

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей  
– Филиал федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения дополнительного профессионального образования «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Бичан Николай Андреевич

Новокузнецк – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Распространенность табакокурения среди беременных. Неблагоприятное влияние курения на течение беременности и развитие эндотелиальной дисфункции .....	14
1.2 Артериальная гипертензия у беременных. Эпидемиология, прогностическая значимость .....	21
1.3 Связь курения и артериальной гипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции .....	26
1.4 Методы исследования эндотелиальной дисфункции .....	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	36
2.1 Дизайн исследования .....	36
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Клинические исследования .....	40
2.2.1.1 Измерение артериального давления.....	40
2.2.2 Инструментальные методы .....	40
2.2.2.1 Суточное мониторирование артериального давления .....	41
2.2.2.2 Эхокардиография .....	42
2.2.2.3 Измерение уровня окиси углерода в выдыхаемом воздухе.....	42
2.2.3 Лабораторные методы .....	44
2.2.3.1 Определение eNOS.....	44
2.3 Статистическая обработка материала .....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	47
3.1 Значимость факторов риска хронической артериальной гипертензии у беременных .....	47
3.2 Распространенность курения среди беременных .....	55
3.3 Связь курения и артериальной гипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции .....	56

3.4 Оценка эндотелиальной дисфункции в зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе .....	61
3.5 Оценка эффективности работы школы по борьбе с курением у беременных .....	63
3.6 Роль артериальной гипертонии и курения в развитии акушерских и перинатальных осложнений.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	72
ВЫВОДЫ .....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [2, 31, 32]. Анализируя ретроспективные данные можно отметить глобальное увеличение распространенности АГ у беременных, что в большей степени ассоциировано с ростом распространенности ее хронических форм на фоне пандемии ожирения, сахарного диабета и увеличением репродуктивного возраста, в том числе за счет вспомогательных репродуктивных технологий [6, 127]. 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 [91, 112].

Факторы риска (ФР) артериальной гипертонии хорошо известны. Воздействие на модифицируемые ФР можно использовать с профилактической и лечебной целью, что позволит уменьшить медикаментозную нагрузку 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 [45, 83, 112].

Табакокурение является не только важным фактором риска АГ, но и одной из причин развития ЭД. Проблема табакокурения среди женского населения охватывает в основном лиц активного репродуктивного возраста. По данным зарубежных авторов, в Европе курят 8–14 % беременных, тогда как отечественные ученые А. А. Олина и О. А. Кузина утверждают: в России этой

привычке подвержены 24–28,8 % беременных, а по данным В. С. Якимович и С. Р. Сметаниной за 2020 г., распространенность табакокурения среди беременных и родильниц достигает уже 57 % [48, 71, 113]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, Кемеровская область относится к трем территориям с наибольшей распространенностью курения среди населения и, что особенно тревожно, среди молодых женщин, достигая 24 % [116]. По данным исследования А.Л. Ханина и Т.И. Черушенко в одном из шахтерских городов Кузбасса распространенность курения среди женщин 31-40 лет достигает 30% [108].

Активно изучается проблема влияния курения на развитие ЭД и течение АГ у беременных. В научной литературе работы, посвященные изучению прямых маркеров ЭД в виде оксида азота (NO), немногочисленны из-за сложности определения, нестабильности данного соединения. Однако 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 [97].

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. Своевременная коррекция ЭД позволит значительно уменьшить развитие перинатальных осложнений. Несмотря на то что курение является важнейшим ФР артериальной гипертензии и неблагоприятного течения беременности, его распространенность среди беременных, связь с АГ у беременных, а также развитие ЭД у беременных мало изучено. Практически отсутствуют исследования взаимосвязи, индекса пачка/лет с уровнями маркеров ЭД у беременных. В большинстве ранее проведенных исследований осуществлялась оценка концентрации маркеров ЭД у больных с АГ в зависимости от факта наличия курения или возраста пациентов [80, 178, 194].

С учетом крайне неблагоприятного влияния курения на течение беременности в ряде экономически развитых стран (США, Англии, Австралии) борьба с курением во время беременности является частью национальной

программы здравоохранения [156, 192, 169]. Изучение распространенности курения среди беременных, ее влияние 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. Нам не встретилось работ, изучающих комплексное воздействие АГ и курения на развитие ЭД у беременных. Вместе с тем, по данным С. Р. Мравяна [60], 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 баз данных Elibrary.ru и коокрановской электронной библиотеки найдена работа ученых под руководством Magdalena Chelchowska, оценивающая влияние табака на развитие ЭД с помощью прямого метода определения eNOS [154]. В ней авторы доказали, что табакокурение вызывает 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 ЭД у беременных. Установлено, что у беременных курение вызывает более выраженное снижение 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 влияния 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») см. Приложение Б.

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, женской консультации 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 гипертонией статистически значимо выше, чем среди здоровых беременных. Курение является третьим по значимости фактором риска хронической артериальной гипертонии 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 (лицензия 20160413-1). Различия и связи считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### **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 эндотелиальной eNOS в сыворотке крови. Проведен патентный поиск и оформлен патент № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией» см. Приложение Б [75].

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.

### **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); 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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Распространенность табакокурения среди беременных. Неблагоприятное влияние курения на течение беременности и развитие эндотелиальной дисфункции**

Табачный дым с химической точки зрения является гетерогенной и изменяющейся смесью газов и твердых частиц. По данным различных источников в 1 кубическом миллиметре табачного дыма находится не менее 100 различных по размеру частиц. Никотин, являющийся основой табака, способствует наступлению эйфории, в том числе за счет повышения концентрации норадреналина и дофамина при его потреблении, что, как следствие, вызывает стойкую зависимость. Эффекты воздействия никотина включают временное снятие чувства беспокойства, раздражительности, неспособности сосредоточиться, которые возникают при отказе от его употребления даже на короткий период после периода систематического и регулярного употребления [47].

С клинической точки зрения табакокурение является одной из разновидностей токсикомании, имеющей самостоятельный код в Международной классификации болезней (МКБ-10), относящийся к подразделу психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением табака. Психоактивные свойства никотина формируют как физическую, так и психологическую зависимость.

Курение табака – серьезная медико-социальная и экономическая проблема во всем мире. Согласно отчетным данным ВОЗ суммарные потери от последствий активного и пассивного курения составляют не менее 6 млн жизней ежегодно. Известно, что в мире насчитывается не менее 1 млрд курящих лиц мужского пола, и не менее четверти миллиона курящих женщин. По актуальным статистическим данным курильщиками являются около 22% всех взрослых, причем среди мужчин

число приверженных к курению выше и составляет 36% против 8% среди женщин [40, 45].

По данным исследования ЭССЕ-РФ и ВОЗ, Российская Федерация находится в топе стран с высокой распространенностью курения – 60,2 % среди мужчин и 22,5 % среди женщин [49, 74, 116, 171]. К 2016 г. наметилась отчетливая тенденция к снижению распространенности потребления табака в России. По данным глобального опроса о потреблении табака в РФ (GATS), частота постоянного потребления табака среди взрослого населения сократилась почти на 22 % и составила 30,5 %. [24]. При этом за 20-летний период в российской популяции отмечено два противоположных процесса: достоверное снижение курения у мужчин (с 59,8 до 39,0 %) и тревожный рост этого показателя у женщин (с 9,1 до 13,6 %) на фоне возрастания интенсивности курения [91].

По данным ВЦИОМ, проводящего ежегодные опросы, доля курильщиц среди женщин растет. Если в 1992 г. в России курили 7 % женщин, то в 2008 г. – уже 19 %. По данным социологических опросов, в мегаполисах курят около 30 % женщин [28, 44]. 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. По данным ВОЗ, в США примерно  $\frac{1}{3}$  женщин были курящими на момент зачатия, в Швеции на начало беременности курили 42 % женщин, в Австралии – 40 % [121, 123].

Особенно настораживает высокая распространенность курения среди женщин детородного возраста в России. С 1980-х годов распространенность табакокурения среди женщин детородного возраста (20–39 лет) увеличилась в 3,3 раза [38]. По данным М. Г. Гамбаряна и О. М. Драпкиной, в возрастной группе женщин 15–24 лет курят 18,4 %, а в группе 25–44 года – 22,1 % [24]. В исследовании А.Л. Ханина и Т.И. Чернушенко в одном из городов Кемеровской области – Кузбасса распространенность курения среди женщин 31–40 лет достигает 30% [108].

Важным медико-социальным аспектом проблемы табакокурения является уменьшение возраста дебюта курения на протяжении последних 2-3 десятилетий. Если 20 лет назад женщины в среднем начинали курить в возрасте от 20 до 30 лет, то сейчас начало активного курения происходит до наступления 20 лет. Данная проблема носит глобальный характер, а также подтверждена в ходе локальных эпидемиологических исследований. Статистика в Кузбассе неутешительна: распространенность курения среди молодых женщин на 6,5% выше аналогичного показателя по стране и достигает колоссально высоких значений в 24% [98, 116].

По данным эпидемиологических исследований, глобальная распространенность курения во время беременности составляет 1,7 %, при этом до 8,1 % женщин курят во время беременности в Европе и 250 миллионов женщин курят во время беременности во всем мире. Данные о распространенности курения среди беременных сильно различаются. По данным зарубежных авторов, эта пагубная привычка встречается у 8–14 % в беременных в Европе, достигая 48 % среди беременных в США и Австралии [93, 161, 196].

По данным отечественных исследователей, распространенность курения среди беременных в Российской Федерации более высокая. Так, в исследовании А. А. Олиной и соавторов и О. А. Кузиной и соавторов распространённость курения среди женщин до беременности достигает 24,3–28,87 % [66, 71]. В исследовании В. С. Якимович и С. Р. Сметаниной выявлено, что распространенность табакокурения среди беременных и родильниц составила 57 % и 30 % женщин продолжают курить во время беременности [117]. По данным О. А. Кузиной и соавторов, только 8,8 % пациенток отказались от курения, когда узнали о беременности, а значит, ранние сроки эмбриогенеза у данной категории беременных женщин проходили на фоне никотиновой интоксикации [66].

Гемодинамическим эффектом выкуренной сигареты является повышение артериального давления (АД) и учащение пульса на треть. Это обусловлено триггерным действием никотина на центральные и периферические нервные окончания. Продолжительность повышения АД и ЧСС составляет не менее 15



минут [78, 94]. Изменение концентрации катехоламинов при курении приводит к нарушению работы барорецепторов. В настоящее время нет доказательства влияния курения на уровень офисного АД, а также нет убедительных данных о снижении показателей АД при отказе от сигарет. Однако, показатели суточного мониторирования АД (СМАД) в дневные часы у нормотоников и наивных курильщиков выше, чем у некурящих лиц. Прогностическое значение имеют корреляционные связи между уровнями АД при мониторинге и риском формирования патологических изменений в органах-мишенях. Независимо от своего влияния на уровень АД, факт курения является общепризнанным фактором кардиоваскулярного риска, а отказ от употребления сигарет на протяжении десятилетий убедительно демонстрирует независимое протективное действие в отношении сердечно-сосудистых катастроф, таких как инсульт и инфаркт [74].

Курение является не только важным фактором риска АГ и одной из причин развития ЭД, но и неблагоприятного течения беременности и перинатальных исходов. Установлено, что развитие ЭД лежит в основе гипертензивных состояний у беременных и развития эклампсии. Именно дисфункция эндотелия при гипертензивных нарушениях проявляется изменением микроциркуляции сосудистой стенки и повышением адгезивности сосудистой выстилки [29, 42, 60].

Никотин является растительным препаратом с эффектами вазоконстрикторного ядовитого вещества. Кроме этого, его эффектами являются повышение уровня гомоцистеина, развитие вторичного иммунодефицита, эндотелиальное повреждение, в том числе в плацентарном кровяном русле. Высвобождаемый при горении табака оксид углерода не задерживается гематоплацентарным барьером, и, попадая в кровоток плода, необратимо связывается с гемоглобином в карбоксигемоглобин. Дополнительно в кровоток курящей женщины попадают разнообразные тяжелые металлы, радиоактивные нуклиды, полициклические ароматические соединения. Все эти вещества имеют токсический, канцерогенный и тератогенный эффекты [25, 71]. Неконтролируемое усиление процессов перекисного окисления липидов, ослабление и дисбаланс в антиокислительной системе могут стать важными

звеньями в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. По данным О. А. Чурсиной и соавторов, устранение окислительного стресса путем исключения активного и пассивного курения при беременности однозначно позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы [22].

Избыток сывороточного гомоцистеина резко повышает активность синтеза эндотелина-1, который приводит к вазоконстрикции и является биомаркером с неблагоприятным прогностическим эффектом в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Повышенная концентрация эндотелина-1 приводит к ЭД, активации плазменного и клеточного гемостаза. Указанные процессы наблюдаются не только в системном кровотоке, но и локально в маточно-плацентарных сосудах, что приводит к повышенному риску осложнений при беременности и в ходе перинатального периода в целом [28, 31].

Крайне важны результаты исследований, продемонстрировавшие, что концентрация химических веществ, образующихся при горении никотина, в крови плода на 15%, а в амниотической жидкости на 54% выше, чем в крови курящей беременной [36]. Это позволяет предположить, что токсическое влияние на плод кратно выше, чем на организм женщины. Выдвинуты гипотезы о многофакторной природе поражения плаценты и задержке развития плода при курении во время беременности. Ранее показано, что при попадании табачного дыма в дыхательные пути, независимо от концентрации никотина, гипоксия плода возникает в результате образования карбоксигемоглобина при свободном прохождении СО через плаценту.

Активное курение при наступлении беременности приводит к сужению просвета сосудов в матке и снижению скорости маточно-плацентарного кровотока на протяжении получаса после выкуренной сигареты. Следствием этого становится подавление дыхательных движений плода, появление никотина в кровотоке ребенка, задержка роста и развития. Это повышает риски рождения детей с дефицитом массы тела, риски угрозы прерывания беременности, повышает перинатальную неонатальную смертность. Курение при беременности является одной из причин плацентарной недостаточности – акушерского

осложнения, доля которого достигает 40% в структуре осложнений беременности и не имеет тренда на снижение. Именно плацентарная недостаточность лежит в основе задержки развития плода, последующих нарушений нейropsychического развития детей, а также является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3,163].

При изучении влияния пагубных эффектов курения в ходе течения беременности было доказано изменение показателей фетоплацентарного кровотока в виде снижения микроциркуляторной активности, повышенная спастическая активность и, как следствие, нарушение кровотока [86].

При оценке отдаленного прогноза при курении во время беременности показано, что наиболее частыми последствиями являются отслойка и предлежание плаценты, эктопическая беременность, задержка внутриутробного развития плода и гипоксия, самопроизвольное прерывание беременности, кровотечения на различных сроках, гетоз, невынашивание, гибель плода внутриутробно и антенатально [2].

Преждевременное прерывание беременности является одной из актуальных проблем современного акушерства и связано с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности среди детей с низкой массой тела, определяя высокие затраты на выхаживание, реабилитацию и социальную адаптацию ребенка [61]. Имеется достаточно работ, основанных на наблюдательных исследованиях, что курение во время беременности связано с повышенным риском предлежания плаценты [197]. Предполагаемый механизм развития предлежания плаценты может состоять в том, что угарный газ снижает уровень кислорода в крови, в результате чего происходит компенсаторная гипертрофия плаценты, она увеличивается по площади и перекрывает область внутреннего зева [16]. Помимо этого, F. Shobeiri на основании отчетов эпидемиологических исследований показал, что курение является фактором риска отслойки плаценты [177]. Курение может провоцировать самопроизвольные выкидыши, в том числе потерю генетически нормального эмбриона. В исследованиях О. А. Кузиной и соавторов показано, что курение не

увеличивает риск потери эмбриона с хромосомными дефектами, но увеличивает риск аборт в случае нормальных эмбрионов [48].

Комплекс негативного воздействия никотина на беременную женщину и ее плод можно называть «табачным синдромом плода». В понятии «табачный синдром плода» основополагающими являются не только гипотрофия и гипоксия, но и затруднение адаптации плода к внутриутробной жизни, а у новорожденного – стойкий желтушный синдром и синдром гипервозбудимости [118]. В работах О. А. Чурсиной и соавторов и Т. С. Marufu и коллег показана связь между курением матери во время беременности и риском мертворождения [22, 161]. Курение будущей матери приводит к развитию «табачного синдрома» у 62,3 % новорожденных, значится причиной синдрома внезапной смерти ребенка в 30–50 % случаев [118, 127]. Существует дозозависимая взаимосвязь с повышением риска внезапной смерти при увеличении ежедневного потребления сигарет матерью. Между 1 и 20 сигаретами вероятность внезапной необъяснимой детской смерти линейно возрастала в одном исследовании. Кроме того, риск был снижен у матерей, которые бросили или уменьшили курение во время беременности [180, 195]. При этом активное курение не только увеличивает риск перинатальных осложнений, но и оказывает влияние на здоровье детей в дальнейшей жизни. По результатам одного из наблюдений выявлено, что курение женщины во время беременности может быть ассоциировано с никотиновой зависимостью рожденных девочек в ходе их дальнейшей жизни. Развитие легочной ткани плода курящей матери нарушено, что делает орган в последующем более восприимчивым к патологическим изменениям инфекционного и не инфекционного характера. Среди возможных заболеваний будущего ребенка, спровоцированных курением при беременности описаны ХОБЛ. При этом, удельный вес фактора «курение матери при беременности» в развитии заболевания сопоставим с самостоятельным курением непосредственно в ходе жизни во взрослом возрасте [171, 141]. Таким образом, даже вторичный табачный дым, в частности вследствие родительского курения, может повлиять на

развитие легочной ткани во внутриутробном периоде и после него и способствовать утрате легочной функции во взрослой жизни [36].

Известно, что при длительном воздействии никотина на плод, а также на головной мозг детей и подростков, повышается предрасположенность к тревожным неврозам, а также снижается способность к обучению [18, 47].

Вместе с тем имеются отдельные работы, где доказывается, что курение во время беременности снижает риск развития преэклампсии [142]. Авторы связывают это с тем, что никотин стимулирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) в сосудах, ослабляют гипертензию, вызванную ишемией плаценты, системную компрессию, что ослабляет ишемическую реперфузионную ишемию почек и печени, играющую важную роль в развитии эклампсии.

Таким образом, влияние курения на течение беременности и механизмы его отрицательного воздействия требуют дальнейшего изучения.

## **1.2 Артериальная гипертензия у беременных. Эпидемиология, прогностическая значимость**

АГ в настоящее время лидирует в структуре соматических патологий, регистрируемых у беременных женщин. Частота выявляемости этого заболевания варьирует в зависимости от источника данных. Наиболее крупные исследования в России проведены Н.И. Киселевой и Л.А. Адамян, где частота АГ у беременных встречалась от 5 до 30% [2, 5]. В 2018 году в одном из отечественных перинатальных центров при мониторинге заболеваемости АГ этот показатель составил 14% [10]. Глобально наблюдается тенденция к росту распространенности АГ во время беременности. Это обусловлено увеличением числа пациентов фертильного возраста с ожирением, сахарным диабетом и непосредственно АГ, а также увеличению доли старородящих [5, 63, 90].

В последние годы отмечается увеличение женщин с ГБ. По данным исследования ЭССЕ-РФ, у женщин в возрасте 25–34 года АГ отмечается у 10 %, тогда как в возрасте 34–44 года распространенность повышается до 27,8 % [92].

Это привело к значительному увеличению беременных, имеющих повышенное АД. Уже в 2014 году повышенное АД при беременности было причиной не менее 76 тысяч случаев материнской и не менее 500 тысяч младенческой смертности ежегодно [2, 10]. Следствием повышенного давления являются такие осложнения со стороны плода, как отслойка нормально расположенной плаценты, прогрессирующая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, асфиксия и гибель плода. АГ также представляет непосредственную угрозу жизни и здоровья роженицы, поскольку повышает риски отслойки сетчатки, эклампсии, нарушения мозгового кровообращения, ДВС-синдрома [2, 4, 10, 122, 166]. Таким образом, убедительно доказано, что АГ вносит основной вклад в развитие неблагоприятного прогноза для матери и плода и риск перинатальной смертности [5, 99].

Потребность в оперативном родоразрешении, а также низкий балл по Апгар, малый вес при рождении, недоношенность, родовые травмы различной степени, необходимость в аппаратной и медикаментозной интенсивной терапии и неонатальная смертность – все эти состояния значимо чаще регистрируются у беременных с сопутствующей АГ [2, 6, 26, 138]. Установлено, что гипертензивные состояния сочетаются с более высокими показателями перинатальной, младенческой и материнской смертности. По некоторым данным, около 16 % мертворождений приходится на беременных с выявленными гипертензивными состояниями, при этом 11 % гибели плода сочетается с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и 5 % – с преэклампсией и эклампсией [2, 5, 138]. При всех видах АГ гибель плода развивалась чаще после 28 недель гестации, а не на сроках 20–28 недель [2, 105]. У беременных, страдающих хронической и гестационной гипертензией, преобладала интранатальная гибель. Мертворождаемость, сочетающаяся с гипертензией беременных, может быть обусловлена прогрессирующей плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты и ее инфарктами [2, 9]. Кроме того, неблагоприятные исходы значительно увеличиваются у женщин, у которых развивается наложенная преэклампсия, что усложняет 17–25 %

беременностей с ХАГ (по сравнению с частотой преэклампсии 3–5 %, описанной для общей популяции) [145].

Основой для клиницистов по ведению беременных с АГ с 2018 года являются «Европейские рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности» [122] и «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», имеющие специализированные разделы по ведению АГ [32]. Положения в указанных выше документах в целом идентичны, о чем также свидетельствует анализ, опубликованный Шихом Е.В. с соавторами [7]. В обоих документах подчеркивается, что гипертензивные расстройства во время беременности относятся к наиболее частым осложнениям в указанной клинической ситуации, влияют по меньшей мере на 5-10% всех случаев беременности в мире и являются основным фактором, приводящим к материнской, эмбриональной и неонатальной смертности.

АГ при беременности повышает риск отслойки плаценты, инсульта у женщины, развития мультиорганной недостаточности и нарушения гемостаза вплоть до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Для плода АГ также неблагоприятна, и способствует задержке внутриутробного развития (25% случаев при ПЭ), недоношенности (27% случаев при ПЭ), внутриутробной гибели плода (4% случаев при ПЭ) [17, 21]. Патогенез АГ при беременности имеет характер диссеминированных васкулопатий, вовлекая в патологический процесс различные органы и системы. Это могут быть геморрагии сетчатки и ее отслойка, острое нарушение мозгового кровообращения у женщины, отек легких, почечная недостаточность. Нарушения также касаются маточно-плацентарного кровотока, приводя в итоге к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии, задержке развития, преждевременной отслойке плаценты, асфиксии и даже гибели плода [5, 10, 13, 15, 19]. Распространенность инфаркта миокарда среди беременных за последние годы выросла почти в пять раз. Причинами этого являются увеличение числа курящих женщин репродуктивного возраста, высокая распространенность среди

них соматической патологии – ХАГ, ожирения, сахарного диабета [17]. По данным литературы, у женщин, имевших повышение АД во время беременности, отмечается более высокий риск развития эссенциальной АГ в течение пяти лет после родов, у них высокий риск повторных гипертензивных расстройств при последующих беременностях [150]. Отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 44, 46, 69, 77, 150]. Сообщается, что в последующие 20 лет после родов у женщин с АГ риск инсульта и ИБС возрастает в два раза [153], ГБ в 4 раза [73, 88]. До 25% всех детей, рожденных женщинами с АГ, имеют в дальнейшем различные последствия [13]. К таковым относятся метаболические и эндокринные нарушения, кардиоваскулярная патология [5, 10, 13] расстройства аутистического спектра [6]. Основой патогенеза описанных осложнений в настоящее время принято считать гипоксию, опосредованную вазоконстрикцией при стойком повышении АД у беременной.

В диагностике АГ важную роль имеет соблюдение методики измерения офисного АД, на основании результатов которого и будет устанавливаться диагноз. За АГ в настоящее время принимается уровень САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $> 90$  мм рт. ст., полученный при минимум двукратном измерении на одноименной руке с интервалом не менее 15 минут. Альтернативным методом диагностики может быть самоконтроль АД в домашних условиях или САМД. Диагностическим порогом в данном случае будет АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. [32, 122].

АГ при беременности разделяется на 4 клинические разновидности. Первая это ХАГ, то есть АГ, имевшая место и до беременности. Это в сущности ГБ или симптоматическая АГ. Второй разновидностью является гестационная артериальная гипертония (ГАГ), которая проявляется после 20-1 недели гестации и нивелируется в течение 12 недель после родоразрешения. ГАГ осложняет до 6% всех беременностей. При сохранении повышения АД после 12-ти недельного периода с момента родов следует интерпретировать состояние как ХАГ-ГБ или симптоматическую АГ. Третьей разновидностью является ХАГ, осложненная



преэклампсией (ПЭ). И, наконец, четвертый вариант течения – непосредственно преэклампсия/эклампсия.

Повышение уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., определяемое до наступления беременности или до 20-й недели ее развития, а также АГ, диагностированная после 20 недель гестации и не исчезнувшая в течение 12 недель после родов, также классифицируется как существующая ранее АГ, но уже ретроспективно.

В группу ХАГ, помимо ГБ и симптоматической АГ, входят:

– гипертония «белого халата» – повышение АД при офисных измерениях (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.), и АД  $< 140/90$  мм рт. ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД среднесуточное АД  $< 135/85$  мм рт. ст.;

– маскированная артериальная гипертония – АД  $< 140/90$  мм рт. ст. при офисном измерении и АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД среднесуточное АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст.

Факторы риска (ФР) гипертонической болезни хорошо известны: возраст, наследственная отягощенность, курение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, абдоминальное ожирение, гиперурикемия, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, психологические и социально-экономические факторы. Вместе с тем роль этих ФР у отдельных категорий пациентов и этнических популяций вызывает большой интерес. Это касается и беременных, когда воздействие на модифицируемые ФР можно было бы использовать с профилактической и лечебной целью, это позволит уменьшить медикаментозную нагрузку, что имеет важное значение в период гестации.

Классификация уровня АД по степени повышения у беременных, рекомендованная в настоящее время во многих странах мира, отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности. Данная классификация может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности – ХАГ, ГАГ, ПЭ. Классификация АГ по степени повышения АД представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация степени повышения уровня артериального давления у беременных, мм рт. ст.

Показатель	САД	ДАД
Нормальное АД	<140	<90
Умеренная АГ	140–159	90–109
Тяжелая АГ	≥160	≥110

Однако такая классификация отличается от привычного кардиологам и терапевтам подразделения больных на три степени АГ и три стадии, как это указано в национальных рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. [8]. Данные различия могут вызвать трудности при консультации беременных кардиологом или терапевтом, особенно при хронической АГ, которая в 90 % случаев является проявлением гипертонической болезни. Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендациях 2017 г. также признала, что определения АГ у беременных противоречат диагностическим критериям Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) и требуют пересмотра диагностических критериев [121]. Поэтому в нашем исследовании мы придерживались распределения беременных на три степени АГ по уровню АД согласно «Национальным рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых» (2013, 2020 г.) и три стадии в зависимости от наличия поражения органов мишеней или наличия ассоциированных клинических состояний [8, 30].

### **1.3 Связь курения и артериальной гипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции**

Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям. Общеизвестно, что эндотелий поддерживает баланс между процессами вазоконстрикции и

вазодилатации, вырабатывает факторы воспаления и пролиферации сосудов, участвует в ремоделировании сосудов и тромбообразовании [21].

Здоровый эндотелий обладает антикоагулянтным и профибринолитическим действием, а также ингибирующим действием на агрегацию и адгезию тромбоцитов. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации связано с состоянием эндотелиальной активации, которая характеризуется повышенными провоспалительными и прокоагулянтными явлениями. Основными факторами ЭД являются снижение биодоступности NO, нарушение реакции сосудистой гладкой мышцы на вазодилататоры, повышение чувствительности от эндотелиальных клеток на сосудосуживающие вещества, повышенная выработка сосудосуживающих веществ или повышенное напряжение сдвига. Важнейшим критерием оценки функционального состояния эндотелия является эндотелий-зависимая вазодилатация, регулируемая NO. При этом снижение уровня NO, проявляющееся нарушением вазодилатации, считается основным патогенетическим фактором развития ЭД и выступает в качестве одного из ранних предикторов гемодинамических нарушений, наблюдаемых при АГ [4, 20, 43].

Курение, дислипидемия и гипергликемия оказывают прямое и опосредованное пагубное действие на функцию эндотелия. Под продолжительным воздействием таких неблагоприятных факторов как гемодинамическая перегрузка, гипоксия, токсическое воздействие, воспаление, ишемия изменяется тип реакции эндотелиоцита на стимулы. Физиология внутренней оболочки артериол меняется, приобретая склонность к вазоконстрикции, гиперпролиферации, повышению тромбогенности. Эта триада ведет к фатальным и нефатальным сердечно-сосудистым осложнениям. Доказано, что АГ, курение и дислипидемия – основные факторы, приводящие к ЭД и, как следствие, риску острых сердечно-сосудистых катастроф [1].

Эндотелий-зависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: NO, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицлина. В настоящее время доказано, что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO [21].

Термин ЭД используется для описания измененного метаболизма NO или дисбаланса нескольких эндотелиальных расслабляющих и констрикторных факторов. NO – самый мощный из известных эндогенных вазодилататоров. В различных тканях в разное время были обнаружены 3 типа NO-синтазы: нейрональная (nNOS), индуцируемая (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). В настоящее время известно, что все 3 формы фермента катализируют синтез NO и L-цитруллина из L-аргинина и кислорода, и в равной степени представлены в различных клетках и тканях. Тем не менее, в последующих работах было показано, что eNOS хоть и продуцируется различными типами клеток, наиболее активно синтезируется эндотелиоцитами и кардиомиоцитами. В ряде работ были продемонстрированы протективные свойства этой молекулы в отношении сердечно-сосудистых событий. Защитную функцию eNOS в отношении ишемии миокарда и повреждения головного мозга и преимущества в этом аспекте над nNOS продемонстрировали в нескольких экспериментальных исследованиях [20, 54, 96].

Оксид азота, образованный эндотелиоцитами, при попадании в кровоток реализует свои мощные вазодилатирующие эффекты, замедляет процессы ремоделирования стенок сосуда, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Это опосредованно влияет на реологию крови и кровяное давление. Несмотря на то, что экспрессия eNOS происходит непрерывно, активность фермента и его концентрация повышаются при гипоксии, стрессе, физической нагрузке или сердечной недостаточности. Экспериментально доказано, что активность eNOS и увеличение синтеза NO происходят под влиянием повышенной концентрации кальция в клетках, независимо от причины этого повышения. Стимуляцией синтеза могут обладать такие медиаторы как ацетилхолин, брадикинин, тромбин, серотонин, а также непосредственный физический триггер – пульсовое АД [1, 133].

В ряде работ доказано, что дисфункция эндотелия является одной из важных звеньев патогенеза преэклампсии [2, 124]. В исследовании А. В. Миронова и соавторов показано, что развитие ЭД в первом триместре

беременности чаще сопровождается нарушениями ЦНС у новорожденных, задержкой психического развития. У таких детей чаще диагностировали инфекционно-воспалительные заболевания на 1-м году жизни и железодефицитную анемию [58].

Одним из важнейших внешних факторов, нарушающих функции сосудистой стенки у обоих полов, является табакокурение. Курение (СО и никотин) повреждает эндотелий сосудов. Поврежденный эндотелий утрачивает способность продуцировать эндогенные вазодилататорные вещества, способствуя возникновению спазмов и ишемии миокарда. Дисфункция эндотелия на курение наиболее выражена в молодом возрасте. Несколько клинических и экспериментальных исследований показывают, что оксиданты табачного дыма могут напрямую нарушать функцию эндотелия, в первую очередь из-за отсутствия биодоступности NO, что является результатом как снижения образования NO дисфункциональным эндотелием, так и увеличения поглощения NO свободными радикалами кислорода. Существуют противоречивые данные о регуляции eNOS экстрактом табачного дыма на уровне транскрипции / трансляции в клеточных моделях, при этом некоторые предполагают снижение уровней мРНК / белка eNOS, в то время как другие демонстрируют неизменность или даже повышенные уровни eNOS: последнее, вероятно, представляет собой попытку эндотелиальных клеток компенсировать нарушение eNOS [163, 170]. ЭД, ранний маркер атеросклероза, наблюдалась у хронических курильщиков, а также после острого курения сигарет [137].

Хотя существует сильная связь между воздействием курения сигарет и ЭД, основные механизмы, с помощью которых курение запускает ЭД, остаются неясными. При этом связь курения с развитием ЭД у беременных изучена недостаточно. В доступной нам литературе встретилась только одна работа – польских исследователей под руководством Magdalena Chelchowska, где изучалась связь курения с развитием ЭД с помощью eNOS [154]. При этом нам не встретилось работ, изучавших сочетанное курения и АГ с развитием ЭД у беременных.

При различных патологических состояниях секреторная активность эндотелиоцитов снижается, как следствие падает концентрация медиаторов с вазодилатирующими эффектами. Параллельно, синтез вазоконстрикторов остается на прежнем уровне или увеличивается. Это приводит к дисбалансу медиаторов и сдвигу гуморальной регуляции в сторону гипертонуса и снижения сосудистого просвета. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии, появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования ГБ и ее осложнений (в том числе атеросклероза) [34]. При нарушении нормальной вазодилатации возникает гипертонус сосудов, что приводит к повышению общего периферического сопротивления и компенсаторной АГ. Во многом это обусловлено тем, что механизм вазоконстрикции по ряду физиологических причин реализуется значительно быстрее, чем вазодилатация [96].

Синтез NO уменьшается при ГБ, ИБС, сахарном диабете, интоксикациях, гипоксемиях, гиперлипидемиях и в пожилом возрасте [1].

На сегодняшний день известно, что при истощении NO-зависимой вазодилатации реализуется NO-зависимая АГ. Однако, нет убедительных доказательств, позволяющих понять, что в данном патогенетическом каскаде первично. Сам по себе дефицит оксида азота может стать причиной гипотонического криза, в то время как стойкое продолжительное повышение АД приводит к перегрузке эндотелиальной синтазы, истощению непосредственного субстрата образования NO. Антигипертензивные свойства  $\alpha$ -аргигина при ГБ были доказаны К. Hishikawa и коллегами, а назначение eNOS способствовало снижению концентрации NO и, как следствие, повышению АД [147]. При повышении АД не только понижается выработка NO и других вазодилатирующих факторов (простаглина), но и повышается выработка эндотелиальных вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1, серотонина, тромбоксана A<sub>2</sub>). Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды –

эндотелины. Эндотелин-1 (ЭТ-1) приводит к спазму клубочковых артерий почек, антинатрийуретическому эффекту и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий и эндометрия [4].

ЭД рассматривается как основной механизм формирования гипертонической болезни (ГБ) и ее осложнений, а также служит количественным маркером ее прогрессирования [27, 56]. По данным ряда исследований, эндотелий вовлекается в патологический процесс на самых ранних стадиях ГБ [116]. По данным Л. А. Лапшиной и соавторов, уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. У больных же ГБ II и III стадий уровень ЭТ-1 и его предшественника повышается в десятки раз [52]. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови наиболее высока у больных с АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [34].

NO имеет и ренальный путь регуляции АД, реализуемый через антагонистическое действие на АТ- II, натрийурез и экспрессию ренина. Гипотеза о ренальной природе на фоне почечной недостаточности АГ основана на накоплении ингибитора NOS при снижении почечного клиренса и закономерным истощением NO.

Все виды гипертензивных расстройств у беременных сопровождаются развитием ЭД, что подтверждается изменением уровня оксигенации тканей, повышением количества десквамированных эндотелиоцитов и содержания суммарных нитратов и нитритов в крови. Выраженность нарушений функции эндотелия зависит от степени тяжести преэклампсии [83]. Установлено, что АГ при беременности создает не только угрозу развития преэклампсии и эклампсии, но и угрозу дефективного развития плода [26, 35].

АГ является независимым фактором, отягощающим течение и прогноз у лиц с хроническим неинфекционным заболеванием. Основой патогенеза является эндотелиальная дисфункция, вызываемая оксидативным стрессом, дисбалансом провоспалительных цитокинов. Повреждение эндотелия также вызывают курение

и дислипидемия, а наиболее выраженная ЭД наблюдается у пациентов с атеросклерозом. Актуальной на настоящий момент является концепция сердечно-сосудистого континуума, где начальным этапом патогенеза являются дислипидемия и АГ, последующим этапом - развитие ЭД, а завершающим – манифестирующий атеросклероз [28, 43].

На начальной стадии патологического процесса поражение эндотелия имеет функциональный характер и проявляется нарушением синтеза и высвобождения NO. При продолжительном влиянии неблагоприятных факторов нарушение работы эндотелиоцитов приобретает фазовый характер. Диапазон выявляемых на этой стадии изменений от компенсаторного повышения концентрации NO и его метаболитов до полного истощения данных медиаторов, повреждений эндотелия вплоть до формирования участков деэндотелизации в интима сосудов. На начальной стадии прогрессирование повреждения эндотелия обусловлено уровнем окислительного стресса, а на более поздних ассоциировано уже с концентрацией окисленных белков. Этот факт имеет важное прогностическое значение для определения степени повреждения эндотелия как органа-мишени при АГ [4, 27, 43]. NO отвечает не только за расширение сосудов, но и участвует в различных процессах в стенке сосуда, таких как снижение тонуса гладкой мускулатуры сосудов, миграция и рост клеток, агрегация тромбоцитов и тромбоз, адгезия моноцитов и макрофагов и воспаление. Это основной вазодилататор в плаценте, влияющий на сосудистую реактивность фетоплацентарного блока, инвазию трофобласта и апоптоз, а также адгезию и агрегацию тромбоцитов в межклеточном пространстве.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA), который является посттрансляционно модифицированной формой аргинина, является конкурентным ингибитором L-аргинина для всех изоформ NOS. АДМА способствует ЭД и уменьшает связанную с эндотелием вазодилатацию, и он признан биомаркером эндотелиальных и сердечно-сосудистых нарушений. Уровни АДМА в плазме крови матери снижаются при физиологической беременности, но увеличиваются по мере увеличения срока гестации. Его более



высокие уровни были обнаружены при преэклампсии. Повышенные концентрации АДМА в начале беременности коррелируют с дисфункцией эндотелия и могут быть прогностически значимыми для развития преэклампсии [27, 58]. В настоящее время доказано, что в развитии преэклампсии важную роль играет развитие ЭД. Вместе с тем развитие ЭД у беременных с ХАГ и курением не изучены.

#### **1.4 Методы исследования эндотелиальной дисфункции**

Функцию эндотелия можно оценивать принципиально двумя способами: инвазивно и не инвазивно. К первой группе относят инвазивные инструментальные методы и клиничко-лабораторные тесты, а ко второй - варианты неинвазивной оценки, основанные на методах функциональной диагностики. Общепринятой методики оценки эндотелиальной функции в медицинском сообществе в настоящее время нет.

Флагманские исследования по оценке сосудодвигательной функции эндотелия человека проведены в 1980-х гг, и основывались на применении ультразвука. Несколько позднее, в 1992 г. D. Celermajer с соавторами разработали методику создания реактивной гиперемии для косвенной оценки сосудодвигательной функции эндотелия [188]. Принцип непрямых (функциональных) методов исследования ЭД основывается на оценке сосудодвигательной функции эндотелия периферических, коронарных, маточных артерий; способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, брадикинин, метахолин, гистамин) или физические (временное пережатие сосуда) стимулы. Для этих целей используются ультразвуковая методика измерения диаметра периферического сосуда или окклюзионная плетизмография, проводящие оценку диаметра сосуда до и после введения фармакологического средства или пережатия сосуда. Однако эти методики косвенные и требуют не только специальной, нередко дорогостоящей аппаратуры, но и специально обученного персонала. Вероятно, поэтому до

настоящего времени эти методы исследований проводятся в основном в научных исследованиях. Ввиду сложности соблюдения всех правил точность зависит от опыта и квалификации исследователя.

На сегодняшний день степени выраженности ЭД оценивают с применением лабораторных маркеров – эндогенных веществ, синтезируемых эндотелиоцитами и изменяющимися в ответ на воздействие различных факторов. Так как большая часть этих лабораторных маркеров не специфична и может синтезироваться не только эндотелием, имеются ограничения в интерпретации получаемых данных. Этот факт обуславливает повышенный научный интерес в отношении поиска валидного и специфичного маркера для оценки ЭД как в доклинической фазе заболевания, так и последующей оценки степени ее тяжести. NO представляет собой основной вазодилататор, при этом его эффекты напрямую зависят от концентрации. Так, при низком содержании он реализует свои прямые эффекты, в то время как при высоком действии будет обусловлено влиянием свободных радикалов данного медиатора [182, 186].

В ряде работ описано, что ингибирование eNOS и нарушение выработки NO происходит на фоне повышения уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) [12, 34]. Так как оксид азота в нативном эндотелии в сочетании с простаглицлинами имеет протективное и антиатерогенное влияние на сосуды, а также препятствует гиперагрегации тромбоцитов, нормальное содержание NO ассоциировано с более благоприятным прогнозом в отношении кардиоваскулярных событий [12, 34, 128, 186]. Определение концентрации нестабильной молекулы NO и ее более стабильных метаболитов в плазме крови или моче пациента имеет ряд закономерных ограничений. Это связано с трудностями преаналитического этапа исследования, финансовыми трудностями в обеспечении необходимых реактивов и отсутствием рутинной широкой практики определения данных показателей [12, 34, 128]. На практике чаще применяются «суррогатные» показатели функции эндотелия, такие как гомоцистеин, тромбомодулин и фактор Виллебранда. Активность NO

минимальна в эндотелии капилляров и вен и максимальна в эндотелии артерий, где он синтезируется непрерывно из L-аргинина [56, 97, 101, 114].

В литературе имеются сообщения об определении ЭД биохимическим методом с помощью определения уровня eNOS [21, 114]. Нами предложен метод определения ЭД с помощью определения eNOS у беременных. Данный метод оформлен как изобретение. Назначение настоящего изобретения – выявление ЭД у курящих беременных и беременных с АГ с целью своевременной ее коррекции для уменьшения риска развития перинатальных осложнений как со стороны матери, так и плода.

Существуют фармакологические способы для нормализации функции эндотелия и, как следствие, снижения риска сердечно-сосудистых событий. Кроме этого, протективный эффект на эндотелий имеют физическая нагрузка, модификация образа жизни, отказ от курения. При этом сокращается выработка вазоконстрикторных и повышается выработка вазодилатирующих медиаторов. Ряд работ продемонстрировали, что усиленная наружная контрапульсация, употребление пищи, богатой полифенолами, снижение массы тела, а также регулярные тренировки повышают биодоступность NO. Однако наиважнейшим фактором, способным улучшить функцию эндотелия, по данным А. В. Шаброва и соавторов, является отказ от курения [101]. Вместе с тем в Российской Федерации отсутствуют методы, направленные на уменьшение / прекращение курения у беременных. Для борьбы с курением у беременных нами была разработана методика и апробирована на практике школы по борьбе с курением у беременных.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Дизайн 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., выявленное впервые в жизни или существовавшее в анамнезе. Срок беременности на момент включения в исследования – от 4 до 18 недель. Большинство (79,4 %) женщин, включенных в исследование, имели впервые выявленную АГ. Стаж АГ от 2 до 10 лет имели 64 (20,6 %) женщины.

В качестве контроля набрана группа из 358 беременных, вставших на учет по беременности в женской консультации вышеуказанного медицинского учреждения, 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),  $p = 0,08$ .

Для подтверждения АГ у всех женщин проводилось повторное измерение АД через две минуты на обеих руках согласно рекомендациям по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [32].

В наше исследование включались беременные только с ХАГ, а именно гипертонической болезнью [122]. Стадия и степень ГБ определялись по уровню повышения АД и поражению органов мишеней согласно российским клиническим рекомендациям [57]. Для исключения симптоматических артериальных гипертоний проводились тщательный сбор анамнеза и обследования женщин. По данным М. М. Шехтмана, примерно у 40 % женщин

отмечается повышение АД до 140/90 мм рт. ст. при однократном измерении [111]. Для исключения «гипертонии белого халата» в наше исследование включались женщины, имеющие неоднократные повышения АД в анамнезе, а также у которых повышение АД подтверждалось повторными измерениями в медицинских учреждениях (офисное АД) или в результате домашнего мониторинга АД. В исследование не включались женщины с симптоматической, гестационной артериальной гипертонией, тяжелой соматической патологией.

Обследование беременных женщин проводилось на основании российских и европейских рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности [32, 122].

На первом этапе проведено тщательное клиническое обследование женщин, включающее общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, исследование скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину (СКФ) – проба Реберга, биохимическое исследование крови с определением мочевой кислоты и СРБ, фундоскопию, ЭКГ, УЗИ почек и сердца (ЭХО-КГ), суточное мониторирование АД (СМАД) в течение первых суток с момента госпитализации. Антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела в кг/м<sup>2</sup>) учитывались при постановке женщин на учёт по поводу беременности, как правило, в сроки 4–8 недель, средний срок составил 5,7 (4,6–6,8) недели. Также учитывалась степень набора массы тела во время беременности. Оценивали следующие факторы риска (ФР): возраст, наследственную отягощенность, курение, избыточную массу тела и их сочетание. Для этого проводился подробный сбор анамнестических данных и анкетирование женщин по поводу курения. Для выявления факторов риска и отношения к курению нами был разработан опросник «Анкета беременной» (приложение А). К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну 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 утверждён

локальным этическим комитетом НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России № 88 от 26.12.2017.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие.

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 влияния АГ и курения на развитие ЭД 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

С целью изучения ЭД у 126 беременных была исследована eNOS. Определение eNOS проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом.

Для оценки осложнений курения и АГ во время беременности были проанализированы 577 историй, проводилась оценка новорожденного по шкале Апгар, наличие врожденных пороков развития, патологогистологическое 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.

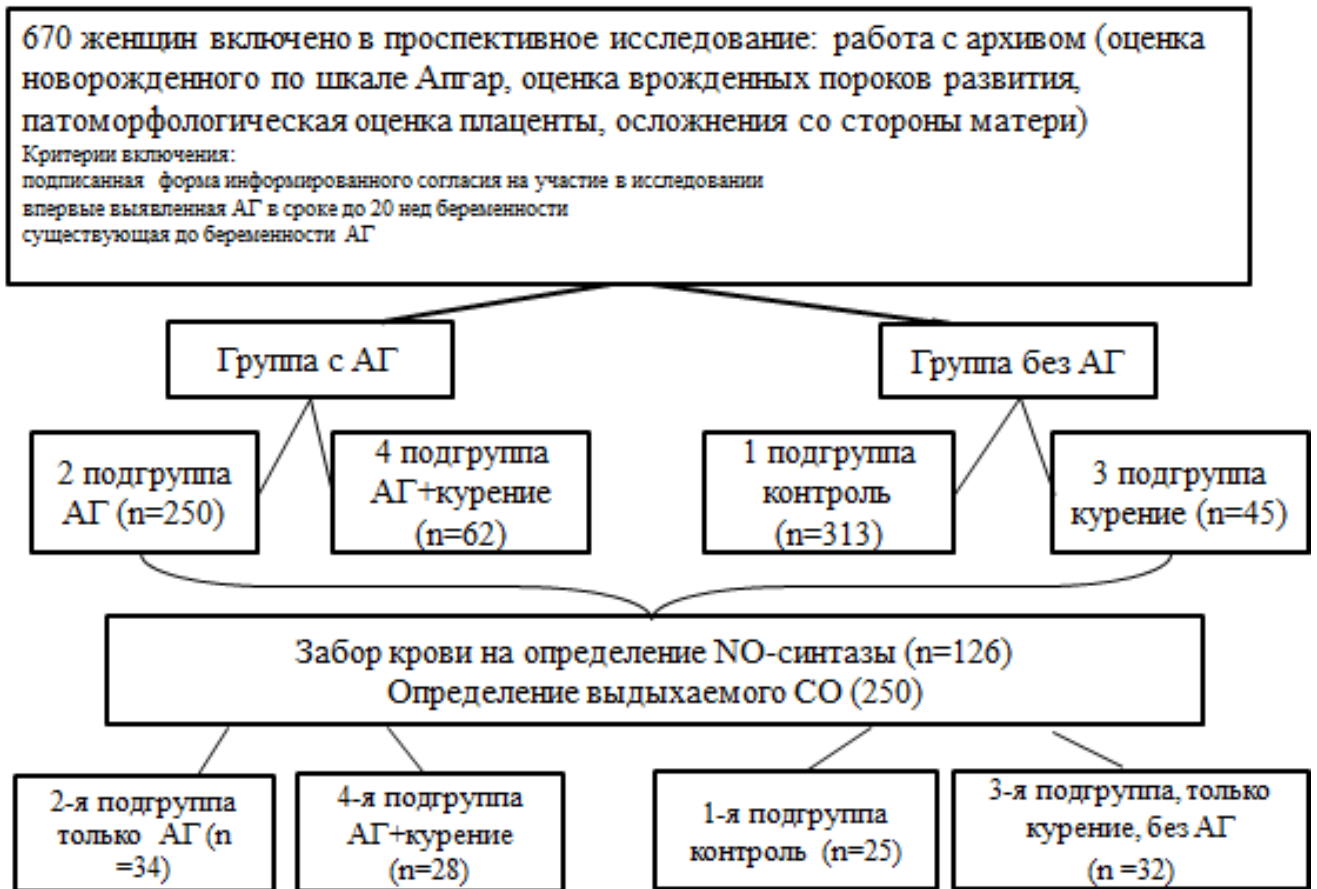


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинические исследования

Клинические исследования включали в себя: сбор жалоб и анамнеза, измерение АД на обеих руках, ЧСС, роста, веса с определением ИМТ. Антропометрические данные брались на момент постановки женщин на учет по поводу беременности, как правило, в сроки 4–6 недель.

### 2.2.1.1 Измерение артериального давления

Измерения АД проводились согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии» и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных» [8, 32]. Измерение АД у беременных проводилось в женских консультациях или стационарных условиях в положении сидя не менее чем через 5 минут отдыха на обеих руках с интервалом в две минуты. Для измерения АД использовались механические сфигмоманометры (с использованием аускультативного метода по Н. С. Короткову) или автоматические тонометры фирмы OMRON (использующие осцилографический метод), которые градуировались 1 раз в 6 месяцев. Чаще всего использовалась стандартная манжета длиной 32 см и шириной 12 см. Для измерения АД у пациенток с ожирением 2–3-й ст. в стационарных условиях использовалась большая манжета длиной 41 см. Уровень АД, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1-я фаза тонов Короткова), уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова), соответствует ДАД [30, 32].

### 2.2.2 Инструментальные методы

Пациентам, включенным в исследование, проводились стандартные методы обследований для беременных с АГ: ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование сердца (ЭХО-КГ), УЗИ почек, фундоскопия. Помимо этого, у курящих беременных проводилось измерение уровня окиси углерода в выдыхаемом воздухе при помощи смокелайзера.



### 2.2.2.1 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось в течение первых суток госпитализации женщин в терапевтическое отделение. Проведение СМАД, как известно, имеет ряд преимуществ особенно при диагностике АГ во время беременности, т. к. помогает исключить гипертонию «белого халата», позволяет более точно прогнозировать исходы беременности [120].

С помощью СМАД проводилась оценка среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, средних значений САД и ДАД днем и ночью, ночного индекса снижения САД и ДАД. Метод СМАД позволяет определить суточный ритм АД, ночную гипотензию или гипертензию, динамику АД в ранние утренние часы, равномерность и достаточность гипотензивного эффекта препаратов. Проведение СМАД проводилось согласно рекомендациям А. И. Пшеничниковой и Н. А. Мазура [89]. СМАД проводилось на аппаратном комплексе «КАРДИОТЕХНИКА КТ-07-АД-1», производства «ИНКАРТ», 2017 года выпуска, с автоматическим вычислением стандартного набора параметров АД и одним каналом электрокардиографии для оценки ЧСС и выявления аритмий, что позволяло осуществлять внеочередные запуски измерения АД при тахи-, брадикардии. Использовались манжеты анатомической (конической) формы с учётом длины окружности плеча каждого пациента. АД регистрировалось каждые 30 минут, скорость автоматического снижения давления в манжете  $<2$  мм рт. ст.

Анализировались параметры: среднеарифметическое САД, среднее ДАД, среднединамическое АД за сутки, день, ночь; вариабельность САД и ДАД, индексы нагрузки давлением во времени за аналогичные периоды; скорость и величина утреннего повышения САД и ДАД, а также суточный индекс САД и ДАД.

### 2.2.2.2 Эхокардиография

Эхокардиография проводилась с помощью прибора Vivid-4 фирмы General Elektrik (США) методом двухмерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивались геометрические, структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков, а также параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. Клинико-функциональное состояние ЛЖ оценивалось по данным ЭХО-КГ в М-, В- и доплер-режимах. Исследования выполнялись на ультразвуковом сканере по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов в двух-, четырехкамерном сечениях с помощью аннулярного датчика, имеющего частоту 2,5 МГц, с одновременной регистрацией ЭКГ.

Основной целью проведения ЭХО-КГ было выявление признаков гипертрофии левого желудочка, а также малых аномалий сердца. Согласно клиническим рекомендациям, гипертрофию левого желудочка по ЭХО-КГ оценивали по индексу миокарда ЛЖ (масса ЛЖ, г/рост, м<sup>2</sup>). При нормальной массе тела за гипертрофию ЛЖ принималось значение  $>95$  г/м<sup>2</sup>. У женщин с избыточной массой тела и ожирением использовалась формула ASE с индексацией на площадь поверхности тела (масса ЛЖ/рост, м<sup>2</sup>). В таких случаях о гипертрофии левого желудочка свидетельствовало превышение данного показателя  $>47$  г/м<sup>2</sup>.

### 2.2.2.3 Измерение уровня окиси углерода в выдыхаемом воздухе

Измерение уровня выдыхаемого угарного газа (СО) проводилось с помощью газоанализатора Micro CO фирмы Micro Medical Ltd (Великобритания), который позволяет определять содержание СО и карбоксигемоглобина в выдыхаемом воздухе с помощью специального электрохимического датчика. Данный смокелайзер рекомендован для использования в клиниках,

занимающихся проблемами курения, особенно у беременных, в пульмонологии и практической медицине, в клинических исследованиях фармакологических компаний, в неотложной медицине, а также на производствах, связанных с высоким содержанием СО в воздухе, в противопожарных службах.

Действие электрохимического датчика данного прибора основано на реакции СО с электролитом одного электрода и кислорода выдыхаемого воздуха с другим. Эта реакция вызывает электрический потенциал, пропорциональный уровню концентрации СО. Полученные данные обрабатываются микропроцессором, и затем пиковая концентрация угарного газа представляется на дисплее. Прибор MicroCO представляет полученные результаты в ppm и % СОНВ. Прибор оснащен цветовой сигнализацией. Пределы концентрации – 0–25 ppm, точность – 1 ppm.

Измерения СО в выдыхаемом воздухе проводились в первую половину дня не менее чем через два часа после выкуривания последней сигареты.

В газоанализатор вставляется одноразовый картонный загубник. Нос пациента зажимается зажимом, или исследуемый зажимает его своими пальцами. Пациент набирает в грудь воздух и задерживает дыхание. В этот момент врач включает прибор и начинается обратный 20-секундный отсчет. После истечения этого времени и появления цифры «ноль» на экране прибора пациент плотно обхватывает губами загубник и выдыхает воздух через прибор. С гигиенической целью для каждого пациента используются одноразовые картонные загубники, что предотвращает распространение перекрестной инфекции. Полученные данные обрабатываются микропроцессором, а затем прибор показывает пиковую концентрацию угарного газа, которая представляется на дисплее в ppm и % СОНВ. Всего проведено 251 измерение.

В зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе с помощью прилагаемой таблицы пациентки распределены на следующие категории

- 0–3 ppm – зеленый (не курильщик);
- 4–6 ppm – желтый (легкий курильщик);
- 20 ppm – красный (курильщик);

– более 20 ppm – красный + звуковой сигнал (злостный курильщик).

Планировалась повторная оценка уровня СО в выдыхаемом воздухе тех беременных, кто прекратит курить после занятия в школе по борьбе с курением.

### **2.2.3 Лабораторные методы**

Лабораторные методы включали в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина, триглицеридов, печеночных трансаминаз, мочевой кислоты, калия, натрия; коагулограммы, определение протеинурии в суточной моче, определение скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину (проба Реберга – Тареева).

#### **2.2.3.1 Определение eNOS**

Определение eNOS проводилось в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) 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. Ячейки промывают и добавляют биотинилированное антитело против человеческого eNOS. После вымывания несвязанного биотинилированного антитела HRP-конструированный стрептавидин пипетируют в лунки. Затем лунки снова промывают, в лунки добавляют раствор субстрата TMB, и цвет развивается пропорционально количеству связанного eNOS. Раствор Stop меняет цвет с синего на желтый, а интенсивность цвета измеряется при 450 нм.

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. Требовалось вычислить среднее арифметическое значение оптической плотности в лунках с калибровочными образцами; отстроить в линейных координатах калибровочный график зависимости оптической плотности (ед. опт. плотн.) концентрации антигена от концентрации в калибровочных образцах, представленных стандартным раствором в рабочем разведении. Построение калибровочного графика необходимо было проводить для каждой независимой постановки ИФА. Содержание антигена определялось по калибровочному графику. Уровень eNOS определялся в нг/мл.

Разработанный авторами метод определения эндотелиальной дисфункции у беременных защищен патентом № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией» (Приложение Б) [75].

### **2.3 Статистическая обработка материала**

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  $\leq 5$ ) 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).

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Значимость факторов риска хронической артериальной гипертензии у беременных

Большинство женщин – 312 (84,6 %) при поступлении имели АГ 1-й степени, среднее САД было 140 (138–150) мм рт. ст., ДАД – 80 (83–88). У 42 (13,5 %) имелась АГ 2-й степени, среднее САД было 170 (167–170) мм рт. ст., ДАД – 92 (100–88) мм рт. ст. У 6 (1,9 %) беременных уровень АД соответствовал 3-й степени АГ, среднее САД равнялось 180 (180–205) мм рт. ст., ДАД – 108 (105–118) мм рт. ст. Согласно «Национальным рекомендациям по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», у 84,6 % женщин имелась умеренная АГ, среднее САД было 140 (138–150) мм рт. ст., и у 15,4 % (48) – тяжелая АГ (2-й степени), среднее САД было 170 (167–170) мм рт. ст.

Всем женщинам с АГ на амбулаторном этапе или в первые сутки от момента поступления проводилось СМАД. По данным СМАД при поступлении среднее САД равнялось 142 (135–164) мм рт. ст., среднее ДАД – 95,8 (84–98) мм рт. ст.

Средний возраст у женщин с артериальной гипертензией был 32 (28–36) года.

Исходная характеристика беременных, включенных в исследование, приведена в таблице 2.

Стадия и степень ГБ определялись по уровню повышения АД и поражению органов мишеней согласно Российским клиническим рекомендациям. Для исключения симптоматических артериальных гипертензий проводился тщательный сбор анамнеза и обследование женщин.

Курили 107 (15,9 %) женщин, включенных в исследование, средний стаж курения составил 7 (5–10) лет, среднее количество выкуриваемых сигарет – 9 (5–

10) за сутки. В группе с АГ курили 20 % женщин, что статистически значимо выше, чем в группе контроля – 13 %,  $p = 0,01$ . При этом 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),  $p < 0,001$ .

Таблица 2 – 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 <sup>2</sup> , 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

Распределение женщин в группах исследования по индексу пачка/лет представлено в таблице 3.



Таблица 3 – Распределение женщин в группах исследования по индексу пачка/лет

Группа исследования		Всего	Распределение по статусу курения			Сравнение
			некурящие (1)	курящие (ИПЛ <10) (2)	курящие (ИПЛ ≥10) (3)	
Нет АГ	Абс.	358	314	38	6	$\chi^2 = 62,8$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 < 0,001$
	%	100	87	11	2	
	95 % ДИ	-	84–91	8–14	1–4	
Есть АГ	Абс.	312	250	50	12	
	%	100	80	16	4	
	95 % ДИ	-	69–84	11–20	1–8	

При этом в группе с АГ было статистически значимо больше курящих женщин как до 30 лет, так и старше (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность артериальной гипертензии у пациентов зависимости от статуса курения и возраста

Статистика пациентов с АГ	Моложе 30 лет		30 лет и старше	
	некурящие, n = 240, (1)	курящие, n = 73, (2)	некурящие, n = 271, (3)	курящие, n = 83, (4)
Абс.	70	35	129	77
%	29	48	48	93
ДИ 95 %	23–35	36–60	42–54	85–97
Сравнение	$\chi^2 = 8,9$ $p_{1-2} = 0,003$		$\chi^2 = 53,2, p_{3-4} < 0,001$ $\chi^2 = 94,7, p_{4-1} < 0,001$	

Только 35 (32,7 %) женщин прекратили курить с наступлением беременности. При этом в группе без АГ прекратили курить 31–56 (23–51 %) беременных, что статистически значимо больше, чем в группе с АГ – 18–36 (22–35 %),  $p < 0,001$ . Большинство женщин в обеих группах (62,7 %) значительно

уменьшили курение с наступлением беременности, ограничиваясь 1–5 сигаретами за сутки. В группе с АГ продолжили курить с ИПЛ <10 больше женщин – 61 (54,2 %), что статистически значимо выше, чем в группе без АГ – 18 (40 %),  $p = 0,05$ . При этом 12 (9,5 %) женщин продолжали интенсивно курить даже во время беременности, выкуривая за сутки до 20 сигарет. Не выявлено статистически значимых различий между группами по количеству женщин ИПЛ  $\geq 10$ : в группе с АГ – 4,8–14 (8–9,8 %), в группе контроля 4,2–10 (4–8,9 %),  $p = 0,16$ .

Женщины с АГ были статистически значимо старше по возрасту, чем в контрольной группе, медиана – 32 года против 28 лет,  $p = 0,002$ .

Большинство женщин с АГ – 227 (77 %) имели повышенную массу тела (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Медиана ИМТ в группе с АГ – 30,2 кг/м<sup>2</sup>, что было достоверно выше, чем в группе женщин без АГ. У беременных с АГ избыточная масса тела ( $25 \leq \text{ИМТ} \leq 29,9$ ) отмечалась у 71 (24 %) женщин, у 156 (53 %) имелось ожирение различной степени выраженности: 1-й степени – у 83 (53 %), 2-й степени – у 40 (26 %), 3-й степени – у 33 (21 %). Только у 69 (23 %) беременных с АГ имелась нормальная масса тела (Таблица 5, Рисунок 2).

Таблица 5 – Распределение пациентов групп исследования по соответствию норме индекса массы тела

Группа исследования		Всего	Распределение по соответствию норме ИМТ		Сравнение
			норма (<25 кг/м <sup>2</sup> )	выше нормы ( $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> )	
Нет АГ	Абс.	307	221	86	$\chi^2 = 141,0$ $p < 0,001$
	%	100	72	28	
	95 % ДИ	-	67–77	23–33	
Есть АГ	Абс.	296	69	227	
	%	100	23	77	
	95 % ДИ	-	19–29	71–81	

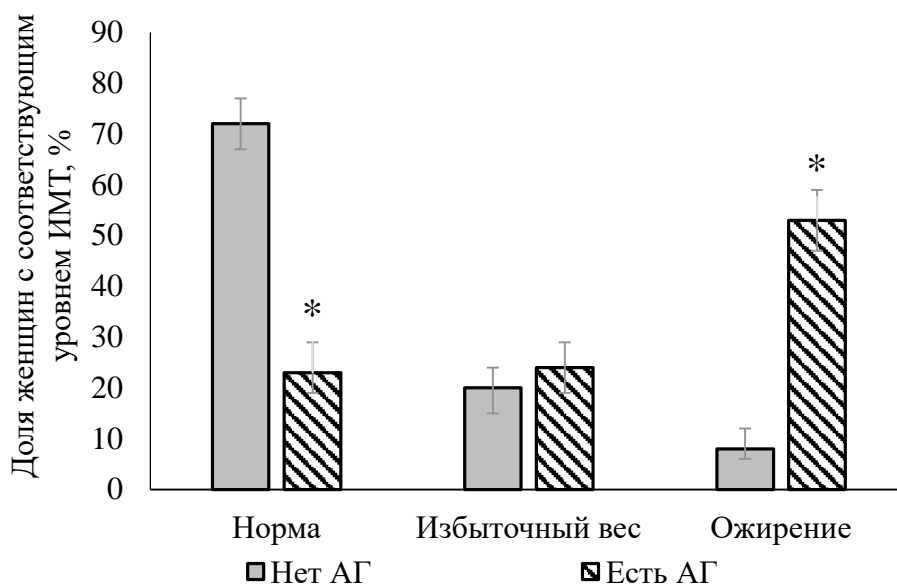


Рисунок 2 – Распределение женщин групп исследования по уровню индекса массы тела. \* Различия между группами статистически значимы

У большинства женщин контрольной группы ( $n = 221$ ) 72 % имелась нормальная масса тела, ИМТ в данной группе равнялся 22,3 (20,2 – 25,6) кг/м<sup>2</sup>. Только у 86 (28 %) отмечалась повышенная масса тела: у 60 (20 %) – избыточная масса тела, у 26 (8 %) – ожирение, среди них 20 (77 %) женщин имеют ожирение 2-й степени, 4 (15 %) – ожирение 2-й степени, 2 (8 %) – ожирение 3-й степени.

В основной группе наследственная отягощенность по АГ наблюдалась у 166 (57 %) женщин: по материнской линии 107 (37 %) беременных, по отцовской 35 (12 %) и у обоих родителей – у 24 (8 %) женщин. Тогда как в контрольной группе наследственная отягощенность по АГ зарегистрирована только у 46 (16 %) женщин.

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

Было установлено, что женщины в группе с АГ были статистически значимо старше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Для выявления критического возраста (после которого с вероятностью выше 80 % у женщин выявится АГ) была рассчитана чувствительность и специфичность для каждого возраста. Определение порогового значения возраста проводилось с помощью

ROC-кривой. На основании рассчитанной чувствительности, специфичности и базовой вероятности АГ (66 %) было установлено, что возраст 33 года и старше являлся одним из ФР наличия АГ у беременных (Рисунок 3). В возрасте старше 33 лет риск развития АГ в 1,8 раза выше, чем в возрасте до 33 лет.

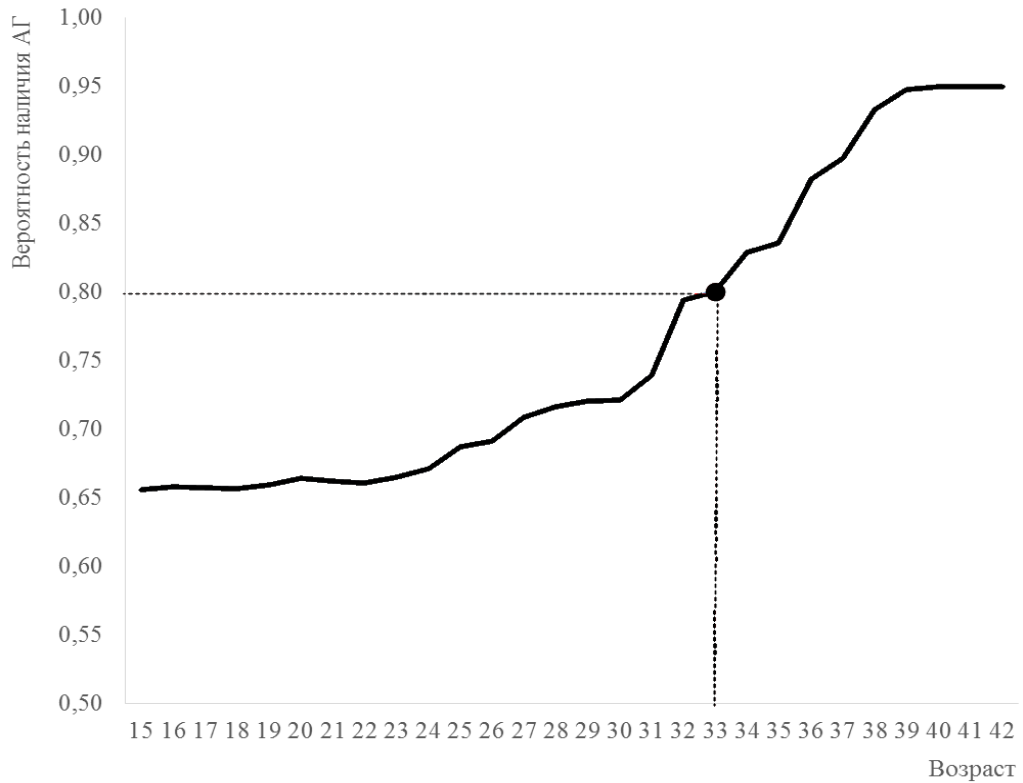


Рисунок 3 – Влияние возраста на риск выявления артериальной гипертензии у беременных

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) (Рисунок 4).

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) (Рисунок 4).

Курение повышало ОШ развития АГ в 4,6 раза (2,43–9,4). Нам удалось выявить зависимость развития АГ от интенсивности курения. Так, при 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  $\leq 10$  (по сравнению с некурящими), ОШ составил 2,6 (1,6–3,9),  $p = 0,006$ . Зависимости АГ от стажа курения проследить не удалось.

При сочетании факторов риска отмечается многократное увеличение риска выявления АГ у беременных. Среди женщин моложе 33 лет курение увеличивает шанс развития АГ до 2,2 (1,3–3,8), тогда как среди женщин 33 лет и старше ОШ увеличивался до 14,1 (5,9–33,5) раза (Рисунок 4).

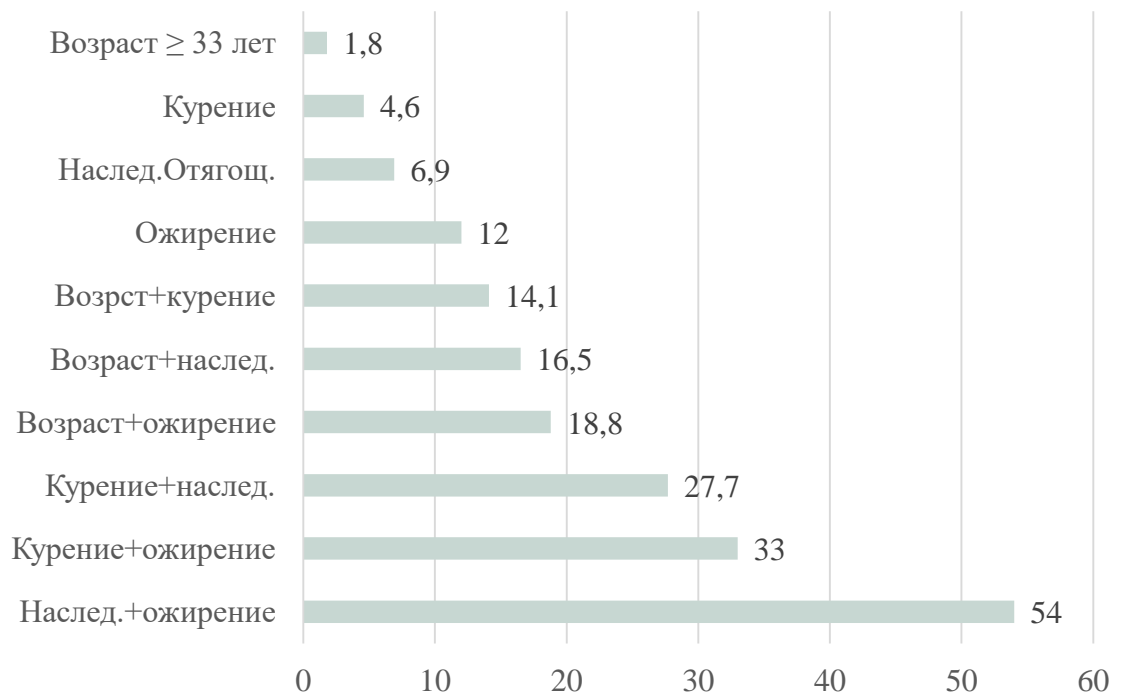


Рисунок 4 – Ассоциации факторов риска с артериальной гипертензией у беременных

Среди женщин без отягощенной наследственности возраст старше 33 лет увеличивает шанс развития АГ в 3 (1,9–4,7) раза. Сочетание возраста старше 33 лет и отягощенной наследственности увеличивает шанс развития АГ в 16,5 (9,4–29) раз (Рисунок 4).

Среди женщин моложе 33 лет ИМТ выше нормы увеличивает шанс развития АГ в 5,7 (3,7–9,7) раза, тогда как среди женщин старше 33 лет – в 9,2

(5,4–12,6) раза. При сочетании возраста старше 33 лет и ожирения ОШ повышается до 18,8 (9,4–36,5) (Рисунок 4). Таким образом, ожирение в сочетании с возрастом старше 33 лет увеличивает ОШ развития АГ в 26,1 (13,7–49,8) раза по сравнению с женщинами моложе 33 лет с ИМТ в норме.

Среди женщин без отягощенной наследственности курение увеличивает шанс развития АГ в 4,6 (2,7–7,6) раза, сочетание курения и отягощенной наследственности (по сравнению с отсутствием курения и отягощенной наследственности) увеличивает шанс развития АГ в 27,7 (11,5–66,5) раза.

Среди женщин с нормальным весом курение увеличивает шанс развития АГ в 5 (2,7–9,3) раз, тогда как у женщин с лишним весом (избыточная масса и ожирение) и курением отмечается даже снижение ОШ до 3,1 (1,6–6,1) раза. При сочетании лишнего веса и более интенсивного курения ( $ИПЛ \geq 10$ ) отмечалось повышение ОШ до 33,3 (7,3–62) раза в сравнении с некурящими женщинами с нормальной массой тела. При сочетании интенсивного курения ( $ИПЛ \geq 10$  пачка/лет) с ожирением отмечено повышение ОШ до 99,8 (13,4–763) по сравнению с некурящими женщинами с ИМТ в норме.

Лишний вес в сочетании с отягощенной наследственностью по матери увеличивает шанс развития АГ в 16 (6–43,1) раз, в сочетании с отягощенной наследственностью по отцу – в 19,9 (5,4–74) раза, а при сочетании с отягощенной наследственностью по обоим родителям – в 13,8 (2,7–71,5) раза по сравнению с женщинами без отягощенной наследственности и ИМТ в норме. Сочетание ожирения с отягощенной наследственностью по обоим родителям повышало риск обнаружения АГ в 54 (6,8–29) раза по сравнению с женщинами без отягощенной наследственности и ИМТ в норме.

Ввиду того что количество пациенток, имеющих сочетание трех факторов риска (возраста старше 33 лет, ожирения и наследственной отягощенности или возраста старше 33 лет, курения и ожирения), было небольшим (по три в каждой подгруппе), статистическая обработка этих сочетаний не проводилась. Однако хотелось бы отметить, что у пяти из шести этих женщин имелась АГ, как правило, 2–3-й степени. Сочетания 4 ФР не наблюдалось.

### 3.2 Распространенность курения среди беременных

Для оценки распространенности курения среди беременных нами был использован опросник «Анкета беременной» (приложение А). К курящим относили женщин, выкуривающих хотя бы одну 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.

В нашем исследовании курили 107 женщин из 670, что составило 15,9 %, средний стаж курения – 7 (5–10) лет, среднее количество выкуриваемых сигарет – 9 (5–10). При этом в подгруппе с АГ курили 62 женщины из 312 (20 %), что было достоверно выше, чем в подгруппе без АГ – 13 %,  $p = 0,01$ . При анонимном анкетировании отмечено увеличение указаний на курение в подгруппе с АГ до 23 %, а в подгруппе 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 подгруппе с АГ женщины курили более интенсивно, индекс пачка/лет в группе с АГ составил 7,5 (2,5–15), что было достоверно выше, чем в подгруппе контроля – 1,9 (1–7,5),  $p < 0,001$ . Стаж курения в подгруппе с АГ был более длительным от 5 до 20 лет, медиана – 10 (5–13) лет, тогда как в подгруппе 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 %, как правило, ограничиваясь 5–7 в сутки. Таким образом, количество женщин, прекративших или уменьшивших курение с наступлением беременности, составило 46,7 % (50).

Более половины – 57 (53,3 %) – продолжили курить с прежней интенсивностью несмотря на наступление беременности. Это были женщины старше 33 лет, имеющие стаж курения более 10 лет, выкуривающие более 10 сигарет в сутки и третью или четвертую беременность. При этом 5 (4,8 %) продолжали курить более 20 сигарет за сутки.

### **3.3 Связь курения и артериальной гипертензии с развитием эндотелиальной дисфункции**

Для изучения связи АГ и курения с развитием эндотелиальной дисфункции 670 беременных женщин были разделены на четыре подгруппы. Критерии разделения на группы описаны в главе 2. 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 эндотелиальной дисфункции у 126 беременных была исследована eNOS. В нашем исследовании 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 6).

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,  $p = 0,001$ . Различие в концентрации eNOS между 2-й и 3-й подгруппами было не значимым (Таблица 6).

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 ( $p = 0,02$ ). 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,  $p = 0,02$  (Таблица 6).



Таблица 6 – Концентрация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в зависимости от сочетания факторов курения и наличия артериальной гипертонии у беременных, нг/мл

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

Таким образом, курение приводило к статистически значимому снижению уровня eNOS на 50,0 %, а при сочетании курения с АГ отмечалось наиболее значимое снижение eNOS на 76,9 %.

Для моделирования взаимосвязи АГ и концентрации eNOS у курящих беременных была применена логистическая регрессия. Для этого построена таблица, где В – это коэффициенты уравнения логистической регрессии, W – значение статистики Вальда, p – статистическая значимость взаимосвязи указанной переменной с наличием АГ, ОШ – отношение шансов, характеризующее силу взаимосвязи. В таблице 7 приведены непосредственно отношение шансов и доверительный интервал.

Таблица 7 – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи артериальной гипертонии и концентрации eNOS у курящих беременных

Показатель	В	W	p	ОШ [95 % ДИ]
eNOS	-1,2	3,7	0,05	0,3 [0,09–0,99]
Константа	1,58	0,7	0,39	-

Отношение шансов менее 1 свидетельствует о протективной роли уровня eNOS, т.е. наличие АГ у курящих беременных ассоциировано с пониженным уровнем eNOS. Согласно данным таблицы 7, была построена ROC-кривая для определения пороговой концентрации eNOS, проведен анализ чувствительности и специфичности (Рисунок 5).

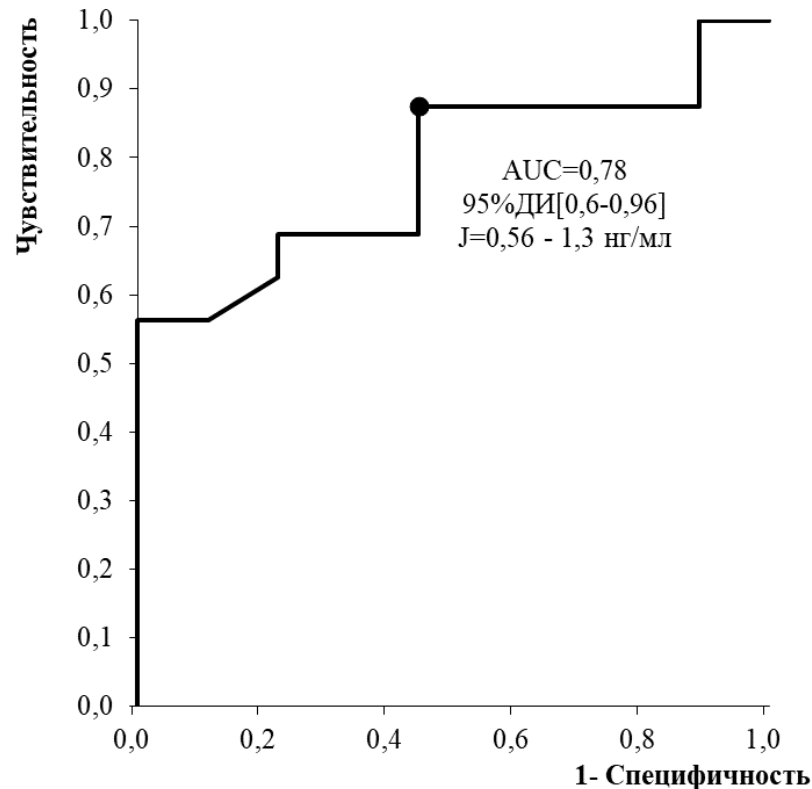


Рисунок 5 – ROC-кривая взаимосвязи артериальной гипертензии и концентрации eNOS у курящих беременных

Согласно графику рисунка 5, показатель eNOS в точке 1,3 нг/мл был пограничным и имел высокую чувствительность, равную 89 %, и специфичность, равную 63 %, для выявления АГ. Частота встречаемости концентрации NO-синтазы  $\leq 1,3$  нг/мл в подгруппе курящих беременных с АГ в 2,1 (1,3–3,9) раза выше, чем в подгруппе курящих женщин без АГ: 89 % против 39 % ( $p = 0,01$ ) (Таблица 8). Таким образом, уровень eNOS  $\leq 1,3$  нг/мл статистически значимо ассоциирован с наличием АГ у курящих беременных.

Таблица 8 – Доля женщин с концентрацией eNOS  $\leq 1,3$  нг/мл в подгруппах исследования (среди курящих беременных)

Подгруппа	Концентрация eNOS $\leq 1,3$ нг/мл			Сравнение
	Абс.	%	95 % ДИ	
Только курение (нет АГ), n = 16	6	38	15–65	$\chi^2 = 6,2$ p = 0,01
АГ + курение, n = 9	8	89	52–100	

Таким образом, курение и особенно курение в сочетании с артериальной гипертонией у беременных вызвали статистически значимое снижение eNOS, что свидетельствует о развитии ЭД.

В подгруппе некурящих беременных с АГ снижение eNOS было на 30,7 % ниже, чем в контрольной подгруппе, однако это различие статистически незначимо. Вместе с тем, по литературным данным, изучающим АГ не у беременных, отмечено, что АГ связано с развитием ЭД [43, 52, 56, 81].

Для проверки гипотезы, связи степени АГ или продолжительности АГ с уровнем eNOS был проведен дополнительный субанализ. Для этого 250 некурящих беременных с АГ разделили на две подгруппы. В 1-ю подгруппу включено 202 (80,8 %) некурящих беременных с АГ 1-й степени, во 2-ю подгруппу – 48 (19,2 %) некурящих беременных с АГ 2–3-й степени (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика некурящих беременных с артериальной гипертонией по уровню артериального давления

Показатель	АГ 1-й ст., n = 202	АГ 2–3-й ст., n = 48	Сравнение
САД, мм рт. ст.	144 (140–155)	160 (160–170)	p < 0,001
ДАД мм рт. ст.	90 (80–98)	100 (90–100)	p = 0,08
ЧСС, уд/мин	80 (76–90)	86 (74–94)	p = 0,1
Возраст, лет	30 (26–35)	32 (28,3–37)	p < 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (25,3–34,6)	31 (25,3–35,3)	p = 0,08
eNOS, мг/дл	1,8 (1,8–3,4)	1,6 (1,4–2,8)	p = 0,18

Во 2-й подгруппе женщины были значимо старше по возрасту, по остальным сравниваемым параметрам подгруппы не различались. Концентрация eNOS в 1-й подгруппе изучена у 20 беременных, во второй у 14. Нами не установлено различий между показателями eNOS в подгруппах: в 1-й он составил 1,8 (1,8–3,4), во 2-й подгруппе – 1,6 (1,4–2,8),  $p = 0,18$ .

Таким образом, в исследовании не установлено, что развитие ЭД у беременных связано со степенью повышения АД.

Следующим этапом было разделение некурящих беременных с АГ по длительности АГ. В 1-ю подгруппу включено 156 женщин с впервые выявленной АГ, во 2-ю – 56 беременных с АГ в анамнезе более 1 года (от 2 до 5 лет). Подгруппа с длительно существующей АГ имела статистически значимо более высокие цифры САД при поступлении, была статистически значимо старше по возрасту и имела более высокую массу тела (Таблица 10). Уровень eNOS изучен у 22 женщин с впервые выявленной АГ и у 16 женщин с длительно существующей.

Установлено, что в подгруппе с длительно существующей АГ уровень eNOS был значимо ниже, чем в подгруппе с впервые выявленной АГ: 1,6 (1,4–2,8) против 2,6 (1,8–3,4),  $p < 0,001$  (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика некурящих беременных по длительности существования артериальной гипертензии, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Впервые выявленная АГ, n = 156	АГ более 1 года, n = 56	Сравнение
САД, мм рт. ст.	145,9 (140–159)	160 (160–170)	$p < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	90 (80–98)	100 (90–100)	$p = 0,8$
ЧСС, уд/мин	80 (76–90)	86 (74–94)	$p = 0,1$
Возраст, лет	30 (26–35)	32(28,3–37)	$p < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (25,3–34,6)	31 (25,3–35,3)	$p < 0,01$
eNOS, мг/дл	2,6 (1,8–3,4)	1,6 (1,4–2,8)	$p < 0,001$

Таким образом, в исследовании установлено, что с развитием ЭД у беременных связана не столько степень повышения АД, сколько длительность АГ.

### 3.4 Оценка эндотелиальной дисфункции в зависимости от концентрации СО в выдыхаемом воздухе

Оценка СО с помощью газоанализатора MicroCO выполнена у 196 женщин, из которых 107 курящих, 100 некурящих с АГ, а 43 – некурящие без АГ. По уровню СО, согласно прилагаемой к прибору таблице, пациенты разделены на четыре категории. Интерпретация текста описана в главе 2.

В категорию «некурильщик» (зеленая зона) вошли только 35 из 43 (81,4 %) здоровых некурящих беременных и 26 женщин, прекративших курить с наступлением беременности. Это были женщины, которые до беременности курили не более 10 сигарет в сутки, имевшие ИПЛ менее 10.

В категорию «легкий курильщик» (желтая зона) вошли 66 женщин: 8 здоровых некурящих, но имеющих курящих мужей (пассивные курильщики), а также 58 женщин, уменьшивших с наступлением беременности курение до 2–5 сигарет в сутки и имевших ИПЛ <10. Женщины, отнесенные к пассивным курильщикам, в дальнейший анализ не включались, и у них исследование eNOS не проводилось.

В категорию «курильщик» (красная зона) включены 69 женщин, имевшие концентрацию СО в выдыхаемом воздухе от 8 до 18 ppm, это были 12 женщин, продолжавших интенсивно курить во время беременности, а также 57 женщин, интенсивно кутивших (ИПЛ >10) до беременности и уменьшивших курение до 1–5 сигарет в сутки с наступлением беременности (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов по категориям в зависимости выдыхаемого СО

Показатель	Значение	
Зеленая зона	35 здоровых	26 бросивших
Желтая зона	8 пассивных курильщиков	58 курящих, снизивших количество сигарет
Красная зона	12 продолжающих курить в прежнем объеме	57 курящих, снизивших количество сигарет

Из всех женщин – участниц подисследования со смокелайзером у 57 была проведена оценка концентрации эндотелиальной eNOS в плазме крови в зависимости от концентрации CO в выдыхаемом воздухе. Исследование концентрации eNOS проведено у 30 женщин, относившихся к зеленой зоне, у 15, отнесенных к желтой зоне, и у всех 12 из красной зоны.

Выявлены статистически значимые различия концентрации eNOS в зависимости от уровня CO (Таблица 12).

В группе, имеющей концентрацию CO 4–6 ppm, – «легкий курильщик», 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 выраженное снижение eNOS отмечено в группе «курильщиков». Медиана концентрации eNOS в данной группе была 0,35 нг/мл, что статистически значимо ниже в сравнении с группой «некурильщиков» и «легких курильщиков».

Таблица 12 – Концентрация eNOS в зависимости от уровня CO 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)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,009$

Оценка влияния интенсивности курения на развитие ЭД была определена следующим этапом. Интенсивность курения оценивалась по индексу пачка/лет (ИПЛ). С помощью аппроксимации методом наименьших квадратов был построен график, из которого видно, что более высокий ИПЛ ассоциировался с понижением уровня eNOS (Рисунок 6). Выявлена статистически значимая обратная корреляция ( $r_s = -0,57$ ,  $p = 0,003$ ) между концентрацией eNOS и индексом курильщика: чем выше ИПЛ, тем ниже концентрация eNOS.

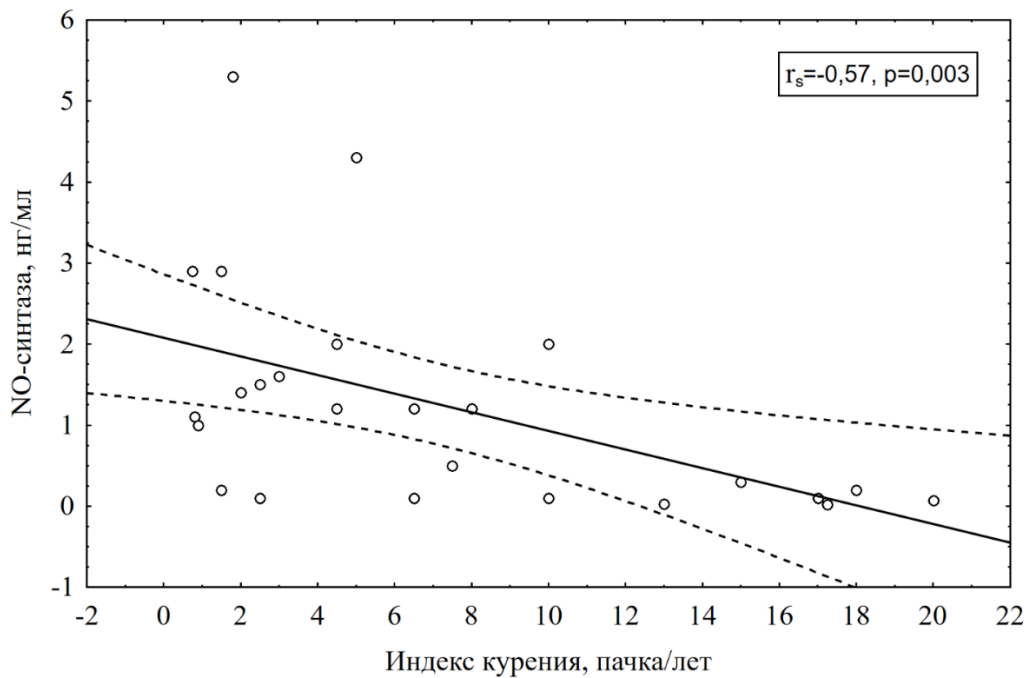


Рисунок 6 – Корреляционная зависимость между индексом курения и концентрацией eNOS. Приведены индивидуальные значения, линия регрессии и 95 % ДИ

### 3.5 Оценка эффективности работы школы по борьбе с курением у беременных

В нашем исследовании установлено, что курение является важным ФР артериальной гипертензии и развития ЭД у беременных. В многочисленных работах доказано неблагоприятное влияние активного и пассивного курения на течение беременности и плод [22, 36, 51, 65, 107]. Прекращение курения может оказать положительное влияние на течение беременности, уменьшить риск осложнений, однако в Российской Федерации отсутствуют руководства по борьбе с курением у беременных. Учитывая неблагоприятное влияние курения на развитие ЭД и перинатальных осложнений, одной из задач исследования была разработка и апробация программы школы по борьбе с курением у беременных. С целью помощи отказа женщин от табачной зависимости в 2018 г. нами было разработано методическое пособие по организации и проведению школы по борьбе с курением у беременных,

основанное на рекомендациях Американского колледжа акушеров и гинекологов 2011 г. «Руководство врача по оказанию помощи беременным женщинам в отказе от курения» и «Рекомендациях ВОЗ по профилактике и контролю потребления табака и пассивного курения при беременности», адаптированных к условиям Российской Федерации (приложение Б) [95, 178, 189]. При разработке программы школы использованы также научно обоснованные рекомендации профессора А. К. Демина «Прекращение потребление табака и лечение табачной зависимости» и методические рекомендации МЗ РФ от 2018 г. «Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин» [33, 37, 84].

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. Заявленное время проведения занятий – с 17:00 до 17:30–17:40. Эффективность работы планировалось оценить по факту прекращения курения или уменьшения количества сигарет с последующим контролем СО в выдыхаемом воздухе. У каждой из 10 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 (Таблица 13).

Эффективность проведения школ на базе женских консультаций крайне низкая, чего нельзя сказать о консультировании женщин на стационарном этапе лечения.

При организации школы по борьбе с курением на базе гинекологического отделения и родильного дома все курящие женщины посетили занятия. Однако при последующем наблюдении беременных из данной группы в женских консультациях было установлено, что никто не прекратил курить. На уменьшение количества выкуриваемых сигарет до двух в сутки указали 10 женщин, которые уже уменьшили курение с наступлением беременности. Еще 8 женщин продолжили курить в прежнем объеме, из них 5 были отнесены к злостным курильщикам: женщины, имеющие стаж курения более 10 лет, возраст старше 32 лет и беременные 2–4-м ребенком. При этом ни одна из женщин, уменьшивших курение, не пришла на контрольное определение СО в выдыхаемом воздухе.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика отклика беременных на проведение различных форматов школ, %

Показатель	Отклик
Группа 1	30
Группа 2	0
Группа 3	100

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

### **3.6 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 со 155-го дня беременности и заканчивающемся спустя 168 часов после рождения ребенка (с 28-й недели беременности до 7 дня жизни ребенка) [3, 41].

Учитывались следующие осложнения:

1. Развитие инсульта или острой сердечной недостаточности при прогрессировании АГ.
2. Прогрессирование АГ, потребовавшей стационарного лечения.
3. Акушерские осложнения:
  - угроза прерывания беременности;
  - выкидыш и преждевременные роды;
  - развитие преэклампсии или эклампсии.
4. 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 соответствующего сроку беременности или с низким коэффициентом по шкале Апгар;
  - обвитие пуповиной, требующее проведение операции кесарева сечения;
  - антенатальная гибель плода.

Все осложнения были разделены на две группы: осложнения со стороны матери и осложнения со стороны плода и новорожденного. 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 подгруппе с АГ было 138 (56,3 %) осложнений, что в 3,6 раза больше, чем в контрольной группе – 45 (15,7 %),  $p = 0,05$  (Таблица 14). В подгруппе курящих беременных наблюдалось 40 (88,9 %) осложнений, что статистически значимо выше (в 5,6 раза), чем в контрольной подгруппе, и в 1,5 раза выше, чем в подгруппе некурящих беременных с АГ. Наибольшее количество осложнений зарегистрировано в подгруппе курящих беременных с АГ – 62 (99,5 %), что в 6,4 раза выше, чем в подгруппе контроля, и в 1,8 раза, чем в подгруппе с АГ. При этом различия между подгруппами курения и АГ + курение статистически не значимы (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота выявленных осложнений у пациентов в сравниваемых подгруппах

Подгруппа	Наличие осложнений			Сравнение
	Абс.	Доля, %	95 % ДИ	
Контроль, n = 287, (1)	45	15,7	5–24	$\chi^2 = 12,0$ $p = 0,01$ $p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,05$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,52$
АГ, n = 245, (2)	138	56,3	24–79	
Курение, n = 45, (3)	40	88,9	42–98	
АГ + курение, n = 63, (4)	62	99,5	65–100	

Проведен анализ осложнений со стороны матери и перинатальных осложнений в зависимости от наличия АГ и статуса курения.

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 15). В подгруппе курящих осложнения выявлены у 14 (31,1 %) беременных, что было статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля, но не отличалось от показателей подгруппы 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 15).

Таблица 15 – Частота выявления осложнений со стороны матери в зависимости от сочетания курения и артериальной гипертензии

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	

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 %,  $p = 0,01$  (Таблица 16).

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 16).

Выкидыши и преждевременные роды в сравнении с контрольной подгруппой статистически значимо чаще отмечались в подгруппах с АГ, курением и комбинации АГ и курением (Таблица 16).

Таблица 16 – Перечень осложнений со стороны матери в подгруппах, % (95 % ДИ)

Осложнение	1-я подгруппа, n = 287	2-я подгруппа, n = 245	3-я подгруппа, n = 45	4-я подгруппа, n = 62	Сравнение
Обострение АГ, потребовавшее стационарного лечения	–	2–0,8 (1–2,4 %)	–	4–6,5% (1,8–8,6 %)	$p_{2-4} = 0,01$
Прэклампсия или эклампсия	8–2,8 (1,2–8,4 %)	47–19,2 (12–26 %)	5–11,1 (6,5–24 %)	16–25,8% (16,4–36,8 %)	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,5$ $p_{2-4} = 0,05$ $p_{3-4} = 0,01$
Выкидыш и преждевременные роды	12–4,2 (1,2–6,5 %)	29–11,8 (4,5–18,4 %)	9–20 (12–24 %)	23–37,1 (12–48 %)	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,05$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,01$

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 (Таблица 17). 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 %,  $p = 0,6$  (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота выявления осложнений плода и новорожденного в зависимости от сочетания у матери курения и артериальной гипертензии

Подгруппа	Наличие осложнений новорожденного			Сравнение <sup>1</sup>
	Абс.	Доля, %	95 % ДИ	
Контроль, n = 287, (1)	60	20,9	11–55	$\chi^2=7,3, p=0,05$ $p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,019$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,69$
АГ, n = 245, (2)	60	24,2	13–45	
Курение, n = 45, (3)	21	68,9	42–76	
АГ + курение, n = 62, (4)	45	72,6	42–93	

Курение вносило наиболее существенный вклад в развитие осложнений со стороны плода и новорожденного, чем АГ, что демонстрирует рисунок 7.

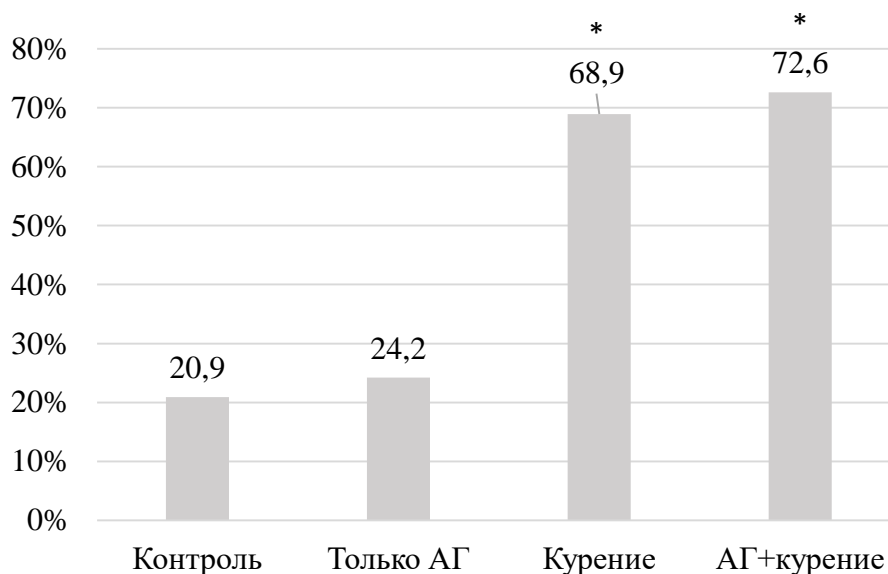


Рисунок 7 – Частота выявления осложнений плода и новорожденного в зависимости от сочетания у матери курения и артериальной гипертензии.

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

При анализе перинатальных осложнений были выявлены существенные различия между группами в обвитии пуповиной. В группе некурящих беременных с АГ обвитие пуповиной выявлено в среднем у 10 % [4–12 %] новорожденных, показатель существенно не отличался от показателей подгруппы здоровых беременных – 8 % [2–12 %]. Наличие курения существенно повышало развитие данного осложнения. Так, в подгруппе курящих без АГ обвитие пуповиной регистрировалось уже в 16 % [8–18 %] родов, что было достоверно выше, чем в группе здоровых беременных: 16 % против 8 %,  $p = 0,05$ , но не достигало статистической значимости с показателями подгруппы некурящих беременных с АГ: 16 % против 10 %,  $p = 0,08$ . При сочетании курения с АГ обвитие пуповиной регистрировалось уже у 24 % [12–36 %] новорожденных, что было достоверно выше, чем в подгруппе здоровых (24 % против 8 %,  $p = 0,01$ ) и подгруппе некурящих с АГ (24 % против 10 %,  $p = 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ у беременных является основной причиной летальных исходов, перинатальной смертности, значительно ухудшает прогноз у матери и ребенка [2, 6, 73, 166]. По данным ВОЗ, гипертензивные состояния при беременности в 2014 г. занимали 2-е место в структуре материнской смертности и являлись причиной не менее 76 тысяч случаев материнской и 500 тысяч случаев младенческой смертности ежегодно.

По данным статистического отчета по акушерско-гинекологической службе г. Новокузнецка, в 2017 г. из 7 208 родивших женщин ХАГ имелась у 426 (5,9 %), в 2018 г. соответственно – 7 054 родивших женщин, из них с ХАГ – 427 (6,1 %), и в 2019 г. – 6 618 родивших женщин, у 485 (7,3 %) из них имелась ХАГ. Таким образом, распространенность АГ среди беременных г. Новокузнецка составляет в среднем 6,3 %, что соответствует литературным данным о распространенности АГ у беременных – от 5 до 30 % [2, 10, 32]. Из года в год отмечается увеличение количества беременных с ХАГ, что также соответствует мировой тенденции [90, 131].

Факторы риска эссенциальной АГ хорошо известны. Однако, одной из задач нашего исследования была оценка значимости ФР артериальной гипертонии у беременных. Для этого проведено открытое наблюдательное исследование двух групп беременных. В 1-ю группу включено 312 женщин с ХАГ, во 2-ю (группу контроля) – 358 беременных без АГ. Срок беременности при включении в исследование между группами не различался и составил в среднем 14 (12–22) и 16 (14–20) недель в 1-й и 2-й группах соответственно.

Были изучены наиболее часто встречающиеся ФР: возраст, наследственная отягощенность, избыточная масса тела, курение и их сочетание. В исследование не включался такой ФР эссенциальной АГ, как избыточное потребление поваренной соли, т. к., согласно последним данным, у беременных с АГ не рекомендуется ограничение соли, как и снижение массы тела во время



беременности [6, 32, 110]. Исключением могут быть «солечувствительные» пациентки, ранее соблюдавшие диету.

В последние годы наблюдается увеличение числа женщин, которые решили рожать детей в зрелом возрасте. Это, несомненно, приводит к росту беременных, имеющих ХАГ. В ряде исследований было показано, что возраст имеет значение в распространенности АГ. В исследовании М. Mugo и соавторов было установлено, что если среди беременных в возрасте 18–29 лет АГ наблюдается у 2 % женщин, то в возрасте 30–39 лет диагностируется в 6–22,3 % случаев [149]. В нашем исследовании установлено, что женщины в группе с АГ были статистически значимо старше, чем в контрольной. С помощью ROC-кривой было установлено, что возраст 33 года является пограничным. С вероятностью в 80 % у женщин 33 лет и старше риск развития АГ в 1,8 раза выше, чем в возрасте до 33 лет. Таким образом, у женщин старше 33 лет риск развития АГ на 30 % выше, чем в возрасте до 33 лет. Определение критического возраста имеет большое практическое значение т. к., согласно мировой статистике за последние 20 лет, отмечается увеличение возраста впервые рожавших женщин в среднем на 10 лет, что повышает риск наличия у таких женщин сопутствующих заболеваний, в частности ХАГ. Россия не является исключением. Так, в исследовании, проведенном в 2017 г. Институтом прогнозирования и социального анализа, показано, что в России средний возраст женщин, у которых произошли первые роды, достиг 28,5 года.

Влияние ожирения на развитие АГ убедительно доказано в ряде исследований. Еще в 1998 г. во Фрамингемском исследовании было показано, что у лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50 % выше, чем среди лиц с нормальным весом [155]. Учитывая, что, по данным ВОЗ, более 30 % населения планеты имеют ожирение, его влияние на развитие АГ приобретает важнейшую роль [70]. При этом и в Российской Федерации, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность общего ожирения составляет 30,8 % среди женщин и 26,9 % среди мужчин [11]. Особенно важна роль ожирения у беременных, наличие которого увеличивает риск развития АГ и

сахарного диабета, становится причиной выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, тромбоэмболии, гипотрофии новорожденных, недостаточного снижения АД в ночное время. [19]. Как было показано в наблюдательном исследовании «БЕРЕГ», наличие ожирения, особенно в сочетании с АГ, значительно повышало риск развития преэклампсии [10]. В нашем исследовании отмечено: в группе с АГ 76,3 % женщин имели избыточный вес, данный показатель выше, чем показатели в ранее проведенных исследованиях Т. Г. Сухих, С. А. Левакова и соавторов и в исследовании «БЕРЕГ» (45 %) [53, 77]. При этом ожирение отмечалось у 53 % женщин с АГ, что было статистически значимо выше, чем в группе беременных без АГ (8 %). Таким образом, в нашем исследовании у беременных с АГ отмечалась более высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения, чем в среднем в РФ. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, избыточная масса тела отмечалась у 59,2 %, а ожирение – у 24,1 % респондентов [11].

С помощью логистической регрессии нами установлено, что именно ожирение является наиболее значимым ФР артериальной гипертензии у беременных, при наличии которого ОШ выявления АГ повышался в 12 раз. Сочетание ожирения с другими ФР значительно повышало риск развития ХАГ. Так, при сочетании ожирения с возрастом старше 33 лет риск АГ повышался в 19 раз, при сочетании с курением в 33 раза, а при сочетании с наследственной отягощенностью – в 54 раза.

В настоящее время признано, что АГ является генетически детерминированным заболеванием с перестройкой функций и мембран практически всех тканей и органов [43]. О наличии наследственной отягощенности свидетельствуют многочисленные исследования по выделению полиморфизма различных генов, отвечающих за развитие АГ. В нашем исследовании установлено, что наследственная отягощенность является вторым по значимости ФР артериальной гипертензии у беременных. При наследственной отягощенности ОШ артериальной гипертензии повышался в 7 раз. При этом наибольшее значение имела отягощенная наследственность по матери, когда ОШ

повышался до 7,4, тогда как при отягощенной наследственности по отцу – только в 5,2 раза. При наличии АГ у обоих родителей шанс развития АГ во время беременности повышался в 9,3 раза.

Однако генетическая предрасположенность к заболеванию еще не означает его фатальную неизбежность. Ведь в развитии АГ немалую роль играют и другие ФР, в том числе эмоциональный стресс, ожирение, потребление большого количества соли, малоподвижный образ жизни, курение.

В нашем исследовании третье место по значимости среди ФР артериальной гипертензии у беременных занимало курение, при котором шанс развития АГ повышался в 4,6 раза. Нами установлена высокая распространенность курения среди беременных. Так, в группе с АГ курили 20 % женщин, что было статистически выше, чем в группе контроля – 13 %,  $p = 0,01$ . При этом при анонимном анкетировании в курении в течение года до наступления беременности признавались 23 % женщин. Эти цифры несколько выше показателей распространенности курения среди женщин, приведенных в исследовании М. Г. Гамбаряна и О. М. Драпкиной, – в возрастной группе женщин 15–24 лет курили 18,4 %, а в группе 25–44 года – 22,1 % женщин [24], и значительно выше, чем среди женщин Европы – 8–14 % [93, 195]. Вероятно, это связано с тем, что, согласно исследованию ЭССЕ-РФ, Кемеровская область входит в тройку регионов с наиболее высокой распространенностью курения среди женщин – 21,3 % [91, 98].

Нами определено, что сочетание курения с другими ФР значительно повышало шанс развития АГ у беременных. Так, при сочетании курения с возрастом старше 33 лет ОШ повышался до 14, при сочетании с наследственной отягощенностью – в 28 раз, а при сочетании с ожирением – в 33 раза. Таким образом, курение как самостоятельный ФР (особенно в сочетании с другими факторами) имеет важное значение в развитии АГ у беременных.

В многочисленных работах показано, что курение реализует гипертензивное влияние через активацию симпатико-адреналовой системы и развитие ЭД [4, 39, 97, 137]. При этом именно ЭД лежит не только в основе развития и

прогрессирования АГ, но и преэклампсии беременных. Курение табака вызывает развитие ЭД за счет снижения синтеза NO. Именно NO является не только мощным вазодилатирующим фактором, но и активно участвует в регуляции сокращений матки и инициации родов. Широко обсуждается участие этого соединения в патогенезе преэклампсии, гестационного СД, преждевременных родов и ГАГ [59, 83].

Как правило, ЭД у беременных изучалась непрямыми методами. Однако польские ученые под руководством Magdalena Chelchowska изучали связь курения с развитием ЭД у беременных с помощью определения eNOS [154].

Для изучения связи АГ и курения с развитием ЭД 670 беременных женщин были разделены на четыре подгруппы. В 1-ю подгруппу (подгруппу контроля) включено 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. Определение ЭД у беременных проводилось по оригинальной методике, разработанной автором с коллегами, защищенной патентом № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией» [75]. Метод основан на определении eNOS в сыворотке крови твердофазным методом ИФА с использованием реактива фирмы RayBiotech (RayBio Human eNOS ELISA Kit) планшетным методом.

Было установлено, что наличие АГ у беременных вызывало тенденцию к снижению eNOS на 30,7 % в сравнении с показателями контрольной подгруппы: 1,8 нг/мл против 2,6 нг/мл, однако это снижение статистически не значимо ( $p = 0,08$ ). Тогда как курение даже при отсутствии АГ вызывало значимое снижение eNOS на 50 % в сравнении с подгруппой здоровых некурящих беременных: 1,3 против 2,6,  $p = 0,01$ . Наиболее выраженное снижение eNOS на 76,9 % было отмечено в подгруппе курящих беременных с АГ, и оно было статистически значимо ниже, чем в подгруппах некурящих беременных с АГ и курящих беременных без АГ. Снижение eNOS приводит к снижению выработки

NO, одного из важнейших биохимических маркеров функции эндотелия и, следовательно, является признаком ЭД [82, 101, 125, 154]. Из этого можно сделать вывод, что АГ и курение связано с развитием ЭД у беременных. При этом курение в большей степени связано с развитием ЭД, чем АГ. Сочетание курения и АГ более связано с развитием ЭД, чем каждый из этих факторов риска по отдельности.

Не установлена зависимость ЭД у беременных от стажа курения. Тогда как в исследовании В. И. Подзолкова и соавторов и M. R. Andersen и коллег показано, что у небеременных больных с АГ развитие ЭД зависело не только от факта курения, но и было более выражено при стаже курения более пяти лет [82, 125]. Нами установлена зависимость АГ у беременных от интенсивности курения. Так, при ИПЛ >10 шанс развития АГ повышался в 13 раз, тогда как при ИПЛ менее 10 ОШ составлял только 2,6. Эти данные нами публикуются впервые, так как в доступной нам литературе не удалось найти зависимости АГ у беременных от стажа или интенсивности курения.

С помощью регрессионного анализа нами было установлено, что уровень eNOS, равный 1,3 нг/мл, является пограничным для выявления АГ у курящих беременных, имеющий высокую чувствительность (89 %) и специфичность (63 %). При концентрации eNOS  $\leq$  1,3 нг/мл у курящих беременных риск АГ был в два раза выше, чем при концентрации выше 1,3 нг/мл. Вероятно, это можно будет использовать в дальнейшем для прогнозирования АГ у беременных.

Как известно, ЭД является одним из главных звеньев патогенеза развития АГ. При этом АГ сама по себе вызывает развитие ЭД [4, 43, 81]. Для проверки гипотезы о влиянии на уровень eNOS степени АГ или продолжительности АГ был проведен дополнительный субанализ. Для этого 250 некурящих беременных с АГ были искусственно подразделены на подгруппы в зависимости от степени повышения АД и длительности АГ. Так, пациенты подгрупп с более высоким уровнем АД или длительно существующей АГ были более старшими по возрасту. Нами не установлено существенной разницы в концентрации eNOS между подгруппами с умеренной и тяжелой АГ: 1,8 и 1,6 нг/мл соответственно. Между

тем найдены статистически значимые различия в концентрации eNOS между подгруппами с недавно выявленной АГ (до года) и длительно существующей АГ (от 2 до 5 лет): 1,6 нг/мл против 2,6 нг/мл,  $p < 0,001$ . Это позволило сделать заключение, что у беременных на развитие ЭД оказывает существенное воздействие длительность существования АГ, а не степень повышения АД. Это совпадает с данными, полученными в исследовании В. И. Подзолкова и соавторов, изучающем больных с ГБ, в котором отмечено, что наиболее высокие показатели ЭД (стабильные метаболиты нитратов и фактор Виллебранда) отмечены у больных, имеющих пятилетний стаж гипертонической болезни [82].

Следующим этапом нашего исследования было изучение связи курения табака с развитием ЭД у беременных. Для этого у 250 беременных было изучено содержание CO в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора Micro CO. По концентрации CO беременные были разделены на три группы: некурящие, курящие и злостные курильщики. Далее в этих группах определена концентрация eNOS. Было установлено, что в группе курящих концентрация eNOS была в 2 раза ниже, чем в группе некурящих: 1,1 нг/мл против 2,3,  $p = 0,01$ . Медиана уровня eNOS в группе злостных курильщиков была в 6 раз ниже, чем в группе некурящих: 0,35 против 2,3 нг/мл ( $p = 0,002$ ), и в 3 раза ниже, чем в группе курильщиков: 0,35 против 1,1 нг/мл,  $p = 0,009$ . Это свидетельствует о том, что выраженность ЭД у беременных зависит от интенсивности курения. Этот вывод подтверждается и зависимостью уровня eNOS от ИПЛ. Нами была выявлена статистически значимая обратная корреляция ( $r_s = -0,57$ ,  $p = 0,003$ ) между концентрацией eNOS и индексом курильщика: чем выше ИПЛ, тем ниже концентрация eNOS. Эти данные согласуются с данными М. R. Andersen и польских исследователей о том, что курение вызывает снижение концентрации eNOS и ее уровень отрицательно коррелирует с интенсивностью курения и уровнем котинина [125, 154]. Таким образом, наше исследование показало, что выраженность ЭД зависит от интенсивности курения.

Учитывая, что курение является одним из главных ФР неинфекционных заболеваний, приводит к снижению продолжительности жизни у мужчин на 9 лет

и у женщин на 5,6 года, в мире и РФ уделяется большое внимание борьбе с этой привычкой [55, 76]. В 2013 г. Россия присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ (2003 г.) по борьбе против табака, в 2013 г. вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ от 23.02.13 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», большая часть положений которого претворились в жизнь с 1 июня 2014 г. [67].

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. По данным В. С. Якимович и С. Р. Сметаниной, распространенность табакокурения среди беременных и родильниц составила 57 %, а 30 % женщин продолжают курить во время беременности [117]. Курение во время беременности оказывает негативное влияние не только на организм женщины, но и приводит к непоправимым нарушениям развития плода, сказывается на здоровье и развитии новорожденного, качестве его последующей жизни, увеличивает риск мертворождения [2, 14, 23, 62, 161]. Отказ от курения, контроль веса, изменения в поведении и эффективная гипотензивная терапия, включающая все модифицируемые факторы, могут привести к более здоровому образу жизни и, вероятно, окажут существенное благотворное влияние на хроническую гипертонию и исходы беременности [32, 122, 131, 163]. Прекращение курения во время беременности приносит максимальную пользу, если происходит в начале первого триместра, но и на любом сроке беременности оказывает положительное воздействие на здоровье матери и ребенка. Современные данные показывают преимущества полного отказа от курения по сравнению со снижением числа выкуриваемых в день сигарет. Во время беременности женщины более внимательно относятся к факторам, угрожающим здоровью будущего ребенка. В научных статьях в настоящее время отмечается широкий разброс данных о частоте отказа от курения к концу беременности. Так, в исследованиях А. А. Олиной и Т. А. Метелевой, О. А. Кузиной и соавторов отмечено, что в Российской Федерации только 8,8–8,1 % женщин прекратили

курить, когда узнали о беременности [66, 71]. Из этого ряда выделяется работа О. А. Суховской, в которой указывается, что 73,6 % курящих беременных отказались от табакокурения (в среднем на 15-й неделе беременности) и только 1,3 % беременных женщин продолжали курить столько же, сколько и до беременности [102].

В нашем исследовании установлено, что с наступлением беременности прекратили курить 24,3 % женщин и еще 22,4 % уменьшили потребление сигарет на 50 %. Наши данные согласуются с показателями отказа от курения в Англии, где отказ от курения беременных является ключевой частью Национальной программы «Спасая жизни младенцев». Так, по данным В. Р. McDonnell и С. Regan, от 27 до 47 % курильщиц бросают курить во время первого триместра беременности [163]. В теории беременность может стать для женщины «возможностью для обучения», так как в этот период она более внимательно относится к рискам, угрожающим ее здоровью. По выражению С. М. McBride, беременность – это период подготовки и отказа от табака, причем не только для самих женщин, но и для их партнеров и других членов семьи [192]. При этом, по данным Л. А. Цветковой и соавторов, женщины, которым во время беременности оказывалась социальная поддержка медицинскими работниками, чаще прекращали курить или уменьшали потребление сигарет [103].

На основании Кокрановских систематических обзоров по данным 63 исследований было показано, что женщины, ставшие объектом психосоциального вмешательства (психологические консультации, просветительская работа медицинского характера, обратная связь, мотивирование, социальная поддержка и поддержка групп взаимопомощи), в среднем на 30 % реже курили. Эксперты ВОЗ считают, что даже 10-минутные беседы с врачом о вреде курения позволяют принять положительное решение о прекращении курения во время беременности в 18,7 % случаев [95]. Устранение окислительного стресса путем исключения активного и пассивного курения при беременности однозначно позволит улучшить акушерские и перинатальные исходы [22]. Однако в Российской Федерации отсутствуют руководства по борьбе



с курением у беременных. В 2018 г. Национальным медицинским исследовательским центром профилактической медицины под руководством М. Г. Гамбаряна были выпущены методические рекомендации «Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин», однако там не даются рекомендации по профилактике и борьбе с курением во время беременности [37]. С целью помощи отказа от табачной зависимости беременных в 2018 г. нами было разработано методическое пособие по организации и проведению школы по борьбе с курением у беременных, основанное на рекомендациях Американского колледжа акушеров и гинекологов 2011 г. «Руководство врача по оказанию помощи беременным женщинам в отказе от курения» и «Рекомендации ВОЗ по профилактике и контролю потребления табака и пассивного курения при беременности» 2014 г., адаптированные к условиям Российской Федерации (приложение Б). При разработке программы школы нами также использовано научно обоснованные рекомендации под редакцией профессора А. К. Демина «Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости», методические рекомендации МЗ РФ от 2018 г. «Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин» [33, 37, 189].

О необходимости усиления работы по борьбе с курением с помощью создания специализированных кабинетов по борьбе с курением указывает изданный в 2021 г. приказ Министерства здравоохранения РФ № 140н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции, лечение табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака и потребления никотинсодержащей продукции» [68].

Школа по борьбе с курением у беременных состоит из трех последовательно проводимых групповых занятий по 30 минут для предоставления информации, совета, групповой поведенческой консультативной помощи, а также разработки базовых навыков для

преодоления табакокурения. Нами подробно разработан план проведения каждого занятия. Занятия сопровождается богатым иллюстративным материалом. Апробировано три подхода к проведению школы: групповые занятия в женских консультациях после постановки женщин на учет, индивидуальные беседы акушером при явке женщин в женскую консультацию два раза в неделю, и групповые занятия при госпитализации женщин в отделения патологии беременности. К занятиям привлекались женщины, которые продолжали курить с наступлением беременности. Амбулаторные групповые и индивидуальные занятия в женских консультациях на малых сроках беременности были неэффективны. Несмотря на то, что занятия проводились в вечернее время и были получены согласия женщин на участие в школе, большинство женщин посетили не более одного занятия, мотивируя это нехваткой времени, занятостью на работе, домашними делами. Более успешными были занятия, которые проводились во время госпитализации женщин в отделения патологии беременности или роддома. После проведения школы 50 % женщин отметили, что уменьшили потребление сигарет до 1–2 сутки. Однако это были данные опроса, ответы на который не удалось это подтвердить объективно – уменьшением содержания СО в выдыхаемом воздухе (из-за отказа женщин проходить обследование повторно). Следует отметить, что уменьшили потребление сигарет только женщины молодого возраста, имеющие первую беременность и стаж курения менее 5 лет.

При этом в нашем исследовании 40 % женщин продолжили курить с прежней интенсивностью. Как правило, это были женщины старше 33 лет, повторно беременные (3–5-е роды) и имеющие стаж курения более 10 лет. Это согласуется с данными других авторов, которые также отметили, что беременные, курящие более 10 сигарет в сутки, не отказывались от вредной привычки [71, 102].

Роль отдельно курения и АГ в развитии акушерских и перинатальных осложнений довольно хорошо изучена. Вместе с тем нам не встретилось

исследований, оценивающих комбинированное влияние курения и АГ на развитие осложнений и вклад этих факторов в развитие ЭД у беременных.

Наше исследование еще раз подтвердило, что и АГ, и курение по отдельности вызывают статистически значимо больше осложнений у беременных. Так, в подгруппе с АГ осложнения отмечаются в 3,6 раза чаще, чем в подгруппе контроля: 56,3 % против 15,7 % ( $p = 0,03$ ), а в подгруппе курящих без АГ в 5,7 раза: 88,9 % против 15,7 % подгруппы контроля ( $p = 0,001$ ). При этом нами установлено, что самостоятельно курение вызывает больше осложнений, чем только АГ: 88,9 % против 56,3 %,  $p = 0,05$ . При сочетании курения с АГ осложнения наблюдались в 99,5 % случаев. Эти данные публикуются впервые, так как в доступной нам литературе нам не встретилось работ, проводящих оценку комбинированного влияния курения и АГ на развитие осложнений у беременных.

При этом количество осложнений со стороны матери у некурящих беременных с АГ и курящих беременных без АГ встречались с одинаковой частотой (31,8 % и 31,1 % соответственно) и были в 4 раза чаще, чем в контрольной подгруппе (7,5 %,  $p = 0,01$ ). Наибольшее количество осложнений выявлено в группе курящих беременных с АГ (62,3 %), что было в 8,5 раза выше контрольной подгруппы ( $p < 0,001$ ) и 2 раза чаще, чем в подгруппах некурящих беременных с АГ и курящих беременных без АГ ( $p = 0,01$ ). Именно в подгруппе курящих беременных с АГ декомпенсация АГ, требующая госпитализации, происходила в 8 раз чаще в сравнении с подгруппой некурящих беременных с АГ: 6,5 % против 0,8 %,  $p = 0,01$ .

Наиболее грозными осложнениями со стороны матери было развитие преэклампсии или эклампсии. Данное осложнение в подгруппе некурящих с АГ было в 7 раз чаще, чем в контрольной подгруппе, а в подгруппе с АГ и курением в 9 раз. При этом развитие преэклампсии/эклампсии в подгруппе курящих беременных без АГ регистрировалось в 4 раза чаще, чем в контрольной подгруппе (11,1 % против 2,8 %,  $p = 0,01$ ), но существенно не отличалось от данного состояния в подгруппе только с АГ (11,1 % и 19,2 % соответственно, при  $p = 0,5$ ).

В литературе имеются отдельные сообщения о том, что курение сигарет во время беременности может уменьшать риск развития преэклампсии/эклампсии [142]. Авторы связывают этот защитный механизм с возможностью никотина ослаблять ишемическое реперфузионное повреждение почек и печени.

Выкидыши и преждевременные роды в сравнении с показателями контрольной подгруппы статистически значимо чаще отмечались в подгруппах с АГ, курением и комбинации АГ и курения.

Точно так же был проведен анализ осложнений со стороны плода и новорожденного в зависимости от наличия АГ и статуса курения. Нами не выявлено существенного влияния на развитие осложнений со стороны плода АГ: 24,2 % в подгруппе женщин с АГ против 20,9 % в контрольной подгруппе. При этом курение существенно повышало риск перинатальных осложнений. Так в подгруппе курильщиц без АГ риск осложнений со стороны плода был в 3 раза чаще, чем в контрольной подгруппе, а при сочетании курения и АГ риск возрастал в 3,5 раза: 72,6 % против 20,9 %,  $p = 0,05$ . При сочетании курения с АГ именно воздействие никотина, вероятно, оказывало более существенный вклад в развитие перинатальных осложнений, т. к. различия между подгруппой курения и АГ и подгруппой только курения статистически не значимы: 72,6 % против 68,9 %,  $p = 0,69$ .

В нашем исследовании доказано, что именно в подгруппе курящих беременных отмечаются более низкие показатели eNOS, чем в подгруппе с АГ. Учитывая, что по данным литературы, снижение eNOS является проявлением ЭД, можно утверждать, что курение вносит самостоятельный существенный вклад в развитие осложнений со стороны матери и плода как у беременных с АГ, так и без нее за счет более выраженного отрицательного влияния на ЭД.

Среди осложнений новорожденных обращало на себя внимание, что обвитие пуповиной достоверно чаще наблюдалось в подгруппах курящих беременных. Так, в подгруппе курящих без АГ, данное осложнение регистрировалось в 2 раза чаще, чем в подгруппе здоровых (16 % против 8 %). При сочетании курения с АГ у матери обвитие пуповиной у плода определялось в

3 раза чаще, чем в подгруппе здоровых беременных (25 % против 8 %,  $p = 0,01$ ), и в 2,4 раза чаще, чем у некурящих беременных с АГ: 24 % против 10 %,  $p = 0,05$ . Это, вероятно, можно объяснить тем, что продукты табакокурения быстро проникают в плаценту, вызывают гипоксию плода, что становится причиной гипервозбудимости и, вероятно, повышает риск обвития пуповиной [50].

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что курение и АГ вызывают статистически значимое снижение концентрации eNOS как одного из проявлений дисфункции эндотелия. По данным литературы, развитие эклампсии и других осложнений второй половины беременности является результатом дисфункции эндотелия [2, 172]. Возможно, осложнения, связанные с ЭД, можно избежать используя медикаментозные препараты, нормализующие функцию эндотелия.

## ВЫВОДЫ

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

2. Курение занимает третье место среди других ФР артериальной гипертонии у беременных. Ожирение повышает ОШ хронической артериальной гипертонии 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 гипертонии зависит от интенсивности курения и при ИПЛ  $> 10$  равен 13. Сочетание курения с другими ФР многократно повышает шанс развития артериальной гипертонии 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 гипертонии: 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 гипертензии, 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».



**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АГП – антигипертензивный препарат
- АСС – американская коллегия кардиологов
- АНА – американская кардиологическая ассоциация
- АПФ – ангиотензин превращающий фермент
- БАБ – бета-адреноблокатор
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГАГ – гестационная артериальная гипертония
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПЛ – индекс пачка/лет (индекс курильщика)
- ИФА – иммунно-ферментный анализ
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОШ – относительный шанс
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЭ – преэклампсия
- РФ – Российская Федерация
- САД – систолическое артериальное давление
- СЗРП – синдром задержки развития плода
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СРБ – С-реактивный белок
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФР – фактор риска

ХАГ – хроническая артериальная гипертония

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭХО-КГ – эхокардиография

СО – угарный газ, оксид углерода

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

Me – медиана

NO – оксид азота

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22–25.

2. Адамян, Л. В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова / Клинические рекомендации (протоколы лечения). – М., 2016. – 72 с.

3. Акушерство: Национальное руководство: Краткое издание / под ред. Э. К. Айламазяна, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 608 с.

4. Амбросова, Т. Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т. Н. Амбросова // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 16–21.

5. Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация (часть II) / Н. И. Киселева, И. М. Арестова, Н. П. Жукова, Е. А. Колбасова // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2. – С. 28–34.

6. Артериальная гипертензия при беременности в клинике внутренних болезней / А. И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Н. А. Цибулькин, Р. Ф. Гайфуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 51–59.

7. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года / Е. В. Ших, О. В. Жукова, О. Д. Остроумова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 105–115.

8. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации – 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.

9. Артериальная гипертония в период беременности / О. Н. Ткачева, А. В. Барабашкина, И. Е. Мишина, Н. Ф. Разгуляева // Артериальная гипертония. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 16–21.

10. Артериальная гипертония как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов – анализ регистра беременных БЕРЕГ / Р. И. Стрюк, Я. В. Брыткова, С. А. Бернс [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 16–22.

11. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, С. А. Шальнова, А. И. Рытова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 42–50.

12. Афонасьева, Т. Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. Н. Афонасьева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101–104.

13. Ашурова, У. А. Перинатальные исходы и осложнения во время беременности у женщин с гестационной гипертензией / У. А. Ашурова, Л. А. Каримова, Е. А. Тулынина // Авиценна. – 2017. – № 11. – С. 4–7.

14. Баран, О. И. Курение табака женщинами и репродуктивные потери [Электронный ресурс] / О. И. Баран, Ю. А. Григорьев // Экологические и социально-гигиенические аспекты здоровья населения Сибири: мат-лы конференции и семинара, 2017. – URL:<https://scholar.qooolle.ru> (дата обращения: 28.09.2023).

15. Барановская, Е. И. Особенности фетоплацентарного комплекса у женщин с артериальной гипертензией / Е. И. Барановская, О. А. Лосицкая, А. С. Софонова // Здравоохранение (Минск). – 2016. – № 2. – С. 26–30.

16. Бич, Т. А. Клинико-морфологические аспекты хронической никотиновой интоксикации у беременных / Т. А. Бич, Е. Н. Кириллова, Е. А. Кухта // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1. – С. 73–86.

17. Богданова, Р. Ф. Современные аспекты влияния гипертонической болезни беременных на состояние здоровья плода и новорожденного /

Р. Ф. Богданова, Г. П. Ширяева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 103–107.

18. Большакова, П. Н. К вопросу об эффективности программы прекращения внутриутробного курения / П. Н. Большакова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 1. – С. 98–102.

19. Брыткова, Я. В. Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертонией / Я. В. Брыткова, Р. И. Стрюк // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 1. – С. 65–70.

20. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Региональное кровообращение. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.

21. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84.

22. Влияние активного и пассивного курения при беременности на выраженность окислительного стресса / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, С. И. Красиков [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 236–239.

23. Влияние табакокурения при беременности на фетоплацентарную систему и состояние новорожденных / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, С. К. Кшнясева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 66–72.

24. Гамбарян, М. Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М. Г. Гамбарян, О. Д. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 45–62.

25. Гараева, К. Г. Влияние артериальной гипертонии на внутриутробное развитие плода / К. Г. Гараева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 2. – С. 81–85.

26. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения). – М.: РОАГ, 2016. – 72 с.

27. Горшунова, Н. К. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертензии / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, О. В. Рахманова // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2018. – № 2. – С. 20–26.

28. Денисенко, М. Н. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий / М. Н. Денисенко, В. В. Генкель, И. И. Шапошник // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 691–695.

29. Денисова, Д. В. Женское курение: распространенность, тренды, ассоциации, меры профилактики и государственного регулирования / Д. В. Денисова, А. Н. Сергеев, О. А. Косилова // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 34–51.

30. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Клинические рекомендации ВНОК и РМОАГ. – М., 2013. – 62 с.

31. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных / Под ред. ак. РАМН Г. Т. Сухих, проф. О. Н. Ткачевой. – М., 2011. – 102 с.

32. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности – 2018: Национальные рекомендации / Р. И. Стрюк, Ю. А. Бунин, В. М. Гурьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 91–134.

33. Дикке, Г. Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности: Клинические руководства и рекомендации / Г. Б. Дикке // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 77–79.

34. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 21–40.

35. Дорогова, И. В. Влияние различных вариантов артериальной гипертензии у женщин на течение беременности, родов и развитие плода / И. В. Дорогова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 36.

36. Задержка развития плода при табакокурении матерей / Л. Г. Киселева, Г. Н. Чумакова, А. Г. Соловьева [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 3. – С. 89–95.

37. Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин: Методические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения РФ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины». – М., 2018. – 48 с. – URL: <http://richaevskaya-crb.ru/download/145692> (дата обращения: 14.09.2020).

38. Зиборов, О. В. Зарубежный опыт по реализации государственных мер, направленных на снижение уровня потребления табака / О. В. Зиборов, А. В. Цветкова // Государственная служба и кадры. – 2019. – № 2. – С. 33–37.

39. Зимницкая, О. В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3. – С. 29–33.

40. Калабихина, И. Е. Гендерные аспекты табачной эпидемии в России / И. Е. Калабихина, П. О. Кузнецова // Журнал новой экономической ассоциации. – 2019. – № 4. – С. 143–162.

41. Клинические рекомендации МЗ РФ по акушерству и гинекологии. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – М., 2021. – 81 с.

42. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / И. Е. Чазова, В. А. Невзорова, Л. Г. Амбатьелло [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17. – С. 7–34.

43. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

44. Кобалава, Ж. Д. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертонии: обновленные позиции и нерешенные вопросы / Ж. Д. Кобалава, Э. Л. Колесник, Е. А. Троицкая // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 2. – С.7–18.

45. Конференция сторон рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. Седьмая сессия (Дели, Индия, 7–12 ноября 2016 г.) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC\\_COP\\_7\\_11\\_RU.pdf](http://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_RU.pdf) (дата обращения: 28.08.2020).

46. Копытина, П. А. Артериальная гипертония при беременности / П. А. Копытина // Аллея науки. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 94–105.

47. Копытина, П. А. Влияние табакокурения на беременность / П. А. Копытина // Научный альманах. – 2018. – № 11-2. – С. 92–98.

48. Кузина, О. А. К проблеме курения при беременности / О. А. Кузина, Ю. С. Щетинина, Е. А. Зинченко // Теория и практика актуальных исследований. – 2016. – № 11. – С. 119–126.

49. Кузнецова, П. О. Курение как фактор сокращения ожидаемой продолжительности жизни в России / П. О. Кузнецова // Демографическое обозрение. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 31–57.

50. Куликов, В. А. Пассивное курение и его последствия / В. А. Куликов // Вестник фармации. – 2017. – № 2. – С. 98–102.

51. Курение как фактор риска неразвивающейся беременности / А. А. Олина, Т. А. Метелева, Г. К. Садыкова, Т. П. Шевлюкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 35–39.

52. Лапшина, Л. А. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертонии и способы ее немедикаментозной коррекции / Л. А. Лапшина, В. И. Молодин, О. С. Шевченко // Украинский терапевтический журнал. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 39–42.



53. Леваков, С. А. Беременность на фоне ожирения и метаболического синдрома / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 5. – С. 5–10.

54. Маркеры дисфункции эндотелия [Электронный ресурс]. – URL: [www.BIOSHIMMACK.ru](http://www.BIOSHIMMACK.ru) (дата обращения: 01.03.2022).

55. Масленникова, Г. Я. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения / Г. Я. Масленникова, Р. Г. Оганов // Профилактическая медицина. – 2011. – № 3. – С. 19–27.

56. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.

57. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов; Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018: Клинические рекомендации / Ж. Д. Кобалава, П. О. Конради, С. В. Недогада [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 131–142.

58. Миронов, А. В. Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности. / А. В. Миронов, А. М. Торчинов, М. М. Умаханова [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 8-9. – С. 30–36.

59. Миронов, А. В. Эндотелиальная дисфункция во время беременности: прогнозы детской заболеваемости / А. В. Миронов, М. М. Умаханова, О. В. Галачиев // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 68–72.

60. Мравян, С. Р. Артериальная гипертензия и беременность / С. Р. Мравян // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 31–36.

61. Набиева, Л. В. Влияние никотиновой интоксикации на течение беременности и исходы родов / Л. В. Набиева, Н. А. Мешкова // Вестник Совета

молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 49–53.

62. Надирашвили, Т. Д. Патоморфологические изменения плацентарно-пуповинных комплексов у женщин с легкой артериальной гипертензией / Т. Д. Надирашвили // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 32–39.

63. Нажмутдинова, Д. К. Гипертензивные нарушения во время беременности (обзор литературы) / Д. К. Нажмутдинова, У. А. Ашурова, Ф. П. Нишанова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 2. – С. 101–108.

64. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии в период беременности / А. В. Барабашкина, О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин, И. Е. Мишина // Росс. кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 47–52.

65. О влиянии антропогенных химических факторов и курения на развитие синдрома задержки развития плода: Обзор литературы / Ж. К. Калиева, Л. М. Пивина, Г. А. Танышева, О. А. Юрковская // Наука и здравоохранение. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 129–147.

66. О распространенности активного и пассивного курения при беременности / О. А. Кузина, О. Д. Константинов, Л. М. Демин, А. С. Волкова // Лечение и профилактика. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 35–37.

67. Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака: Федеральный закон №15-ФЗ от 23.02.13 [Электронный ресурс]. – URL:<http://www.consultant.ru> (дата обращения: 19.07.2020).

68. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или потребления никотинсодержащейся продукции, лечение табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака и потребления никотинсодержащейся продукции: Приказ Министерства здравоохранения РФ №140-н от 26.02.2021 [Электронный ресурс]. – URL:

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202103160025> (дата обращения: 20.03.2022).

69. Овчаренко, С. И. Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертонией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 28–34.

70. Ожирение и избыточный вес // ВОЗ [Сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 28.09.2023).

71. Олина, А. А. Частота табакокурения среди беременных и связь с акушерскими осложнениями / А. А. Олина, Т. А. Метелева // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 93–98.

72. Особенности течения родов у женщин, подверженных при беременности пассивному курению / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, Ж. В. Сенникова [и др.] // Современные тенденции развития естествознания и технических наук: матер-лы Межд. науч.-практ. конф. – М., 2018. – С. 124–127.

73. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия у пожилых людей в свете новых европейских рекомендаций 2018 года / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. С. Черняева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 774–784.

74. Остроумова, О. Д. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность: Часть 1 / О. Д. Остроумова, А. А. Извеков, Н. Ю. Воеводина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 871–879.

75. Пат. 2767927 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, А 61В 5/145. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией [Текст] / 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.

76. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, Вл. С. Чулков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, № 3. – С. 67–72.

77. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г. Т. Сухих, В. И. Краснопольский, Н. К. Рунихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3 – С. 4–9.

78. Пилипцевич, Н. Н. Зависимость, растворяющая здоровье в табачном дыме / Н. Н. Пилипцевич // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № 3. – С. 74–80.

79. Подзолков, В. И. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Н. А. Дружинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 11–16.

80. Подзолков, В. И. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Н. А. Дружинина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 156, № 4. – С. 7–13.

81. Подзолков, В. И. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Н. А. Дружинина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 7–13.

82. Подзолков, В. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией /

В. И. Подзолков, Т. А. Сафронова, Д. У. Наткина // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 108–114.

83. Показатели эндотелиальной дисфункции как критерии дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств у беременных / Е. А. Рокотянская, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т 8, № 3. – С. 75–81.

84. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости: Научно-обоснованные рекомендации под редакцией профессора А. К. Демина [Электронный ресурс]. – URL:[https://ensp.network/wp-content/uploads/2021/01/ENSP-GUIDE\\_RU\\_COMPLETE.pdf](https://ensp.network/wp-content/uploads/2021/01/ENSP-GUIDE_RU_COMPLETE.pdf) (дата обращения: 20.02.2022).

85. Приверженность к лечению беременных женщин с артериальной гипертонией / И. С. Митрофанова, М. В. Столбова, С. В. Шарапов, А. А. Морина // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – № 4. – С. 79–81.

86. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 81–89.

87. Профилактика задержки роста плода при беременности / Н. А. Ломова, З. В. Хачатрян, Д. А. Мантрова [и др.] // Медицинский совет. — 2018. – № 13. – С. 86–89.

88. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова, Д. К. Черневский [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6. – С. 60–64.

89. Пшеничникова, А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеничникова, Н. А. Мазур // М.: Медпрактика, 2007. – С. 216.

90. Распространенность артериальной гипертензии в женской популяции в зависимости от гестационной артериальной гипертензии в анамнезе / В. А. Азизов, А. Д. Рзаева, К. Ф. Агаева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 28–33.

91. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 47–52.

92. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.

93. Расширение прав и возможностей женщин перед лицом табачной угрозы в Европе [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения, 2015 г. – URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/313000/EmpowerWomenFacingChallengeTobaccoUse1-ru.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/313000/EmpowerWomenFacingChallengeTobaccoUse1-ru.pdf?ua=1) (дата обращения: 17.03.2022).

94. Рафеенко, Т. В. Курение и беременность – понятия несовместимые / Т. В. Рафеенко // Актуальные проблемы гигиены, общественного здоровья и здравоохранения: Сб. науч. тр. науч.-практ. конф. – М., 2014. – С. 201–204.

95. Рекомендации ВОЗ по профилактике и контролю потребления табака и пассивного курения при беременности – 2014 [Электронный ресурс]. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94555/9789244506073\\_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94555/9789244506073_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y) (дата обращения: 17.03.2022).

96. Роль оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине: Обзор / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.]. // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 7–23.

97. Самолюк, М. О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. О. Самолюк, Н. Ю. Григорьева // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 4–9.

98. Связь курения с ишемической болезнью сердца и факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С. А. Максимов, А. Е. Скрипченко, Е. В. Индукаева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 21–26.

99. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ данных регистра беременных “БЕРЕГ” / Р. И. Стрюк, С. А. Бернс, М. П. Филиппова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018 – Т. 90, № 1. – С. 9–16.

100. Силаева, Н. В. Табакокурение и беременность / Н. В. Силаева, Е. Н. Ляшенко, А. С. Ляшенко // ModernScience. – 2020. – № 11-1. – С. 216–219.

101. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742.

102. Суховская, О. А. Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация / О. А. Суховская // РМЖ. – 2019. – № 2 (I). – С. 30–34.

103. Табакокурение беременных женщин: роль психосоциальных факторов / Л. А. Цветкова, Н. А. Антонова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 217–220.

104. Туманова, У. Н. Артериальная гипертензия у беременной и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата за 2012–2016 годы) / У. Н. Туманова, М. П. Шувалова, А. И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 10. – С. 96–100.

105. Туманова, У. Н. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8-1. – С. 78–82.

106. Улубиева, Е. А. Влияние возраста, курения на эндотелиальную функцию у женщин / Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10, № 2. — С. 47–54.

107. Ультразвуковые особенности состояния плаценты, пуповины, амниона у беременных при табакокурении / Е. М. Грызунова, А. Н. Баранов, А. Г.

Соловьев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 2-1. – С. 23–26.

108. Ханин А. Л., Чернушенко Т. И. Распространенность курения в различных возрастных и гендерных группах шахтерского города Западной Сибири // Медицина в Кузбассе. – 2012. – №. 3. – С. 22-26.

109. Челпанов, В. К. Влияние аддиктивного поведения беременной женщины на здоровье её ребенка / В. К. Челпанов, О. С. Ратушняк // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 73–75.

110. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений / В. С. Чулков // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3.– С. 34–42.

111. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М.: Триада-Х, 1999. – 814 с.

112. Шилов, А. М. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / А. М. Шилов, О. Ф. Тарасенко, А. О. Осия / Лечащий врач. – 2009. – № 7 – С. 4–48.

113. Щеголев, А. И. Влияние курения на развитие поражений плаценты / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, О. Д. Мишнёв // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 34–40.

114. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветяк, Е. В. Акатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 54, № № 4. – С. 94–98.

115. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / А. В. Пизов, Н. А. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 154 –159.

116. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования / С. А. Бойцов, Е. И. Чазов, Е. В. Шляхто [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – № 6. – С. 25– 34.



117. Якимович, В. С. Ретроспективный клинико-статистический анализ влияния табакокурения на течение беременности и родов / В. С. Якимович, С. Р. Сметанина // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 221–223.

118. Якимович, В. С. Табачный синдром плода (обзор литературы) / В. С. Якимович // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 91–95.

119. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381.

120. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 13–115.

121. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology. / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.]; American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 426–483.

122. 2018 ЕОК рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. Рабочая группа по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) / V. Regitz-Zagrosek, J. W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 151–228.

123. 2018. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy // Eur. Heart. J. – 2018. – Vol. 39, № 34. – P. 3165–3241.

124. Adipokines and endothelium dysfunction markers in pregnant women with gestational hypertension / E. Poniedziałek-Czajkowska, R. Mierzyński, D. Dłuski, B. Leszczyńska-Gorzelałak // *Int. J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 5. – P. 1–10.

125. Andersen, M. R. Reduced endothelial nitric oxide synthase activity and concentration in fetal umbilical veins from maternal cigarette smokers / M. R. Andersen, L. R. Walker, S. Stender // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 346–351.

126. Bateman, B. T. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study / B. T. Bateman, K. F. Huybrechts, M. A. Fischer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 3. – P. 1–14.

127. Bednarczuk, N. The Role of Maternal Smoking in Sudden Fetal and infant death pathogenesis / N. Bednarczuk, A. Vilner, A. Greenough // *Frontiers in Neurology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1–7.

128. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension / J. A. Neves, J. A. Neves, de Cassia Meneses, R. Oliveira // *J. Vasc. Bras.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 224–233.

129. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232, № 1. – P. 27–44.

130. Caleyachetty, R. Tobacco use in pregnant women: analysis of data from Demographic and Health Surveys from 54 low-income and middle-income countries / R. R. Caleyachetty, C. A. Tait, A. P. Kengne [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol. 2, № 9. – P. 513–520.

131. Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010 / C. V. Ananth, C. M. Duzyj, S. Yadava [et al.] // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 1089–1095.

132. Chen, M. M. Influence of environmental tobacco smoke and air pollution on fetal growth: a prospective study / M. M. Chen, C. H. Chiu, C. P. Yuan [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 15. – P. 5319.

133. Chhabra, N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis. / N. Chhabra // *Inter J. Update.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 33–41.
134. Chronic hypertension in pregnancy / A. N. Battarbee, R. G. Sinkey, L. M. Harper [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 532–541.
135. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / J. Wei, C. X. Liu, T. T. Gong [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 41. – P. 43667–43678.
136. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension / E. Gkaliagkousi, E. Gavriilaki, A. Triantafyllou, S. Douma // *Curr. Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 11. – P. 85.
137. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers / T. Neunteufl, S. Heher, K. Kostner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 251–256.
138. Crowther, C. A. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by nonproteinuric hypertension? / C. A. Crowther, A. M. Bouwmeester, H. M. Ashurst // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol. 99. – P. 13–17.
139. Dessì, A. Exposure to tobacco smoke and low birth weight: from epidemiology to metabolomics / A. Dessì, L. Corona, R. Pintus, V. Fanos // *Expert. Rev. Proteomics.* – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 647–656.
140. Dikalov, S. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. / S. Dikalov, H. Itani, B. Richmond [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2019. – Vol. 316, № 3. – P. 639–646.
141. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease / C. Svanes, J. Sunyer, E. Plana [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 14–20.
142. Effect of Nicotine on Placental Ischemia-induced Hypertension in the Rat / Connor F. Laule, Cameron R. Wing, Evan J. Odean [et al.] // *J. Immunotoxicol.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 235–240.

143. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes / K. J. Woolf, M. N. Zabad, J. M. Post [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 968–970.

144. Endothelial Function, Inflammation, Thrombosis, and Basal Ganglia Perivascular Spaces in Patients with Stroke / X. Wang, F. M. Chappell, M. Valdes Hernandez [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 25, № 12. – S. 2925–2931.

145. Guedes-Martins, L. Chronic hypertension and pregnancy / L. Guedes-Martins // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 395–407.

146. Higher prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in women who smoke: the Japan environment and children's study / K. Tanaka, H. Nishigori, Z. Watanabe [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2019. – Vol. 42, № 4. – P. 558–566.

147. Hischikawa, K. L-arginin as an antihypertensive agent / K. Hischikawa, T. Nakaki, H. Suzuki // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 20, № 12. – P. 196–197.

148. Ho, H. Maternal smoking induced cardiovascular risks in fetuses: how can in silico models help? / H. Ho, H. Guo, S. Means [et al.] // *Front. BioengBiotechnol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 97.

149. Hypertension in pregnancy / M. Mugo, G. Govindarajan, L. R. Kurukulasuriya [et al.] // *Curr. Hypertens.* – 2005. – Vol. 7. – P. 348–435.

150. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study / J. J. Stuart, L. J. Tanz, S. A. Missmer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 169, № 4. – P. 224–232.

151. Hypertensive disorders of pregnancy: Maternity and Neonatal Clinical Guideline / Queensland Clinical Guidelines Steering Committee, Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland) [Electronic Resource]. – 2015. – 32 p. – URL: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf) (date accessed: 24.08.2020).

152. Impact of nicotine replacement and electronic nicotine delivery systems on fetal brain development / S. Sailer, G. Sebastiani, V. Andreu-Fernández, O. García-Algar // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2019. – Vol. 16, № 24. – P. 5113.

153. 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.

154. Influence of Active Exposure to Tobacco Smoke on Nitric Oxide Status of Pregnant Women / M. Chęłchowska, J. Ambroszkiewicz, J. Gajewska [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2018. – Vol. 15. – P. 2719–2733.

155. Kaplan, N. M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment / N. M. Kaplan // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 – P. 35–37.

156. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540.

157. Laule, C. F. Effect of nicotine on placental ischemia-induced complement activation and hypertension in the rat / C. F. Laule, C. R. Wing, E. J. Odean [et al.] // *J. Immunotoxicol.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 235–240.

158. Lewandowska, M. The influence of various smoking categories on the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia / M. Lewandowska, B. Więckowska // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1743.

159. Luke, S. Timing of maternal tobacco exposure, hypertension, and risk of singleton small-for-gestational age infants / S. Luke, R. S. Kirby // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 215–219.

160. Marcelle, E. T. Gestational smoking and hypertension as predictors of working memory functioning in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder / E. T. Marcelle, M. T. Oliva, S. P. Hinshaw // *Front. Psychol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1950.

161. Marufu, T. C. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis / T. C. Marufu, A. Ahankari, T. Coleman, S. Lewis // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 239–254.

162. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: a dose-response analysis of 25 million mother-infant pairs / B. Liu, G. Xu, Y. Sun [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 1, № 8. – P. 1003158.

163. McDonnell, B. P. Smoking in pregnancy: pathophysiology of harm and current evidence for monitoring and cessation / B. P. McDonnell, C. Regan // *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.* – 2019. – Vol. 21. – P. 169–175.

164. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis / S. Lange, C. Probst, J. Rehm, S. Popova // *Lancet Glob. Health.* – 2018. – Vol. 6, № 7. – P. 769–776.

165. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Cooch [et al.] // *J. Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

166. Olson-Chen, C. Hypertensive emergencies in pregnancy / C. Olson-Chen, N. S. Seligman // *Crit. Care Clin.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 29–41.

167. Panaitescu, A. M. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. M. Panaitescu, A. Syngelaki, N. Prodan [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 228–235.

168. Pearson, G. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy / G. Pearson, J. Cutler, M. Lindheimer // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 437.

169. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis / J. E. Signorovitch, T. M. Samuelson, K. Ramakrishnan [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 591–599.

170. Philips. E. M. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: an individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births / E. M. Philips, S. Santos, L. Trasande [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 1003182.

171. Postma, D. S. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease // D. S. Postma, A. Bush, M. van den Berge // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P.899– 909.

172. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells / J. Heimrath, M. Paprocka, A. Czekanski [et al.] // Arch. Immunol. Ther Exp (Warsz). – 2014. – Vol. 62, № 4. – P. 353–356.

173. Prevalence of tobacco smoking. WHO – Global Health Observatory data [Electronic Resource]. – URL:<http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/> (date accessed: 30.11.2017).

174. Protection from cigarette smoke-induced vascular injury by recombinant human relaxin-2 (seralaxin) / A. Pini, G. Buccalini, M. G. Beccari [et al.] // J. Cell. Med. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 891–902.

175. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities Nihon / Y. Sotoda, S. Hirooka, H. Orita [et al.] // Eiseigaku Zasshi. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 211–219.

176. Shobeiri, F. Smoking and placenta previa: a meta-analysis / F. Shobeiri, E. Jenabi // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 24. – P. 2985–2990.

177. Shobeiri, F. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis / F. Shobeiri, S. Z. Masoumi, E. Jenabi // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 16. – P. 1963–1967.

178. Smoking Cessation During Pregnancy: A Clinician's Guide to Helping Pregnant Women Quit Smoking. // The american college of obstetricians and gynecologists. – N.-Y., 2011. – 33 s.

179. Smoking cessation early in pregnancy and birth weight, length, head circumference, and endothelial nitric oxide synthase activity in umbilical and chorionic vessels / M. R. Andersen, U. Simonsen, N. Uldbjerg [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 857–864.

180. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study / L. M. E. McCowan, G. A. Dekker, E. Chan [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 3. – P. 38.

181. Stock, S. J. Maternal smoking and preterm birth: an unresolved health challenge / S. J. Stock, L. Bauld // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1003386.

182. Strang, F. H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said – Is Not It? / F. Strang, H. Schunkert // *Mediators Infl.* – 2014. – P. 757123.

183. Suter, M. A. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development / M. A. Suter, K. M. Aagaard // *PrenatDiagn.* – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 1193–1200.

184. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy / B. L. Pineles, S. Hsu, E. Park, J. M. Samet // *Am. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 184, № 2. – P. 87–97.

185. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure / L. A. Magee, P. von Dadelszen, J. Singer [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1153–1159.

186. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flowmediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure / L. V. Giles, S. J. Tebbutt, C. Carlsten, M. S. Koehle // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. 0192419.

187. The effects of different smoking patterns in pregnancy on perinatal outcomes in the Southampton Women's Survey / M. M. O'Donnell, J. Baird, C. Cooper [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 21. – P. 79–91.

188. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients / P. R. Casino, C. M. Kilcoyne, A. A. Quyyumi [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88, № 6. – P. 2541–2547.

189. Tobacco use and women's health. Committee Opinion No. 503 / American College of Obstetricians and Gynecologists et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118. – C. 746–750.



190. Tzemos, N. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study / N. Tzemos, P. O. Lim, T. M. MacDonald // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 511–516.

191. Umesawa, M. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis / M. Umesawa, G. Kobashi // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 213–220.

192. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation / C. M. McBride [et al.] // *Health Education Research*. – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 156–170.

193. Vallance, P. A cumulating of an endogenous inhibitor of nitric oxid synthesis in chronic renal failure / P. Vallance, A. Leone, A. Calver // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 572–575.

194. Verkata. C. Beta-Blockers in Hypertension / C. Verkata, S. Ram // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P.1819–1825.

195. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy – 2013 [Electronic Resource] // WHO. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506076> (date accessed: 28.09.2023).

196. Wilkerson, R. G. Hypertensive disorders of pregnancy / R. G. Wilkerson, A. C. Ogunbodede // *Emerg. Med. Clin. NorthAm.* – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 301–316.

197. Yusuf, K. Neonatal outcomes of extremely preterm infants exposed to maternal hypertension and cigarette smoking / K. Yusuf, B. Alshaikh, O. da Silva [et al.] // *J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, № 8. – P. 1051–1059.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ А

#### Анкета беременной

№ участка	№ телефона
Дата заполнения анкеты:	
Ф. И. О.:	
Возраст ( <i>дата рождения</i> ):	
Адрес:	
Образование ( <i>нужное подчеркнуть</i> ): Высшее / среднее специальное / начальное профессиональное / среднее общее / неполное среднее образование / начальное образование	
Семейное положение ( <i>нужное подчеркнуть</i> ): брак, зарегистрированный в органах ЗАГС/ сожительство без регистрации / свой вариант _____	
Среднемесячный доход на каждого члена семьи ( <i>нужное подчеркнуть</i> ): до 8 тыс. рублей / от 8 до 20 тыс. рублей/ свыше 20 тыс. рублей	
Артериальное давление ( <i>указать числовые значения</i> ): максимальные значения на приеме у врача _____ в домашних условиях _____	
Адаптированное артериальное давление ("рабочее"): _____	
Срок беременности на момент заполнения анкеты:	
Акушерский анамнез: количество беременностей _____ родов _____ абортов _____	

Как протекали предыдущие беременности? Отмечалось ли повышение артериального давления? Если да, то каковы максимальные значения?

Принимали ли вы гипотензивные препараты? Здоров ли ребенок? Если имеется патология ребенка, указать заболевание.

Наличие хронических заболеваний (патология почек, легких, сердца и сосудов, ЖКТ, наличие сахарного диабета и патологии со стороны эндокринных органов, наличие системных заболеваний):

Наследственная отягощенность по артериальной гипертонии (мать / отец):

Рост:

Вес (до беременности / на данный момент): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Курение, срок \_\_\_\_\_ лет,

количество сигарет/сутки \_\_\_\_\_,

изменилось ли количество выкуриваемых сигарет с наступлением беременности (снизилось / повысилось / прекратили курение)?

Употребление соли (*нужное подчеркнуть*): недостаточное, умеренное, избыточное

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Патент на изобретение № 2767927

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**  
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 2767927

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У КУРЯЩИХ БЕРЕМЕННЫХ  
ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Бичан Николай Андреевич (RU), Рублевская Алина Сергеевна (RU), Осокина Валентина Родионовна (RU)*

Заявка № 2021117642  
Приоритет изобретения 15 июня 2021 г.  
Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации 22 марта 2022 г.  
Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 15 июня 2041 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности



Ю.С. Зубов