,1]	0,564
КДО, мл	112,5 ± 18,9	102,7 ± 15,4	0,020
КСО, мл	39,5 [39,8-46,3]	38,0 [34,0-42,0]	0,805
Конечный диастолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	59,0 [53,8-65,0]	61,0 [56,0-68,0]	0,020
Индекс левого предсердия, мм/м <sup>2</sup>	18,0 [16,0-20,0]	20,0 [18,0-21,0]	0,004
Объём левого предсердия, мл	44,0 [38,8-47,0]	39,0 [35,0-43,0]	0,002
Индекс объёма левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	22,8 [21,0-25,0]	24,0 [21,0-25,0]	0,582
Трансмитральный кровоток Е/А	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,4	< 0,001
Амплитуда раскрытия аортального клапана, мм	16,9 [15,0-18,0]	16,2 [15,5-17,3]	0,385
Площадь правого предсердия, см <sup>2</sup>	13,8 [11,3-15,0]	15,0 [12,0-16,0]	0,177
Базальный размер правого желудочка, мм	34,0 [29,0-36,1]	33,2 [30,3-35,0]	0,512
Длинник правого желудочка, мм	66,0 ± 9,9	66,0 ± 11,4	0,988
Выносящий тракт: проксимальный диаметр, мм	30,0 [24,0-33,3]	29,8 [27,2-33,1]	0,953
Толщина стенки правого желудочка, мм	4,0 [3,9-4,4]	4,1 [4,0-4,4]	0,645
TAPSE, мм	21,0 [20,0-23,8]	21,0 [21,0-22,0]	0,564

Окончание таблицы 16

Диаметр ствола лёгочной артерии, мм	21,7 ± 2,9	21,4 ± 2,7	0,936
Аортальная регургитация 1 степени, абс. (%)	2 (4,5 %)	1 (2,3 %)	1,000
Регургитация на клапане легочной артерии 1 степени, абс. (%)	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	1,000
Митральная регургитация 1 степени, абс. (%)	44 (100,0 %)	44 (100,0 %)	-
Трикуспидальная регургитация 1 степени, абс. (%)	43 (97,7 %)	44 (100,0 %)	0,315
Пролапс передней створки митрального клапана 1 степени, абс. (%)	6 (13,6 %)	15 (34,1 %)	0,024
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных величин (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сокращения – ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ОТС – относительная толщина стенки; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; Е – фаза раннего наполнения желудочка; А – фаза предсердного наполнения желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).			

В группе 1 по сравнению с группой 2 выявлены более высокие показатели ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТС, массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ, объёма левого предсердия; более низкий показатель конечного диастолического индекса, индекса левого предсердия, трансмитрального кровотока Е/А. В группе 1 реже встречался пролапс передней створки митрального клапана 1 степени в сравнении с группой 2. В обеих группах отмечалась нормальная геометрия ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ по данным эхокардиографии не обнаружена ни в группе 1, ни в группе 2.

Таблицы 17 и 18 содержат информацию о результатах эхокардиографии в подгруппах беременных с АГ белого халата и с нормальным АД, разделённых на основании ИМТ.

Таблица 17 – Результаты эхокардиографического исследования в подгруппах беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
ТЗСЛЖ, мм	8,3 $\pm$ 0,8	7,7 $\pm$ 0,5	0,198
ТМЖП, мм	8,1 $\pm$ 0,9	7,4 $\pm$ 0,9	0,145
ОТС	0,33 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,03	0,930
ФВ по методу Симпсона, %	60,5 [59,0-63,0]	60,5 [57,0-61,0]	0,465
ММЛЖ, г	132,9 $\pm$ 24,5	104,1 $\pm$ 16,8	0,026
КДР левого желудочка, мм	49,2 [46,2-52,0]	44,9 [44,2-47,3]	0,022
КСР левого желудочка, мм	32,0 [30,0-33,8]	28,5 [28,0-30,1]	0,025
КДО, мл	113,3 $\pm$ 19,1	92,5 $\pm$ 7,6	0,038
КСО, мл	40,0 [33,3-46,8]	32,0 [29,3-35,5]	0,032
Конечный диастолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	59,0 [53,0-65,0]	58,8 [54,1-60,0]	0,829
Индекс левого предсердия, мм/м <sup>2</sup>	18,0 [16,0-20,0]	19,2 [16,6-21,5]	0,441
Объём левого предсердия, мл	44,0 [39,3-47,0]	37,5 [32,3-42,8]	0,075
Индекс объёма левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	23,0 [21,0-25,0]	24,0 [18,0-27,0]	0,798
Трансмитральный кровоток Е/А	1,3 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,5	0,181
Пролапс передней створки митрального клапана 1 степени	4 (10 %)	2 (50 %)	0,083

Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных величин (%), в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ОТС – относительная толщина стенки; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ИМТ – индекс массы тела; Е – фаза раннего наполнения желудочка; А – фаза предсердного наполнения желудочка.

По данным эхокардиографии в подгруппе беременных с АГ белого халата и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выше ММЛЖ, КДР и КСР ЛЖ, КДО и КСО в сравнении с подгруппой беременных с АГ белого халата и ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. В обеих подгруппах отмечалась нормальная геометрия ЛЖ.

Таблица 18 – Результаты эхокардиографического исследования в подгруппах беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
ТЗСЛЖ, мм	7,9 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 0,8	0,020
ТМЖП, мм	7,6 $\pm$ 1,0	6,8 $\pm$ 0,8	0,008
ОТС	0,32 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,03	0,065
ФВ по методу Симпсона, %	60,0 [58,0-62,5]	60,5 [58,8-64,0]	0,480
ММЛЖ, г	117,2 $\pm$ 21,3	101,8 $\pm$ 17,1	0,012
КДР левого желудочка, мм	48,0 [45,9-49,1]	47,4 [45,0-49,5]	0,612
КСР левого желудочка, мм	31,0 [30,0-33,1]	31,0 [29,8-32,0]	0,828
КДО, мл	103,6 $\pm$ 9,6	102,1 $\pm$ 17,9	0,752
КСО, мл	37,0 [35,0-43,0]	39,0 [33,0-41,3]	0,981
Конечный диастолический индекс, мл/м <sup>2</sup>	60,0 [57,0-64,0]	65,0 [56,0-70,0]	0,176
Индекс левого предсердия, мм/м <sup>2</sup>	19,0 [18,5-20,5]	20,0 [18,0-21,0]	0,854
Объём левого предсердия, мл	40,0 [37,5-44,0]	38,0 [34,0-43,0]	0,172
Индекс объёма левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	24,0 [21,5-25,5]	24,0 [21,0-25,0]	0,952
Трансмитральный кровоток Е/А	1,7 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,4	0,929
Пролапс передней створки митрального клапана 1 степени	5 (29,4 %)	10 (37 %)	0,603

Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных величин (%), в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M  $\pm$  SD). Сокращения – ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ОТС – относительная толщина стенки; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ИМТ – индекс массы тела; Е – фаза раннего наполнения желудочка; А – фаза предсердного наполнения желудочка.

У женщин в период гестации с нормальным АД и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с беременными с нормальным уровнем АД и ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> выше ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ. В обеих подгруппах отмечалась нормальная геометрия ЛЖ.

В таблице 19 обозначены данные исследования брахиоцефальных артерий ультразвуковым датчиком и значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, полученные методом осциллографической сфигмографии, у женщин с АГ белого халата и с нормальным уровнем АД в период гестации.

Таблица 19 – Характеристика состояния сосудов у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
ТКИМ правой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,7]	0,6 [0,6-0,7]	0,022
ТКИМ левой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,8]	0,6 [0,6-0,7]	0,006
Атеросклеротическая бляшка (ТКИМ 1,5 мм и более), абс. (%)	3 (6,8 %)	0 (0 %)	0,241
CAVI слева	6,0 [4,9-6,7]	5,6 [5,1-5,9]	0,097
CAVI справа	6,2 [4,9-6,9]	5,4 [5,1-5,7]	0,043
Примечание – Результаты в тексте представлены в формате абсолютных и относительных величин (%), а также в формате медиана и интерквартильный размах (Me; [Q1-Q3]). Сокращения – ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.			

У женщин с АГ белого халата в период гестации выявлены более высокие показатели ТКИМ общих сонных артерий справа и слева, CAVI справа по сравнению с беременными женщинами с нормальным уровнем АД. ТКИМ 1,5 мм и более, что свидетельствует о наличии атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов, определялось у трёх женщин с АГ белого халата в период беременности.

Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и осциллографической сфигмографии в подгруппах беременных с АГ белого халата и с нормальным АД в зависимости от ИМТ представлены в таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Характеристика состояния сосудов в подгруппах беременных с АГ белого халата

Показатели	Подгруппа 1.1 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 40	Подгруппа 1.2 Беременные с АГ белого халата и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 4	p
ТКИМ правой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,8]	0,7 [0,6-0,7]	0,395
ТКИМ левой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,8]	0,7 [0,6-0,7]	0,331
Атеросклеротическая бляшка (ТКИМ 1,5 мм и более), абс. (%)	3 (7,5 %)	0 (0 %)	1,000
CAVI слева	5,9 [4,8-6,9]	6,6 [6,3-7,5]	0,091
CAVI справа	6,2 [4,9-6,9]	6,4 [5,9-7,3]	0,311
Примечание – Результаты в тексте представлены в формате абсолютных и относительных величин (%), а также в формате медиана и интерквартильный размах (Me; [Q1-Q3]). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.			

Таблица 21 – Характеристика состояния сосудов в подгруппах беременных с нормальным АД

Показатели	Подгруппа 2.1 Беременные с нормальным АД и ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 17	Подгруппа 2.2 Беременные с нормальным АД и ИМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> , n = 27	p
ТКИМ правой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,7]	0,6 [0,6-0,7]	0,437
ТКИМ левой общей сонной артерии, мм	0,7 [0,6-0,7]	0,6 [0,6-0,7]	0,056
Атеросклеротическая бляшка (ТКИМ 1,5 мм и более), абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Окончание таблицы 21

CAVI слева	5,6 [5,4-6,1]	5,5 [4,9-5,7]	0,210
CAVI справа	5,6 [5,2-5,9]	5,3 [4,9-5,6]	0,106
Примечание – Результаты в тексте представлены в формате абсолютных и относительных величин (%), а также в формате медиана и интерквартильный размах (Me; [Q1-Q3]). Сокращения – ИМТ – индекс массы тела; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.			

У трёх исследуемых из подгруппы беременных с АГ белого халата и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> обнаружены атеросклеротические бляшки. Значимых различий по результатам ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и осциллографической сфигмографии в подгруппах беременных с АГ белого халата и с нормальным АД в зависимости от ИМТ не обнаружено.

По данным офтальмоскопии ни у кого из исследуемых не обнаружено признаков гипертонической ангиопатии сетчатки.

В таблице 22 представлены данные о структурном и функциональном состоянии почек у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации.

Таблица 22 – Характеристика структурного и функционального состояния почек у беременных, включённых в исследование

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
Нефроптоз, абс. (%)	10 (22,7 %)	6 (13,6 %)	0,272
Изменения ЧЛС, абс. (%)	3 (6,8 %)	11 (25,0 %)	0,039
Киста почки, абс. (%)	1 (2,3 %)	0 (0 %)	1,000
Альбуминурия в разовой порции мочи, мг/л	8,0 [4,0-18,3]	8,0 [5,0-11,0]	0,700
Альбумин-креатининовое соотношение в моче, мг/г	77,5 [15,0-80,0]	10,0 [5,0-15,0]	< 0,001
Альбумин-креатининовое соотношение в моче $\geq 30$ мг/г, абс. (%)	31 (70,5 %)	10 (22,7 %)	< 0,001
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Сокращения – ЧЛС – чашечно-лоханочная система.			

Нарушения функционального состояния почек у беременных с АГ белого халата заключаются в значимо повышенном альбумин-креатининовом соотношении в сравнении с беременными с нормальным АД. Анализ утренней мочи на альбуминурию и суточную протеинурию не выявил значимых отличий между группами 1 и 2. Исследование состояния функции почек в подгруппах беременных с АГ белого халата и с нормальным АД в зависимости от ИМТ различий не выявило.

### 3.5. Исследование сывороточных биомаркеров в исследуемых группах

Уровни сывороточных биомаркеров – плацентарного фактора роста (PlGF), лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), оксида азота (NO), эндотелина-1 (ET-1) в исследуемых группах определялись во II триместре беременности (Таблица 23).

Таблица 23 – Содержание сывороточных биомаркеров в крови беременных с АГ белого халата и с нормальным АД во II триместре гестации

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p
PlGF, пг/мл	289,1 [151,1-422,9]	316,1 [212,4-449,8]	0,183
Лептин, нг/мл	3,3 [2,7-3,9]	3,2 [1,8-3,8]	0,305
Адипонектин, нг/мл	0,6 [0,4-0,9]	0,9 [0,4-1,8]	0,053
Оксид азота, мкмоль/л	2,9 [0,3-6,8]	0,3 [0,3-5,9]	0,420
PAI-1, нг/мл	320,5 [255,4-366,6]	299,3 [256,1-382,1]	0,732
Эндотелин-1, нг/мл	34,4 [16,4-55,9]	31,1 [16,5-68,1]	0,957
Примечание – Данные изложены в тексте в виде медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]). Сокращения – PlGF – плацентарный фактор роста; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.			

Выявлено более низкое содержание плацентарного фактора роста (PlGF) и адипонектина в сыворотке крови с 14 по 20 неделю беременности у женщин с

АГ белого халата в сравнении с женщинами с нормальным уровнем АД без статистических различий.

С целью определения пороговой точки значений плацентарного фактора роста (PlGF) для оценки прогноза развития преэклампсии у беременных с АГ белого халата применён ROC-анализ. Результаты ROC-анализа продемонстрировали AUC 0,815 (95 % ДИ = 0,72–0,89). Наибольшая диагностическая ценность определена при пороговом значении  $\text{PlGF} \leq 179,74$  пг/мл с чувствительностью 80,0 % (95 % ДИ = 28,4–99,5) и специфичностью 77,78 % (95 % ДИ = 67,2–86,3); +LR = 3,60; -LR = 0,26; +PV = 18,2; -PV = 98,4.

На рисунке 7 представлены данные по частоте выявления нормального и сниженного уровня PlGF в сыворотке крови в исследуемых группах.

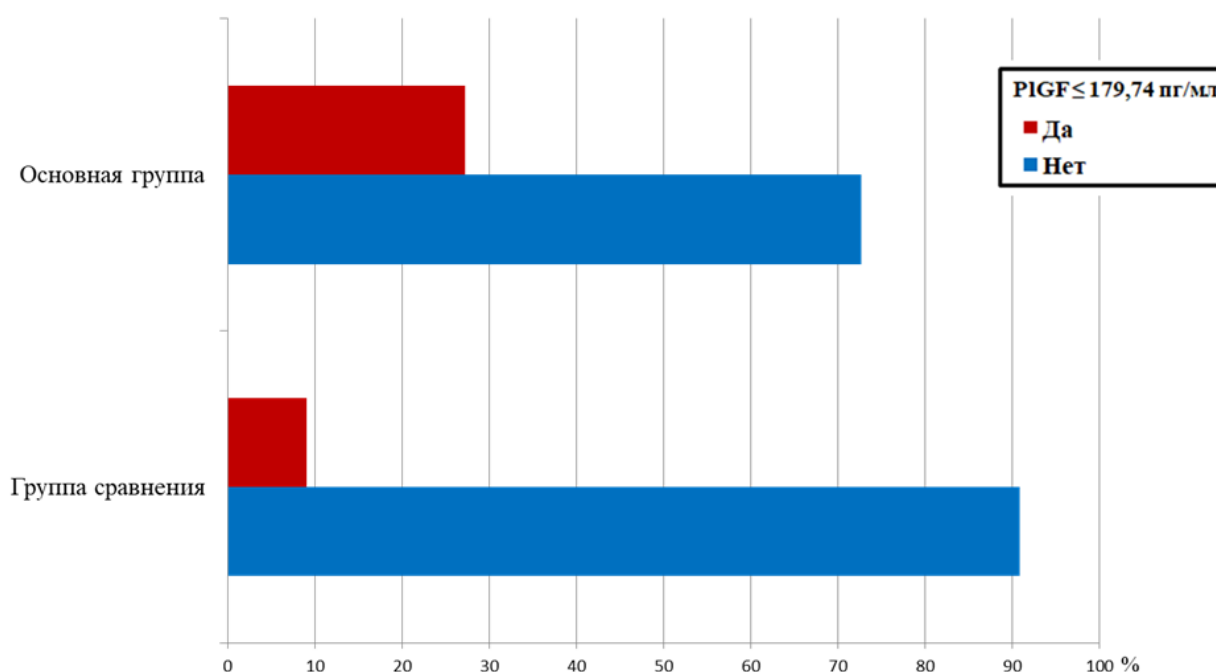


Рисунок 7 – Частота выявления нормального и сниженного уровня PlGF в сыворотке крови в исследуемых группах

Примечание – PlGF – плацентарный фактор роста.

В группе беременных с АГ белого халата в 3 раза чаще выявлялся сниженный уровень плацентарного фактора роста в сравнении с женщинами с нормальным АД (27,3 % против 9,1 %;  $p = 0,03$ ; RR 3,0; 95 % CI 1,05–8,59).

### 3.6. Характеристика течения беременностей и исходов у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации

Данные, содержащие информацию о течении беременностей и исходов у женщин с АГ белого халата и с нормальным АД в период гестации в исследуемых группах обозначены в таблице 24.

Таблица 24 – Особенности течения и исходов беременностей в группах беременных, включённых в исследование

Показатели	Группа 1 Беременные с АГ белого халата, n = 44	Группа 2 Беременные с нормальным АД, n = 44	p	RR (95 % CI)
ГСД, абс. (%)	35 (79,5 %)	11 (25,0 %)	< 0,001	3,2 (1,9-5,4)
ГАГ, абс. (%)	20 (45,5 %)	0 (0 %)	< 0,001	41,0 (2,6-657,5)
Ранняя преэклампсия, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Поздняя преэклампсия, абс. (%)	5 (11,4 %)	0 (0 %)	0,021	11,0 (0,6-193,1)
Тяжёлая преэклампсия, абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Преждевременные роды (на сроке беременности 22-36,6 недель), абс. (%)	3 (6,8 %)	0 (0 %)	0,078	1,3 (0,9-2,0)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс. (%)	2 (4,5 %)	0 (0 %)	0,153	5,0 (0,3-101,3)

Окончание таблицы 24

Плацентарная недостаточность, абс. (%)	17 (38,6 %)	7 (15,9 %)	0,017	2,4 (1,1-5,3)
Срок родов, недели	39,1 [38,3-40,0]	39,3 [38,5-40,4]	0,054	-
Масса плода, г	3281,8 ± 546,6	3342,8 ± 374,3	0,465	-
Рост плода, см	51,0 [48,0-53,0]	50,0 [48,0-52,0]	0,252	-
Баллы по шкале Апгар на 1 минуте жизни	7,5 [7,0-8,0]	8,0 [7,0-8,0]	0,008	-
Баллы по шкале Апгар на 5 минуте жизни	7,5 [7,0-8,0]	8,0 [7,0-8,0]	0,008	-
Рождение маловесного ребенка (менее 2500 г), абс. (%)	2 (4,5 %)	0 (0 %)	0,153	5,0 (0,3-101,3)
Аntenатальная гибель плода, абс. (%)	1 (2,3 %)	0 (0 %)	0,315	3,0 (0,1-71,7)
Совокупный неблагоприятный исход, абс. (%)	7 (15,9 %)	0 (0 %)	< 0,001	15,0 (0,9-254,9)
Примечание – Данные изложены в тексте в виде абсолютных и относительных значений (%), медианы с интерквартильным размахом (Me; [Q1-Q3]), среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сокращения – ГСД – гестационный сахарный диабет; ГАГ – гестационная артериальная гипертензия; p — уровень достоверности; RR (95 % CI) – относительный риск с 95 % доверительным интервалом.				

У женщин из группы 1 в сравнении с группой 2 во время беременности чаще развивались ГСД, ГАГ, поздняя преэклампсия, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, плацентарная недостаточность. Кроме того, в группе 1 по сравнению с группой 2 чаще рождались дети с малой для гестационного возраста массой тела и сниженным количеством баллов по шкале Апгар, и выявлен один случай антенатальной гибели плода.

### 3.7. Модель прогноза наличия артериальной гипертензии белого халата у беременных

Модель прогноза наличия АГ белого халата разработана с применением метода бинарного логистического регрессионного анализа. В ходе анализа переменных сформирована таблица, содержащая ключевые статистические показатели: коэффициенты регрессии, их стандартные ошибки, статистику Вальда, отношение шансов (ОШ), доверительные интервалы 95 % и р-значения, которые позволяют оценить статистическую значимость. Таблица 25 содержит результаты проведенного анализа.

В рамках проведенного анализа все включённые переменные продемонстрировали статистическую значимость с уровнем  $p < 0,05$ , что отражено в итоговой таблице результатов. Модель продемонстрировала статистическую значимость и правильно предсказала наличие АГ белого халата у 88,6 % участников в группе 1 и ее отсутствие у 88,4 % пациентов в группе 2.

Таблица 25 – Итоговая таблица результатов логистической регрессии

Переменные	В	Ошибка В	Статистика Вальда	ОШ; доверительный интервал 95 %	р
САVI справа	2,09	0,67	9,79	8,2; 2,2-30,4	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,41	0,12	12,36	1,5; 1,2-1,9	< 0,001
Альбумин/креатинин в моче, мг/г	0,03	0,01	10,97	1,02; 1,01-1,04	< 0,001
Среднее САД в дневные часы, мм рт. ст.	0,15	0,06	5,93	1,17; 1,03-1,32	0,015
Среднее ЧСС в дневные часы, уд/мин	0,25	0,12	4,19	1,28; 1,01-1,62	0,041

## Окончание таблицы 25

Константа	-62,47	17,99	12,06		< 0,001
Примечание – В — коэффициент; Ошибка В — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; р — уровень значимости; САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений.					

Полученная модель статистически значима ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 80,93$ ). На её основании создано уравнение логистической регрессии:

$$\text{logit}(p) = -62,47 + 2,09 \times \text{САВИ справа} + 0,41 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 0,03 \times \text{альбумин-креатининовое соотношение в моче (мг/г)} + 0,15 \times \text{среднее САД в дневные часы (мм рт. ст.)} + 0,25 \times \text{среднее ЧСС в дневные часы (уд/мин)}.$$

ROC-анализ проведён для определения диагностической значимости количественных переменных, включённых в модель логистической регрессии. В ходе анализа рассчитаны ключевые показатели: площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность, 95 % доверительные интервалы.

Данные ROC-анализа, оценивающего диагностическую прогностическую значимость количественных переменных, включённых в разработанную модель логической регрессии, представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Анализ диагностической значимости количественных переменных на основании проведённого ROC-анализа

Признак	Cut-off	Sn (%) 95%ДИ	Sp (%) 95%ДИ	+LR	-LR	+PV	-PV	AUC 95%ДИ	p
САВИ справа	> 6,22	50,0 34,6-65,4	93,2 81,3-98,6	7,33	0,54	88,0	65,1	0,63 0,52- 0,73	0,053
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	>25,23	90,1 78,3-97,5	65,9 50,1-79,5	2,67	0,14	72,7	87,9	0,85 0,76- 0,92	< 0,001
Альбумин/ креатинин в моче, мг/г	> 10	81,8 67,3-91,8	72,1 56,3-84,7	2,93	0,25	75,0	79,5	0,84 0,75- 0,91	< 0,001

Окончание таблицы 26

Среднее САД днем, мм рт.ст.	> 112	68,2 52,4-81,4	86,4 72,6-94,8	5,0	0,37	83,3	73,3	0,77 0,67-0,85	< 0,001
Среднее ЧСС днем, уд/мин	> 85	54,6 38,8-69,6	81,8 67,3-91,8	3,0	0,56	75,0	64,3	0,67 0,56-0,77	0,006
Примечание – cut-off — разделительная точка; Sn — чувствительность; Sp — специфичность; + LR — отношение правдоподобия положительного результата; - LR — отношение правдоподобия отрицательного результата; + PV — прогностическая ценность положительного результата; - PV — прогностическая ценность отрицательного результата; AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости; CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений.									

В результате проведённого анализа диагностической значимости количественных показателей, соотношение альбумина к креатинину в утренней моче более 10 мг/г показало наиболее высокую ценность с чувствительностью и специфичностью более 70 %.

На рисунке 8 представлены ROC-кривые прогностической значимости среднего систолического АД, средней частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, соотношения альбумин/креатинин в утренней моче, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса справа относительно вероятности наличия АГ белого халата у женщин в период беременности.

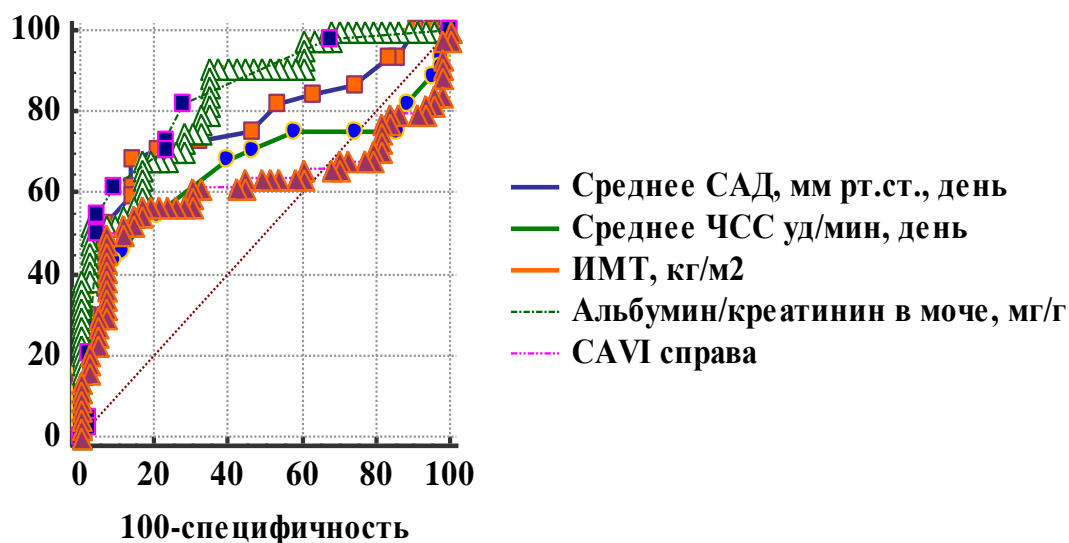


Рисунок 8 – ROC-кривые для оценки прогностической ценности количественных переменных относительно вероятности наличия АГ белого халата у женщин в период беременности

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Программа ЭВМ «Программа для прогнозирования артериальной гипертензии белого халата у беременных» создана на основании данных разработанной модели логистической регрессии. Программа предназначена для прогнозирования артериальной гипертензии белого халата у беременных на основании 5 показателей. Программа может использоваться в медицинских учреждениях врачами-терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, акушерами-гинекологами для оценки вероятности наличия АГ белого халата у женщин во время беременности.

Модель валидирована на независимой выборке из 44 человек с положительным результатом прогноза 88,6 %.

Алгоритм диагностики АГ белого халата, разработанный нами в результате проведенного исследования, представлен на рисунке 9.

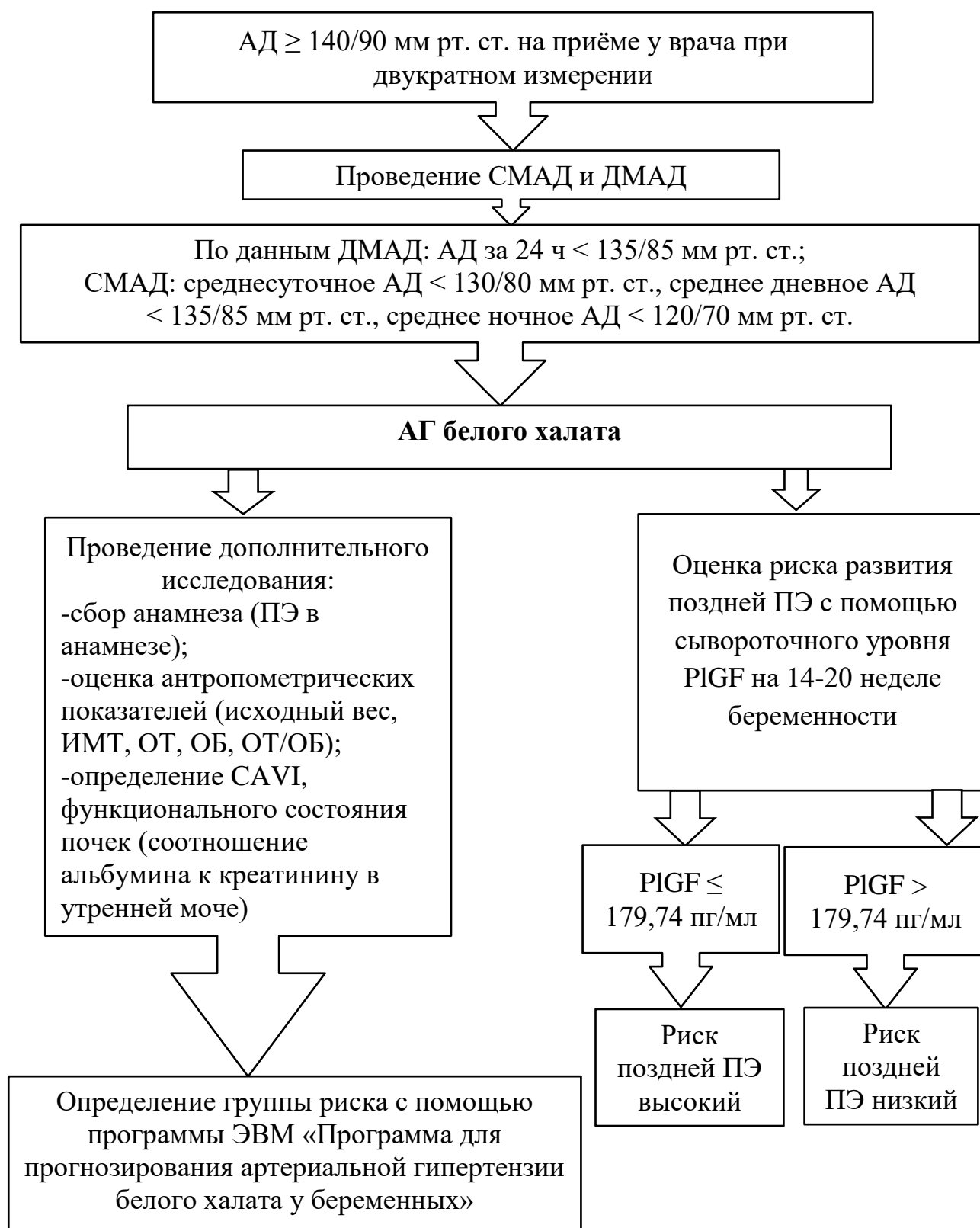


Рисунок 9 – Алгоритм диагностики АГ белого халата у беременных

Примечание – АД – артериальное давление; СМАД – суточный мониторинг артериального давления; ДМАД – домашний мониторинг артериального давления; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия;

ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – обхват бёдер; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к обхвату бёдер; САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ЭВМ – электронно-вычислительная машина; PlGF – плацентарный фактор роста.

Применение программы ЭВМ «Программа для прогнозирования АГ белого халата у беременных» и определение уровня PlGF на сроке 14-20 недель может улучшить тактику ведения и исходы у женщин с АГ белого халата в период гестации.

**В следующих публикациях представлены результаты, рассмотренные в этой главе:**

1. Николенко, Е. С. Кардиометаболический профиль и показатели суточного мониторинга артериального давления у беременных с артериальной гипертензией белого халата / Е. С. Николенко, В. С. Чулков, В. С. Чулков // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2025. – Т. 6, № 1. – С. 51-58.
2. Николенко, Е. С. Прогностическое значение плацентарного фактора роста (PlGF) при артериальной гипертензии белого халата у беременных / Е. С. Николенко, В. С. Чулков, Е. Г. Сюндюкова, В. А. Сумеркина, Л. Р. Пыхова, В. С. Чулков // Терапия. – 2025. – Т. 11, № 5 (87). – С. 57-64.
3. Николенко, Е. С. Артериальная гипертензия «белого халата» у беременных: сравнительная оценка факторов кардиометаболического риска, состояния органов-мишеней и исходов беременности / Е. С. Николенко, В. С. Чулков, Е. Г. Сюндюкова, Вл. С. Чулков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – № 21 (3). – С. 295-300.
4. Николенко, Е. С. Артериальная гипертензия белого халата у беременных: клиническая характеристика, структурно-функциональное состояние сердца, сосудов и почек / Е. С. Николенко, В. С. Чулков, Вл. С. Чулков // Артериальная гипертензия. – 2025. – № 31 (4). – С. 289-300.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранее проведённых исследованиях показано, что у нерожавших женщин вероятность развития АГ белого халата значительно выше, чем у повторнородящих. У женщин с АГ белого халата до беременности отмечался повышенный уровень ИМТ и показателей АД по данным домашнего мониторингирования АД в сравнении с беременными с нормальным АД [33, 213]. К числу факторов риска развития АГ белого халата Mancía G. et al. (2021) также отнесли гестационный сахарный диабет, ожирение, многоплодную беременность, возраст матери менее 20 или более 35 лет, дислипидемию [137]. Mancía G. et al. (2021), Omaña-Guzmán L. et al. (2021) обнаружили, что у пациентов с АГ белого халата со временем развиваются метаболические нарушения и тахикардия.

Таким образом, при АГ белого халата наблюдается гиперлипидемия, нарушения углеводного обмена, склонность к избыточной массе тела и ожирению, что связывает АГ белого халата с метаболическим синдромом [137, 149].

В нашем исследовании чаще встречались первородящие женщины с АГ белого халата. Проведённое исследование показало, что среди беременных женщин с АГ белого халата выявлены следующие особенности: повышенный ИМТ, более высокая частота распространённости абдоминального ожирения, а также увеличенное содержание как общей, так и висцеральной жировой массы. Кроме того, у данной группы беременных наблюдались более высокие концентрации глюкозы, холестерина ЛПНП, мочевой кислоты в сыворотке крови, в отличие от беременных с нормальным АД.

СМАД считается «золотым стандартом» диагностики АГ белого халата, для проведения дифференциального диагноза данного состояния с хронической АГ с целью предотвращения назначения необоснованной антигипертензивной терапии и снижения числа госпитализаций. Данный метод диагностики

предоставляет информацию об уровне АД днём, ночью, за 24 часа, о вариабельности АД и суточном профиле АД [31, 78, 123, 164].

По данным проведённых ранее исследований, АГ белого халата у беременных не является доброкачественным состоянием [123, 172]. Вследствие этого важно определить диагностические критерии СМАД для выявления АГ белого халата и проведения дифференциальной диагностики данного состояния с другими гипертензивными расстройствами. Также следует установить пороговые уровни АД с целью определения возможного риска развития материнских и перинатальных осложнений в период гестации.

В проведённом нами исследовании женщины с АГ белого халата в сравнении с женщинами с нормальным АД в период гестации по данным СМАД продемонстрировали более высокие уровни среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД, дневной вариабельности САД, частоты выявления высокой вариабельности САД и ДАД днём, индекса времени САД в дневные часы, индекса времени ДАД в дневные часы и ночью, среднего ЧСС среднесуточного и в дневные часы. При АГ белого халата отмечалась более высокая скорость утреннего подъёма САД и ДАД.

В выполненном обзоре, включившем 8 исследований с общим количеством участниц исследования около 140000, обнаружено, что высокая вариабельность АД ассоциирована с увеличенным риском развития осложнений в период беременности со стороны матери и плода, включая развитие гестационной АГ, тяжёлой гипертензии, рождение детей с малой для гестационного возраста массой тела и мертворождение. Ранее авторами продемонстрирована связь между более высокой вариабельностью САД и повышенной смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с большим количеством развития сердечно-сосудистых заболеваний впоследствии, включая инсульт [218].

В проведённых исследованиях подтверждена роль нейрогенных механизмов, лежащих в основе изменений АД: повышенный тонус

симпатической нервной системы как реакция на стрессовые факторы приводит к повышению цифр АД [78, 90]. Следовательно, повышенный уровень САД, ДАД, ЧСС, увеличенная скорость утреннего подъёма САД и ДАД у женщин с АГ белого халата в отличие от женщин с нормальным АД в период беременности ассоциированы с более высоким уровнем активности симпатoadреналовой системы.

По данным нашего исследования, у беременных с АГ белого халата в отличие от женщин с нормальным АД по результатам СМАД выше частота выявления суточного профиля АД «нон-диппер» по САД и ДАД, характеризующего недостаточное снижение АД ночью. У беременных с нормальным АД в значительно большем числе случаев диагностировался суточный профиль АД «диппер».

Согласно данным литературных источников, при АГ белого халата суточный профиль АД «нон-диппер» связан с более низкой эластичностью артериальной сосудистой стенки. Такой профиль АД является значимым независимым фактором риска ССЗ и осложнения беременности преэклампсией [123].

Повышенный тонус симпатической нервной системы в сочетании с нарушениями метаболического профиля и повышенными цифрами АД по результатам СМАД при АГ белого халата приводит к поражению органов-мишеней и повышенному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, как во время беременности, так и вне беременности [24, 136].

По данным проведённых ранее исследований, изменения со стороны сердца при АГ белого халата характеризуются повышенным ИММЛЖ и диаметром левого предсердия, а также более низким соотношением раннего и позднего митрального потока, свидетельствующем о снижении растяжимости левого желудочка [110, 137].

В ходе проведённого нами исследования установлено, что беременные женщины с АГ белого халата в отличие от беременных с нормальным АД имели более выраженные структурные изменения сердца: более высокую ТЗСЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, ОТС, ММЛЖ и КДО.

Следует отметить, что поражение органов-мишеней при АГ белого халата в виде ремоделирования сердца, сосудов и почек является потенциально обратимым, следовательно, представляет относительно благоприятный характер [136].

При оценке состояния сосудов нами выявлены более высокие показатели толщины слоев сосудистой стенки (комплекс интима-медиа) как правой, так и левой общей сонной артерии у беременных женщин с АГ белого халата. Кроме того, у них отмечался повышенный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс по сравнению с беременными женщинами с нормальным АД.

В соответствии с данными, полученными в ходе предыдущих исследований, субклиническое поражение сонных артерий при АГ белого халата связано с повышенным тонусом симпатической нервной системы, повышенной сосудистой жёсткостью, возрастом, а также наличием метаболических нарушений [52, 172, 188].

Ранее в исследованиях отмечено развитие субклинического поражения почек при АГ белого халата, которое зачастую проявлялось микроальбуминурией [143, 172].

В нашем исследовании функциональные изменения почек у беременных с АГ белого халата в сравнении с беременными с нормальным АД включали более высокое альбумин-креатининовое соотношение в утренней порции мочи, измеренное до 20 недели гестации. Установлена независимая связь этого параметра с АГ белого халата: превышение альбумин-креатининового соотношения более 10 мг/г свидетельствовало о высокой прогностической значимости данного показателя в отношении наличия АГ белого халата у

женщин в период гестации (чувствительность 81,8 %, специфичность 72,1 %,  $p < 0,001$ ).

Нами установлены факторы, которые независимо связаны с повышенным риском наличия АГ белого халата. К ним относятся: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, измеренный до 20-й недели гестации (обнаружено, что увеличение этого индекса на одну единицу увеличивает вероятность наличия АГ белого халата в 8 раз); индекс массы тела, рассчитанный в первом триместре беременности (повышение индекса массы тела на одну единицу увеличивает вероятность наличия АГ белого халата в 1,5 раза); соотношение альбумина к креатинину в моче до 20-й недели гестации (повышение соотношения на одну единицу приводит к 2%-ному росту вероятности АГ белого халата); среднее дневное систолическое АД, зафиксированное по данным СМАД до 20-й недели гестации (каждое увеличение этого показателя на одну единицу увеличивает риск наличия АГ белого халата на 17 %); среднее дневное ЧСС, также полученное по результатам СМАД до 20-й недели гестации (повышение этого параметра на одну единицу приводит к 28%-ному росту вероятности АГ белого халата).

Ангиогенные факторы тесно связаны с патофизиологией развития преэклампсии. В проведённом ранее исследовании низкие концентрации циркулирующего материнского PlGF имели высокую чувствительность (96 %; 95 % ДИ 89–99) и отрицательную прогностическую ценность (98 %; 93–99,5) в выявлении преэклампсии, требующей проведения родоразрешения в течение 14 дней. Оценка уровня PlGF у женщин в период гестации позволяет повысить эффективность диагностики преэклампсии, улучшить тактику ведения и исходы беременностей. Согласно результатам, полученным в ходе рандомизированного контролируемого исследования, при подозрении на преэклампсию у беременных женщин, измерение PlGF значительно сокращает время, необходимое лечащим врачам для диагностики данного осложнения [70]. PlGF является динамическим биомаркером во время предполагаемого

клинического заболевания, следовательно, может быть полезным повторное определение его концентрации у беременных до 37 недели гестации при вероятном развитии преэклампсии. Результаты повторного определения концентрации PlGF в сыворотке крови обнаруживают значительную отрицательную прогностическую ценность относительно выявления преэклампсии, требующей родоразрешения в течение ближайших двух недель. В проведённом исследовании почти у трети женщин с первоначально «нормальным» уровнем PlGF при повторном его измерении наблюдался «низкий» или «очень низкий» уровень, что подтверждает необходимость оценки клинической пользы повторного взятия образца крови для оценки концентрации PlGF с целью дальнейшей стратификации женщин, которые останутся в группе риска [69]. Однако идеальные временные рамки для повторного определения PlGF у беременных до сих пор не установлены.

В проведенном нами исследовании у беременных с АГ белого халата отмечался более низкий уровень PlGF, измеренный на сроках 14-20 недель гестации. Определён пороговый уровень  $\text{PlGF} \leq 179,74$  пг/мл для срока беременности 14-20 недель, демонстрирующий наибольшую диагностическую ценность в плане прогноза развития преэклампсии (чувствительность 80,0 % (95 % ДИ = 28,4–99,5), специфичность 77,78 % (95 % ДИ = 67,2–86,3); +LR = 3,60; -LR = 0,26; +PV = 18,2; -PV = 98,4). Среди беременных женщин с АГ белого халата наблюдалось в 3 раза более частое выявление сниженного уровня PlGF относительно определённого порогового уровня по сравнению с беременными с нормальным АД (27,3 % против 9,1 %;  $p = 0,03$ ; RR 3,0; 95 % CI 1,05–8,59).

В то время как большая часть прогностических моделей проводит определение PlGF с целью прогнозирования развития ранней преэклампсии и задержки роста плода, в нашем исследовании у беременных с АГ белого халата мы наблюдали развитие поздней преэклампсии.

АГ белого халата ассоциирована с повышенной частотой развития гипертензивных расстройств во время беременности, с повышенным риском развития преэклампсии, гестационной АГ, преждевременных родов и рождения детей с малой для гестационного возраста массой тела в сравнении с женщинами с нормальным АД [110, 123, 143, 164, 172, 213].

Наше исследование выявило, что у женщин с АГ белого халата во время предыдущей беременности анамнез чаще отягощён развитием преэклампсии в прошлом в отличие от женщин с нормальным уровнем АД в предыдущие беременности. Наблюдение за текущей беременностью у женщин с АГ белого халата сопряжено с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета, гестационной АГ, поздней преэклампсии, преждевременных родов, преждевременной отслойки плаценты, плацентарной недостаточности. Также при АГ белого халата отмечалось более частое рождение детей со сниженной массой тела и более низкими баллами по шкале Апгар, а также встречался случай антенатальной гибели плода, в отличие от беременных с нормальным АД.

Разработанный нами с помощью метода бинарного логистического регрессионного анализа неинвазивный инструмент для прогнозирования наличия АГ белого халата основан на определении клинических, лабораторных и инструментальных показателей, которые общедоступны в медицинских учреждениях. К данным показателям отнесены сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, ИМТ, альбумин/креатининовое соотношение в утренней порции мочи, среднее САД днём и среднее ЧСС днём. Разработанная модель является уникальной, она впервые создана для беременных с АГ белого халата и позволяет проводить более эффективную диагностику данного состояния во время беременности с целью определения наиболее подходящей тактики ведения таких пациентов. Данная модель способна повысить качество ведения беременностей у данной категории пациентов, а также улучшить исходы беременностей, снизить частоту развития перинатальных и

материнских осложнений. Созданный на основе данной модели калькулятор, доступный к применению на любом компьютере, значительно упрощает расчёт риска наличия АГ белого халата у беременных и делает это возможным во время амбулаторного приёма.

Учитывая важность своевременной диагностики АГ белого халата, следует обращать внимание на кардиометаболические факторы риска развития данного состояния, проводить комплексное обследование женщин с оценкой структурно-функционального состояния органов-мишеней, осуществлять адекватное ведение беременности с контролем показателей здоровья матери и плода.

Выполнение суточного мониторинга АД до достижения 20-й недели гестации дает возможность установить наличие АГ белого халата, а также провести разграничение между данным состоянием и хронической АГ. Кроме того, на основании полученных данных СМАД позволяет выделить группу риска для более внимательного наблюдения во время беременности. Проведение СМАД после 20 недели беременности позволит проводить более тщательное наблюдение за беременными с АГ белого халата, чтобы вовремя выявить возможную трансформацию данного состояния в гестационную АГ или преэклампсию.

Определение PlGF у беременных с АГ белого халата на сроке 14-20 недель гестации может применяться с целью прогноза развития преэклампсии у данной категории женщин. Кроме того, необходимой является разработка мер профилактики развития АГ белого халата, а также превентивных мер для женщин с АГ белого халата, направленных на уменьшение частоты развития осложнений со стороны матери и плода в период гестации.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости артериальной гипертензии белого халата у беременных женщин в исследуемой когорте составляет 9,5 %. У беременных с артериальной гипертензией белого халата по сравнению с нормотензивными беременными чаще встречаются абдоминальное ожирение, преэклампсия в анамнезе и более высокие уровни глюкозы, ХС ЛПНП и мочевой кислоты в крови. По данным СМАД определены статистически значимые различия среднесуточного САД и ДАД, увеличение вариабельности САД днем, рост индекса времени гипертензии днем, увеличение утреннего подъема САД и ДАД, а также преобладание патологического профиля "нон-дипперы".

2. У беременных с артериальной гипертензией белого халата выявлены признаки ремоделирования левого желудочка (увеличение ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТС ЛЖ и ММЛЖ), утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий и повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI). В исследуемой когорте женщин с артериальной гипертензией белого халата в 70,5 % случаев обнаружено повышение альбумин-креатининового соотношения от 30 мг/г и выше, а также изменения композиционного состава тела с увеличением общей и висцеральной жировой массы, мышечного компонента и уровня базального метаболизма.

3. Диагностической ценностью в отношении прогнозирования развития поздней преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией белого халата обладает сывороточный уровень плацентарного фактора роста  $\leq 179,74$  пг/мл, измеренный на сроках 14-20 недель гестации (чувствительность – 80,0 %, специфичность – 77,78 %).

4. Комплексная оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, индекса массы тела, альбумин/креатининового соотношения в утренней порции мочи, среднего систолического артериального давления в дневное время и средней частоты сердечных сокращений в дневное время у женщин на сроке

14-20 недель гестации позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие и течение артериальной гипертензии белого халата во время беременности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления беременных группы риска по наличию артериальной гипертензии белого халата рекомендуется применять зарегистрированную компьютерную программу (№ RU 2025681546 от 15.08.2025), анализирующую пять ключевых показателей: среднесуточное САД и ЧСС, ИМТ, альбумин-креатининовое соотношение и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.
2. Для своевременного прогнозирования поздней преэклампсии у пациенток с артериальной гипертензией белого халата рекомендуется включить в алгоритм обследования определение сывороточного уровня PlGF на сроке 14-20 недель беременности.
3. Рекомендуется более тщательный мониторинг артериального давления и клинического состояния беременных с артериальной гипертензией белого халата после 20 недель ввиду повышенного риска развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Представляет дальнейший интерес определение пороговых значений для суточного мониторирования артериального давления у женщин с артериальной гипертензией белого халата в период гестации, ассоциированных с развитием осложнений во время беременности.

Перспективной является разработка комплексного скрининга для беременных с целью определения прогноза развития ранней и поздней преэклампсии, и других неблагоприятных исходов во время гестации. Планируется учёт материнских факторов, данных суточного мониторирования артериального давления, результатов оценки органов-мишеней и концентрации биомаркеров, включая ангиогенные факторы.

Важным считается дальнейшее исследование роли ацетилсалициловой кислоты и препаратов кальция во время беременности при артериальной гипертензии белого халата с целью профилактики развития преэклампсии и задержки роста плода.

К предмету дальнейших исследований относится послеродовое наблюдение за женщинами с артериальной гипертензией белого халата во время беременности, определение структурно-функционального состояния органов-мишеней и создание мер, способных препятствовать последующей прогрессии состояния в хронические гипертензивные расстройства, оценка эффективности разработанных превентивных мероприятий в отношении обратного развития поражения органов-мишеней.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БА	– бронхиальная астма
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ГАГ	– гестационная артериальная гипертензия
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДМАД	– домашний мониторинг артериального давления
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА (ELISA)	– иммуноферментный анализ
КДО	– конечно-диастолический объём
КДР	– конечно-диастолический размер
КСО	– конечно-систолический объём
КСР	– конечно-систолический размер
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛЖ	– левый желудочек
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МНО	– международное нормализованное отношение
ОБ	– обхват бёдер
ОСА	– общая сонная артерия
ОТ	– окружность талии
ОТС	– относительная толщина стенки

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТВ – тромбиновое время

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХС-ЛВП (Хс-ЛПВП) – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛНП (Хс-ЛПНП) – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

А – фаза предсердного наполнения желудочка

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

СКД–ЕРІ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Cut-off – разделительная точка

Е – фаза раннего наполнения желудочка

NO – оксид азота

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа

PlGF – плацентарный фактор роста

PLT – тромбоциты

sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

Sn – чувствительность (Sensitivity)

Sp – специфичность (Specificity)

sVCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии

TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

VEGFR-1, VEGFR-2 – сосудистый эндотелиальный рецептор-1,  
сосудистый эндотелиальный рецептор-2

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурко, Н. В. Концепция раннего сосудистого старения / Н. В. Бурко, И. В. Авдеева, В. Э. Олейников [и др.] // РФК. – 2019. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsepsiya-rannego-sosudistogo-stareniya> (дата обращения: 28.01.2025).
2. Драпкина, О. М. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? / О. М. Драпкина, О. А. Максимова, А. Ф. Шептулина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 10. – С. 91–96.
3. Ежов, М. В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250-297.
4. Исенова, С. Ш. Предикторы преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / С. Ш. Исенова, Г. Ж. Бодыков, Н. В. Ким [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2021. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-preeklampsii-u-beremennyh-s-saharnym-diabetom> (дата обращения: 26.01.2025).
5. Ишевская, О. П. Биомаркеры сердечной недостаточности: современное состояние вопроса / О. П. Ишевская, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 4. – С. 67–72.
6. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
7. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций / В. С. Чулков, А. И. Мартынов, В. А. Кокорин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S4. – С. 46–54. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.

8. Aggarwal, R. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia / R. Aggarwal, A. K. Jain, P. Mittal [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. e22834. doi: 10.1002/jcla.22834.
9. Agrawal, S. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction / S. Agrawal, W. T. Parks, H. D. Zeng [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 4. – P. 618.e1–618.e16.
10. Agrawal, S. Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in Asymptomatic women: a systematic review and meta-analysis / S. Agrawal, S. Shinar, A. S. Cerdeira [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 1124–1135.
11. Ahmed, A. R. Reference Interval of Soluble FMS like Tyrosine Kinase 1 in Non-Pregnant and Pregnant Females: A Novel Biomarker for Pre-eclampsia / A. R. Ahmed, M. D. Khan, H. Batool [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2023. – Vol. 33, № 12. – P. 1395-1399. doi: 10.29271/jcpsp.2023.12.1395. PMID: 38062595.
12. Almekhaini, L. A. Effects of pre-pregnancy body mass index on cardiometabolic biomarkers in pregnant emirati women / L. A. Almekhaini, S. A. Awar, T. Zoubeidi [et al.] // *Reprod Health.* – 2024. – Vol. 21, № 1. – P. 185. doi: 10.1186/s12978-024-01940-9. PMID: 39696318; PMCID: PMC11657994.
13. Amaral, L. M. 17-Hydroxyprogesterone caproate improves hypertension and renal endothelin-1 in response to sFlt-1 induced hypertension in pregnant rats / L. M. Amaral, J. N. Cottrell, K. M. Comley [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 22. – P. 151–155.
14. Amaral, L. M. Circulating total cell free DNA levels are increased in hypertensive disorders of pregnancy and associated with prohypertensive factors and adverse clinical outcomes / L. M. Amaral, V. C. Sandrim, M. E. Kutcher [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 564.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 6. – P. e237–260.
16. Andersen, L. L. T. Decision threshold for Kryptor sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: retrospective study in a routine clinical setting / L. L. T. Andersen, A. Helt, L. Sperling [et al.] // *J AmHeart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. e021376.
17. Aneman, I. Mechanisms of key innate immune cells in early-and late-onset preeclampsia / I. Aneman, D. Pienaar, S. Suvakov [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1864.
18. Antza, C. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: a systematic review and meta-analysis / C. Antza, P. Vazakidis, I. Doundoulakis [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 802–811.
19. Asayama, K. In-office and out-of-office blood pressure measurement / K. Asayama, T. Ohkubo, Y. Imai // *J Hum Hypertens.* – 2024. – Vol. 38, № 6. – P. 477–485. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00486-8>.
20. Barton, J. R. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study / J. R. Barton, D. A. Woelkers, R. B. Newman [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 3. – P. 259e1-259e11.
21. Battarbee, A. N. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term maternal cardiovascular and metabolic biomarkers / A. N. Battarbee, L. Mele, M. B. Landon [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2024. – Vol. 41, № S01. – P. e1976–e1981. <https://doi.org/10.1055/a-2096-0443>.
22. Beardmore-Gray, A. Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-analysis / A. Beardmore-Gray, P.

T. Seed, J. Fleminger [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 2. – P. 218–230.e8.

23. Benickova, M. Effect of circadian rhythm and menstrual cycle on physical performance in women: a systematic review / M. Benickova, M. Gimunova, A. C. Paludo // *Front Physiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1347036.

24. Benschop, L. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy / L. Benschop, J. J. Duvekot, J. E. Roeters van Lennep // *Heart.* – 2019. – Vol. 105, № 16. – P. 1273–1278. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313453>.

25. Bergman, L. Evidence of neuroinflammation and blood brain barrier disruption in women with preeclampsia and eclampsia / L. Bergman, R. Hastie, H. Zetterberg [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3045.

26. Binder, J. Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension / J. Binder, E. Kalafat, P. Palmrich [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 3. – P. 305.e1-305.e14.

27. Biomarker Prediction of Preeclampsia With Severe Features. ACOG Clinical Practice Update. Obstetrics and gynecology. – 2024. – Vol. 143, № 6. – P. e153-e154. doi:10.1097/AOG.0000000000005576.

28. Björklund, K. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men / K. Björklund, L. Lind, B. Vessby [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 63–68. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000019737.87850.5a>.

29. Borrelli, S. Dipping status, ambulatory blood pressure control, cardiovascular disease, and kidney disease progression: a multicenter cohort study of CKD / S. Borrelli, C. Garofalo, F. B. Gabbai [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2023. – Vol. 81, № 1. – P. 15–24.e1.

30. Boutin, A. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes

cohort study / A. Boutin, P. Guerby, C. Gasse [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 204.e1–204.e7.

31. Braunthal, S. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment / S. Braunthal, A. Brateanu // *SAGE Open Med.* – 2019. – Vol. 7. – P. 2050312119843700. <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>.

32. Brosens, I. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries / I. Brosens, J. J. Brosens, J. Muter [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221, № 3. – P. 219–226.

33. Brown, M. A. The natural history of white coat hypertension during pregnancy / M. A. Brown, G. Mangos, G. Davis [et al.] // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112, № 5. – P. 601–606.

34. Burns, L. P. Real-world evidence for the utility of serum soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor test for routine clinical evaluation of hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy / L. P. Burns, S. Potchileev, A. Mueller [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2025. – Vol. 232, № 4. – P. 385.e1–385.e21. doi: 10.1016/j.ajog.2024.07.015.

35. Burton, G. J. Pre-eclampsia: Pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton, C. W. Redman, J. M. Roberts [et al.] // *BMJ.* – 2019. – Vol. 366. – P. 12381.

36. Burwick, R. M. Angiogenic Biomarkers in Preeclampsia / R. M. Burwick, M. H. Rodriguez // *Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 143, № 4. – P. 515–523. doi:10.1097/AOG.0000000000005532.

37. Burwick, R. M. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome / R. M. Burwick, B. B. Feinberg // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1059–S1070.

38. Callbo, P. N. Novel associations between mid-pregnancy cardiovascular biomarkers and preeclampsia: an explorative nested case-control study / P. N. Callbo,

K. Junus, K. Gabrysch [et al.] // *Reprod Sci.* – 2024. – Vol. 31. – P. 1391–1400.  
<https://doi.org/10.1007/s43032-023-01445-z>.

39. Cameron, N. A. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019 / N. A. Cameron, I. Everitt, L. E. Seegmiller [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. e023791.

40. Cerdeira, A. S. One step closer to a cure for preeclampsia?: boosting the natural affinity of VEGF (vascular endothelial growth factor) to sFlt (soluble fms-like tyrosine kinase)-1 / A. S. Cerdeira, M. Vatish, E. Lecarpentier // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 1081–1083.

41. Cerdeira, A. S. Performance of soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio of 85 for ruling in preeclampsia within 4 weeks / A. S. Cerdeira, J. O'Sullivan, E. O. Ohuma [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 3. – P. 322–323.

42. Cerdeira, A. S. Ruling out preeclampsia in the next 4 weeks using a soluble fms-like tyrosine kinase1/placental growth factor ratio  $\leq 38$ : secondary analysis of the Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/eclampsia in Women with Suspected Preeclampsia / A. S. Cerdeira, J. O'Sullivan, E. O. Ohuma [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 3. – P. 443–445.

43. Chaemsathong, P. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis / P. Chaemsathong, M. M. Gil, N. Chaiyasit [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 229, № 3. – P. 222–247. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.032.

44. Chaemsathong, P. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? / P. Chaemsathong, D. Cuenca-Gomez, M. N. Plana [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 5. – P. 437–450.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.047>.

45. Chaemsaithong, P. First trimester preeclampsia screening and prediction / P. Chaemsaithong, D. S. Sahota, L. C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1071–S1097.e2.
46. Chaemsaithong, P. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population / P. Chaemsaithong, R. K. Pooh, M. Zheng [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221, № 6. – P. 650.e1–650.e16.
47. Chaiworapongsa, T. One-third of patients with eclampsia at term do not have an abnormal angiogenic profile / T. Chaiworapongsa, R. Romero, F. Gotsch [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2022. – Vol. 51, № 5. – P. 652–663. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0474>.
48. Chaiworapongsa, T. Preeclampsia at term can be classified into two clusters with different clinical characteristics and outcomes based on angiogenic biomarkers in maternal blood / T. Chaiworapongsa, R. Romero, F. Gotsch [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 5. – P. 569.e1–569.e24. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.001.
49. Chappell, L. C. Effect of self-monitoring of blood pressure on blood pressure control in pregnant individuals with chronic or gestational hypertension: the BUMP 2 randomized clinical trial / L. C. Chappell, K. L. Tucker, U. Galal [et al.] // *JAMA.* – 2022. – Vol. 327, № 17. – P. 1666–1678.
50. Chappell, L. C. Pre-eclampsia / L. C. Chappell, C. A. Cluver, J. Kingdom [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10297. – P. 341–354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
51. Charakida, M. Prediction of Future Chronic Hypertension from Maternal Characteristics in Early Pregnancy / M. Charakida, A. Wright, L. Magee [et al.] // *Preprints with The Lancet.* – 2023. – 19 p. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4415707>.
52. Cohen, J. B. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension / J. B. Cohen, M. J. Lotito, U. K. Trivedi [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2019. – Vol. 170, № 12. – P. 853–862.

53. Costantine, M. M. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia / M. M. Costantine, H. West, K. L. Wisner [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 6. – P. 666.e1–666.e15.
54. Cunningham, M. W. Jr. Renal natural killer cell activation and mitochondrial oxidative stress; new mechanisms in AT1-AA mediated hypertensive pregnancy / M. W. Jr. Cunningham, V. R. Vaka, K. McMaster [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 15. – P. 72–77.
55. Cunningham, M. W. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) blockade improves natural killer cell (NK) activation, hypertension, and mitochondrial oxidative stress in a preclinical rat model of preeclampsia / M. W. Cunningham, A. Jayaram, E. Deer [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 399–404.
56. Cuspidi, C. Blood pressure non-dipping and obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis / C. Cuspidi, M. Tadic, C. Sala [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 1367. <https://doi.org/10.3390/jcm8091367>.
57. Dall'Asta, A. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis / A. Dall'Asta, F. D'Antonio, G. Saccone [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 57, № 5. – P. 698–709.
58. Darmochwal-Kolarz, D. The Association of IL-17 and PlGF/sENG Ratio in Pre-Eclampsia and Adverse Pregnancy Outcomes / D. Darmochwal-Kolarz, A. Chara // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 768. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010768>.
59. Dathan-Stumpf, A. Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction / A. Dathan-Stumpf, V. Czarnowsky, V. Hein [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1037-S1047.e2. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.028.

60. Deer, E. CD4+ T cells cause renal and placental mitochondrial oxidative stress as mechanisms of hypertension in response to placental ischemia / E. Deer, K. E. Reeve, L. Amaral [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2021. – Vol. 320, № 1. – P. F47–F54.
61. Deer, E. The role of immune cells and mediators in preeclampsia / E. Deer, O. Herrock, N. Campbell [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2023. – Vol. 19, № 4. – P. 257–270. doi: 10.1038/s41581-022-00670-0.
62. Deer, E. Vascular endothelial mitochondrial oxidative stress in response to preeclampsia: a role for angiotensin II type 1 autoantibodies / E. Deer, V. R. Vaka, K. M. McMaster [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 100275.
63. Deperrois, R. Impulsivity, emotional disorders and cognitive distortions in the general population: highlighting general interaction profiles / R. Deperrois, N. Ouhmad, N. Combalbert // *Cogn Process.* – 2024. – Vol. 25, № 3. – P. 467–475. <https://doi.org/10.1007/s10339-024-01194-0>.
64. Döbert, M. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia / M. Döbert, A. N. Varouxaki, A. C. Mu [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144, № 9. – P. 670–679.
65. Dougall, G. Blood pressure monitoring in high-risk pregnancy to improve the detection and monitoring of hypertension (the BUMP 1 and 2 trials): protocol for two linked randomised controlled trials / G. Dougall, M. Franssen, K. L. Tucker [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. e034593. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034593.
66. Droge, L. A. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study / L. A. Droge, F. H. Perschel, N. Stutz [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77, № 2. – P. 461–471. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.

67. Duffy, J. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study / J. Duffy, A. E. Cairns, D. Richards-Doran [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127, № 12. – P. 1516–1526. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16319>.
68. Duffy, J. M. N. Standardising definitions for the preeclampsia core outcome set: A consensus development study / J. M. N. Duffy, A. E. Cairns, L. A. Magee [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2020. – Vol. 21. – P. 208–217. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.06.005>.
69. Duhig, K. E. Diagnostic accuracy of repeat placental growth factor measurements in women with suspected preeclampsia: a case series study / K. E. Duhig, L. M. Webster, A. Sharp [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99. – P. 994–1002.
70. Duhig, K. E. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped wedge cluster-randomised controlled trial / K. E. Duhig, J. Myers, P. T. Seed [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10183. – P. 1807–1818. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4.
71. Duley L. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, S. Meher, K. E. Hunter [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 10, № CD004659. – 287 p. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
72. Duncan, J. W. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody blockade improves cerebral blood flow autoregulation and hypertension in a preclinical model of preeclampsia / J. W. Duncan, D. Azubuike, G. W. Booz [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 451–460.
73. Erez, O. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome / O. Erez, R. Romero, E. Jung [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S786–S803.
74. Espeche, W. G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Diagnosis and Management of Hypertension in Pregnant Women / W. G. Espeche, M. R.

Salazar // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1457. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081457>.

75. Fagard, R. H. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators / R. H. Fagard, J. A. Staessen, L. Thijs [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 10. – P. 1139–1144.

76. Fan, H. 24-h ambulatory blood pressure versus clinic blood pressure as predictors of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / H. Fan, I. Onakpoya, C. Heneghan // *J Hypertens*. – 2020. – Vol. 38, № 11. – P. 2084–2094.

77. Fantone, S. AT-rich interactive domain 1A protein expression in normal and pathological pregnancies complicated by preeclampsia / S. Fantone, R. Mazzucchelli, S. R. Giannubilo [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* – 2020. – Vol. 154, № 3. – P. 339–346.

78. Filippone, E. J. Controversies in Hypertension I: The Optimal Assessment of Blood Pressure Load and Implications for Treatment / E. J. Filippone, A. J. Foy, G. V. Naccarelli // *Am J Med*. – 2022. – Vol. 135, № 9. – P. 1043–1050. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.05.007.

79. Filippone, E. J. Controversies in Hypertension II: The Optimal Target Blood Pressure / E. J. Filippone, A. J. Foy, G. V. Naccarelli // *Am J Med*. – 2022. – Vol. 135, № 10. – P. 1168–1177.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.05.009.

80. Filippone, E. J. Controversies in Hypertension III: Dipping, Nocturnal Hypertension, and the Morning Surge / E. J. Filippone, A. J. Foy, G. V. Naccarelli // *Am J Med*. – 2023. – Vol. 136, № 7. – P. 629–637. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.02.018.

81. Fillion, A. Placental growth factor and soluble, FMS-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia: A case-cohort (pearl) study / A. Fillion, P. Guerby, C. Lachance [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2020. – Vol. 42, № 10. – P. 1235–1242. doi: 10.1016/j.jogc.2020.03.024.

82. Fishel Bartal, M. Eclampsia in the 21st century / M. Fishel Bartal, B. M. Sibai // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1237–S1253.
83. Forshaw, P. E. Sleep characteristics associated with nocturnal blood pressure nondipping in healthy individuals: A systematic review / P. E. Forshaw, A. T. L. Correia, L. C. Roden [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2022. – Vol. 27, № 6. – P. 357–370.
84. Foster, A. B. Do first-trimester screening algorithms for preeclampsia aligned to use of preventative therapies reduce the prevalence of pre-term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / A. B. Foster, F. Park, J. Hyett // *Prenat Diagn.* – 2023. – Vol. 43, № 7. – P. 950–958. doi: 10.1002/pd.6394.
85. Garovic, V. D. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association / V. D. Garovic, R. Dechend, T. Easterling [et al.] // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. e21–e41. doi: 10.1161/HYP.0000000000000208.
86. Garovic, V. D. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy / V. D. Garovic, W. M. White, L. Vaughan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2323–2334.
87. Garrido-Giménez, C. Predictive Model for Preeclampsia Combining sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, and Uric Acid as Biomarkers / C. Garrido-Giménez, M. Cruz-Lemini, F. V. Álvarez [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 431. <https://doi.org/10.3390/jcm12020431>.
88. Gencheva, D. G. High-sensitivity CRP levels in women with gestational hypertension, preeclampsia and in normotensive pregnant women and its correlations / D. G. Gencheva, F. P. Nikolov, E. H. Uchikova [et al.] // *Folia Med (Plovdiv).* – 2021. – Vol. 63, № 4. – P. 511–518.
89. Geneen, L. J. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy / L. J. Geneen, K. E. Webster, T. Reeves [et al.] // *Pregnancy Hypertension.* – 2021. – Vol. 25. – P. 196–203.

90. Grassi, G. Sympathetic neural mechanisms underlying attended and unattended blood pressure measurement / G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Seravalle [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 1126–1133.
91. Grover, S. Chronic hypertension, perinatal mortality and the impact of preterm delivery: a population-based study / S. Grover, J. S. Brandt, U. M. Reddy [et al.] // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129, № 4. – P. 572–579. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16932>.
92. Hackelöer, M. New advances in prediction and surveillance of preeclampsia: role of machine learning approaches and remote monitoring / M. Hackelöer, L. Schmidt, S. Verlohren // *Arch Gynecol Obstet*. – 2023. – Vol. 308, № 6. – P. 1663–1677. doi: 10.1007/s00404-022-06864-y.
93. Hadizadeh, S. Development of preeclampsia in pregnant women with white-coat hypertension: a systematic review and meta-analysis / S. Hadizadeh, E. Shahmohamadi, N. Khezerlouy-Aghdam [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2024. – Vol. 309, № 3. – P. 929–937. doi: 10.1007/s00404-023-07247-7.
94. Hagans, M. J. Delivery outcomes after induction of labor among women with hypertensive disorders of pregnancy / M. J. Hagans, K. K. Stanhope, S. L. Boulet [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 9215–9221.
95. Harris, L. K. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed / L. K. Harris, M. Benagiano, M. M. D’Elios [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 221, № 5. – P. 457–469.
96. Hayes-Ryan, D. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial (PARROT Ireland) / D. Hayes-Ryan, A. S. Khashan, K. Hemming [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 374. – P. n1857.
97. Heimberger, S. Angiogenic factor abnormalities and risk of peripartum complications and prematurity among urban predominantly obese parturients with

chronic hypertension / S. Heimberger, A. Mueller, R. Ratnaparkhi [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 20. – P. 124–130.

98. Higgins, V. Analytical performance and quality indicators of fully automated immunoassays for sFlt-1 and PlGF / V. Higgins, L. Ma, B. L. Ragnosig [et al.] // *J Appl Lab Med.* – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 555–567. doi: 10.1093/jalm/jfab135.

99. Hinderliter, A. L. Hypertension-mediated organ damage in masked hypertension / A. L. Hinderliter, F. C. Lin, L. A. Viera [et al.] // *J Hypertens.* – 2022. – Vol. 40, № 4. – P. 811–818.

100. Hoffman, M. K. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. K. Hoffman, S. S. Goudar, B. S. Kodkany [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10220. – P. 285–293.

101. Hoshide, S. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives / S. Hoshide, K. Kario, Y. Hoshide [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2003. – Vol. 16, № 6. – P. 434–438.

102. Hoshide, S. Nighttime home blood pressure as a mediator of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events / S. Hoshide, H. Kanegae, K. Kario // *Hypertens. Res.* – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 1138–1146.

103. Hoshide, S. Nocturnal hypertension – solving the puzzle of preeclampsia risk / S. Hoshide // *Hypertens. Res.* – 2021. – Vol. 44, № 12. – P. 1681–1682.

104. Huart, J. Pathophysiology of the nondipping blood pressure pattern / J. Huart, A. Persu, J. Lengele [et al.] // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80, № 4. – P. 719–729. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19996.

105. Hughes, R. C. E. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in suspected preeclampsia in a New Zealand population: A prospective cohort study / R. C. E. Hughes, I. Phillips, C. M. Florkowski [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2023. – Vol. 63, № 1. – P. 34–41. doi: 10.1111/ajo.13549.

106. Jakubowski, B. E. Cross-sectional diagnostic accuracy study of self-testing for proteinuria during hypertensive pregnancies: The UDIP study / B. E. Jakubowski, R. Stevens, H. Wilson [et al.] // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129, № 13. – P. 2142–2148. doi: 10.1111/1471-0528.17180.
107. Jena, M. K. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta / M. K. Jena, N. R. Sharma, M. Petitt [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 953.
108. Jha, N. Two physiological phenotypes in preeclampsia: do they really exist? / N. Jha, A. K. Jha // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 159–160.
109. Johnson, S. Diagnosis and Monitoring of White Coat Hypertension in Pregnancy: an ISSHP Consensus Delphi Procedure / S. Johnson, S. Gordijn, S. Damhuis [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 993–1005. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18356.
110. Johnson, S. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Johnson, B. Liu, E. Kalafat [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 157–166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14627>.
111. Jones, C. The diagnostic Accuracy of Visual versus automated dipstick proteinuria testing in Pregnancy: A systematic review and Meta-Analysis / C. Jones, B. E. Jakubowski, R. Stevens [et al.] // *Pregnancy Hypertens*. – 2024. – Vol. 35. – P. 73–81. doi: 10.1016/j.preghy.2024.01.133.
112. Jørgensen, N. The tolerogenic function of regulatory T cells in pregnancy and cancer / N. Jørgensen, G. Persson, T. V. F. Hviid // *Front. Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 911.
113. Jung, E. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S844–S866.
114. Jusic, A. Noncoding RNAs in hypertension / A. Jusic, Y. Devaux // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74, №3. – P. 477–492.

115. Kalafat, E. Home blood pressure monitoring in the antenatal and postpartum period: a systematic review meta-analysis / E. Kalafat, C. Benlioglu, B. Thilaganathan [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 19. – P. 44–51.
116. Karumanchi, S. A. Discovery of antiangiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia / S. A. Karumanchi, T. Libermann // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1035–S1036.e5.
117. Katsipi I. The use of pulse wave velocity in predicting pre-eclampsia in high-risk women / I. Katsipi, K. Stylianou, I. Petrakis [et al.] // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37, № 8. – P. 733–740.
118. Khosla, K. Long-term cardiovascular disease risk in women after hypertensive disorders of pregnancy: recent advances in hypertension / K. Khosla, S. Heimberger, K. M. Nieman [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 927–935.
119. Lai, J. Using ultrasound and angiogenic markers from a 19- to 23-week assessment to inform the subsequent diagnosis of preeclampsia / J. Lai, A. Syngelaki, K. H. Nicolaides [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 2. – P. 294.e1–294.e11.
120. Leite, A. R. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction / A. R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso [et al.] // *Angiology.* – 2020. – Vol. 71, № 5. – P. 397–410.
121. Lian, I. A. Stability of serum placental growth factor (PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) / I. A. Lian, T. Dypdalsbakk, A. Åsberg // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* – 2024. – Vol. 84, № 3. – P. 160–167. <https://doi.org/10.1080/00365513.2024.2340037>.
122. Lim, S. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis/ S. Lim, W. Li, J. Kemper [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137, №1. – P. 72–81.
123. Lima, J. M. O. What happened after birth to pregnant women undergoing ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for the diagnosis of hypertension? / J.

M. O. Lima, R. U. Lobo, D. H. D. S. Rodrigues [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2020. – Vol. 34, № 12. – P. 814–817. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00418-y>.

124. Litwinska, M. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks' gestation / M. Litwinska, E. Litwinska, A. Astudillo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 360–368.

125. Liu, Y. H. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials / Y. H. Liu, Y. S. Zhang, J. Y. Chen [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 5. – P. 535–546.

126. Lokki, A. I. Eculizumab treatment for postpartum HELLP syndrome and aHUS – case report / A. I. Lokki, M. Haapio, J. Heikkinen-Eloranta // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 548.

127. Lopes Perdigao J. Angiogenic factor estimation as a warning sign of preeclampsia-related peripartum morbidity among hospitalized patients / J. Lopes Perdigao, S. Chinthala, A. Mueller [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 868–877.

128. Lopez-Sublet M. Nondipping pattern and cardiovascular and renal damage in a population-based study (the STANISLAS cohort study) / M. Lopez-Sublet, N. Girerd, E. Bozec [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 620–628. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz020>.

129. Lucca, L. E. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors / L. E. Lucca, M. Dominguez-Villar // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 11. – P. 680–693.

130. MacDonald, T. M. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia / T. M. MacDonald, S. P. Walker, N. J. Hannan [et al.] // *EBioMedicine.* – 2022. – Vol. 75. – P. 103780.

131. Magee, B. J. Pregnancy outcomes and blood pressure visit-to-visit variability and level in three less-developed countries / B. J. Magee, S. B. Owasil, J.

Singer [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 1714–1722. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16851.

132. Magee, L. A. Management of Hypertension in Pregnancy / L. A. Magee, P. von Dadelszen // Maternal Fetal Med. – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. 124–135. doi: 10.1097/FM9.0000000000000095.

133. Magee, L. A. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice / L. A. Magee, M. A. Brown, D. R. Hall [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2022. – Vol. 27. – P. 148–169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.

134. Magee, L. A. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy / L. A. Magee, A. Khalil, N. Kametas [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1196–S1210. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.026.

135. Mancia, G. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension / G. Mancia, R. Facchetti, G. Parati [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 1388–1398.

136. Mancia, G. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage / G. Mancia, R. Facchetti, J. Vanoli [et al.] // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 1057–1066. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792>.

137. Mancia, G. White-coat hypertension: pathophysiological and clinical aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020 / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // Hypertension. – 2021. – Vol. 78, № 6. – P. 1677–1688.

138. Masheto, G. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and pregnancy outcomes in women with and without HIV in Botswana / G. Masheto, S. Moyo, T. Mohammed [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol.18, № 2. – P. e0281910.

139. Masini, G. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies / G. Masini, L. F. Foo, J. Tay [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1006–S1018.
140. Masini, G. Reply: preeclampsia has 2 phenotypes that require different treatment strategies / G. Masini, L. F. Foo, J. Tay [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 1. – P. 114–115.
141. Matin, M. Affinity-enhanced multimeric VEGF (vascular endothelial growth factor) and PlGF (placental growth factor) variants for specific adsorption of sFlt-1 to restore angiogenic balance in preeclampsia / M. Matin, M. Mörgelin, J. Stetefeld [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 1176–1184.
142. McElwain, C. J. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus: windows into future cardiometabolic health? / C. J. McElwain, E. Tuboly, F. P. McCarthy [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 655.
143. Metoki, H. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement / H. Metoki, N. Iwama, H. Hamada [et al.] // *Hypertens Res.* – 2022. – Vol. 45, № 8. – P. 1298–1309. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00965-6>.
144. Mezue, K. Nocturnal non-dipping blood pressure profile in black normotensives is associated with cardiac target organ damage / K. Mezue, G. Isiguzo, C. Madu [et al.] // *Ethn Dis.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 279–284. <https://doi.org/10.18865/ed.26.3.279>.
145. Mokuwatsi, G. G. Direct comparison of home versus ambulatory defined nocturnal hypertension for predicting cardiovascular events: The Japan morning surge-home blood pressure (J-HOP) study / G. G. Mokuwatsi, S. Hoshida, H. Kanegae [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 554–561. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14344>.
146. Montenegro-Martinez, J. Longitudinal changes of angiogenic factors as a potential predictive tool in women with suspected preeclampsia / J. Montenegro-

Martinez, A. Camacho-Carrasco, D. Nunez-Jurado [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2024. – Vol. 35. – P. 66–72. doi:10.1016/j.preghy.2024.01.130.

147. Nguyen, T. X. Serum Levels of NT-Pro BNP in Patients with Preeclampsia / T. X. Nguyen, V. T. Nguyen, H. N. Nguyen-Phan [et al.] // *Integr. Blood Press. Control.* – 2022. – Vol. 15. – P. 43–51.

148. Nzelu, D. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia / D. Nzelu, D. Biris, T. Karampitsakos [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 4. – P. 374.e1–374.e9.

149. Omaña-Guzmán, L. I. Association of pre-pregnancy body mass index and rate of weight gain during pregnancy with maternal indicators of cardiometabolic risk / L. I. Omaña-Guzmán, L. Ortiz-Hernández, M. Ancira-Moreno [et al.] // *Nutr Diabet.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 36.

150. Omboni, S. Age-related patterns of ambulatory blood pressure in a large cohort of individuals referred to italian community pharmacies: results from the templar project / S. Omboni, T. Ballatore, F. Rizzi [et al.] // *J Hypertens.* – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 336–343. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003337>.

151. Opichka, M. A. Vascular Dysfunction in Preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappelt, D. G. Gutterman [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3055.

152. Ottanelli, S. Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes. Gestational diabetes. A Decade after the HAPO Study / S. Ottanelli, A. Napoli, S. Clemenza [et al.] // *Front. Diabetes.* – 2020. – Vol. 28. – P. 171–182. <https://dx.doi.org/10.1159/000480173>.

153. Ozkan, D. Efficacy of blood parameters in predicting the severity of gestational hypertension and preeclampsia / D. Ozkan, M. C. Ibanoglu, K. Adar [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2023. – Vol. 43, № 1. – P. 2144175.

154. Palomo, M. Complement activation and thrombotic microangiopathies / M. Palomo, M. Blasco, P. Molina [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2019. – Vol. 14, № 12. – P. 1719–1732.

155. Pang, W. W. A longitudinal study of plasma glycated albumin across pregnancy and associations with maternal characteristics and cardiometabolic biomarkers / W. W. Pang, S. N. Hinkle, J. Wu [et al.] // *Clin Chem.* – 2023. – Vol. 69, № 12. – P. 1420–1428.
156. Papageorghiou, A. T. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study / A. T. Papageorghiou, P. Deruelle, R. B. Gunier [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 3. – P. 289.e1–289.e17.
157. Patel, E. sFlt1/PlGF among patients with suspected preeclampsia when considering hypertensive status / E. Patel, S. Suresh, A. Mueller [et al.] // *AJOG Glob Rep.* – 2024. – Vol. 4, № 3. – P. 100359. doi: 10.1016/j.xagr.2024.100359.
158. Pealing, L. M. A randomised controlled trial of blood pressure self-monitoring in the management of hypertensive pregnancy. OPTIMUM-BP: a feasibility trial / L. M. Pealing, K. L. Tucker, L. H. Mackillop [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. 18. – P. 141–149.
159. Peguero, A. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial / A. Peguero, I. Herraiz, A. Perales [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 3. – P. 308.e1–308.e14.
160. Phipps, E. A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 275–289.
161. Poon, L. C. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics) / L. C. Poon, L. A. Magee, S. Verlohren [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2021. – Vol. 154, Suppl. 1. – P. 3–31. doi: 10.1002/ijgo.13763.

162. Poon, L. C. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach / L. C. Poon, A. Galindo, D. Surbek [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 5–12.
163. Rana, S. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders / S. Rana, S. D. Burke, S. A. Karumanchi // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1019–S1034.
164. Rath, W. Ambulante und häusliche Blutdruckmessung bei hypertensiven Schwangeren [Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement in Hypertensive Pregnant Women] / W. Rath, P. Tsikouras, D. Schlembach // *Z Geburtshilfe Neonatol.* – 2020. – Vol. 224, № 6. – P. 333–338. [German]. <https://doi.org/10.1055/a-1266-7401>.
165. Redline, R. W. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease / R. W. Redline, D. J. Roberts, M. M. Parast [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 2. – P. 187–202.
166. Redman, C. W. G. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways / C. W. G. Redman, A. C. Staff, J. M. Roberts // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S907–S927.
167. Reed, J. Maternal obesity: perinatal implications / J. Reed, S. Case, A. Rijhsinghani // *SAGE Open Med.* – 2023. – Vol. 11. – P. 20503121231176130.
168. Reeder, H. T. A novel approach to joint prediction of preeclampsia and delivery timing using semicompeting risks / H. T. Reeder, S. Haneuse, A. M. Modest [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 3. – P. 338.e1–338.e12.
169. Reeve, K. E. Placental CD4<sup>+</sup> T cells from preeclamptic patients cause autoantibodies to the angiotensin II type I receptor and hypertension in a pregnant rat model of preeclampsia / K. E. Reeve, E. Deer, L. M. Amaral [et al.] // *Exploration Med.* – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. 99–111.

170. Richards, E. M. F. Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis / E. M. F. Richards, V. Giorgione, O. Stevens [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, № 4. – P. 395–408.

171. Roberts, J. M. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 1430–1441.

172. Roberts, J. M. White Coat Hypertension in Pregnancy: The Challenge of Combining Inconsistent Data / J. M. Roberts, M. Countouris // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 35–37. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15056>.

173. Robillard, P. Y. Epidemiological evidence that severe obese women (pre-pregnancy BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) should lose weight during their pregnancy / P. Y. Robillard // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 6618–6623.

174. Robillard, P. Y. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia / P. Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S867–S875.

175. Rolnik, D. L. Prevention of preeclampsia with aspirin / D. L. Rolnik, K. H. Nicolaides, L. C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1108–S1119.

176. Rolnik, D. L. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: a multicenter clinical implementation cohort study / D. L. Rolnik, R. J. Selvaratnam, D. Wertaschnigg [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2022. – Vol. 158, № 3. – P. 634–642. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14049>.

177. Romero, R. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology / R. Romero, E. Jung, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 4. – P. 615.e1–615.e25.

178. Salazar, M. R. Masked hypertension and neonatal outcome in high-risk pregnancies / M. R. Salazar, W. G. Espeche, C. E. L. Sisniegues [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2023. – Vol. 37, № 1. – P. 36–41.
179. Salazar, M. R. Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies / M. R. Salazar, W. G. Espeche, C. E. L. Sisniegues [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2021. – Vol. 44, № 12. – P. 1633–1640.
180. Schoonderwoerd, M. J. A. Endoglin: Beyond the Endothelium / M. J. A. Schoonderwoerd, M. T. H. Goumans, L. J. A. C. Hawinkels // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 289.
181. Schwartz, J. E. Reliability of office, home, and ambulatory blood pressure measurements and correlation with left ventricular mass / J. E. Schwartz, P. Muntner, I. M. Kronish [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2911–2922.
182. Serra, B. A new model for screening for early-onset preeclampsia / B. Serra, M. Mendoza, E. Scazzocchio [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 608.e1–608.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.020>.
183. Shahid, R. Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: a meta-analysis / R. Shahid, M. F. Bari, M. Hussain // *J Taibah Univ Med Sci.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 14–27.
184. Smith, D. D. Reply: timing of pravastatin initiation for preeclampsia prevention / D. D. Smith, M. M. Costantine // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 3. – P. 454.
185. Smith, D. D. The role of statins in the prevention of preeclampsia / D. D. Smith, M. M. Costantine // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1171–S1181.
186. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). Executive summary: Workshop on Preeclampsia, January 25–26, 2021, cosponsored by the Society for Maternal-Fetal Medicine and the Preeclampsia

Foundation. *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225, № 3. – P. B2–B7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.043.

187. Society for Maternal-Fetal Medicine; Publications Committee. Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Antihypertensive therapy for mild chronic hypertension in pregnancy–The Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227, № 2. – P. B24–B27. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.011.

188. Sood, S. Prevalence of white coat hypertension amongst pregnant women admitted with high BP recordings in ante-natal clinic / S. Sood, K. K. Ashta, S. Anne [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 8, № 11. – P. 4141–4145. <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20194836>.

189. Soundararajan, R. Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTting: ROBUST study / R. Soundararajan, S. C. Suresh, A. Mueller [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2021. – Vol. 23. – P. 97–103.

190. Soyulu, A. The effect of nondipping blood pressure patterns on cardiac structural changes and left ventricular diastolic functions in normotensives / A. Soyulu, M. A. Duzenli, M. Yazici [et al.] // *Echocardiography.* – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 378–387. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00821.x>.

191. Staff, A. C. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia / A. C. Staff, H. E. Fjeldstad, I. K. Fosheim [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S895–S906.

192. Stefanovic, V. The extended use of eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys — the future is now? / V. Stefanovic // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 407.

193. Stergiou, G. S. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement / G. S. Stergiou, P. Palatini, G. Parati [et al.] // *J Hypertens.* – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 1293–1302.

194. Sun, B. Inflammatory, metabolic and endothelial biomarkers before and after pregnancy complications / B. Sun, E. P. Gunderson, M. Bertolet [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2024. – Vol. 193, № 10. – P. 1407– 1416. doi: 10.1093/aje/kwae053.
195. Suvakov, S. Targeting senescence improves angiogenic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with preeclampsia / S. Suvakov, H. Cubro, W. M. White [et al.] // *Biol Sex Differ.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 49. doi: 10.1186/s13293-019-0263-5.
196. Suzuki, Y. A multicenter prospective study of home blood pressure measurement (HBPM) during pregnancy in Japanese women / Y. Suzuki, K. Matsubara, K. Watanabe, [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2022. – Vol. 45, № 10. – P. 1563–1574.
197. Tarca, A. L. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study / A. L. Tarca, A. Taran, R. Romero [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 126.e1–126.e22.
198. Thadhani, R. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy / R. Thadhani, E. Lemoine, S. Rana [et al.] // *NEJM Evid.* – 2022. – Vol. 1, № 12. – P. EVIDOa2200161. doi:10.1056/EVIDOa2200161.
199. Than, N. G. Molecular subclasses of preeclampsia characterized by a longitudinal maternal proteomics study: distinct biomarkers, disease pathways and options for prevention / N. G. Than, R. Romero, D. Györfy [et al.] // *J Perinat Med.* – 2023. – Vol. 51, № 1. – P. 51–68.
200. Thomopoulos, C. Mild chronic hypertension in pregnancy: to treat or wait? / C. Thomopoulos, J. Brguljan, R. Cifkova [et al.] // *Blood Press.* – 2022. – Vol. 31, № 1. – P. 121–124.
201. Tolcher, M. C. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race / M. C. Tolcher, H. Sangi-Haghpeykar, H. Mendez-Figueroa [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 100184.

202. Tong, S. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia / S. Tong, T. J. Kaitu'u-Lino, R. Hastie [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1157–S1170.

203. Torres-Vergara, P. How soluble fms-like tyrosine kinase 1 could contribute to blood-brain barrier dysfunction in preeclampsia? / P. Torres-Vergara, R. Rivera, C. Escudero // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 805082.

204. Townsend, R. Prediction of pre-eclampsia: Review of reviews / R. Townsend, A. Khalil, Y. Premakumar [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 16–27.

205. Trapiella-Alfonso, L. VEGF (vascular endothelial growth factor) functionalized magnetic beads in a microfluidic device to improve the angiogenic balance in preeclampsia / L. Trapiella-Alfonso, L. Alexandre, C. Fraichard [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 145–153.

206. Travis, O. K. Adoptive transfer of placental ischemia-stimulated natural killer cells causes a preeclampsia-like phenotype in pregnant rats / O. K. Travis, C. Baik, G. A. Tardo [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 85, № 6. – P. e13386.

207. Triantafyllidi, H. Is there any true distinction in extreme dipping versus nondipping or dipping phenotype regarding hypertension-mediated organ damage in newly diagnosed and never-treated hypertensive patients? / H. Triantafyllidi, D. Birmipa, A. Schoinas [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00491-x>.

208. Trilla, C. Reduction in preterm preeclampsia after contingent first-trimester screening and aspirin prophylaxis in a routine care setting / C. Trilla, J. Mora, N. Ginjaume [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. 1814. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081814>.

209. Tucker, K. L. Effect of self-monitoring of blood pressure on diagnosis of hypertension during higher-risk pregnancy: the BUMP 1 randomized clinical trial /

K. L. Tucker, S. Mort, L. M. Yu [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 327, № 17. – P. 1656–1665.

210. Vaka, V. R. Blockade of endogenous angiotensin II type I receptor agonistic autoantibody activity improves mitochondrial reactive oxygen species and hypertension in a rat model of preeclampsia / V. R. Vaka, M. W. Cunningham, E. Deer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2020. – Vol. 318, № 2. – P. R256–R262.

211. Verlohren, S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2022. – Vol. 27. – P. 42–50.

212. Verlohren, S. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia / S. Verlohren, L. A. Dröge // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 2 S. – P. S1048–S1058.

213. Vestgaard, M. White coat hypertension in early pregnancy in women with pre-existing diabetes: prevalence and pregnancy outcomes / M. Vestgaard, B. Ásbjörnsdóttir, L. Ringholm [et al.] // Diabetologia. – 2019. – Vol. 62, № 12. – P. 2188–2199. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05002-9>.

214. Von Dadelszen, P. Preterm and term pre-eclampsia: relative burdens of maternal and perinatal complications / P. Von Dadelszen, A. Syngelaki, R. Akolekar [et al.] // BJOG. – 2023. – Vol. 130, № 5. – P. 524–530. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17370>.

215. Von Dadelszen, P. The implications of the Fetal Medicine Foundation 35- to 36-week preeclampsia prediction competing-risk model on timing of birth / P. Von Dadelszen, A. Syngelaki, A. Wright [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2023. – Vol. 228, № 4. – P. 457.e1–457.e7.

216. Voto, L. S. Statins to prevent or treat preeclampsia: sometimes it is too late / L. S. Voto, M. G. Zeitune // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 3. – P. 453.

217. Wang, W. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study / W. Wang, X. Xie, T. Yuan [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 364.
218. Wilson, M. G. Blood Pressure and Heart Rate Variability and the Impact on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review / M. G. Wilson, J. N. Bone, H. D. Mistry [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2024. – Vol. 13, № 5. – P. e032636. doi: 10.1161/JAHA.123.032636.
219. Wind, M. Clinical value and cost analysis of the sFlt-1/PlGF ratio in addition to the spot urine protein/creatinine ratio in women with suspected pre-eclampsia: PREPARE cohort study / M. Wind, M. E. van den Akker-van Marle, B. E. P. B. Ballieux [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 910. doi: 10.1186/s12884-022-05254-1.
220. Wright, D. Competing risks model for prediction of preeclampsia / D. Wright, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 225, № 2. – P. 205–206.
221. Wright, D. The competing risk approach for prediction of preeclampsia / D. Wright, A. Wright, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 223, № 1. – P. 12–23.e7.
222. Wright, D. When to give aspirin to prevent preeclampsia: application of Bayesian decision theory / D. Wright, A. Wright, M. Y. Tan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S1120–S1125.
223. Xydopoulos, G. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population: cost-minimization study / G. Xydopoulos, H. Perry, E. Sheehan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 496–502.
224. Yagel, S. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular placental-fetal array / S. Yagel, S. M. Cohen, D. Goldman-Wohl // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. S963–S972.

225. Yang, W. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes / W. Yang, J. D. Melgarejo, L. Thijs [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 5. – P. 409–420.
226. Yin, O. Extracorporeal membraneoxygenation in pregnancy: details on novel therapies and cardiac, preeclampsia, and mood disorder complications / O. Yin, M. Richley, Y. Afshar // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226, № 6. – P. 873–874.
227. Yu, Y. Prepregnancy weight loss and maternal metabolic and inflammatory biomarkers during pregnancy: an analysis of national health and nutrition examination survey / Y. Yu, Q. Ma, S. Groth // J Obstet Gynaecol Res. – 2024. – Vol. 50, № 5. – P. 809– 820. <https://doi.org/10.1111/jog.15904>.
228. Zhang, Y. The diagnostic and predictive values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in pregnancy complications and neonatal outcomes / Y. Zhang, X. Tan, F. Yu // Am. J. Transl. Res. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 10372–10379.
229. Zur, R. L. The placental basis of fetal growth restriction / R. L. Zur, J. C. Kingdom, W. T. Parks [et al.] // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 81–98.
230. Zwertbroek, E. F. Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 2-year outcomes of the HYPITAT-II trial / E. F. Zwertbroek, M. T. M. Franssen, K. Broekhuijsen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221, № 2. – P. 154.e1–154.e11.