

Высокое нормальное давление – норма или фактор риска перинатальных осложнений: проспективное когортное исследование

Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Ю.В. Денисова[✉], Т.В. Денисова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Произвести сравнительную оценку влияния высокого нормального давления (ВНД) и артериальной гипертензии (АГ) 1–2-й степени на риск развития гестационных и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование (n=110) влияния ВНД на риск развития гестационных осложнений и исходы беременности. В основную группу (n=70) вошли 30 пациенток с ВНД, составив подгруппу А, и 40 пациенток с АГ 1–2-й степени, составив подгруппу Б. В группу сравнения включены 40 пациенток с «гипертензией белого халата».

Результаты. Во II и III триместрах беременности наиболее частыми осложнениями оказались токсикоз, угроза прерывания, отеки, выявляемые более чем у 1/2 пациенток с ВНД, и АГ 1–2-й степени, а также угроза преждевременных родов ($p<0,05$). Частота развития преэклампсии в подгруппах А и Б значительно не отличалась, однако у пациенток с ВНД в III триместре при пробе эндотелийзависимой вазодилатации определялись признаки эндотелиальной дисфункции, что может быть одним из механизмов последующего формирования у этих пациенток АГ. Лишь в группах ВНД и АГ имела место плацентарная недостаточность различной степени выраженности. Плацентарная недостаточность наряду с внутриутробной гипоксией плода различной этиологии стали наиболее частыми причинами выполнения экстренного кесарева сечения, встречавшегося лишь в основной группе, – 3 (75,0%) в подгруппе А и 6 (66,67%) в подгруппе Б – и ассоциировались с повышением артериального давления >130/85 мм рт. ст.

Заключение. Важность профилактики повышения артериального давления до высоких нормальных цифр объясняется развитием на поздних сроках беременности эндотелиальной дисфункции, что может оказаться одним из механизмов формирования АГ у данной категории беременных.

Ключевые слова: беременность, высокое нормальное давление, артериальная гипертензия, преэклампсия, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Денисова Ю.В., Денисова Т.В. Высокое нормальное давление – норма или фактор риска перинатальных осложнений: проспективное когортное исследование. Consilium Medicum. 2022;24(7):466–472. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201785

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Is high normotension a norm or a risk factor for perinatal complications: prospective cohort study

Natalia M. Podzolkova, Margarita Yu. Skvortsova, Yulia V. Denisova[✉], Tatiana V. Denisova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Comparative assessment of the effect of high normotension and hypertension 1–2nd stage on the risk of gestational and perinatal complications.

Materials and methods. A prospective cohort study (n=110) assessing the effect of high normotension on the risk of gestational complications and pregnancy outcomes was conducted. The main group (n=70) included 30 patients with high normotension – subgroup A, and 40 patients with hypertension 1–2nd stage – subgroup B. The comparison group included 40 patients with "white coat hypertension".

Results. The most frequent complications in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy were toxemia, threatened miscarriage, edema (detected in more than half of patients with high normotension and hypertension 1–2nd stage) and well as threatened preterm labor ($p<0.05$). The frequency of pre-eclampsia development in subgroups A and B did not differ significantly, however, in patients with high normotension in the 3rd trimester during a test of endothelium-dependent vasodilation were detected signs of endothelial dysfunction, which may be one of the mechanisms for the subsequent formation of hypertension in these patients. Placental insufficiency of varying severity was detected only in subgroups A and B. Placental insufficiency, along with intrauterine fetal hypoxia of different etiologies, were the most frequent causes of emergency caesarean section, occurring only in the main group – 3 (75.0%) in subgroup A and 6 (66.67%) in subgroup B – and associated with blood pressure above 130/85 mm Hg.

Conclusion. The importance of preventing blood pressure increase to high normal rate is explained by the development of endothelial dysfunction at late gestation, which can serve as the mechanisms of hypertension formation in this category of pregnant women.

Keywords: pregnancy, high normotension, hypertension, preeclampsia, cardiovascular risk

For citation: Podzolkova NM, Skvortsova MYu, Denisova YuV, Denisova TV. Is high normotension a norm or a risk factor for perinatal complications: prospective cohort study. Consilium Medicum. 2022;24(7):466–472. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201785

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Денисова Юлия Вадимовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Скворцова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: margodus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9693-9068

[✉] Yulia V. Denisova – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Margarita Yu. Skvortsova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: margodus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9693-9068

Обоснование

Основная доля в структуре причин материнской, ранней и поздней неонатальной заболеваемости и смертности приходится на гипертензивные расстройства, частота которых в период беременности составляет, по разным данным, от 3 до 10% [1, 2]. Согласно общепринятой классификации критерием артериальной гипертензии (АГ) у взрослого населения является повышение клинического артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. и выше, измеренного в медицинском учреждении на 2 разных визитах; АД 130–139/85–89 мм рт. ст. определяют как высокое нормальное давление (ВНД) [3, 4]. Примечательно, что градация степеней повышения АД, представленная в клинических рекомендациях по гипертензивным расстройствам у беременных [5], заметно уже, чем в рекомендациях по артериальной гипертензии у взрослых (табл. 1) [6], при этом соответствие показателей АД степени его повышения не имеет ссылок на крупные исследования нормальных диапазонов изменения АД при физиологичной беременности. Согласно результатам наиболее авторитетных зарубежных источников изменения гемодинамики при физиологической беременности характеризуются снижением систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в среднем на 5 и 10–15 мм рт. ст. соответственно наряду с прогрессирующим повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 10–20 ударов в минуту [7–9], однако и в них авторы ссылаются либо на монографии по физиологии, данные которых основываются на итогах отдельных исследований с малой выборкой, опубликованных в 1970–1990-х годах [10], либо на сами исследования, проведенные более 30 лет назад [11].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, включившем результаты 39 исследований из 20 стран, авторы проследили изменение АД на разных сроках беременности и обнаружили следующую закономерность: наибольшее снижение САД отмечается к 10-й неделе беременности, затем оно постепенно возрастает в среднем на 5,6 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ 4,0–7,2) с незначительным снижением примерно на 1 мм рт. ст. во II триместре. ДАД, в свою очередь, достигает наименьших показателей на 21-й неделе, увеличиваясь в среднем на 6,9 мм рт. ст. к 40-й неделе (95% ДИ 6,2–7,5), а ЧСС в среднем повышается на 7,6 удара в минуту (95% ДИ 1,8–13,4) [12]. Для оценки динамики изменения АД и ЧСС на разных сроках беременности на основании показателей, полученных в ходе продольных и поперечных исследований [13], применили модифицированный метод метаанализа, предложенный L. Loerup [12] и K. Ishak и соавт. [14], адаптировали обобщенную многомерную модель K. Ishak и соавт. под метаанализ исследований, в которых представлены показатели, измеренные в разные моменты времени (в данном случае на разных сроках беременности). При этом между показателями в определенные моменты времени (сроки беременности) как внутри одного исследования, так и между исследованиями отмечена корреляционная связь. В целом средние значения САД и ДАД в I триместре беременности находились в пределах 108,4–112,3 и 65,7–69,4, во II – 108,6–112,5 и 64,2–67,7, в III – 110,0–114,3 и 66,0–69,6 мм рт. ст., а к 40-й неделе они составили 113,6–118,4 и 71,0–74,6 мм рт. ст. соответственно. Таким образом, в наиболее крупном из существующих на данный момент исследований выраженного снижения уровня АД, о котором сообщалось ранее, не отмечено, однако тенденция к гипотонии и тахикардии в I и II триместрах подтвердилась, что, вероятно, ассоциировано с такими физиологическими процессами, как увеличение интенсивности экспрессии α -рецепторов клетками миокарда (с последующим ростом ЧСС), увеличение объема

плазмы и снижение общего периферического сосудистого сопротивления [8].

В отчете Американской кардиологической коллегии и Рабочей группы по клиническим рекомендациям в составе Американской кардиологической ассоциации от 2017 г. показатели АД 130–139/85–89 мм рт. ст. у небеременных женщин впервые определили как АГ 1-й степени, что связано со значительным повышением сердечно-сосудистого риска уже при представленных выше значениях и при наличии ≥ 3 модифицирующих факторов, таких как социальная депривация, ожирение, низкая двигательная активность и т.д. [15].

Таким образом, очевидно, что беременность ассоциирована с существенными изменениями гемодинамики, а при наличии определенных факторов риска – со значительным повышением риска развития преэклампсии (ПЭ) и гестационной АГ, которые могут приводить к ряду серьезных перинатальных осложнений, что требует более жесткого контроля показателей АД у беременной и строгого регламентирования критериев начала медикаментозной терапии. К сожалению, данных о влиянии ВНД на течение и исходы беременности в современной литературе недостаточно.

Цель исследования – произвести сравнительную оценку влияния ВНД и АГ 1–2-й степени на риск развития гестационных и перинатальных осложнений.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование, в котором анализировали течение беременности и родов у 110 пациенток.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу (n=70):

- уровень АД 130–159/85–89 мм рт. ст. (ВНД, АГ 1–2-й степени);
- беременность одним плодом сроком 11–14 нед;
- отсутствие морбидного ожирения – независимого предиктора ПЭ.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения;
- симптоматическая гипертензия;
- постоянный прием антигипертензивной терапии.

Участники исследования и анализ в подгруппах

Подгруппу А составили 30 пациенток с уровнем САД 130–139 и ДАД – 85–89 мм рт. ст., зарегистрированных в I или II триместрах настоящей беременности. В подгруппу Б включены 40 пациенток с уровнем САД 140–159 и ДАД – 90–99 мм рт. ст. в I и/или II триместрах, что соответствует АГ 1-й степени. У 17 (42,5%) беременных этой подгруппы повышение АД до 140–159/90–99 мм рт. ст. регистрировали до 1-й беременности, а у 23 (57%) – после 1-х родов, однако ни одна из пациенток не получала систематической антигипертензивной терапии. Группу сравнения составили 40 женщин, у которых при первичном амбулаторном измерении АД оказалось повышено до 130–135/90–95 мм рт. ст., однако, по данным домашнего (ДМАД) и суточного (СМАД) мониторинга АД, последнее не превышало оптимальных показателей, что расценено нами как «гипертензия белого халата».

Средний возраст беременных в основной группе составил $32,0 \pm 5,9$, в группе сравнения – $29,6 \pm 3,1$ года, при этом возраст большинства женщин обеих групп относился к оптимальному репродуктивному.

Таблица 1. Классификация степени повышения АД [5, 6]

У взрослых				У беременных			
Категория	САД	ДАД		Категория	САД	ДАД	
Оптимальное	<120	и	<80				
Нормальное	120–129	и/или	80–84				
ВНД	130–139	и/или	85–89				
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99	Умеренная АГ	140–159	и/или	90–109
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109	Тяжелая АГ	≥160	и/или	≥110
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110				
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90				

Методы оценки целевых показателей

Всем беременным проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включая электро- (ЭКГ) и эхокардиограмму (ЭхоКГ), СМАД, офтальмоскопию и оценку периферической гемодинамики для выявления эндотелиальной дисфункции.

Запись ЭКГ осуществляли на электрокардиографе Bionet CardioCare 2000 (Корея) в положении лежа на спине после 10–15-минутного отдыха не ранее чем через 2 ч после приема пищи в 12 стандартных отведениях при спокойном дыхании (записывали не менее 4 сердечных циклов при скорости движения миллиметровой ленты 25 мм/с).

ЭхоКГ получали с помощью эхокардиографов Vivid 7 и Logiq 400 (GE, США) на сроках 12–14 нед в горизонтальном положении с приподнятым изголовьем или на левом боку при свободном дыхании либо при неглубоком выдохе.

Интервалы измерения АД при СМАД с 7:00 до 23:00 составляли 15 мин, с 23:00 до 7:00 – 30 мин; верхней границей нормы в дневное время приняли 135/85, в ночное – 120/70 мм рт. ст. При этом, согласно рекомендациям А.Н. Рогозы и М.В. Агальцова, выделяли:

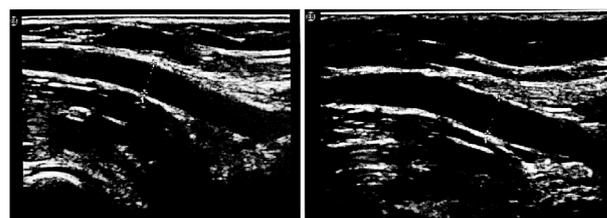
- 1) оптимальную степень снижения АД в ночное время (англ. «dippers») – 10% < показатель степени ночного снижения АД (СНСАД) < 20%;
- 2) недостаточную степень снижения (англ. «non-dipper») – 0 < СНСАД < 10%;
- 3) повышенную степень снижения (англ. «over-dipper») – СНСАД > 20%;
- 4) стойкое ночное повышение АД (англ. «night-peaker») – СНСАД < 0 [16].

Периферическую гемодинамику оценивали посредством пробы эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на ультразвуковой сканирующей системе TOSHIBA Aplio MX (модель SSA-780A, Япония) по протоколу D. Celermajer и соавт. [17]. Диаметр плечевой артерии (ПА) измеряли на 3–5 см выше локтевого сгиба до и после сдавливания манжетой тонометра. ЭЗВД определяли как процентное отношение диаметра ПА до и после ишемии (рис. 1). Оценка периферической гемодинамики в данном исследовании представляла особый интерес, поскольку, по данным D. Konukoglu и соавт., определяемая эндотелиальная дисфункция является патогенетическим звеном АГ [18]. Причиной нарушения ЭЗВД могут служить снижение синтеза вазодилаторов, формирование к ним резистентности сосудистой стенки, увеличение интенсивности синтеза вазоконстрикторных веществ или повышение чувствительности к ним гладкомышечных клеток сосудов. При гипертонической болезни фиксируется парадоксальная вазоконстрикторная реакция: в ответ на ишемию диаметр артерии либо не изменяется, либо оказывается ниже исходного.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., США). При распределении признака, близком к нормальному, его количественные

Рис. 1. Методика измерения диаметра ПА.



Примечание. Слева – исходный диаметр, равный 3,7 мм, справа – через 3 мин после ишемии, 4,6 мм.

значения представляли в виде среднего арифметического. Остальные количественные данные представлены как $M \pm \sigma$, медиана (Me, 50-й процентиль), 5 или 95-й процентиль. С целью оценки различий в количественных признаках между основной группой и группой сравнения при распределении, близком к нормальному, использовали t-критерий Стьюдента, в прочих случаях (при $p < 0,05$) – непараметрический тест Манна–Уитни.

Результаты

Большая часть беременных, отнесенных в основную группу и группу сравнения (87,2 и 65% соответственно), имели в анамнезе беременности и роды, которые в основной группе обследованных достоверно чаще осложнялись плацентарной недостаточностью (11,4 и 2,5% соответственно), аномалиями родовой деятельности (32,9 и 10% соответственно) и преждевременными родами (24,3 и 2,5% соответственно). ПЭ и синдром задержки роста плода встречались лишь в основной группе (в 18,6 и 8,6% случаев соответственно).

При объективном осмотре нарушения жирового обмена зарегистрированы только у пациенток основной группы: в подгруппе А избыточную массу тела имели 49% ($n=12$), ожирение 1-й степени – 30% ($n=8$); в подгруппе Б – 16 ($n=7$) и 73% ($n=29$) соответственно, ожирение 2-й степени – 7% ($n=4$) женщин. Индекс массы тела пациенток группы сравнения не превышал 25. Также пациентки основной группы имели значительно большую среднюю прибавку массы тела за время данной беременности: в подгруппе А – $16,5 \pm 0,4$, в подгруппе Б – $17,2 \pm 0,5$, в группе сравнения – до 12 кг; при этом разница в прибавке между подгруппой Б и группой сравнения оказалась статистически значимой ($p < 0,05$).

Результаты ЭКГ в наблюдаемых группах значительно не различались. Средние величины большинства ЭхоКГ-показателей, измеренных у пациенток с ВНД, не выходили за пределы референсных значений. У пациенток с АГ 1 и 2-й степени, напротив, отмечалось значительное повышение таких ЭхоКГ-показателей, как диаметр левого предсердия (ЛП) и конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ). Ме массы миокарда ЛЖ (Ме ММЛЖ) превышала нормативные величины и в подгруппе А, и в подгруппе Б, однако у пациенток с ВНД превышение было незначительным и объяснялось физиологической гипертрофией ЛЖ, обусловлен-

Таблица 2. Результаты ЭхоКГ в исследуемых группах [Ме (5; 95-й процентиль)]

Параметр	Подгруппа А (n=30)	Подгруппа Б (n=40)	Референсные интервалы параметров ЭхоКГ
Диаметр аорты, см	3,00 (2,90; 3,10)	3,00 (3,00; 3,10)	3,00 (3,00; 3,15)
Диаметр ЛП, см	3,00 (2,90; 3,10)	3,10 (3,00; 3,20)	2,50* (2,50; 2,65)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	4,80 (4,70; 5,00)	4,80 (4,70; 5,00)	4,70 (4,65; 4,80)
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,00 (2,90; 3,00)	3,00 (2,80; 3,10)	2,80* (2,70; 2,80)
Фракция выброса, %	67,00 (66,00; 69,00)	68,00 (66,00; 70,00)	66,00 (63,00; 67,00)
Диастолическая толщина задней стенки ЛЖ, см	1,00 (0,90; 1,00)	1,00 (1,00; 1,10)	0,97* (0,90; 1,00)
Диастолическая толщина межжелудочковой перегородки, см	0,90 (0,85; 0,90)	0,90 (0,90; 1,00)	0,89* (0,80; 0,90)
Диаметр правого предсердия, см	3,00 (3,10; 3,30)	3,30** (3,20; 3,50)	3,00 (3,00; 3,10)
Диаметр правого желудочка, см	2,60 (2,50; 2,80)	2,70 (2,40; 2,90)	2,70 (2,55; 2,80)
Масса миокарда ЛЖ, г	177,42 (163,64; 205,16)	205,43** (184,18; 220,77)	172,42 (153,23; 183,48)

* $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппах А и Б и нормы; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы А с подгруппой Б.

Таблица 3. ЭЗВД ПА до и после пробы с реактивной гиперемией в III триместре беременности [Ме (5; 95-й процентиль)]

Группы/показатели	Исходный диаметр ПА			Диаметр ПА после пробы с гиперемией		
	5	50 (Ме)	95	5	50 (Ме)	95
Группа сравнения (n=40)	2,4	3,2	3,9	3,5	4,1**	4,5
Подгруппа А (n=30)	2,9	3,4	4,0	3,2	3,5	4,1
Подгруппа Б (n=40)	3,3	3,9*	4,5	2,9	3,3***	3,9

* $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения и подгруппы Б; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей исходного диаметра ПА и после пробы в группе сравнения; *** $p < 0,05$ при сравнении показателей исходного диаметра ПА и после пробы в подгруппе А.

ной увеличением объема циркулирующей крови, ударного и минутного объемов, нейрогуморальными факторами и соответствовало сроку гестации, в то время как при АГ Ме ММЛЖ превышала норму в 1,2 раза, что говорит об органическом генезе гипертрофии ЛЖ (табл. 2).

Анализ показателей проведенного в динамике СМАД продемонстрировал повышение всех средних и ночных показателей с увеличением срока беременности, при этом на более поздних сроках в основной группе все чаще регистрировали нарушение суточного ритма АД. У большинства пациенток с ВНД и АГ (46,6 и 52,5% соответственно) к III триместру беременности определялось недостаточное снижение АД в ночное время, а также отмечалась тенденция к устойчивому повышению последнего. В группе сравнения, напротив, у 100% пациенток на протяжении всей беременности регистрировали стабильный циркадный ритм АД.

У пациенток группы сравнения и подгруппы А в I и II триместрах в результате проведения пробы с реактивной гиперемией отмечалась адекватная реакция ПА на сдавление в виде ее расширения с соответствующим значением ЭЗВД. В III триместре у пациенток с ВНД зафиксировано формирование недостаточной вазодилатации ПА (табл. 3), что можно расценивать как проявление дисфункции эндотелия, лежащей в основе формирования гипертензивного синдрома у этой категории пациенток.

Проспективная оценка особенностей течения беременности в исследованных группах продемонстрировала следующее. Частота развития раннего токсикоза у пациенток основной группы оказалась статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Угроза раннего самопроизвольного выкидыша отмечена только у пациенток основной группы: 17 (42,5%) и 9 (30%) человек в подгруппах А и Б соответственно. Во II триместре угроза прерывания беременности при АГ встречалась в 2 раза чаще, чем при ВНД – 12 (30%) vs 5 (16,7%), в группе сравнения последняя

зарегистрирована лишь у 2 (5%) беременных. Наиболее частым осложнением III триместра стали отеки беременных, выявляемые более чем у 1/2 пациенток с ВНД и АГ 1–2-й степени и у каждой 4-й пациентки группы сравнения. Появление отеков и нестабильность гипертензивного синдрома свидетельствовали о развитии ПЭ (расцененной по степени тяжести как умеренная). Частота развития ПЭ в подгруппах А и Б значительно не отличалась, при этом у пациенток с ВНД тяжесть симптомов ПЭ коррелировала со степенью ожирения. Ввиду малой выборки исследования и низкой частоты развития ПЭ у пациенток исследуемых подгрупп сделать выводы о патогенетической взаимосвязи ВНД и ПЭ не представляется возможным. Помимо отеков, у пациенток основной группы статистически значимо чаще выявлялась плацентарная недостаточность, при этом нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) 1А-степени зарегистрировано в 6 и 9%, 1Б – в 2 и 7% случаев соответственно. Гестационные осложнения суммированы по триместрам в табл. 4.

Преждевременные роды зарегистрированы лишь в основной группе (у 6,7% у пациенток с ВНД и у 15% женщин с АГ 1–2-й степени), при этом ассоциация повышенных показателей АД в период беременности с риском родоразрешения до 37 нед сохраняла статистическую значимость лишь в подгруппе Б. Экстренное кесарево сечение (ЭКС) также проводили только пациенткам основной группы. Данные об особенностях и методах родоразрешения представлены в табл. 5.

Масса тела новорожденных в подгруппе Б оказалась статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (Ме=3000 г, интерквартильный размах – 2650–3300 г vs Ме=3580, интерквартильный размах 3475–3775 г соответственно; $p < 0,05$). При сравнении данных подгруппы А и группы сравнения в последней также отмечалась тенденция к более низким показателям массы тела новорожденных, однако статистическая значимость связи не подтвердилась. Показатели роста новорожденных не имели значимых различий между группами (табл. 6).

Обсуждение

Проведенное нами исследование подтвердило, что у беременных с ВНД и АГ 1–2-й степени достоверно чаще отмечаются нарушения жирового обмена: избыточная масса тела выявлена у 49% обследованных с ВНД и 16% женщин с АГ 1–2-й степени, ожирение 1-й степени – у 30 и 73% пациенток соответственно; 2-ю степень ожирения регистрировали только у беременных с АГ (7%). Полученные данные согласуются с результатами исследования, опубликованными С. Macdonald-Wallis и соавт., в котором показано, что у женщин с ожирением САД и ДАД в период беременности в среднем на 8–10 и 6,5–8 мм рт. ст. выше, чем у пациенток с нормальным индексом массы тела [19]. Однако для

Таблица 4. Осложнения беременности в анализируемых группах

Осложнения/группа	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=40)
	Подгруппа А (n=30)	Подгруппа Б (n=40)	
<i>I триместр</i>			
Ранний токсикоз	12 (40%)*	19 (47,5%)**	10 (25,0%)*, **
Угроза раннего самопроизвольного выкидыша	9 (30,0%)	17 (42,5%***)	0
Обострение хронического пиелонефрита	1 (3,3%)	2 (5,0%***)	0
<i>II триместр</i>			
Угроза позднего самопроизвольного выкидыша	5 (16,7%)*	12 (30,0%)**	2 (5,0%)*, **
Отеки	6 (20,0%)*	10 (25,0%)**	0
ПЭ	6 (20,0%)	7 (17,5%***)	0
Обострение хронического пиелонефрита	2 (6,7%)	2 (5,0%)	0
<i>III триместр</i>			
Угроза преждевременных родов	4 (13,3%)*	7 (17,5%)**	1 (2,5%)*, **
Отеки	15 (50,0%)*	25 (62,5%)**	8 (20,0%)*, **
ПЭ	9 (30,0%)	14 (35,0%)	0
Обострение хронического пиелонефрита	1 (3,3%)	8 (20,0%***)	0

* $p < 0,05$ между группой сравнения и подгруппой А; ** $p < 0,05$ между группой сравнения и подгруппой Б; *** $p < 0,05$ между подгруппами А и Б.

диагностики гестационной АГ у беременных данных групп используются одни и те же пороговые значения. Можно полагать, что этот факт свидетельствует о целесообразности пересмотра пороговых значений ВНД и АГ разных степеней у женщин низкой и высокой групп риска развития гипертензивных расстройств и, возможно, соотношения пороговых значений с триместром беременности в целях повышения качества диагностики и снижения риска гестационных осложнений.

Согласно результатам проведенного проспективного когортного исследования, высокие нормальные показатели АД наряду с АГ явились независимыми факторами риска самопроизвольного выкидыша и раннего токсикоза. В развитии самопроизвольного выкидыша у пациенток с ВНД, по-видимому, ведущую роль играет нарушение инвазии цитотрофобласта и формирования плаценты на фоне эндотелиальной дисфункции, признаки которой обнаружили у данной категории пациенток при проведении пробы с ЭЗВД. Деадаптация эндотелиальной системы служит одним из важнейших патофизиологических механизмов развития не только хориальной/плацентарной дисфункции, но и раннего токсикоза, клинико-патогенетические варианты которого весьма разнообразны, что отмечено в проспективном исследовании И.С. Липатова и соавт. в 2017 г. [20].

Наиболее серьезные осложнения гестации у беременных с АГ связаны с развитием ПЭ и фетоплацентарной недостаточности, которые диагностированы нами у 35 и 16% пациенток (НМПК 1А – 9%, нарушение плодово-плацентарного кровотока 1Б – 7%) соответственно. Применительно к беременным с АГ 1–2-й степени это доказано результатами многочисленных метаанализов. Что касается ВНД, опубликованные данные немногочисленны и дискуссионны. Так, D. He и соавт. на основании множественного логистического регрессионного анализа показали, что при одноплодной беременности у женщин с ВНД при повышении САД на 5 мм рт. ст. вероятность ПЭ повышалась на 27,6% (отношение шансов – ОШ 1,276, 95% ДИ 1,235–1,318), при повышении ДАД на 5 мм рт. ст. – на 43,2% (ОШ 1,432, 95% ДИ 1,369–1,498). У беременных с ВНД риск развития ПЭ, ее раннего дебюта и тяжелого течения оказался зна-

Таблица 5. Особенности родоразрешения в исследуемых группах (абс., %)

Показатели/группы	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=40)	
	Подгруппа А (n=30)	Подгруппа Б (n=40)		
<i>Способы родоразрешения</i>				
Оперативное абдоминальное родоразрешение	4 (13,3%)	9 (22,5%)	2 (5,0%)	
Срочность КС	Плановое	1 (25,0%)	3 (33,33%)	2 (100%)
	Показания	Миопия тяжелой степени	2 – несостоятельность рубца на матке после предыдущего КС, 1 – миопия тяжелой степени	Несостоятельность рубца на матке после предыдущего КС
	Экстренное	3 (75,0%)	6 (66,67%)	–
	Показания	1 – предлежание плаценты, 2 – острая гипоксия плода	4 – острая гипоксия плода, 2 – фетоплацентарная недостаточность	–
Роды через естественные родовые пути	26 (86,7%)	31 (77,5%)	38 (95,0%)	

Таблица 6. Параметры массы тела и роста новорожденных в исследуемых группах [Ме (5; 95-й процентиль)]

Показатели/группы	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=40)
	Подгруппа А (n=30)	Подгруппа Б (n=40)	
Масса тела, г	3250 (3040; 3660)	3000 (2650; 3300)	3580* (3475; 3775)
Рост, см	50 (49; 50)	50 (49; 50)	50,5 (50; 51)

* $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения и подгруппы Б.

чительно выше, чем при оптимальных показателях АД (САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст.; ОШ 4,028, 95% ДИ 3,377–4,804, ОШ 8,163, 95% ДИ 6,219–10,715, ОШ 3,542, 95% ДИ 2,851–4,400 соответственно). ВНД в этом исследовании ассоциировано с 4-кратным повышением риска ПЭ и явилось фоном развития ранней и тяжелой форм ПЭ в 58,6 и 40,5% случаев соответственно [21, 22].

Позднее B. Sibai [23] и A. Ohkuchi и соавт. [24] подтвердили, что ВНД, регистрируемое в первых двух триместрах беременности, служит независимым фактором риска ПЭ и гестационной АГ (ГАГ). Помимо этого, они установили, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с ВНД. Хотя более ранние данные свидетельствуют о том, что ожирение служит независимым фактором риска ГАГ и ПЭ [25, 26], в исследовании A. Ohkuchi и соавт. статистически значимая ассоциация сохранялась лишь при одномерном логистическом регрессионном анализе, а после устранения влияния фактора ВНД нивелировалась.

Длительное повышение АД до высоких нормальных цифр влияет на метаболизм материнского организма, изменяет экспрессию и функцию генов плаценты [27]. Как нарушение перфузии плаценты (внешний дефект), так и аномалии ее развития (внутренний дефект) могут привести к ПЭ [28]. J. Spossen и соавт. оценивали прогностическую ценность САД, ДАД и среднего АД для расчета риска развития ПЭ [29] и пришли к выводу, что наилучшим предиктором ПЭ служит среднее АД. Аналогичные данные представлены и российскими исследователями [30]. Позднее прямую корреляционную зависимость риска ПЭ от показателей АД описали R. North и соавт. при разработке прогностической модели ПЭ у нерожавших женщин с одноплодной беременностью, основанной на клинических факторах риска [31]. Согласно полученным данным, повы-

шение среднего АД на 5 мм рт. ст. сопровождается увеличением вероятности ПЭ на 40%.

A. Mabuchi и соавт. провели крупное ретроспективное одноцентровое когортное исследование, включившее 2143 пациентки с одноплодной беременностью, целью которого стала оценка взаимосвязи ВНД в начале II триместра (с 14 по 19-ю неделю) с последующим развитием гипертензивных состояний, включая ГАГ и ПЭ, путем применения множественного логистического регрессионного анализа [2]. В когорте беременных с ВНД гипертензивные расстройства развивались почти в 2,5 раза чаще, чем при нормотензии (20,4% vs 8,2%; $p < 0,001$), при этом высокие нормальные показатели АД являлись независимыми факторами риска развития ГАГ (скорректированное ОШ 1,81, 95% ДИ 1,16–3,25; $p = 0,015$) и ПЭ (скорректированное ОШ 6,05, 95% ДИ 3,46–12,6; $p = 0,013$). Сроки развития ГАГ и ПЭ в группах контроля и сравнения не отличались, однако в последней чаще регистрировали такие серьезные осложнения, как HELLP-синдром и эклампсия [32].

По нашим данным, у беременных с ВНД и АГ 1–2-й степени, в отличие от группы сравнения, отмечается большая частота осложнений родового акта, включая преждевременные роды (6,7 и 15,0% соответственно), что согласуется с выводами T. Sun и соавт. [33], согласно которым в группе ВНД чаще регистрируют преждевременные роды (4,2% vs 1,1% соответственно; $p = 0,01$), гестационный сахарный диабет (6,1% vs 2,5%; $p = 0,03$), маловодие, отслойку плаценты, послеродовое кровотечение, дистресс плода и роды плодом весом, малым для данного гестационного возраста ($p > 0,017$ и $p < 0,01$ соответственно) [34].

Необходимость профилактики повышения АД до высоких нормальных показателей, своевременной диагностики ВНД и его лечения объясняется не только повышенным риском перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов, но и развитием уже при данных значениях АД на поздних сроках гестации эндотелиальной дисфункции, что может служить одним из механизмов формирования АГ у этой категории пациенток.

По мнению ряда исследователей, при ВНД и АГ снизить риск развития гестационных осложнений позволяют более тщательный мониторинг состояния беременной и прием низких доз ацетилсалициловой кислоты [15, 32]. Однако при проведении вторичного анализа результатов многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с двойным ослеплением профилактический эффект приема низких доз ацетилсалициловой кислоты для профилактики ПЭ у беременных с ВНД не продемонстрировал статистической значимости [34].

Можно полагать, что наиболее доступным методом профилактики гипертензивных расстройств и других гестационных осложнений у беременных с ВНД служит тщательный мониторинг АД при повышении САД на 30 и/или ДАД на 15 мм рт. ст. выше исходного уровня [15]. Поскольку многоплодная беременность является отдельным фактором риска ПЭ (относительный риск 2,9), контроль показателей АД у этой категории женщин приобретает особое значение [35], при этом их прицельный мониторинг необходим при АД > 120/80 мм рт. ст., поскольку последнее соответствует 95-му процентилю кривой распределения АД в данной популяционной группе [36].

Ввиду того, что ВНД при беременности, помимо повышения сердечно-сосудистого риска, ассоциировано с риском развития осложнений в перинатальном периоде, назначение антигипертензивной терапии представляется эффективной мерой снижения материнской заболеваемости и неблагоприятных перинатальных исходов. В актуальных клинических рекомендациях по ПЭ, эклампсии, отекам, протеинурии и гипертензивным расстройствам во время беременности, в родах и послеродовом периоде впервые указана возможность использования антигипертензивной терапии

при АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. и исходно низких показателях АД у беременной [5]. Согласно российским клиническим рекомендациям, а также клиническим протоколам Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии от 2018 г. по диагностике и ведению пациенток с АГ, препаратами выбора при впервые возникшем незначительном повышении АД являются метилдопа, блокаторы кальциевых каналов и лабеталол [37]. Из блокаторов кальциевых каналов предпочтение рекомендовано отдавать нифедипину ввиду его наибольшей эффективности в профилактике развития тяжелой АГ. Следует помнить, что в период проведения терапии пациентка нуждается в динамическом наблюдении (не менее 1–2 амбулаторных приемов в месяц) с целью контроля АД и своевременного принятия решения о необходимости коррекции лечения.

Заключение

Согласно данным проспективного анализа, повышение АД выше 130/85 мм рт. ст. во II и III триместрах беременности ассоциировано с повышенным риском токсикоза, угрозы выкидыша и преждевременных родов ($p < 0,05$), а также отеков, выявляемых более чем в 50% случаев. В III триместре у пациенток с ВНД зафиксировано формирование недостаточной вазодилатации ПА, служащее проявлением эндотелиальной дисфункции – патогенетического звена развития гипертензивного синдрома, что свидетельствует о важности профилактики повышения АД до высоких нормальных цифр у данной категории беременных путем его тщательного мониторинга и назначения антигипертензивной терапии при ВНД в случае исходно низких показателей.

Обнаруженная корреляция динамики показателей АД с индексом массы тела до беременности подтверждает необходимость пересмотра пороговых значений ВНД и АГ разных степеней у женщин низкой и высокой групп риска развития гипертензивных расстройств с целью повышения качества диагностики и снижения риска гестационных осложнений в рамках персонализированной прегравидарной подготовки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол заседания №64 от 21.10.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 64 from 21.10.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Rao AK, Cheng YW, Caughey AB. Perinatal complications among different Asian-American subgroups. *Am J Obstetrics Gynecol.* 2006;194(5):e39-41. DOI:10.1016/j.ajog.2006.01.027
- Mabuchi A, Yamamoto R, Ishii K, et al. Significance of high-normal blood pressure during early second trimester for predicting the onset of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(2):234-41. DOI:10.3109/10641955.2016.1139719
- The National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng136. Accessed: 02.09.2022.
- Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31. DOI:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
- Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М., 2021. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. Ссылка активна на 02.09.2022 [Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Москва, 2021. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. Accessed: 02.09.2022 (in Russian)].
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Khalil A. Your essential revision guide: MRCOG part one: the official companion to the Royal College of Obstetricians and Gynecologists revision course. Chapter 31. Flander A, Thilaganathan B, editors. London: Cambridge University Press, 2010.
- Blackburn ST. Maternal, fetal, & neonatal physiology. A clinical perspective. Chapter 9. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
- O'Donoghue K. Obstetrics by Ten Teachers. Chapter 3. 19th ed. Baker PN, Kenny LC, editors. London: CRC Press, 2011. DOI:10.1201/b13484
- Duvekot JJ, Peeters LLH. Very early changes in cardiovascular physiology. Chamberlain G, Broughton-Pipkin F, editors. Clinical physiology in obstetrics. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Science, 1998.
- Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med.* 1980;68(1):97-104. DOI:10.1016/0002-9343(80)90178-3
- Loerup L, Pullon RM, Birks J, et al. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):1-12. DOI:10.1186/s12916-019-1399-1
- Wartolowska KA, Gerry S, Feakins BG, et al. A meta-analysis of temporal changes of response in the placebo arm of surgical randomized controlled trials: an update. *Trials.* 2017;18(1):323. DOI:10.1186/s13063-017-2070-9
- Ishak KJ, Platt RW, Joseph L, et al. Meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Trials.* 2007;4(5):525-39. DOI:10.1177/1740774507083567
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Hypertens.* 2017;71(6):1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066
- Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Н. Новгород: Салиут, 2005 [Rogoz AN, Agal'tsov MV, Sergeeva MV. Sutocnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniia: varianty vrachebnykh zaključenii i kommentarii. Nizhny Novgorod: Saliut, 2005 (in Russian)].
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 2002;340:1111-5. DOI:10.1016/S0140-6736(02)93147-f
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-40. DOI:10.1007/978-94-007-5584-2016_90
- Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *J Hypertens.* 2015;33(1):96-105. DOI:10.1097/HJH.0000000000000368
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кузцова О.А., и др. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2017;11(1):5-13 [Lipatov IS, Tezikov YuV, Kutzova OA, et al. Clinical and pathogenetic variants of maladaptation to pregnancy at early stages of gestation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2017;11(1):5-13 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013
- He D, Wu S, Zhao H, et al. High normal blood pressure in early pregnancy also contribute to early onset pre-eclampsia and severe pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2017;40(6):539-46. DOI:10.1080/10641963.2017.1407330
- van Esch JJA, van Heijst AF, de Haan AFJ, van der Heijden OWH. Early-onset pre-eclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(23):2789-94. DOI:10.1080/14767058.2016.1263295
- Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for pre-eclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstetrics Gynecol.* 1995;172(2 Pt. 1):642-8. DOI:10.1016/0002-9378(95)90586-3
- Ohkuchi A, Iwasaki R, Suzuki H, et al. Normal and high-normal blood pressures, but not body mass index, are risk factors for the subsequent occurrence of both pre-eclampsia and gestational hypertension: a retrospective cohort study. *Hypertens Res.* 2006;29(3):161-7. DOI:10.1291/hyres.29.161
- Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):543-50. DOI:10.1016/S0029-7844(99)00400-7
- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of pre-eclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003;14(3):368-74. DOI:10.1097/00001648-200305000-00020
- Bustamante Helfrich B, Chilukuri N, He H, et al. Maternal vascular malperfusion of the placental bed associated with hypertensive disorders in the Boston Birth Cohort. *Placenta.* 2017;52:106-13. DOI:10.1016/j.placenta.2017.02.016
- Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *J Hypertens.* 2012;60(2):437-43. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194159
- Nossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7653):1117-20. DOI:10.1136/bmj.39540.522049.BE
- Рокотянская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И., и др. Технологии прогнозирования преэклампсии. *Современные технологии в медицине.* 2020;12(5):78-86 [Rokotyanskaya EA, Panova IA, Malysheva AI, et al. Technologies for Prediction of Preeclampsia. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2020;12(5):78-86 (in Russian)]. DOI:10.17691/stm2020.12.5.09
- North RA, McCowan LM, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011;342:d1875. DOI:10.1136/bmj.d1875
- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from pre-eclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819-26. DOI:10.7326/M14-1884
- Sun T, Xu M. Body weight and gestational outcomes in women with high normotension during pregnancy. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(2):174-9. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.04.08
- Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, et al. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):843-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000002870
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. DOI:10.1136/bmj.i1753
- Fox NS, Roman AS, Hastings J, et al. Blood pressure changes across gestation in patients with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;27(9):898-903. DOI:10.3109/14767058.2013.845660
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU