



Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии

Т. Е. Белокрыницкая, Н. И. Фролова, Л. И. Анохова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнёва

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель исследования: дать оценку риска развития тяжелой преэклампсии (ПЭ) у беременных с генетической предрасположенностью к ПЭ и острыми инфекционными процессами, возникшими при беременности.

Дизайн: ретроспективное исследование по типу «случай — контроль».

Материалы и методы. Исследование включало 50 женщин с тяжелой ПЭ (основная группа) и 50 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения) в возрасте от 20 до 35 лет. Все пациентки имели спонтанную одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету, не имели в прошлом артериальной гипертензии, болезней почек, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических заболеваний, ПЭ в анамнезе и являлись носительницами генетических полиморфизмов *AGTR1-1166CC*, *NOS3-894TT* — предикторов ПЭ — или их сочетания. Генетические полиморфизмы исследовали методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Достоверность межгрупповых различий оценивали по критериям Стьюдента и χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$ и $p \leq 0,05$. Силу связи между инфекционным процессом при беременности и частотой развития тяжелой ПЭ определяли по величине отношения шансов (ОШ) и его 95%-ному доверительному интервалу (ДИ).

Результаты. Выявлено, что у матерей с системными инфекционными процессами риск развития ПЭ был значимо выше (ОШ = 49,6; 95%-ный ДИ: 13,05–188,64), чем при локальных инфекциях нижнего отдела генитального тракта (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,49–6,71). Наибольший риск ПЭ отмечен для бессимптомной бактериурии (ОШ = 17,0; 95%-ный ДИ: 4,66–61,81), для гестационного пиелонефрита он был значительно ниже (ОШ = 5,4; 95%-ный ДИ: 1,69–10,54), для острых респираторных инфекций — статистически незначим (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ: 0,71–4,69). Цитомегаловирусная инфекция (2%) и токсоплазмоз (2%) зарегистрированы в период гестации только в группе пациенток с тяжелой ПЭ. Из локальных инфекционных процессов максимальный риск развития ПЭ установлен для острого неспецифического бактериального вагинита, вызванного условно-патогенной флорой (ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ: 1,90–11,02). Меньший риск ПЭ был ассоциирован с острым кандидозным вульвовагинитом (ОШ = 4,3; 95%-ный ДИ: 1,45–9,99). Только у пациенток с тяжелой ПЭ при беременности имели место цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis* (4%), острый трихомонадный кольпит (2%) и бактериальный вагиноз (4%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что инфекционные заболевания при беременности являются значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой ПЭ у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным осложнениям в период гестации. Клинически и экономически эффективной стратегией снижения частоты тяжелой ПЭ и вызванных ею материнских и перинатальных осложнений и потерь можно считать профилактику, раннюю диагностику, своевременное и адекватное лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций у беременных.

Ключевые слова: гены артериальной гипертензии, материнская инфекция, преэклампсия, эпигенетический фактор.

Для цитирования: Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Анохова Л. И., Колмакова К. А., Плетнёва В. А. Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 6–10.



Systemic and Local Infections in Pregnancy as an Epigenetic Factor in the Development of Severe Pre-eclampsia

T. E. Belokrinitskaya, N. I. Frolova, L. I. Anokhova, K. A. Kolmakova, V. A. Pletnyova

Chita State Academy of Medicine

Study Objective: To assess the risk of severe pre-eclampsia (PE) in pregnant women with acute infections during pregnancy and a genetic predisposition to PE.

Study Design: This was a retrospective case-control study.

Materials and Methods: Fifty women with severe PE (main group) and 50 women with an uncomplicated pregnancy (comparison group), aged 20 to 35, were enrolled in the study. All patients had a spontaneous singleton pregnancy, were similar in social status and parity, had no history of PE, hypertension, kidney disease, or cardiovascular, autoimmune, or metabolic disorders, and had the *AGTR1-1166CC* and/or *NOS3-894TT* genetic polymorphisms (predictors of PE). Genetic polymorphisms were studied using polymerase chain reaction with real-time detection of amplification products. The statistical significance of differences between the groups was assessed by the Student test and the χ^2 test. Statistically significant differences were defined as values of $\chi^2 > 3.84$ and $p \leq 0.05$. The strength of association between infection in pregnancy and the frequency of severe PE was determined by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Study Results: The study showed that women with systemic infections were at significantly higher risk for PE (OR 49.6; 95% CI: 13.05–188.64) than those with local infections of the lower reproductive tract (OR 4.5; 95% CI: 1.49–6.71). Women with asymptomatic bacteriuria

Анохова Людмила Ильинична — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: tanbell24@mail.ru

(Окончание на с. 7.)

were at the highest risk for PE (OR 17.0; 95% CI: 4.66-61.81). Those with gestational pyelonephritis were at a significantly lower risk (OR 5.4; 95% CI: 1.69-10.54), while in the group of women with acute respiratory infections for PE was statistically insignificant (OR 2.0; 95% CI: 0.71-4.69). Cytomegalovirus infection (2%) and toxoplasmosis (2%) during pregnancy were reported only in women with severe PE. Among the women with local infections, the highest risk for PE was associated with acute non-specific bacterial vaginitis caused by mixed flora (opportunistic pathogens) (OR: 6.7; 95% CI: 1.90-11.02). Lower risk was associated with acute *Candida* vulvovaginitis (OR: 4.3; 95% CI: 1.45-9.99). Only patients with severe PE had cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis* (4%), acute trichomonal vaginitis (2%), and bacterial vaginosis (4%) during pregnancy.

Conclusion: These data show that infections during pregnancy are a significant epigenetic risk factor for severe PE in patients with a genetic predisposition to hypertension complications during gestation. A clinically and economically effective strategy for reducing the frequency of severe PE and the maternal and perinatal complications and losses it causes should be based on the prevention, early diagnosis, and prompt and appropriate treatment of bacterial, viral, and parasitic infections in pregnant women.

Keywords: hypertension genes, maternal infection, pre-eclampsia, epigenetic factor.

For reference: Belokrinskaya T. E., Frolova N. I., Anokhova L. I., Kolmakova K. A., Pletnyova V. A. Systemic and Local Infections in Pregnancy as an Epigenetic Factor in the Development of Severe Pre-eclampsia. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 6–10.

Согласно современной статистике, частота преэклампсии (ПЭ) составляет 2–8%, АГ осложняет около 10% беременностей [1, 2]. По информации ВОЗ, доля гипертензивных расстройств при беременности в структуре материнской смертности в мире в 2014 г. — 14% (2-е ранговое место) [3]. По официальным данным Минздрава России, в течение последних 10 лет гипертензивные осложнения при беременности занимали 2–4-е места среди причин материнской смертности, их количество в 2014 г. — 15,7%, в 2015 г. — 10,2% в общей структуре материнских потерь [4].

Медицинская и социально-демографическая значимость проблемы заключается в том, что гипертензивные расстройства при беременности, ПЭ, эклампсия являются причинами тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их младенцев, существенно ухудшают качество последующей жизни женщины, повышают вероятность нарушений физического и нервно-психического развития, создают преморбидный фон и увеличивают риск соматических заболеваний у детей в будущем [1, 5–8].

По сведениям современной статистики, эта группа осложнений беременности становится второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности в развитых странах, составляя 12–18% и в 20–25% наблюдений влияя на формирование общего показателя перинатальной смертности [9].

Доказано, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению этих пациенток позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [10]. Стратификация риска при АГ и ПЭ у беременных основана прежде всего на персонализированной оценке факторов риска (конфаундеров), которые в настоящее время хорошо изучены и представлены в клинических рекомендациях, протоколах профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [11–16]. Известно, что ПЭ имеет мультифакториальную природу и является результатом суммарного воздействия эпигенетических и молекулярно-генетических факторов [17–20].

Согласно современным представлениям, наиболее распространенными факторами риска развития ПЭ являются: ПЭ в анамнезе, раннее начало ПЭ и преждевременные роды в сроке менее 34 недель в анамнезе, ПЭ больше чем в одной пред-

шествующей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, СД 1 или 2 типа, хроническая гипертензия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, семейная история ПЭ (мать или сестра), возраст 40 лет или более, ИМТ = 35 кг/м² или более при первом посещении (в первом триместре), чрезмерная прибавка веса во время беременности и др. [10–13, 16]).

Развитие и внедрение в клиническую практику методов индивидуальной (молекулярной) и предиктивной (предсказательной) медицины дали широкие возможности доклинической диагностики наследственной предрасположенности к заболеваниям и осложнениям беременности, что позволяет предпринять определенные меры для их профилактики [18–20].

По данным современной литературы, с повышенным риском развития ПЭ ассоциированы аллельные варианты генов сосудистой системы [18, 19, 21–24]. На роль генов-кандидатов тяжелой ПЭ претендуют генетические полиморфизмы *AGTR1-1166A>C* и *NOS3-894G>T* и особенно сочетания *AGTR1-1166CC/NOS3-894TT* [18, 21–24]. Однако общеизвестно, что внешние воздействия (эпигенетика) оказывают значительное влияние на реализацию генетической программы. Эпигенетический контроль может усиливать (промотировать) первичный сигнал (стимуляцию промотора) или осуществлять подавление экспрессии генов (сайленсинг) [25].

В последние годы в зоне пристального внимания исследователей находится роль различных инфекционных агентов в развитии ПЭ [26–28].

Цель исследования: дать оценку риска развития тяжелой ПЭ у беременных с генетической предрасположенностью к ПЭ и острыми инфекционными процессами, возникшими при беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.). Проведен ретроспективный анализ течения беременности у 50 пациенток с тяжелой ПЭ (основная группа) и 50 женщин (группа сравнения) с неосложненным

Колмакова Кристина Андреевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Плетнёва Валерия Андреевна — студентка 6-го курса, член молодежного научного общества кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Фролова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: taasyaa@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 6.)

течением гестации в Забайкальском краевом перинатальном центре (г. Чита, главный врач — Е. Н. Агафонова).

Критерии исключения из исследования: возраст матери моложе 20 и старше 35 лет, ИМТ = 35 кг/м² или более в первом триместре гестации, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, экстрагенитальные заболевания, наличие у пациентки или семейная история (мать или сестра) ПЭ в анамнезе, беременность после ЭКО, многоплодие.

Все пациентки имели одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету и являлись носительницами генетических полиморфизмов *AGTR1-1166CC*, *NOS3-894TT* или их сочетания.

Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института — профессор Ю. А. Витковский). Генетические полиморфизмы идентифицировали на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Использована ПЦР с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96, ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с помощью комплектов реагентов «КардиоГенетика Гипертония» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди — Вайнберга.

Диагноз тяжелой ПЭ ставился согласно критериям, предписанным клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденными Минздравом России (2016), на основании наличия таких симптомов, как тяжелая АГ (систолическое АД более или равно 160 мм рт. ст., диастолическое более или равно 110 мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой ПЭ, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP(ELLP)-синдром; церебральные или зритель-

ные расстройства; олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение уровней ферментов АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др.) [16].

Статистический анализ полученных результатов произведен с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность различия между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями — по критерию χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$ и $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым воздействием (инфекционным процессом) и частотой ПЭ оценивали по величине показателя ОШ. ДИ, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по основным медико-социальным характеристикам: возрасту (средний возраст в основной группе — $31,5 \pm 3,3$ года, в группе сравнения — $31,1 \pm 3,9$ года, $p = 0,126$), ИМТ — $23,6 \pm 4,2$ кг/м² vs $24,1 \pm 3,2$ кг/м² ($p = 0,093$), паритету (первородящих было 50% vs 44% ($p\chi^2 = 0,687$); многорожавших не было), наличию искусственных абортов (48% vs 41% , $p\chi^2 = 0,688$) и спонтанных выкидышей (28% vs 32% , $p\chi^2 = 0,827$).

Острые инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные при беременности пациентками сравниваемых групп, представлены в таблице.

Полученные данные свидетельствуют, что у матерей с системными инфекционными процессами риск развития ПЭ был выше более чем в 10 раз (ОШ = 49,6; 95%-ный ДИ: 13,05–188,64) в сравнении с беременными, имевшими локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,49–6,71). При анализе отдельных нозологических форм заболеваний инфекционной природы установлено, что наибольший риск развития ПЭ был при наличии бессимптомной бактериурии. Гестационный пиело-

Таблица 1

Инфекционные заболевания при беременности и риск развития преэклампсии, n (%)

Инфекции при беременности	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Системные инфекции (всего)	47 (94)	7 (14)	50,64	0,001	49,6*	13,05–188,64
Бессимптомная бактериурия	26 (52)	3 (6)	25,70	0,001	17,0*	4,66–61,81
Гестационный пиелонефрит	5 (10)	1 (2)	1,60	0,207	5,4*	1,69–10,54
Острые респираторные инфекции	14 (28)	8 (16)	1,46	0,228	2,0	0,71–4,59
Цитомегаловирусная инфекция	1 (2)	0	–	–	–	–
Токсоплазмоз	1 (2)	0	–	–	–	–
Локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (всего)	21 (42)	7 (14)	9,72	0,003	4,5*	1,49–6,71
Острый неспецифический бактериальный вагинит (условно-патогенные бактерии)	6 (12)	1 (2)	1,69	0,193	6,7*	1,90–11,02
Кандидозный вульвовагинит	4 (8)	1 (2)	0,84	0,359	4,3*	1,45–9,99
Цервицит, ассоциированный с <i>Ureaplasma species</i> , <i>Urealyticum parvum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	6 (12)	5 (10)	0,51	0,475	1,23	0,21–3,98
Бактериальный вагиноз	2 (4)	0	0,51	0,475	–	–
Цервицит, ассоциированный с <i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (4)	0	–	–	–	–
Трихомонадный кольпит	1 (2)	0	–	–	–	–

* Результаты статистически значимы.

нефрит повышал риск развития тяжелой ПЭ более чем в 5 раз (ОШ = 5,4; 95%-ный ДИ: 1,69–10,54). Только в группе женщин с ПЭ в период гестации зарегистрированы такие серьезные инфекционные заболевания, как цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз, по поводу которых пациентки получали системную терапию, назначенную врачом-инфекционистом.

Из локальных инфекционных процессов в исследуемых группах отмечены только острые вагиниты и цервициты, перенесенные во II–III триместре беременности, которые в целом повышали риск развития тяжелой ПЭ в 4,5 раза. При этом максимальный риск ПЭ установлен для острого неспецифического бактериального вагинита, вызванного условно-патогенной флорой (ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ: 1,90–11,02). С 4-кратным увеличением риска ПЭ был ассоциирован острый кандидозный вульвовагинит (ОШ = 4,3; 95%-ный ДИ: 1,45–9,99). Нами не выявлен риск развития тяжелой ПЭ у пациенток, перенесших цервициты, ассоциированные с *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma species*, *Ureaplasma urealyticum* (ОШ = 1,23; 95%-ный ДИ: 0,21–3,98). В то же время только у пациенток с тяжелой ПЭ при беременности имели место цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*, острый трихомонадный кольпит и бактериальный вагиноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В фокусе современных представлений ПЭ — это мультифакториальное заболевание, обусловленное воздействием социально-биологических факторов (возраста, социального статуса, этнической принадлежности и др.), экстрагенитальных заболеваний матери (сердечно-сосудистых, метаболических, аутоиммунных, органов мочевыделительной системы, хронических инфекций и др.), особенностей настоящей беременности (многоплодие, ЭКО и др.) и генетической предрасположенности [1, 2, 10–17, 22–24]. При этом вклад генетических факторов в патогенез ПЭ составляет около 55 % [29].

Как свидетельствуют работы последних лет, эпигенетические факторы оказывают значительное влияние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств при беременности [20, 30–33]. Инфекционно-воспалительные заболевания и даже неактивный микробиом беременной в последние годы рассматриваются как триггерные агенты ПЭ. В метаанализе, включившем 16 исследований, сделано заключение, что беременные с бактериальной или вирусной инфекцией подвержены более высокому риску развития ПЭ по сравнению с пациентками без инфекции (ОР = 2,1; 95%-ный ДИ: 1,6–2,7) [34].

У женщин-носительниц генетических полиморфизмов *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-3123C>A*, *BKR2-58T>C*, имевших хронический пиелонефрит, зарегистрирован повышенный риск гестоза (ПЭ), при этом разработанная авторами математическая модель риска возникновения данного осложнения беременности обладает чувствительностью 69% [30].

Результаты данного исследования также подтвердили высокую частоту возникновения ПЭ у пациенток, имеющих

генетическую предрасположенность к гипертензивным нарушениям (носительницы полиморфизмов генов *AGTR1-1166CC* и *NOS3-894TT*) и перенесших в период беременности инфекции органов мочевыделительной системы. Нами установлено, что гестационный пиелонефрит повышает вероятность развития ПЭ в 17 раз, бессимптомная бактериурия — в 5,4 раза. В 2016 г. S. R. Easter и соавт. получили аналогичные результаты: ОР развития ПЭ при инфекциях мочевыводящего тракта у беременных составил 5,29 (95%-ный ДИ: 3,54–7,89) [27].

Нами не обнаружено статистически значимое повышение риска возникновения ПЭ у женщин, имевших в период гестации острые респираторные заболеваниями (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ: 0,71–4,59), что согласуется с данными других авторов [35]. При этом следует особо отметить, что наши предыдущие исследования на большой когорте пациенток (n = 682) с пандемическим гриппом A(H1N1)09 показали, что среднетяжелая и тяжелая гриппозная инфекция у беременных повышает риск развития ПЭ в 11,2 раза [36]. Противоречия этих двух исследований обусловлены существенной разнородностью клинических групп. В настоящем исследовании, во-первых, мы анализировали только наблюдения тяжелой ПЭ и только у беременных-носительниц полиморфизмов генов АГ *AGTR1-1166CC* и *NOS3-894TT*; во-вторых, группа беременных, перенесших острые респираторные заболевания, была неоднородна по виду инфекционного агента и включала пациенток с гриппом A(H3N2), парагриппом, респираторным синцитиовирусом, метапневмовирусом.

Исходя из сведений современной литературы, можно сделать заключение, что основными патогенетическими механизмами, реализующими ассоциативную связь между инфекциями у матери и повышенным риском развития ПЭ, являются активация Th1-цитокинпродуцирующих клеток, высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-12 и др.), дисфункция эндотелия, усиление экспрессии генов сосудистого эндотелиального фактора роста с рецептором 1, развитие и прогрессирование окислительного стресса, увеличение уровней антиангиогенных белков и др. [26, 37]. Эти ключевые механизмы также лежат в основе развития системного воспалительного ответа, которому в настоящее время отводится существенная роль в патогенезе ПЭ [20, 37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что инфекционные заболевания при беременности становятся значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии (ПЭ) у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным осложнениям в период гестации. Клинически и экономически эффективной стратегией снижения частоты тяжелой ПЭ и вызванных ею материнских и перинатальных осложнений и потерь можно считать профилактику, раннюю диагностику, своевременное и адекватное лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2012; 36(1): 56–9.
2. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741): 631–442.
3. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A. B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Global Health.* 2014; 2(6): 323–33.
4. Байбарина Е. Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. М.; 2016. 33 с. [Bajbarina E. N. Osnovnyye pokazateli

deyatelnosti akushersko-ginekologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2015 godu. M.; 2016. 33 s. (in Russian)]

5. Сидорова И. С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2015; 5(2): 4–9. [Sidorova I. S. Reshennyye voprosy i nereshennyye problemy preehklampsii v Rossii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2015; 5(2): 4–9. (in Russian)]
6. Young B., Hacker M. R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2012; 31(1): 50–8. DOI:10.3109/10641955.2010.544955.

7. Barton J. R., Barton L. A., Istwan N. B., Desch C. N., Rhea D. J., Stanziano G. J. et al. Elective delivery at 340/7 to 366/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(1): 44.e1–e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.030
8. Andersgaard A. B., Acharya G., Mathiesen E. B., Johnsen S. H., Straume B., Øian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 143.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032
9. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012. 320 с. [Starodubov V. I., Suhanova L. P. *Reproduktivnyye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii*. М.: ИД "Menedzher zdavoohraneniya"; 2012. 320 s. (in Russian)]
10. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. 48 p.
11. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia. 2010. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/> (дата обращения — 15.04.2018).
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London, UK: RCOG Press; 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/> (дата обращения — 15.04.2018).
13. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008). <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf> (дата обращения — 15.04.2018).
14. Queenan J. T., Spong C. Y., Lockwood Ch. J., eds. Queenan's management of high-risk pregnancy: an evidence-based approach. Wiley; 2012. 488 p.
15. Gillon T. E., Pels A., von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L. A. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014; 9(12): e113715.
16. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Белокрыницкая Т. Е., Беломестнов С. Р., Братищев И. В., Вученович Ю. Д. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 с. [Adamyan L. V., Artyuk N. V., Belokrinickaya T. E., Belomestnov S. R., Bratishchev I. V., Vuchenovich YU. D. i dr. *Gipertenzivnyye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (protokol)*, utv. MZ RF 7 iyunya 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 s. (in Russian)]
17. Scholien R. R., Hopman M. T., Sweep F. C., Van de Vlugt M. J., Van Dijk A. P., Oyen W. J. et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(1): 97–105. DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e318273764b>
18. Баранов В. С., ред. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предикативной медицины СПб.; 2009. 528 с. [Baranov V. S., red. *Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i predikativnoj mediciny SPb.*; 2009. 528 s. (in Russian)]
19. Фролова Н. И., Белокрыницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. Дальневосточный мед. журн. 2015; 3: 29–30. [Frolova N. I., Belokrinickaya T. E., Strambovskaya N. N. *Molekulyarno-geneticheskie prediktory oslozhnenij beremennosti u molodyh zdorovyh zhenshchin*. Dal'nevostochnyj med. zhurn. 2015; 3: 29–30. (in Russian)]
20. Анохова Л. И., Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Смоляков Ю. Н. Клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии. ЭНИ Забайкальский мед. вестн. 2017; 3: 7–14. [Anokhova L. I., Belokrinickaya T. E., Frolova N. I., Smolyakov YU. N. *Klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie prediktory preehklampsii*. ENI Zabajkal'skij med. vestn. 2017; 3: 7–14. (in Russian)]
21. Benedetto C., Marozio L., Ciccone G., Chieppa G., Quaglia M., Matullo G. et al. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 86(6): 678–82. DOI: 10.1080/00016340701415269
22. Fatini C., Sticchi E., Gensini F., Genuardi M., Tondi F., Gensini G. F. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene influences the risk of pre-eclampsia, the recurrence of negative pregnancy events, and the maternal-fetal flow. *J. Hypertens.* 2006; 24(9): 1823–9. DOI: 10.1097/01.hjh.0000242407.58159.87
23. Aggarwal P. K., Jain V., Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2010; 33(5): 473–7. DOI: 10.1038/hr.2010.23
24. Serrano N. C., Casas J. P., Diaz L. A., Páez C., Mesa C. M., Cifuentes R. et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension*. 2004; 44(5): 702–7.
25. Ванюшин Б. Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013; 17(4-2): 805–32. [Vanyushin B. F. *Epigenetika segodnya i zavtra*. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2013; 17(4-2): 805–32. (in Russian)]
26. Nourollahpour S. M., Behboodi M. Z., Adam I., Saber V., Bagheri M., Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 2017; 45(5): 589–600. DOI: 10.1007/s15010-017-1031-2
27. Easter S. R., Cantonwine D. E., Zera C. A., Lim K. H., Parry S. I., McElrath T. F. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(3): 387.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.101
28. Kell D. B., Kenny L. C. A dormant microbial component in the development of preeclampsia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2016; 3: 60. DOI: 10.3389/fmed.2016.00060
29. Williams P. J., Pipkin F. B. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(4): 405–17.
30. Глотов А. С., Вашукова Е. С., Канаева М. Д., Курилов Р. В., Бикмуллина Д. Р., Зайнуллина М. С. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом. Журн. акушерства и женских болезней. 2012; 3: 61–8. [Glotov A. S., Vashukova E. S., Kanaeva M. D., Kurilov R. V., Bikmullina D. R., Zajnulina M. S. i dr. *Polimorfizm genov renin-angiotenzinovej sistemy i risk razvitiya sosudistoj patologii u beremennyh zhenshchin s gestozom*. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2012; 3: 61–8. (in Russian)]
31. Kuśmierska-Urban K., Rytlewski K., Reroń A. Selected polymorphisms of renin-angiotensin system in the pathology of hypertensive disorders of pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2013; 84(3): 214–18.
32. Rahimi Z., Mozafari H., Parsian A. Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013; 14(2): 174–80. DOI: 10.1177/1470320312448950
33. Doridot L., Houry D., Gaillard H., Chelbi S. T., Barbaux S., Vaiman D. miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics*. 2014; 9(1): 142–51. DOI: 10.4161/epi.26196
34. Rustveld L. O., Kelsey S. F., Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern. Child Health J.* 2008; 12(2): 223–42.
35. Minassian C., Thomas S. L., Williams D. J., Campbell O., Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73047. DOI: 10.1371/journal.pone.0073047
36. Белокрыницкая Т. Е., Шаповалов К. Г. Групп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с. [Belokrinitskaya T. E., Shapovalov K. G. *Gruppy i beremennost'*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 144 s. (in Russian)]
37. Левченко В. Г., Зорина В. Н., Баженова Л. Г., Зорина Р. М., Зорин Н. А. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010; 10(3): 21–5. [Levchenko V. G., Zorina V. N., Bazhenova L. G., Zorina R. M., Zorin N. A. *Nekotorye aspekty patogeneza preehklampsii u beremennyh*. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2010; 10(3): 21–5. (in Russian)]
38. Ломова Н. А., Орджоникидзе Н. В., Ванько Л. В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2012; 1: 23–7. [Lomova N. A., Ordzhonikidze N. V., Van'ko L. V. *Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost'* (obzor literatury). Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 1: 23–7. (in Russian)]