

На правах рукописи

Рублевская Алина Сергеевна

**Курение как значимый клинико-прогностический фактор
эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии
при беременности**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2024

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бичан Николай Андреевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, заведующая

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Научно-образовательный институт стоматологии им. А.И. Евдокимова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Кемерово)

Защита диссертации состоится «__»_____2024 года на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.001.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40., 8 (3852) 566-869 E-mail: dsomet@asmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126. Учебный корпус №4, каб. 113, +7 (3852) 566-916, E-mail: bibl@asmu.ru

Автореферат разослан «__»_____2024 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Антропова Оксана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее частым заболеванием сердечно-сосудистой системы у беременных. По данным разных авторов, она встречается у 5–30 % беременных [Адамян Л. В., 2016; Стрюк Р. И., 2018]. В последние годы во всем мире отмечено увеличение распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм на фоне роста количества пациенток с ожирением, сахарным диабетом и в связи с увеличением возраста беременных женщин [Абдрахманова А. И., 2018; Bednarczyk N., 2020].

Вместе с тем малоизученным остается вопрос распространенности АГ среди различных групп беременных, в частности среди курящих и некурящих. Именно АГ во время беременности является причиной множества осложнений, таких как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, антенатальная гибель плода, перинатальная смертность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерские кровотечения, эклампсия, HELLP-синдром, ДВС-синдром, острое почечное повреждение, отек легких, нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияние и отслойка сетчатки [Ших Е. В., 2019].

Факторы риска (ФР) артериальной гипертонии хорошо известны. Воздействие на модифицируемые ФР можно использовать с профилактической и лечебной целью, это позволит уменьшить медикаментозную нагрузку, что очень важно во время беременности.

Одним из ключевых звеньев патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая в свою очередь является одним из основных факторов прогрессирования АГ и развития осложнений беременности [Рокотянская Е. А., 2016].

Табакокурение является не только важным фактором риска АГ, но и одной из причин развития ЭД. Проблема табакокурения среди женского населения стоит особенно остро, поскольку охватывает в основном лиц активного репродуктивного возраста, около половины из которых продолжают курить и в процессе вынашивания беременности. Продолжает активно изучаться проблема влияния курения на развитие ЭД и течение АГ у беременных. Появилась возможность выявления ЭД с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), фермента, продуцирующего NO из L-аргинина и молекулы кислорода. Снижение синтеза NO является главным показателем развития ЭД [Самолук М. О., 2019].

Определение ЭД у беременных имеет большое практическое, прогностическое значение, т. к. ее выявление позволит предположить развитие осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. При этом своевременная коррекция ЭД позволит значительно уменьшить развитие перинатальных осложнений. Несмотря на то что курение является важнейшим ФР артериальной гипертонии и неблагоприятного течения беременности, его распространенность среди беременных, влияние на АГ у беременных, а также развитие ЭД у беременных мало изучено. Как в

отечественной, так и зарубежной литературе практически отсутствуют исследования взаимосвязи индекса курильщика с уровнями маркеров ЭД у беременных. Таким образом, проблема развития ЭД у курящих беременных с АГ требует дальнейшего изучения. Изучение распространенности курения среди беременных, его влияния на развитие ЭД и прогрессирование хронической артериальной гипертензии (ХАГ), а также разработка программ по борьбе с курением имеет важное медицинское и социальное значение.

Степень разработанности темы исследования

Курение является не только важным фактором риска АГ и одной из причин развития ЭД, но и неблагоприятного течения беременности и перинатальных исходов. Влияние курения и АГ на течение беременности изучено достаточно хорошо. Однако эти работы были посвящены изучению каждого из факторов по отдельности.

В научной литературе изучено влияние АГ на развитие ЭД у больных ГБ. В работах В.И. Подзолкова и соавт. проведена оценка влияния курения на развитие ЭД у больных с ГБ. Имеются исследования, посвященные влиянию АГ на развитие ЭД у беременных. Вместе с тем работы по изучению связи курения с развитием ЭД у беременных немногочисленны. При поиске литературы по базе Elibrary.ru и кокрановской электронной библиотеке не встретилось работ, сравнивающих неблагоприятное воздействие АГ и табакокурения на развитие ЭД у беременных, тем более изучающих комплексную связь АГ и курения с развитием ЭД у беременных. Вместе с тем, по данным С. Р. Мравяна [2017], именно развитие ЭД лежит в основе гипертензивных состояний у беременных и развития эклампсии.

Изучение ЭД у беременных в основном проводилось с помощью непрямых методов. С помощью базы данных Elibrary.ru и кокрановской электронной библиотеки найдена работа ученых под руководством Magdalena Chelchowska, оценивающая влияние табака на развитие ЭД с помощью прямого метода определения eNOS [2018]. В ней авторы доказали, что табакокурение вызывает значимое снижение концентрации eNOS, что расценивалось как развитие ЭД. Вместе с тем в данной работе оценивалась только роль курения, без привязки к АГ. В работе А.С. Рублевской проведено изучение связи курения и АГ по отдельности и совместно с концентрацией eNOS, как маркера эндотелиальной дисфункции у беременных. Установлено, что у беременных курение связано с более выраженным снижением eNOS, чем наличие АГ. Выявлена обратная корреляционная зависимость между интенсивностью курения и развитием ЭД. Доказано, что при сочетании курения и АГ отмечается более выраженное снижение eNOS, более частые осложнения со стороны матери и плода, чем только при наличии АГ.

Для уменьшения токсического воздействия курения была разработана и апробирована на практике методика проведения школы по борьбе с курением у беременных. Установлено, что групповая форма профилактического консультирования в стационаре была эффективнее индивидуального профилактического консультирования беременных в условиях амбулаторно-

поликлинической службы, что позволило уменьшить потребление сигарет у 50% первобеременных молодого возраста имеющих стаж курения до 5 лет.

Цель исследования

Оценить связь курения с развитием эндотелиальной дисфункции, течением хронической артериальной гипертонии у беременных с последующей разработкой методических рекомендаций по борьбе с курением у беременных.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность курения среди беременных и оценить значимость курения среди других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска хронической артериальной гипертонии у беременных.
2. Определить связь курения, артериальной гипертонии и их комбинации с концентрацией eNOS у беременных как маркера эндотелиальной дисфункции.
3. Изучить связь курения и артериальной гипертонии с течением беременности и развитием осложнений.
4. Разработать и апробировать на практике методические подходы по борьбе с курением у беременных в форме профилактического группового и индивидуального консультирования.

Научная новизна

Установлена более высокая распространенность курения среди беременных с ХАГ: курили 20% беременных с АГ и 13% беременных без АГ, $p < 0,01$.

Впервые проведен сравнительный анализ роли различных ФР в развитии ХАГ у беременных.

Впервые разработан метод определения ЭД у беременных с АГ (защищен патентом № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией»).

Впервые проведен сравнительный анализ связи АГ и курения с развитием ЭД и осложнений у беременных.

Установлено, что сочетание курения и АГ вызывает более значимое снижение концентрации eNOS как эквивалента ЭД, вызывает статистически значимо больше осложнений со стороны матери и плода, чем каждый из этих факторов по отдельности.

Впервые разработана и апробирована на практике методика организации и проведения школы по борьбе с курением у беременных.

Теоретическая и практическая значимость

Автором установлено, что у беременных табакокурение оказывает более выраженное снижение концентрации eNOS, как маркера эндотелиальной дисфункции, чем артериальная гипертония. Поэтому выявление факта курения у беременных имеет важное клиническое значение. При сочетании курения табака и АГ

риск развития осложнений со стороны матери повышался в 8,5 раз, со стороны плода и новорожденного в 3,47 раз. Ранее выявление у таких беременных ЭД с помощью определения eNOS позволит выявить группы беременных с неблагоприятными исходами. Проведение группового профилактического консультирования беременных в рамках школы по борьбе с курением у беременных позволит уменьшить потребление табака, а, следовательно, уменьшит риск развития осложнений.

Результаты работы используются в работе клинического роддома № 1 и 2 г. Новокузнецка, родильного дома г. Мыски, женских консультаций ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», обучении курсантов на циклах кафедры терапии и кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена в период 2017–2019 гг. на кафедре терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование выполнялось в соответствии с критериями, рекомендованными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации для ведения научной работы в области доказательной медицины и Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р «Надлежащая клиническая практика». Проект исследования был утвержден 26.12.2017 г. (протокол № 88) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. У каждого пациента, участвовавшего в исследовании, было взято добровольное информированное согласие на включение в исследование. Объектом исследования являлись курящие беременные женщины, средний возраст которых составил 32 (28–36) года, имеющие хроническую артериальную гипертензию. В работе применялись общеклинические, антропометрические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также анкетирование, статистический анализ данных. Выводы сделаны в соответствии с полученными результатами статистического анализа, а именно с расчетом отношения шансов, корреляционного и логистического регрессионных анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность курения среди беременных с артериальной гипертензией статистически значимо выше, чем среди здоровых беременных. Курение является третьим по значимости фактором риска хронической артериальной гипертензии у беременных.

2. Курение у беременных вызывает более значимое снижение концентрации eNOS, как маркера эндотелиальной дисфункции, чем АГ. Выявлена значимая обратная корреляция между концентрацией eNOS и индексом курильщика.

3. Групповое профилактическое консультирование беременных в рамках работы школы по борьбе с курением позволяет уменьшить потребление сигарет у 50 % первобеременных молодого возраста, имеющих стаж курения до пяти лет. Групповая форма профилактического консультирования в стационаре, была эффективнее индивидуального профилактического консультирования беременных в условиях амбулаторно-поликлинической службы.

4. Курение и АГ вызывает одинаковый процент осложнений со стороны матери, при этом курение вызывало статистически значимо больше осложнений со стороны плода и новорожденного, чем АГ. При сочетании курения и АГ риск осложнений со стороны матери повышался в 8,5 раз, со стороны плода и новорожденного в 3,47 раз.

Степень достоверности результатов

Выводы исследования обоснованы достаточным количеством наблюдений (в группу с АГ включено 312 беременных, в группу контроля – 358 беременных), с использованием статистических методов с помощью лицензированной статистической программы SPSS Statistics Version 22. Различия и связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях молодых ученых НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк, 2016, 2018, 2020, 2022); VII научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука – практике» (Кемерово, 2017); IX и X конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018–2020); VII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); VIII съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019); VII съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2020), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2021); ESC CONGRESS (Amsterdam, Netherlands, 2021); XI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2022); Российских днях сердца (Санкт-Петербург, 2022), Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Кемерово, 2022); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023); X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2023).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК, из них 2 индексируемых в базах SCOPUS и CA(pt), учебно-методическое пособие «Школа по борьбе с курением у беременных». Получен 1 патент на изобретение (№ 2767927 от 2022 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 116 страниц машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы, описания материала и методов; главы, посвященной результатам исследования; заключения, включающего обсуждение результатов; выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 197 источников, из которых 118 отечественных и 79 зарубежных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. В частности пунктам 1 (изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний), 2 (изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований), 3 (совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов, 4 (изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен обзор литературных источников по теме диссертации, на основании чего разработан дизайн исследования, сформулирована цель и задачи исследования, проведена систематизация результатов.

Автором лично проведено наблюдение и анализ историй болезни беременных терапевтического отделения и отделения экстрагенитальной патологии ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», амбулаторных карт беременных, историй родов 670 женщин, из них 312 с АГ и 358 здоровых беременных. Автором лично разработан опросник беременных, проведен опрос и анализ 670 беременных на предмет выявления факта табакокурения.

Автором совместно с руководителем и сотрудником кафедры лабораторной диагностики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России разработана методика определения ЭД у беременных методом определения

концентрации eNOS в сыворотке крови. Проведен патентный поиск и оформлен патент № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией».

Автором совместно с руководителем разработано методическое пособие по организации и проведению школы по борьбе с курением у беременных. Автором лично проводились занятия в школе по борьбе с курением у беременных и оценка эффективности работы школы.

Статистическая обработка результатов выполнялась совместно с канд. техн. наук, преподавателем кафедры медицинской кибернетики и информатики НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России А. Е. Власенко.

Автором представлены результаты работы на конференциях различного уровня (региональных, российских и международных), проведены публикации по материалам научного поиска.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В открытое наблюдательное исследование включено 312 беременных с АГ, поступивших в связи с повышением АД в терапевтическое отделение (после 8–12 недель беременности) или отделение экстрагенитальной патологии беременных (первые 2–12 недель беременности) ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» с 2017 по 2019годы. Причиной госпитализации беременных было повышение АД от 140/90 мм рт. ст. и выше, выявленное впервые в жизни или существовавшее в анамнезе. Срок беременности на момент включения в исследование – от 4 до 18 недель. Большинство (79,4 %) женщин, включенных в исследование, имели впервые выявленную АГ или гипертонию не более двух лет. Стаж АГ от 2 до 10 лет имели 64 (20,6 %) женщины (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Показатель	Группа с АГ, n = 312	Группа контроля, n = 358	p
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	32 (28–36)	28 (24–32)	<0,001
Курение, n (%)	62 (20)	45 (13)	0,01
Индекс пачка/лет, Me (Q1–Q3)	7,5 (2,5–15)	1,9 (1–7,5)	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	30,2 (25,8–34,9)	22,3 (20,2–25,6)	<0,001
Ожирение, n (%)	156 (53)	26 (8)	<0,001
Наследственная отягощенность, n (%)	166 (57)	46 (16)	<0,001
Срок беременности, неделя, Me (Q1–Q3)	14 (12–22)	16 (14–20)	0,08

В качестве контроля набрана группа из 358 беременных, вставших на учет по беременности в женской консультации, не имевших АГ или других хронических заболеваний в анамнезе, при постановке на учет и до 20 недель беременности. Статистически значимых различий между группами по сроку беременности при включении в исследование не отмечалось: в первой группе – 14 (12–22) недель, в группе контроля – 18 (14–24), $p = 0,08$.

На первом этапе проведено тщательное клиническое обследование женщин. Всем беременным с АГ проводились обследования согласно стандарту обследования больных с АГ, с обязательными ЭХО-КГ, УЗИ почек, СМАД. СМАД проводилось в течение первых суток от госпитализации на аппаратном комплексе «Кардиотехника КТ-07-АД-1» по стандартной методике [Пшеничникова А. И., Мазур Н. А., 2016].

ЭХО-КГ проводилось на аппарате VIVID-4 (General Elektrik (США) методом двухмерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Проводилась оценка размеров полостей сердца, толщины миокарда, вычисление ИММЛЖ для уточнения наличия гипертрофии ЛЖ, поражения клапанного аппарата сердца.

У всех курящих беременных и у 100 некурящих проведено измерение уровня выдыхаемого угарного газа (СО) с помощью газоанализатора Micro CO (Micro Medical Ltd. (Великобритания), который позволяет определять содержание угарного газа (оксида углерода) и карбоксигемоглобина в выдыхаемом воздухе с помощью специального электрохимического датчика. В зависимости от содержания СО в выдыхаемом воздухе беременные подразделялись на некурящих (СО 0–3 ppm), легких курильщиков (4–6 ppm), курильщиков (7–20 ppm) и злостных курильщиков (более 20 ppm).

Оценивались следующие ФР: возраст, наследственная отягощенность, курение, избыточная масса тела и их сочетание. Для этого проводился подробный сбор анамнестических данных и анкетирование женщин по поводу курения. Для выявления факторов риска и отношению к курению был разработан опросник «Анкета беременной». К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы сигарету в сутки в течение года или прекративших курить только с наступлением беременности. При анализе курения учитывался стаж курения, потребляемое количество сигарет в сутки с расчетом индекса пачка/лет (ИПЛ), изменение привычки с наступлением беременности.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

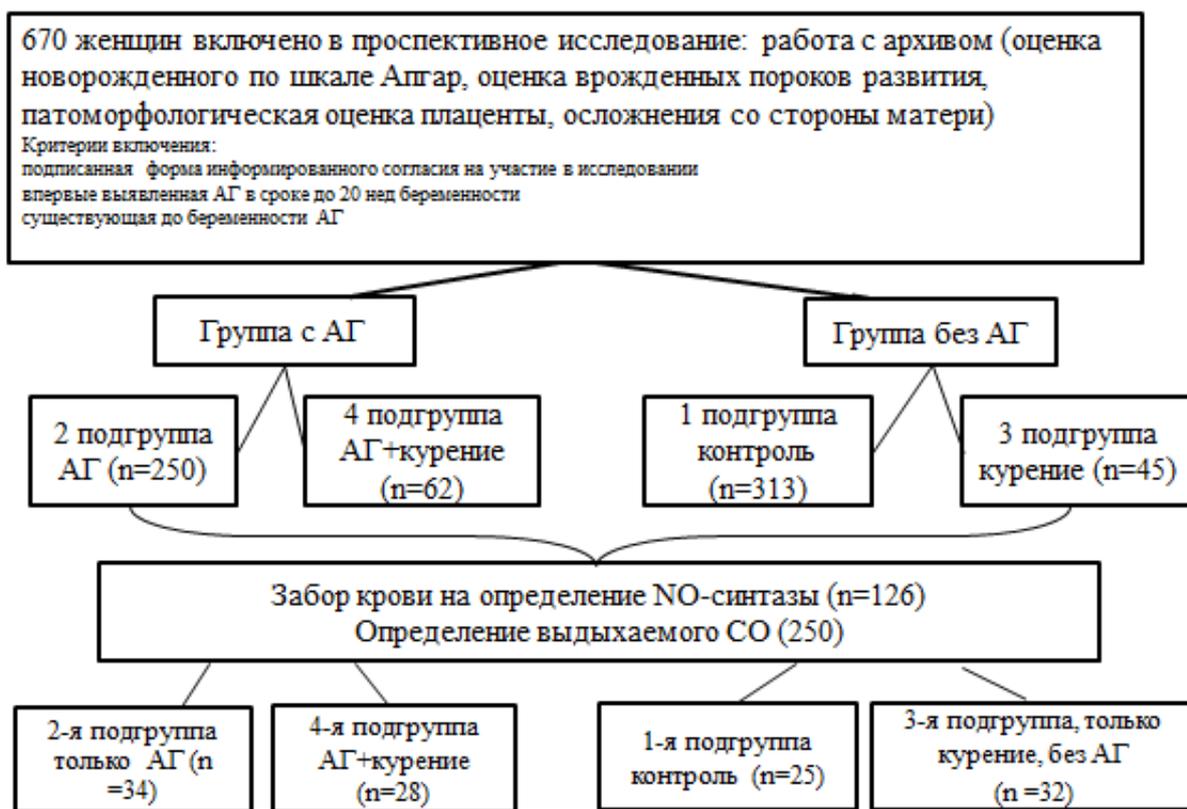


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерием включения участников в исследование являлась подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании. Дополнительные критерии включения для пациенток с АГ: впервые выявленная АГ в сроке до 20-й недели беременности, существующая до беременности АГ.

Критерии невключения: беременные с сопутствующей тяжелой соматической патологией, симптоматическая АГ, гестационная АГ.

Для изучения связи АГ и курения с развитием эндотелиальной дисфункции все 670 женщин были разделены на четыре подгруппы. В 1-ю подгруппу (подгруппу контроля) включены 313 здоровых некурящих беременных без АГ. Во 2-ю подгруппу включено 250 некурящих беременных с АГ. В 3-ю подгруппу включено 45 курящих беременных без АГ. 4-ю подгруппу составили 62 курящие беременные с АГ (Рисунок 1). С целью изучения эндотелиальной дисфункции у 126 беременных была исследована eNOS.

Для оценки осложнений курения и АГ во время беременности были проанализированы 577 историй, проводилась оценка новорожденного по шкале Апгар, наличие врожденных пороков развития, патоморфологическое исследование плаценты (преждевременное созревание плаценты, признаки склероза и облитерации, сужение просвета артерий, некротические изменения, тромбозы сосудов и межворсинчатых пространств, отек и склероз стромы и ворсин), а также осложнения матери.

Методика определения eNOS

Определение eNOS проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech планшетным методом. Исследование проводилось в сертифицированной лаборатории ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1».

Реактив RayBio является иммуноферментным анализом *in vitro* для количественного измерения человеческого гена eNOS в сыворотке, плазме и супернатантов клеточной культуры. В этом анализе используют антитело, специфичное для человеческого eNOS, покрытого на 96-луночном планшете. Кровь для исследования забиралась утром, натощак, быстро доставлялась в лабораторию, где проводилось центрифугирование. Образцы плазмы хранились в холодильнике при температуре 80 °С. При исследовании каждой партии сывороток одновременно определялись стандарты путем внесения стандартных калибровочных растворов с известной концентрацией eNOS. Уровень eNOS определялся в нг/мл.

Ячейки промывали и добавляли биотинилированное антитело против человеческого eNOS. После вымывания несвязанного биотинилированного антитела HRP-конструированный стрептавидин пипетировали в лунки. Затем лунки снова промывали, в лунки добавляли раствор субстрата ТМВ, и цвет развивался пропорционально количеству связанного eNOS. Раствор Stop менял цвет с синего на желтый, а интенсивность цвета измерялась при 450 нм.

Вычислялось среднее арифметическое значение оптической плотности в лунках с калибровочными образцами. Был построен в линейных координатах калибровочный график зависимости оптической плотности концентрации антигена от концентрации в калибровочных образцах, представленных стандартным раствором в рабочем разведении. Построение калибровочного графика необходимо проводить для каждой независимой постановки ИФА. Содержание антигена определялось по калибровочному графику.

Статистические методы

Описательная статистика качественных данных представлена числом случаев, долей в группе и 95 % доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки с ожидаемыми частотами ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. Для выявления категорий переменных, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали тест остатков Хабермана. Сравнение нескольких групп между собой проводилось точным перестановочным тестом. В качестве показателя величины эффекта рассчитывали отношение шансов с 95 % ДИ.

Проверка нормальности распределения количественных признаков (проводилась критерием Шапиро – Уилка) показала, что распределение большинства

из них отлично от нормального. В связи с этим описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю проводилось критерием Манна – Уитни, трёх – критерием Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения проводились критерием Коновера – Инмана. Для поиска связей между количественными показателями использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для поиска взаимосвязей между двумя факторами данных использовался метод логистической регрессии.

Точку оптимального разделения групп по величине количественного показателя находили по критерию Юдена в ходе ROC-анализа. Значимость отличия площади под характеристической кривой (ROC-кривой) от 0,5 проводили по z-критерию.

Различия и связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Все расчеты проводились в статистическом программном пакете IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значимость факторов риска хронической артериальной гипертензии у беременных

С помощью логистической регрессии были вычислены относительные шансы (ОШ) развития АГ для каждого ФР.

При избыточном весе ($25 \leq \text{ИМТ} \leq 29,9$) ОШ развития АГ был равен 3,1 (1,7–5,8), тогда как при ожирении (в сравнении с нормальным и избыточным весом) повышался до 12 (7,6–19,1). При отягощенной наследственности ОШ составил 6,9 (4,7–10,3). При этом при отягощенной наследственности по матери ОШ составил 7,4 (4,6–11,8), по отцу – 5,2 (2,7–10,2), а при наследственной отягощенности по обоим родителям ОШ равнялся 9,3 (3,6–24,9).

Курение повышало ОШ развития АГ в 4,6 раза (2,43–9,4). При этом ИПЛ более 10 (по сравнению с некурящими) ОШ составил 13,1 (5,5–29,9), что было статистически значимо выше, чем при курении с ИПЛ ≤ 10 (по сравнению с некурящими), ОШ – 2,6 (1,6–3,9), $p = 0,006$.

С вероятностью выше 80 % было установлено, что возраст 33 года и старше являлся одним из ФР наличия АГ у беременных. В возрасте старше 33 лет риск развития АГ в 1,8 раза выше, чем в возрасте до 33 лет.

При сочетании факторов риска отмечается многократное увеличение риска выявления АГ у беременных. Если среди женщин моложе 33 лет курение увеличивает шанс развития АГ только в 2,2 (1,3–3,8) раза, то среди женщин 33 лет и старше курение повышало ОШ до 14,1 (5,9–33,5) раза. При сочетании курения с наследственной отягощенностью ОШ повышался до 27 (11,5–56), тогда как сочетание курения с ожирением увеличивало ОШ в 33 (7,3–62) раза. Наиболее неблагоприятным для развития АГ было сочетание наследственной отягощенности с ожирением, когда ОШ повышался в 54 (6,2–429) раза (Рисунок 2).

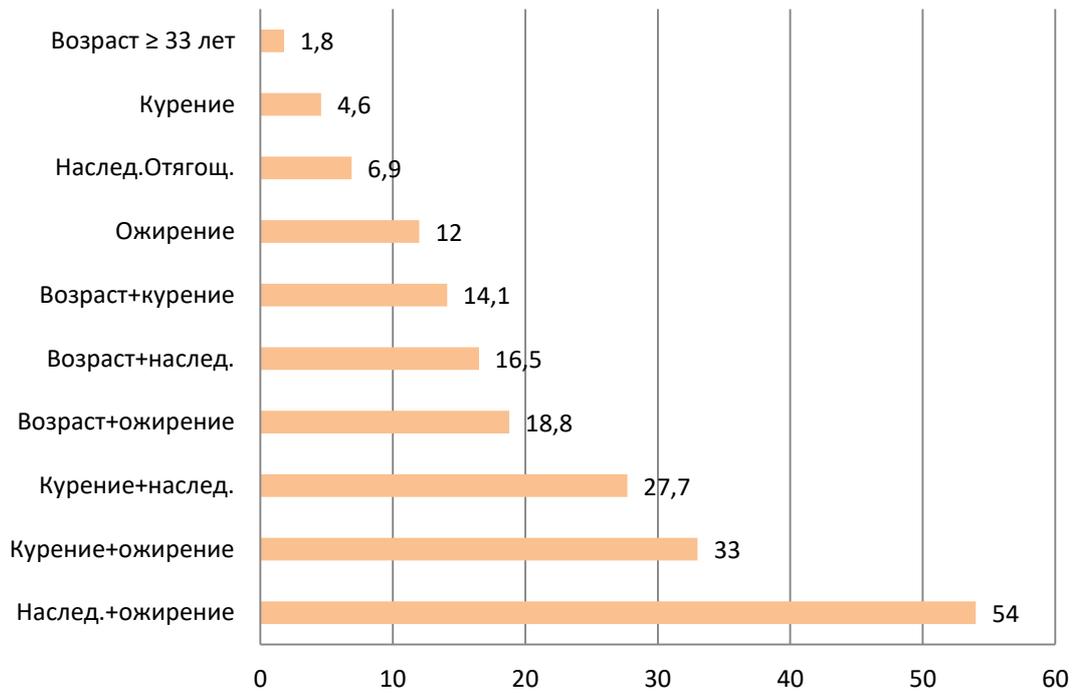


Рисунок 2 – Ассоциации факторов риска с артериальной гипертензией у беременных

Распространенность курения среди беременных

Из 670 беременных, участвовавших в исследовании, курили 107, что составило 15,9 %, средний стаж курения составил 7 (5–10) лет, среднее количество выкуриваемых сигарет – 9 (5–10). При этом в группе с АГ курили 62 женщины из 312 (20 %), что было статистически значимо выше, чем в группе без АГ – 13 %, $p = 0,01$. При анонимном анкетировании отмечено увеличение указаний на курение в группе с АГ до 23 %, а в группе без АГ – до 14,9 %. Большинство женщин 85 (79,4 %) имели стаж курения менее 5 лет и выкуривали за сутки от 5 до 10 сигарет, медиана – 7,5 (2,5–9,5). 22 женщины (20,6 %) имели стаж курения от 5 до 20 лет, среди них 15 выкуривали за сутки от 5 до 10 сигарет, а 7 (6,5 %) курили до 20 сигарет в сутки.

В группе с АГ женщины курили более интенсивно, ИПЛ в группе с АГ составил 7,5 (2,5–15), что было статистически значимо выше, чем в группе контроля – 1,9 (1–7,5), $p < 0,001$. Стаж курения в группе с АГ был более длительным – от 5 до 20 лет, медиана – 10 (5–13) лет, тогда как в группе без АГ женщины имели стаж курения от 1 года до 5 лет, медиана – 3 (1,0–4,5), $p = 0,025$.

С наступлением беременности 26 (24,3 %) женщин прекратили курить самостоятельно, это были женщины в возрасте до 32 лет, имеющие стаж курения менее 5 лет и выкуривающие за сутки менее 10 сигарет. Еще 24 (22,4 %) уменьшили количество выкуриваемых сигарет на 50 %.

Таким образом, количество женщин, прекративших или уменьшивших курение с наступлением беременности, составило 50 (46,7 %). Более половины женщин – 57 (53,3 %) продолжили курить с прежней интенсивностью, несмотря на наступление беременности. Это были женщины старше 32 лет, имеющие стаж курения более 10

лет, выкуривающие более 10 сигарет в сутки, с 3-й или 4-й беременностью. При этом 5 (4,8 %) продолжали курить более 20 сигарет за сутки.

Связь курения и артериальной гипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции

Для изучения связи фактора АГ и курения с развитием эндотелиальной дисфункции 670 беременных женщин были разделены на четыре подгруппы. Подгруппы не имели статистически значимых различий по возрасту: в 1-й подгруппе средний возраст составил 29 (25–33) лет, во 2-й – 30 (28–36), в 3-й – 31,5 (27,3–27) и в 4-й – 29 (24–33) лет.

С целью изучения ЭД у 126 беременных была исследована eNOS. Установлено, что в подгруппе некурящих беременных с АГ уровень eNOS был на 30,7 % ниже, чем в подгруппе контроля, однако это различие незначимо (1,8 нг/мл против 2,6 нг/мл, $p = 0,08$) (Таблица 2).

В подгруппе курящих беременных без АГ (3-я подгруппа) уровень eNOS был на 50 % ниже, чем в подгруппе контроля – 1,3 (0,3–2,5) нг/мл против 2,6 (1,6–9,4) нг/мл, при этом различия были значимыми, $p = 0,001$.

Таблица 2 – Концентрация eNOS в зависимости от сочетания факторов курения и наличия артериальной гипертензии у беременных, нг/мл

Подгруппа	Уровень eNOS	Сравнение
1-я подгруппа, контроль, n = 25, Ме (Q1–Q3)	2,6 (1,6–6,4)	$p = 0,001$ $p_{1-2} = 0,082$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,19$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,02$
2-я подгруппа, только АГ, n = 34, Ме (Q1–Q3)	1,8 (1,0–3,4)	
3-я подгруппа, только курение, без АГ, n = 32, Ме (Q1–Q3)	1,3 (0,3–2,5)	
4-я подгруппа, АГ + курение, n = 28, Ме (Q1–Q3)	0,2 (0,1–1,0)	

При этом различие в концентрации eNOS между 2-й и 3-й подгруппами было незначимым. Самые низкие значения eNOS были зарегистрированы в 4-й подгруппе (АГ + курение) – 0,2 (0,1–1,0) нг/мл. Они были значимо ниже показателей в подгруппе контроля ($p < 0,001$), подгруппе беременных с АГ 1,8 (1,0–3,4) нг/мл ($p = 0,001$) и подгруппе курящих без АГ – 1,3 (0,3–2,5) нг/мл ($p = 0,02$) (Таблица 2). Кроме того, среди курящих женщин было выявлено значимое различие уровня eNOS в зависимости от наличия АГ – 0,2 (0,1–1,0) нг/мл в 4-й подгруппе против 1,3 (0,3–2,5) нг/мл у женщин без АГ, $p = 0,02$.

Для проверки гипотезы связи степени АГ или продолжительности АГ с уровнем eNOS был проведено дополнительное подисследование. Для этого 250 некурящих беременных с АГ были вначале разделены на две подгруппы по

степени повышения АД, а в дальнейшем по длительности АГ. Обнаружено отсутствие статистических различий в концентрации eNOS среди женщин с 1-й ст. (n = 202) и 2-й ст. (n = 48) АГ – 1,8 (1,8–3,4) против 1,6 (1,4–2,8), p = 0,18. При подразделении некурящих беременных по длительности АГ было установлено, что в группе беременных с длительностью АГ до 2-х лет (n = 156), концентрация eNOS была статистически значимо выше, чем среди женщин с АГ длительностью от 2 до 10 лет (n = 56) – 2,6 (1,8–3,4) против 1,6 (1,4–2,8), p < 0,001.

Оценка эндотелиальной дисфункции в зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе

Была проведена оценка концентрации eNOS в зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе. В зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе с помощью прилагаемой к прибору таблицы пациентки распределены на следующие категории: 0–3 ppm – зеленый (некурильщик); 4–6 ppm – желтый (легкий курильщик); 7–20 ppm – красный (курильщик); более 20 ppm – красный + звуковой сигнал (злостный курильщик).

Выявлены значимые различия концентрации eNOS в зависимости от уровня СО (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация eNOS в зависимости от уровня СО у пациентов, участвующих в подисследовании, нг/мл, Me (Q1–Q3)

Показатель	Концентрация eNOS	Сравнение
Зеленая зона, n = 30, (1)	2,3 (1,2–3,5)	p = 0,003
Желтая зона, n = 15, (2)	1,1 (0,1–1,5)	p ₁₋₂ = 0,01
Красная зона, n = 12, (3)	0,35 (0,1–1,6)	p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,009

В группе, имеющей концентрацию СО 4–6 ppm (легкие курильщики), концентрация eNOS была в два раза ниже, чем в группе некурильщиков – 1,1 нг/мл против 2,3 нг/мл, p = 0,01. Еще более низкие значения eNOS отмечены в группе курильщиков. Медиана концентрации eNOS в данной группе составила 0,35 нг/мл, что статистически значимо ниже в сравнении с показателями групп некурильщиков и легких курильщиков.

Следующим этапом исследования была оценка связи интенсивности курения с развитием эндотелиальной дисфункции. Интенсивность курения оценивалась по индексу пачка/лет. С помощью аппроксимации методом наименьших квадратов был построен график, из которого видно, что более высокий ИПЛ ассоциировался с понижением уровня eNOS (Рисунок 3).

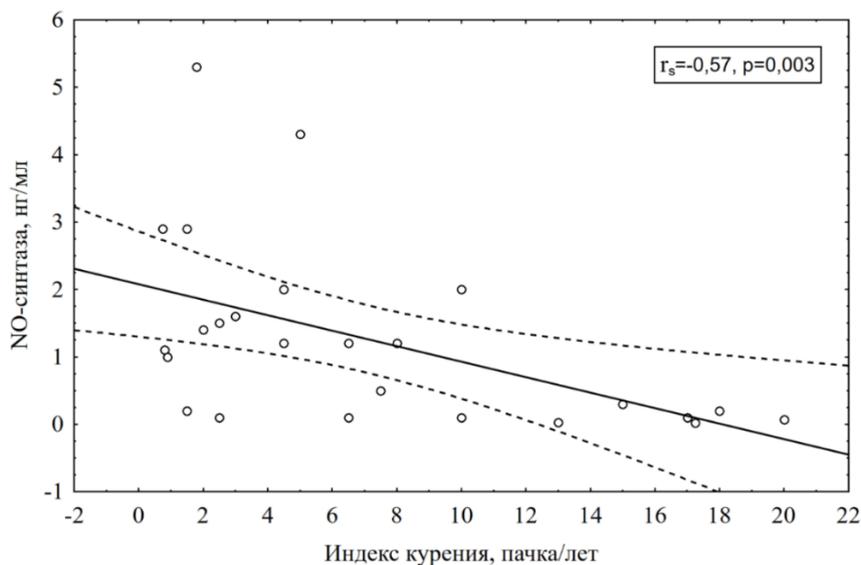


Рисунок 3 – Корреляционная зависимость между индексом курения и концентрацией NO-синтазы. Приведены индивидуальные значения, линия регрессии и 95 % ДИ

Выявлена значимая обратная корреляция ($r_s = -0,57$, $p = 0,003$) между концентрацией eNOS и индексом курильщика: чем выше ИПЛ, тем ниже концентрация eNOS.

Оценка эффективности работы школы по борьбе с курением у беременных

Оценка эффективности работы школы проводилась в двух женских консультациях, отделении патологии беременных и родильном доме № 2 ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1».

Для оценки оптимального формата просветительской работы с курящими женщинами было отобрано 30 человек. Эти пациентки методом последовательных чисел распределены на три группы.

Группа 1 была сформирована на базе женских консультаций. Эффективность работы планировалось оценить по факту прекращения курения или уменьшения количества сигарет с последующим контролем СО в выдыхаемом воздухе. У каждой из 10 принявших участие в исследовании женщин получено согласие на участие в школе и проведено определение СО в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора Micro CO.

Группу 2 планировалось набрать во время очных приемов акушера-гинеколога в женской консультации. С женщинами данной группы должны были проводиться индивидуальные занятия по отказу от курения.

С группой 3 планировалось проведение трех занятий по программе школы во время госпитализации женщин в отделение патологии беременности (до 20 недель беременности) или роддом в сроки до 32 недель беременности. Занятия были проведены с 20 женщинами.

В группе 1 явка на первое занятие составила 30 %, на второе – 10 %, на третье занятие не пришла ни одна женщина. При телефонном опросе причинами неявки являлись семейные обстоятельства, а также осведомленность о вреде курения.

В группе 2 отклик был нулевым. Можно отметить неготовность акушеров принимать участие в проведении такой программы, так как врачи ссылались на нехватку времени на приеме для проведения бесед.

В группе 3 посещаемость составила 100 %. Все курящие женщины посетили занятия.

Среди женщин 3-й группы 50 % указали на уменьшение количества выкуриваемых сигарет в два раза. Это были молодые женщины, имеющие первую беременность и стаж курения менее 5 лет.

Таким образом, можно сделать заключение, что наиболее приемлемой тактикой проведения школы по борьбе с курением во время беременности являются групповые занятия при госпитализации женщин.

Роль артериальной гипертонии и курения в развитии акушерских и перинатальных осложнений

В исследовании была проведена оценка акушерских и перинатальных осложнений, вызванных курением и АГ. Перинатальные осложнения – патологические состояния и заболевания, возникающие в перинатальном периоде, промежутке времени, начинающемся с 155-го дня беременности и заканчивающемся спустя 168 часов после рождения ребенка (а именно с 28-й недели беременности до 7-го дня жизни) [Акушерство. Национальное руководство, 2021].

Учитывались следующие осложнения: развитие инсульта или острой сердечной недостаточности при прогрессировании АГ, прогрессирование АГ, требующее стационарного лечения, акушерские осложнения: угроза прерывания беременности; выкидыши и преждевременные роды; развитие преэклампсии или эклампсии.

Осложнения со стороны плода: фетоплацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода, по данным УЗИ, или ухудшение маточно-плацентарного кровообращения, по данным ультразвуковой доплерографии; рождение ребенка с пороками развития; рождение ребенка с массой тела ниже соответствующей сроку беременности или с низким коэффициентом по шкале Апгар; обвитие пуповиной, требующее кесарева сечения; антенатальная гибель плода.

Все осложнения были разделены на две группы: осложнения со стороны матери и осложнения со стороны плода и ребенка. Осложнения оценивались акушером по данным амбулаторной карты беременных и историй болезни родильных домов. Проанализировано 287 историй родов в контрольной группе, в группе с АГ – 245.

Всего выявлено 285 осложнений (44,6 %). В группе с АГ было 138 (56,3 %) осложнений, что в 3,6 раза больше, чем в контрольной группе – 45 (15,7 %), $p = 0,05$ (Таблица 4). В группе курящих беременных наблюдалось 40 (88,9 %) осложнений, что статистически значимо выше – в 5,6 раза, чем в контрольной группе, и в 1,5 раза

выше, чем в группе некурящих беременных с АГ. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано в группе курящих беременных с АГ – 62 (99,5 %), что в 6,4 выше, чем в группе контроля, и в 1,8 раза, чем в группе с АГ. При этом различия между группами курения и АГ + курения статистически незначимы.

Осложнения со стороны матери в подгруппе некурящих беременных с АГ наблюдались у 78 (31,8 %) женщин, что было в 4,4 раза выше, чем в контрольной подгруппе – 21 (7,3 %), $p = 0,01$ (Таблица 4). В подгруппе курящих осложнения выявлены у 14 (31,1 %) беременных, что было достоверно выше, чем в подгруппе контроля, но не отличалось от показателей подгруппы некурящих беременных с АГ. Наибольшее число осложнений со стороны матери регистрировалось в подгруппе курящих беременных с АГ – 43 (62,3 %), что в 8,5 раза чаще, чем в подгруппе здоровых ($p < 0,001$), и в 2 раза больше, чем во 2-й и 3-й подгруппах ($p = 0,01$) (Таблица 4). При этом именно в 4-й подгруппе обострения АГ, потребовавших госпитализации, наблюдались в 8 раз чаще, чем в подгруппе имеющих только АГ: 6,5 % против 0,8 %, $p = 0,01$. Наиболее тяжелыми осложнениями со стороны матери было развитие преэклампсии или эклампсии, которая в подгруппе с АГ была в 7 раз чаще, чем в контрольной подгруппе, а в подгруппе с АГ и курением – в 9 раз чаще. При этом в подгруппе только курящих беременных развитие преэклампсии или эклампсии было в 4 раза чаще, чем в подгруппе контроля, статистически значимо ниже, чем в подгруппе АГ и курения, и не достигало статистических различий с подгруппой беременных с АГ.

Таблица 4 – Частота выявления осложнений со стороны матери в зависимости от сочетания курения и артериальной гипертонии

Подгруппа	Наличие осложнений со стороны матери			Сравнение
	Абс.	Доля, %	95 % ДИ	
Контроль, n = 287, (1)	21	7,3	5–25	$\chi^2 = 20,2$, $p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,8$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,01$
АГ, n = 245, (2)	78	31,8	24–59	
Курение n = 45, (3)	14	31,1	24–62	
АГ + курение n = 62, (4)	43	62,3	45–88	

Выкидыши и преждевременные роды в сравнении с контрольной подгруппой достоверно чаще отмечались в подгруппах с АГ, курением и комбинации АГ и курением.

Был проведен анализ осложнений со стороны плода и новорожденного в зависимости от наличия у матери АГ и статуса курения. Установлено, что перинатальные осложнения в подгруппе матерей с АГ встречались с такой же частотой, как и в подгруппе контроля. В подгруппе курящих беременных перинатальные осложнения регистрировались в 3 раза чаще, чем в подгруппе контроля и подгруппе с АГ, $p = 0,05$. Наибольшее число перинатальных осложнений

отмечалось в подгруппе курящих беременных с АГ (72,6 %), что статистически выше, чем в подгруппе контроля и подгруппе с АГ. При этом различия между 4-й и 3-й группой статистически не значимы: 72,6 % и 68,9 %, $p = 0,6$ (Рисунок 3).

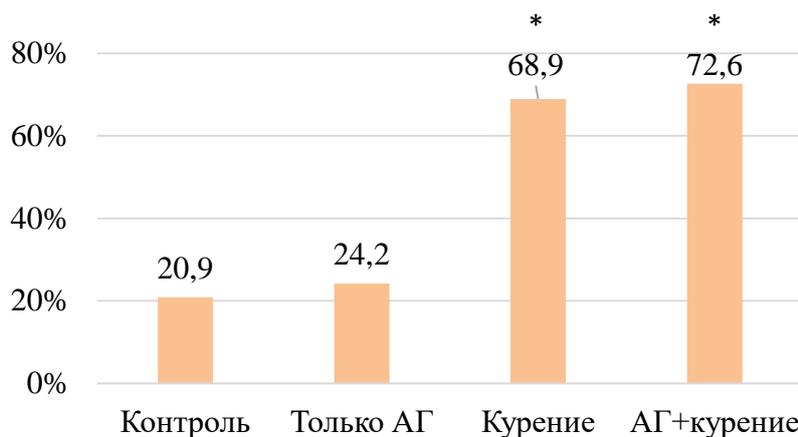


Рисунок 3 – Частота выявления осложнений плода в зависимости от наличия у матери курения и артериальной гипертензии

* Различия между группами статистически значимы на уровне $p \leq 0,05$

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что курили 16 % беременных, при этом в группе с артериальной гипертензией курили 20 % женщин, в группе без артериальной гипертензии – 13 %, $p = 0,01$. В группе с артериальной гипертензией отмечалась более высокая интенсивность курения – индекс пачка/лет в группе с артериальной гипертензией составил 7,5, в группе без артериальной гипертензии (1,9), $p < 0,001$.

2. Курение занимает третье место среди других ФР артериальной гипертензии у беременных. Ожирение повышает ОШ хронической артериальной гипертензии у беременных в 12 раз, наследственная отягощенность – в 6,9 раза, курение – в 4,6 раза и возраст старше 33 лет – в 1,8 раза. Шанс развития артериальной гипертензии зависит от интенсивности курения и при ИПЛ >10 равен 13. Сочетание курения с другими ФР многократно повышает шанс развития артериальной гипертензии у беременных.

3. Курение вызывает снижение концентрации eNOS (как маркера ЭД) на 50 % ($p = 0,001$), тогда как АГ только на 30 % ($p = 0,08$). Наиболее низкие значения eNOS в сравнении со здоровыми беременными были отмечены при сочетании курения и артериальной гипертензии: 0,2 нг/мл против 2,6 нг/мл, $p < 0,001$. Выявлена обратная корреляция ($r_s = -0,57$, $p = 0,003$) между концентрацией eNOS и индексом курильщика: чем выше ИПЛ, тем ниже концентрация eNOS. При концентрации eNOS $\leq 1,3$ нг/мл у беременных риск АГ был в 2 раза выше, чем при концентрации выше 1,3 нг/мл.

4. Курение и АГ вызывает одинаковый процент осложнений со стороны матери, статистически значимо повышая риск осложнений в 4 раза. Тогда как курение вызывает больше осложнений со стороны плода, чем АГ: 68,2% против 24,2%, $p = 0,019$. При сочетании курения и АГ риск осложнений со стороны матери повышается в 8,5 раз, достигая 62,3 %, а риск осложнений со стороны плода повышается в 3,47

раз, достигая 72,6 %. При этом наиболее существенный вклад в развитие осложнений со стороны плода вносит курение.

5. С наступлением беременности 24,3 % женщин прекратили курить, а 22,4 % уменьшили интенсивность курения на 50 %. При этом 53,3 % женщин продолжили курение с прежней интенсивностью. Групповое профилактическое консультирование беременных в рамках школы по борьбе с курением у беременных позволяет уменьшить потребление сигарет у 50 % первобеременных молодого возраста, имеющих стаж курения до пяти лет. Групповая форма профилактического консультирования в стационаре, была эффективнее индивидуального профилактического консультирования беременных в условиях амбулаторно-поликлинической службы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления эндотелиальной дисфункции у беременных, особенно курящих и/или с наличием артериальной гипертонии, рекомендовано использовать определение eNOS методом ИФА.

2. Учитывая неблагоприятное влияние курения на риск развития перинатальных осложнений и эндотелиальную дисфункцию с малых сроков беременности, а лучше на этапе планирования беременности, рекомендуется проводить активное выявление курящих беременных и проводить борьбу с данной привычкой.

3. Для борьбы с курением у беременных рекомендуется использовать групповое профилактическое консультирование в рамках работы «Школы по борьбе с курением у беременных».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую распространенность курения среди женщин, можно провести исследование ЭД с помощью определения eNOS у женщин с АГ. В дальнейшем предлагается изучить гены-кандидаты АГ в системе детоксикации ксенобиотиков, носительство различных вариантов которых может определять чувствительность либо резистентность к антигипертензивной фармакотерапии, что может быть полезно для разработки персонализированной тактике ведения больных с АГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК и в международных базах данных

1. Экспрессный способ выделения ДНК из замороженной крови / Н. В. Мальцева, А. Ш. Смирнова, А. В. Колбаско, А. Л. Онищенко, А. С. Рублевская // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 36–41. (№ 1295, Перечень ВАК от 30.11.2018, 14.03.00 – медико-биологические науки, с 01.12.2015) + (№ 661, Перечень МБД от 16.03.2018, СА(pt)) (К 1, ID 5899)

2. Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении / Н. В. Мальцева, А. Ш. Смирнова, А. С. Рублевская [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 4–10. (**№ 597, Перечень МБД, PubMed, Scopus, WoS**) (К 1)

3. Роль факторов риска артериальной гипертонии у беременных / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, А. Е. Власенко [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №. 1. – С. 15–22. (**№ 1141, Перечень ВАК от 19.04.2019, 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), с 28.12.2018**) (К 2, ID 4512)

Патент

4. Пат. 2767927 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, А 61В 5/145. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией / Бичан Н. А, Рублевская А. С., Осокина В. Р.; заявитель и патентообладатель Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2021117642; заявл. 15.06.2021; опубл. 22.03.2022. – Бюл. № 9. – 8 с.

Методические рекомендации

5. Рублевская А. С. Школа по борьбе с курением у беременных: методические рекомендации / А. С. Рублевская. Н. А. Бичан. – Новокузнецк: НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, 2022. – 40 с.

Прочие публикации

6. Рублевская, А. С. Курение как важнейший фактор неблагоприятного влияния на артериальную гипертонию и беременность / А. С. Рублевская // Молодежные исследования и инициативы: труды Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Новокузнецк, 2018. – С. 67–70. – EDN YXMRDH.

7. Бичан, Н. А. Курение как важнейший фактор риска артериальной гипертонии и эндотелиальной дисфункции у беременных / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, В. Р. Осокина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – Кемерово, 2019. – Т. 8, № 3. – С. 18. – EDN ZQPCPA.

8. Бичан Н. А. Дисфункция эндотелия у беременных с гипертонической болезнью и курением / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, В. Р. Осокина // Российский национальный конгресс кардиологов – 2019. – Екатеринбург, 2019. – С. 165.

9. Бичан Н. А. ENOS как маркер дисфункции эндотелия у курящих беременных с гипертонией / Н. А. Бичан, В. Р. Осокина, А. С. Рублевская // Российские дни сердца – 2019. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 23.

10. Бичан, Н. А. Зависимость эндотелиальной дисфункции от артериальной гипертонии, курения, избыточной массы тела у беременных / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 8. – С. 84. – EDN SYKZIX.

11. Изменения эндотелиальной NO-синтазы у беременных с хронической артериальной гипертонией и курением / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, Н. В. Мальцева [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 55–60.

12. Рублевская, А. С. Артериальная гипертония у беременных: вклад модифицируемых и немодифицируемых факторов риска / А. С. Рублевская, Н. А. Бичан // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: сб. тезисов. – М.: КСТ Групп, 2021. – С. 120. – EDN YNATSK.

13. Рублевская, А. С. Влияние индекса массы тела и курения на развитие артериальной гипертонии у беременных / А. С. Рублевская, Н. А. Бичан // Атеросклероз. – Новосибирск, 2021. – Т. 17, № 3. – С. 24–25. – EDN FKZMUN.

14. Рублевская, А. С. Артериальная гипертония у беременных: влияние индекса массы тела и курения / А. С. Рублевская, Н. А. Бичан // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 164. – EDN JIZCQO.

15. Бичан, Н. А. Использование эндотелиальной No-синтазы с целью выявления эндотелиальной функции у беременных с хронической артериальной гипертонией и курением / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская // Сборник научных трудов XI Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2022. – С. 11.

16. Рублевская, А. С. Эффективность школы по борьбе с курением среди беременных / А. С. Рублевская, Н. А. Бичан // Кузнецкая крепость: сб. мат-лов Сибирского научно-практического форума, посвященного 95-летию юбилею НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. – Новокузнецк, 2022. – С. 99–100. – EDN TGUJZJ.

17. Рублевская А.С. Сравнительная оценка препаратов для лечения артериальной гипертензии во время беременности / А.С. Рублевская, Н. А. Бичан // Российский национальный конгресс кардиологов – 2023. – Москва, 2023. – С. 211.

18. Бичан Н.А., Рублевская А.С. Роль курения в развитии артериальной гипертонии у беременных / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2(3). – С. 32-33. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-3-32-33>

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СО – угарный газ, оксид углерода

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

NO – оксид азота

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокатор

ГБ – гипертоническая болезнь

ГАГ – гестационная артериальная гипертония

ИМТ – индекс массы тела

ИПЛ – индекс пачка/лет (индекс курильщика)

ИФА – иммуно-ферментный анализ

ОШ – относительный шанс

ПЭ – преэклампсия

ФР – фактор риска

ХАГ – хроническая артериальная гипертония

ЭД – эндотелиальная дисфункция