

УДК 618.2-06:616.12-008.331.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD110945>

Предикторы поздних осложнений у беременных с артериальной гипертензией

В.В. Халенко¹, О.Н. Аржанова^{1, 2}, Е.В. Мозговая^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Артериальная гипертензия наблюдается у 8–29 % беременных и является одной из распространенных форм эндотелиальной дисфункции в период гестации. За последние десятилетия распространенность артериальной гипертензии увеличилась в несколько раз, что в значительной степени связано с увеличением возраста первородящих, а также повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, нарушений углеводного обмена.

Обзор составлен с целью сформировать тактику ведения беременных пациенток с повышенным артериальным давлением на основе современного понимания причин и механизмов развития заболевания и возможности влиять на звенья его патогенеза, а также определить маркеры прогрессирования эндотелиальной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией. С использованием литературных данных поднята проблема современной диагностики артериальной гипертензии при беременности. Обсуждены последствия позднего начала ее лечения. Оценены возможные осложнения.

Степени тяжести артериальной гипертензии у беременных и небеременных женщин отличаются согласно современным клиническим рекомендациям. Так, термин «хроническая артериальная гипертензия» у беременных женщин соответствует II степени артериальной гипертензии у небеременных, по данным Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации. Ее несвоевременная диагностика, запоздалое и неадекватное лечение обуславливают появление неблагоприятных акушерских исходов. Современные работы указывают на способность более ранней антигипертензивной терапии (уже при I стадии артериальной гипертензии по классификации Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации) уменьшать негативные последствия для матери и плода и пролонгировать беременность. Исследование SHAP 2022 г. показало, что использование порога артериального давления 140/90 мм рт. ст. для лечения беременных с хронической гипертензией обеспечивает лучшие результаты, чем терапия при более высоких значениях этого показателя. Несмотря на раннее начало терапии у ряда пациенток с повышенным артериальным давлением впоследствии развиваются тромботические и гестационные осложнения, связанные с эндотелиальной дисфункцией. Очевидна необходимость внедрения ранних доклинических методов диагностики для снижения риска и профилактики поздних осложнений. Появилась согласованность авторов относительно персонализации назначения ацетилсалициловой кислоты. В обзоре проанализированы потенциальные механизмы невосприимчивости к аспирину, влияние генетических (генов *PTGS1*, *PTGS2*, *ITGB3*, *ITGA2*, *GP6*, *GP1BA*, *P2RY1*, *P2RY12* и других, а также генов, ассоциированных с микроРНК) и биохимических (11-дегидротромбоксана B2) маркеров, предположительно, имеющих прогностическое значение в диагностике артериальной гипертензии и подходящих для применения в клинической практике.

Современное понимание проблемы диагностики и раннего начала лечения артериальной гипертензии при беременности позволяет снизить количество осложнений. Проблема прогнозирования развития эндотелиальной дисфункции остается до конца не решенной. Для активного внедрения изученных маркеров в практическую деятельность необходимы дальнейшее более детальное изучение этого направления и оптимизация дизайна исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; беременность; эндотелиальная дисфункция.

Как цитировать:

Халенко В.В., Аржанова О.Н., Мозговая Е.В. Предикторы поздних осложнений у беременных с артериальной гипертензией // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 6. С. 71–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD110945>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD110945>

Predictors of late complications in pregnant women with arterial hypertension

Vladislava V. Khalenko¹, Olga N. Arzhanova^{1,2}, Elena V. Mozgovaya^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Arterial hypertension occurs in 8–29% of pregnant women and is a common form of endothelial dysfunction during gestation. In recent decades, the prevalence of arterial hypertension has increased several times largely due to the increasing maternal age of primiparous women and the increased incidence of obesity, diabetes mellitus, and carbohydrate metabolism disorders.

The aim of this study was to formulate the management tactics for pregnant patients with high blood pressure, based on the current understanding of the causes and mechanisms of the disease and the ability to influence the molecular links of pathogenesis, and to identify possible markers for predicting the progression of endothelial dysfunction in pregnant women with arterial hypertension. This review, based on the literature, raises the problem of modern diagnosis of arterial hypertension in pregnancy. We discuss the consequences of late initiation of the therapy and evaluate possible complications.

The severity of arterial hypertension is assessed differently in pregnant and non-pregnant women, according to current clinical guidelines. Thus, chronic arterial hypertension in pregnant women corresponds to grade II arterial hypertension in non-pregnant women, according to the American Heart Association and American College of Cardiology classification. Both untimely diagnosis and delayed or inadequate treatment result in adverse obstetric outcomes. Recent studies indicate the ability of earlier antihypertensive therapy (already at stage I according to the American Heart Association and American College of Cardiology classification) to reduce maternal and fetal adverse effects and prolong pregnancy. The CHAP 2022 study showed that using a blood pressure treatment threshold of 140/90 mmHg for pregnant women with chronic arterial hypertension provides better outcomes compared to treatment at higher numbers. Despite early initiation of therapy, some patients with elevated blood pressure subsequently develop thrombotic and gestational complications associated with endothelial dysfunction. There is an obvious need to introduce early preclinical diagnostic methods that would narrow the risk group and prevent late complications. The authors' consensus on personalization of acetylsalicylic acid intake has emerged. The review analyzes the potential mechanisms of aspirin resistance, as well as the influence of genetic (the *PTGS1*, *PTGS2*, *ITGB3*, *ITGA2*, *GP6*, *GP1BA*, *P2RY1*, *P2RY12* genes, other genes, and associated microRNA) and biochemical markers (11-dehydrothromboxane B₂), which presumably may have prognostic value and applicability in clinical practice.

Our current understanding of the problem of diagnosis and early treatment of arterial hypertension in pregnancy can reduce the number of complications. The problem of predicting the development of endothelial dysfunction remains unresolved to the end. Active implementation of the studied markers into practice requires a further more detailed study of this area and the optimization of research design.

Keywords: arterial hypertension; pregnancy; endothelial dysfunction.

To cite this article:

Khaleiko VV, Arzhanova ON, Mozgovaya EV. Predictors of late complications in pregnant women with arterial hypertension. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(6):71–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD110945>

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 8–29 % беременных и является одной из распространенных форм эндотелиальной дисфункции в период гестации. За последние десятилетия распространенность АГ увеличилась в несколько раз, что в значительной степени связано с увеличением возраста первородящих и повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, нарушений углеводного обмена [1]. Так, в возрасте 18–29 лет у 1–4 % женщин беременность протекает на фоне хронической АГ (ХАГ), а в возрасте 30–39 лет — у 5–15 % [2].

Выделяют следующие формы АГ в период беременности [3, 4]:

- 1) ХАГ характеризуется повышением артериального давления (АД): систолического (САД) — выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД) — выше 90 мм рт. ст. (по результатам двух измерений с промежутком 4 ч). Ряд авторов указывают на первостепенность значения ДАД более 90 мм рт. ст. Повышение АД определяют до беременности или до 20 нед. гестации, либо выявляют как персистирующее более 6–12 нед. после родов. Согласно зарубежным исследованиям АГ при беременности можно классифицировать как ХАГ, если она сохраняется более 12 нед. после родов, при этом российское кардиологическое общество предлагает считать хронической гипертензию, сохраняющуюся в течение 6 нед. после родов [5]. Принято выделять первичную форму (эссенциальную гипертензию, гипертоническую болезнь), составляющую 80–90 % случаев ХАГ и вторичную форму (например, кардиоваскулярную или почечную) — до 10–20 % случаев [6].
- 2) Гестационная АГ — состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. впервые после 20 нед. гестации, со спонтанной нормализацией АД в течение 6 нед. после родов. Это состояние не сопровождается значимой протеинурией. Тяжелая гестационная АГ возникает при САД > 160 мм рт. ст. и ДАД > 110 мм рт. ст. после 20 нед. беременности.
- 3) Преэклампсия (ПЭ) — гестационная АГ с протеинурией более 0,3 г в сутки или более 0,3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом 6 ч. Тяжелая ПЭ возникает после 20 нед. беременности с протеинурией более 5 г в сутки или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

При ХАГ, осложненной ПЭ, возможными факторами присоединения ПЭ являются длительность ХАГ более 4 лет, ПЭ в анамнезе, отсутствие антигипертензивной терапии и достаточного антенатального наблюдения, а также хронические заболевания почек [7].

Наличие у пациенток одновременно и ХАГ, и ПЭ формирует наиболее тяжелые и в ряде случаев необратимые

поражения сердца, печени, мозга, почек и легких [3]. Степени артериальной гипертензии различны у беременных и не беременных женщин. Согласно современным клиническим рекомендациям Российской Федерации 2021 г. нормальному АД соответствуют САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД 80–84 мм рт. ст., высокому нормальному АД — САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 85–89 мм рт. ст., АГ I степени — САД 140–159 мм рт. ст. и ДАД 90–99 мм рт. ст., АГ II степени — САД 160–179 мм рт. ст. и ДАД 100–109 мм рт. ст., АГ III степени — САД > 180 мм рт. ст. и ДАД > 110 мм рт. ст. [8].

По данным Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (АСС/АНА), нормальному АД соответствуют САД < 120 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст., высокому нормальному АД — САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД 80–89 мм рт. ст., АГ I степени — САД 130–139 мм рт. ст. и ДАД 80–89 мм рт. ст., АГ II степени — САД 140–159 мм рт. ст. и ДАД 90–99 мм рт. ст., АГ III степени — САД > 160 мм рт. ст. и ДАД > 100 мм рт. ст. [9].

ХАГ приравнивается к I степени АГ по отечественной классификации и II степени АГ по данным АСС/АНА. Необходимо сформировать тактику ведения беременных пациенток с повышенным АД на ранних сроках на основе современного понимания причин и механизмов развития заболевания и возможности влиять на звенья его патогенеза.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В исследовании N.A. Bello и соавт. с включением 137 389 беременных женщин выявлено, что использование более низкого диагностического порога АГ, рекомендованного в руководстве АСС/АНА 2017 г., повысило распространенность ХАГ до 14,3 % и гестационной АГ — до 13,8 %. Пациентки с ХАГ, а не гестационной АГ, имели более высокий риск развития ПЭ, чем женщины без АГ. Использование критериев значительно улучшило выявление женщин с повышенным риском развития ПЭ, а также неблагоприятным фетальным/неонатальным прогнозом [10].

В исследовании K.C. Darwin и соавт. у беременных с АГ I стадии по классификации АСС/АНА в I триместре возникала более высокая частота ПЭ, преждевременных родов и маловесных новорожденных, чем у нормотензивных женщин. Неблагоприятные материнские и неонатальные исходы были количественно ниже в группе I стадии АСС/АНА, но статистически значимые различия выявлены только по частоте преждевременных родов. Оптимальное ведение беременности при АГ I стадии по классификации АСС-АНА в I триместре требует активного изучения [11].

Перинатальная смертность (в 30–100 % случаев) и преждевременные роды (в 10–12 %) при ХАГ в период беременности значительно превышают соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности. ХАГ и сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами материнской заболеваемости

Таблица 1. Осложнения у беременных с хронической артериальной гипертензией**Table 1.** Complications in pregnant women with chronic arterial hypertension

| Осложнение | Относительный риск | Частота встречаемости, распространенность | Авторы (год) исследования |
|--|--------------------|---|--|
| Необходимость кесарева сечения | 2,7 [13] | 41,4 % [14] | American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), K. Bramham и соавт. (2014) |
| Послеродовое кровотечение | 2,2 [15] | – | C. Ye и соавт. (2014) |
| Гестационный сахарный диабет | 8,1 [16] | – | A.M. Panaitescu и соавт. (2017) |
| Отек легких | 9,3 [12] | 1,5 на 1000 родов [12] | B.T. Bateman и соавт. (2012) |
| Почечная недостаточность | 14,6 [12] | 5,9 на 1000 родов [12] | B.T. Bateman и соавт. (2012) |
| Преэклампсия | 7,7 [14] | 13–40 % [14] | K. Bramham и соавт. (2014) |
| Перинатальная смерть | 4,2 [12] | 2,9–5,4 % [12] | B.T. Bateman и соавт. (2012) |
| Преждевременные роды | – | 28,1 % [13] | K. Bramham и соавт. (2014) |
| Послеродовое кровотечение | 2,2 [16] | – | A.M. Panaitescu и соавт. (2017) |
| Инсульт/ цереброваскулярные осложнения | 5,4 [12] | 2,7 на 1000 родов [12] | B.T. Bateman и соавт. (2012) |
| Задержка роста плода | – | 16,9 % [17] | B.M. Sibai, G.D. Anderson (1986) |
| Врожденные пороки развития | 2,9 [18] | – | A. Ramakrishnan и соавт. (2015) |

и смертности, по данным American College of Obstetricians and Gynecologists. Риск осложнений увеличивается с повышением степени тяжести АГ и наличием поражения органов-мишеней (табл. 1) [12].

Значительные колебания САД (более чем на 15 мм рт. ст.), подтвержденные на 20–22 нед. гестации, а также появление у пациенток с ХАГ протеинурии до 20 нед. беременности были определены как предикторы гестационных осложнений при ХАГ. В свою очередь, снижение АД в ночное время менее чем на 10 % от дневного показателя в I и II триместрах у беременных с ХАГ увеличивает риск развития ПЭ и синдрома задержки роста плода в 2,1–4,0 раза [19, 20].

Исследованию генетических причин риска гипертензивных расстройств у беременных посвящено большое количество работ. Наиболее перспективным подходом, по мнению О.В. Сизовой и соавт., к оценке риска ХАГ и ее осложнений при гестации является изучение генов, влияющих на развитие заболевания. В ряде исследований доказана ассоциация гена *GNB3* (аллель T, локус C825T), гена альфа-аддуцина *ADD1* (локус G460W), гена рецептора витамина D *VDR* (локусы FokI, BsmI, TagI), гена β 1-адренорецепторов *ADRB1*, гена альдостерон синтазы *CYP11B2* и гена толл-подобного рецептора 4 *TLR4* с развитием АГ [20, 21].

Генетически детерминированную предрасположенность к АГ и регуляции АД интенсивно изучают в полигеномных ассоциативных исследованиях кардиологических больных. Определена достоверная роль в этих свойствах организма гена альфа-аддуцина *ADD1* (локус G1378T), генов ангиотензиногена *AGT* (локусы C521T, T704C), *AGTR1* (локус A1166C) и *AGTR2* (локус G1675A), гена альдостерон синтазы *CYP11B2* [локус C(-344)T], гена гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета 3 *GNB3* (локус

C825T) и гена эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* [локус T(-786)C] [22]. Тем не менее, данные о прогнозировании гестационных осложнений в клинической практике у беременных с ХАГ на основе анализа генотип-фенотипических ассоциаций не многочисленны.

Антигипертензивная терапия способствует пролонгированию беременности и увеличению зрелости плода. Доказано, что эффективный контроль уровня АД помогает снизить риск гибели плода в 10 раз [22]. Не достигнув целевых значений АД, беременные с ХАГ демонстрируют увеличение риска ПЭ в 9 раз, задержки роста плода и преждевременных родов — в 7–8 раз. В свою очередь достижение целевого АД < 140/90 мм рт. ст. уменьшает частоту неблагоприятного исхода гестации в 8 раз [24].

В соответствии с клиническими рекомендациями 2021 г. в настоящее время для лечения АГ в период беременности используют три группы препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности: препараты центрального действия (метилдопа, Допегит, клонидин), антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипины короткого и длительного действия, амлодипин), кардиоселективные β -адреноблокаторы (метопролол). Комбинированную терапию проводят в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе [4].

При сравнении с метилдопой, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция снижают риск ПЭ у беременных с ХАГ, не влияя на частоту преждевременных родов и задержки роста плода [25]. По другим данным, монотерапия антагонистами кальция эффективно уменьшает риск ПЭ, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода и асфиксии новорожденных [26]. Комбинированная терапия нифедипином и биспрололом у пациенток с ХАГ улучшала показатели 24-часового мониторинга АД, снижая частоту

патологических типов суточных кривых [27]. Исследование CHIPS показало преимущества применения метилдопы перед терапией лабеталолом: лучшие акушерские исходы, а также меньшие значения частоты тяжелой АГ, ПЭ и преждевременных родов [28].

Данные по амлодипину, другому дигидропиридиновому блокатору кальциевых каналов, очень ограничены. В серии случаев его применения в I триместре беременности сделан вывод о том, что препарат, по-видимому, не обладает тератогенным эффектом [29]. В исследовании обнаружены не только одинаковые показатели эффективности амлодипина и нифедипина, но и отсутствие разницы в исходах после использования этих препаратов в период гестации. Прием клонидина ограничен из-за развития эмбриопатий и расстройства сна у детей, чьи матери принимали его во время беременности [30].

Более 20 лет назад метаанализ, опубликованный в журнале *Lancet*, показал, что вызванное лечением снижение среднего артериального давления у матери неблагоприятно влияет на рост плода [31]. В ряде работ также было опровергнуто предотвращение ПЭ преждевременным лечением АГ. Например, данные Кокрановской библиотеки (19 рандомизированных исследований с участием 2409 женщин по изучению роли антигипертензивной терапии при легкой АГ или АГ I или умеренной стадии) показали отсутствие разницы в частоте протеинурии или ПЭ между теми, кто получал лечение, и пациентками, принимавшими плацебо [32].

По результатам исследования CHIPS, включавшего более 1 тыс. женщин, не обнаружена разница в значениях частоты осложнений в группах с «менее строгим контролем» (целевым ДАД < 100 мм рт. ст.) и «жестким контролем» (целевым ДАД < 85 мм рт. ст.). Однако тяжелая АГ чаще развивалась в группе с «менее строгим контролем» [28].

В 2022 г. опубликованы результаты исследования SNAR. В этом открытом многоцентровом рандомизированном исследовании приняли участие 29 772 женщины с ХАГ, которым назначили или не назначили монотерапию при САД 140–159 мм рт. ст. и ДАД 90–104 мм рт. ст. Это исследование демонстрирует, что использование порога лечения 140/90 мм рт. ст. для беременных с ХАГ обеспечивает лучшие результаты, чем начало терапии при АД 160/105 мм рт. ст. или выше. На основе этих выводов American College of Obstetricians and Gynecologists рекомендует использовать 140/90 мм рт. ст. в качестве порога для начала или титрования медицинской терапии ХАГ во время беременности вместо ранее рекомендуемого порога 160/110 мм рт. ст. [33]. В отечественных клинических рекомендациях начинать лечение рекомендовано при АД > 130/85 мм рт. ст. у беременных с исходно низким АД и при АД > 140/90 мм рт. ст. при любом сроке беременности [4].

Клиническое ведение пациенток с ХАГ является сложной задачей, поскольку недостаточная диагностика

данной патологии может привести к неблагоприятным исходам как для матери, так и для плода. Несвоевременная диагностика, запоздалое и неадекватное лечение обуславливают появление неблагоприятных акушерских исходов.

За последнее десятилетие стало появляться все больше сведений об использовании ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия: ПЭ, ХАГ [34]. Возникла согласованность авторов относительно приема аспирина для профилактики ПЭ. По результатам исследования ASPRE, в группах беременных с высоким риском развития ПЭ с 11–14 до 36 нед. гестации был назначен прием аспирина по 150 мг в день или плацебо. В группе вмешательства частота ПЭ была на 62 % ниже, ранней ПЭ — на 89 % ниже, а нахождения новорожденных в отделении интенсивной терапии — на 68 % меньше, чем в группе сравнения. Тем не менее, не отмечено подобного эффекта у беременных с ХАГ [23].

Аспирин, назначаемый до 16 нед. снижает риск ПЭ до 37 нед. гестации, но не снижает частоту этого осложнения при доношенной беременности. Есть мнение, что назначение профилактических доз аспирина снижает общую частоту ПЭ, но вместе с тем, несколько увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [35]. Однако, по данным исследования S. Roberge и соавт., назначение аспирина в дозе 100 мг или более и начале его применения до 16-й недели беременности включительно, напротив, снижает частоту преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и других причин дородовых кровотечений [36].

Эффект аспирина осуществляется за счет ацетилирования остатка серина-529 и блокирования активности циклооксигеназы-1, тем самым прекращая продукцию тромбксана А2 в тромбоците [37]. В основе дисфункции эпителия лежит системный выброс цитотоксических факторов, ведущий к активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, повреждению маточно-плацентарного комплекса и изменениям в процессах синтеза вазоактивных веществ — фактора фон Виллебранда, простаглицлина, фибронектина, тромбксана А2, фактора релаксации эндотелия, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора [38].

Резистентность к аспирину означает отсутствие ожидаемого ингибирования тромбоцитарной циклооксигеназы-1 и снижения продукции тромбоцитарного тромбксана А2. Однако не только тромбксан А2, но и аденозиндифосфат могут стимулировать агрегацию тромбоцитов, поэтому некоторые авторы предлагают использовать до уточнения причин неудачи лечения аспирином более нейтральное понятие «невосприимчивость к аспирину» [39].

Тромбксан А2 является биологически активным протромботическим производным арахидоновой кислоты, который преобразуется в тромбксан В2. Активный метаболит тромбксана В2 происходит путем бета-окисления

и дегидрирования [36]. Одним из его метаболитов является простаноид 11-дегидротромбоксан В2, секретирующийся в мочу. Оценку уровня в крови тромбоксана А2 чаще всего проводят по содержанию 11-дегидротромбоксана В2 — стабильного метаболита А2, обнаруживаемого в моче методом иммуноферментного анализа. Так, повышенный уровень тромбоксана В2 считается фактором недостаточного ингибирования синтеза тромбоксана А2 тромбоцитами и характеризуется повышением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [39].

Сложность предикции АГ и ПЗ у беременных с сахарным диабетом заключается в схожести их клинических симптомов до беременности (повышение АД, отеки, протеинурия) и в резистентности к аспирину. По данным ряда исследований, гипергликемия ассоциирована с ускорением оборота тромбоцитов и гликированием белков на их поверхности, а также со снижением экспрессии рецепторов простаглицлина, что значительно повышает реактивность тромбоцитов и способствует их адгезии [40].

Оценка антитромботических эффектов может быть полезна для пациентов с высоким риском развития АГ и ПЗ, но необходима разработка точных диагностических методов [41]. Отсутствие стандартизации — общий недостаток всех методов определения аспиринорезистентности *in vitro*, поскольку результаты отличаются в разных лабораториях в зависимости от аппаратуры и используемых реактивов и нормативов.

Золотым стандартом среди всех лабораторных методов оценки тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов является оптическая агрегометрия. Согласно этому анализу наиболее приемлемым определением резистентности к аспирину являются агрегации тромбоцитов 20 % и более с арахидоновой кислотой или 70 % и более с аденозиндифосфатом, несмотря на регулярный прием аспирина. VerifyNow-Aspirin (США) — автоматическое измерение скорости и степени изменения прохождения света в образцах цельной крови с использованием арахидоновой кислоты в качестве агониста для оценки реактивности тромбоцитов. Multiplate (Германия) — полуавтоматический мультиканальный анализатор функции тромбоцитов с построением агрегационной кривой. Тромбоэластографы ROTEM (Германия) и EG 5000 (США) обеспечивают динамический мониторинг скорости и качества образования сгустка, при этом необходимы дополнительные активаторы (коалин, гепарин, аденозиндифосфат и арахидоновая кислота). Быстрый и простой метод PFA-100 Siemens (Германия) основан на процессе адгезии и агрегации тромбоцитов при повреждении сосудов. Метод IMPACT (Image Analysis Monitoring Platelet Adhesion Cone and Plate Technology, DiaMed, Швейцария) основан на имитации движения крови под действием силы напряжения. Plateletworks — двухступенчатый метод, включающий постепенное использование определенного количества клеток и дальнейшее воздействие агонистов тромбоцитов. Проточная цитометрия основана

на регистрации флюоресценции и светорассеяния лазерного луча при прохождении через конкретные структуры [40, 42].

Генетические полиморфизмы, по-видимому, способствуют модификации ответа тромбоцитов на терапию аспирином, что приводит к его неэффективности. В литературе описано значительное количество молекулярно-генетических исследований с использованием генов-кандидатов, а также полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) для подтверждения этой гипотезы (табл. 2) [41, 43].

Возможно также неблагоприятное влияние полиморфизмов генов на формирование резистентности к аспирину. Среди таких генов:

- *PAI-1* кодирует ингибитор активатора плазминогена I типа (полиморфизм 5G(-675)4G);
- *FGB* кодирует фибриноген, фактор 1 [полиморфизм G(-455)A];
- *F2* кодирует коагуляционный фактор 2 (полиморфизм G20210A);
- *F5* кодирует коагуляционный фактор 5 [полиморфизм G1691A (Arg506Gln)];
- *F7* кодирует коагуляционный фактор 7 [полиморфизм G10976A (Arg353Gln)];
- *F13* кодирует коагуляционный фактор 13 [полиморфизм G103T (Val35Leu)];
- *MTR* кодирует метионин синтазу [полиморфизм A2756G (Asp919Gly)];
- *MTRR* кодирует метионин синтазу редуктазу [полиморфизм A66G (Ile22Met)] [51].

Перспективно исследование представленных генов-кандидатов для дальнейшего прогнозирования ответа на терапию, оценки ее эффективности, а также рисков сердечно-сосудистых осложнений и эндотелиальной дисфункции.

По данным исследований, микроРНК изменяют экспрессию тромбоцитарных белков, влияя на реактивность тромбоцитов. Это небольшие некодирующие РНК, способные регулировать клеточные функции путем специфической модификации генов [52]. Тромбоциты являются основным источником циркулирующих микроРНК, обладающих значительным регуляторным потенциалом в отношении сердечно-сосудистой физиологии.

В работе P. Czajka и соавт. [53] выявлена прогностическая ценность исследования уровня микроРНК, связанных с реактивностью тромбоцитов, но доказательства прямого влияния микроРНК на тромбоксановый путь ограничены. Обнаружена корреляция miR-34b-3p с экспрессией *TBXAS1*. Кроме того, у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, экспрессия *TBXAS1* была выше в группе с ХАГ [54]. Одними из наиболее изученных микроРНК являются miR-223 и miR-126, широко представленные в тромбоцитах и коррелирующие с их реактивностью [55], но стоит отметить, что они также высоко экспрессируются в клетках, вырабатываемых гемопоетической системой и эндотелием [56]. По данным исследования H.C. de Boer

Таблица 2. Гены-кандидаты неэффективности терапии аспирином**Table 2.** Candidate genes for aspirin treatment failure

| Ген (полиморфизм) | Свойства | Авторы (год) исследования |
|---|---|----------------------------------|
| Ген <i>PTGS1</i> простагландин-эндопероксид-синтаза-1 (полиморфизм A842G, C50T) | Генетическая изменчивость в <i>PTGS1</i> , кодирующем циклооксигеназу-1, имеет особое значение в связи с его преобладающей ролью в механизме действия аспирина [44] | A. Maree и соавт. (2005) |
| Ген <i>PTGS2</i> — простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (полиморфизм G765C) | Определена возможность циклооксигеназы-2 превращать арахидоновую кислоту в тромбоксан A ₂ , что влияет на агрегацию тромбоцитов [45] | V. Sharma и соавт. (2013) |
| Ген <i>ITGB3</i> тромбоцитарный рецептор фибриногена [полиморфизм T1565G ITGB3 (L33P)] | Гликопротеин IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), также известный как интегрин αIIbβ3, представляет собой комплекс интегринов, присутствующий на поверхности тромбоцитов. Рецепторы GP IIb/IIIa тромбоцитов специфичны для фибриногена — соединения, участвующего в агрегации и адгезии тромбоцитов [46] | G.E. Cooke и соавт. (2006) |
| Ген <i>ITGA2</i> — тромбоцитарный рецептор к коллагену [полиморфизм C807T (F224F)] Ген <i>GP6</i> – гликопротеин 6 (полиморфизм T1325C) | Гликопротеины Ia/IIa (GP Ia/IIa или интегрин α2β1) и VI (GP VI) являются важнейшими рецепторами коллагена. Коллаген участвует в стимуляции активации и агрегации тромбоцитов. GP Ia/IIa способствуют первоначальному взаимодействию между коллагеном и тромбоцитами, которые впоследствии активируются GP VI [47] | G. Du и соавт. (2016) |
| Ген <i>GP1BA</i> — α-субъединица гликопротеина Ib (полиморфизм G746T, A763G) | Фактор фон Виллебранда — это гликопротеин, экспрессируемый в мегакариоцитах и эндотелии. Он играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза, агрегации и адгезии тромбоцитов, облегчая действие фактора свертывания крови VIII. Протромботические эффекты фактора фон Виллебранда выражаются через рецептор, образованный GP Ib, IX и V. GP1BA кодирует α-субъединицу GP Ib, содержащую сайт связывания для фактора фон Виллебранда [48] | G.P. Luo и соавт. (2012) |
| Ген <i>TBXA2R</i> (полиморфизм C795T) | Рецептор тромбоксана A ₂ кодируется геном <i>TBXA2R</i> . Тромбоксан A ₂ является мощным вазоконстриктором и активатором тромбоцитов, действие которого опосредовано <i>TBXA2R</i> . Производство тромбоксана A ₂ в значительной степени зависит от активности циклооксигеназы-1 и снижается под действием ацетилсалициловой кислоты [49] | M. Wurtz и соавт. (2013) |
| Ген <i>P2RY1</i> — рецептор аденозиндифосфата P2Y1 (полиморфизм A1622G, C893T) Ген <i>P2RY1</i> — рецептор аденозиндифосфата P2Y12 (полиморфизм H1/H2) | Аденозиндифосфат является важным медиатором функции тромбоцитов, действие которого регулируется его связыванием с рецепторами P2Y, связанными с G-белком и присутствующими в основном на поверхности тромбоцитов. Гены <i>P2RY1</i> и <i>P2RY12</i> кодируют рецепторы P2Y1 и P2Y12 соответственно [50] | M. Lordkipanidzé и соавт. (2011) |

и соавт., miR-126 можно рассматривать как потенциальный биомаркер для оценки эффективности лечения ацетилсалициловой кислотой [57]. Один из анализов *in vitro* показал, что экспрессии miR-1225-3p, miR-1271, miR-1537-5p, miR-19b-1-5p, miR-548e и miR-587 коррелировали с агрегацией тромбоцитов, уменьшенной индометацином и имитирующей эффект терапии ацетилсалициловой кислотой [58]. Однако дальнейшая проверка подтвердила, что только понижение регулирования miR-19b-1-5p потенциально связано с повышением реактивности тромбоцитов. На основе генетического анализа 7 генов (*TSP-1*, *CDC42*, *CORO1C*, *SPTBN1*, *TPM3*, *GNL2* и *MAPRE2*) определена роль miR-135a-5p и miR-204-5p в повышении реактивности тромбоцитов [59]. Другая микроРНК, связанная с реактивностью тромбоцитов при терапии ацетилсалициловой кислотой, а именно miR-92a, была выявлена

в группе пациентов с заболеваниями периферических артерий [60].

Из микроРНК, оцененных в исследованиях, наиболее сильная корреляция с реактивностью тромбоцитов при лечении ацетилсалициловой кислотой отмечена у miR-34b-3p, miR-19b-1-5p, miR-135a-5p, miR-204-5p, miR-126 и miR-92a, что свидетельствует об их возможной прогностической значимости. Тем не менее, связь между механизмами действия ацетилсалициловой кислоты и изменениями экспрессии микроРНК остается неизвестной и подлежит изучению. Существует вероятность, что исследование изменений в экспрессии микроРНК может быть полезным не только для объяснения патофизиологических причин заболеваний, но и для мониторинга антиагрегантной терапии в период беременности для раннего выявления плацента-ассоциированных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное понимание диагностики и раннего лечения АГ при беременности позволяет снизить частоту акушерских осложнений. Проблема прогнозирования развития эндотелиальной дисфункции остается до конца не решенной. Для активного внедрения изученных маркеров в практическую деятельность необходимы дальнейшее более детальное изучение этого направления и оптимизация дизайна исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ananth C.V., Duzyj C.M., Yadava S, et al. Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010 // *Hypertension*. 2019. Vol. 74. No. 5. P. 1089–1095. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968
2. Lecarpentier E., Tsatsaris V., Goffinet F, et al. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0062140
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol*. 2019. Vol. 133. No. 1. P. 26–50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020.
4. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Ассоциация анестезиологов-реаниматологов (ААР), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР). Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации. 2021 [дата обращения 15.09.2022]. Доступно по ссылке: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
5. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP // *Pregnancy Hypertens*. 2014. Vol. 4. No. 2. P. 97–104. DOI: 10.1016/j.pregphy.2014.02.001
6. Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., и др. Современные аспекты хронической артериальной гипертензии при беременности // *Медицинский вестник Юга России*. 2015. № 3. С. 5–8. DOI: 10.21886/2219-8075-2015-3-5-8
7. Sun Y., Yang Y.L., Yang H.X. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007. Vol. 42. No 7. P. 434–437.
8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 3. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-378
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guide-

Вклад авторов. О.Н. Аржанова, Е.В. Мозговая — направленность и концепция обзора; В.В. Халенко — написание текста; Е.В. Мозговая, О.Н. Аржанова — редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contributions. O.N. Arzhanova, E.V. Mozgovaya — focus and concept of the review; V.V. Khalenko — writing the text; E.V. Mozgovaya, O.N. Arzhanova — manuscript editing.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

line for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American // *Hypertension*. 2018. Vol. 71. No. 6. P. 1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066

10. Greenberg V.R., Silasi M., Lundsberg L.S., et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2021. Vol. 224. No. 5. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.049

11. Darwin K.C., Federspiel J.J., Schuh B.L., et al. ACC-AHA diagnostic criteria for hypertension in pregnancy identifies patients at intermediate risk of adverse outcomes // *Am. J. Perinatol*. 2021. Vol. 38. No. 1. P. e249–e255. DOI: 10.1055/s-0040-1709465

12. Bateman B.T., Bansil P., Hernandez-Diaz S., et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012. Vol. 206. No. 2. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.878

13. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol*. 2013. Vol. 122. No. 5. P. 1122–1131.

14. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C., et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2014. Vol. 348. DOI: 10.1136/bmj.g2301

15. Ye C., Ruan Y., Zou L., et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0100180

16. Panaitescu A.M., Syngelaki A., Prodan N., et al. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2017. Vol. 50. No. 2. P. 228–235. DOI: 10.1002/uog.17493

17. Sibai B.M., Anderson G.D. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester // *Obstet. Gynecol*. 1986. Vol. 67. No. 4. P. 517–522.

18. Ramakrishnan A., Lee L.J., Mitchell L.E., et al. Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Cardiol*. 2015. Vol. 36. P. 1442–1451. DOI: 10.1007/s00246-015-1182-9

19. Ilic A., Ilic D.J., Tadic S., et al. Influence of non-dipping pattern of blood pressure in gestational hypertension on maternal cardiac function, hemodynamics and intrauterine growth restriction // *Pregnancy Hypertens.* 2017. Vol. 10. P. 34–41. DOI: 10.1016/j.pregphy.2017.05.003
20. Сизова О.В., Радьков О.В., Колбасников С.В., и др. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018. Т. 18. № 6. С. 25–30. DOI: 10.17116/rosakush20181806125
21. Чернявина А.И., Суворцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23. № 1. С. 43–50. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50
22. Holmes L. Jr., Lim A., Comeaux C.R., et al. DNA methylation of candidate genes (ACE II, IFN- γ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in essential hypertension: a systematic review and quantitative evidence synthesis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. Vol. 16. No. 23. DOI: 10.3390/ijerph16234829
23. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал* 2018. Т. 3. № 155. С. 91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
24. Чулков В.С., Верина Н.К., Синицын С.П. и др. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014. № 6. С. 23–27. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-23-27
25. Abalos E., Duley L., Steyn D.W. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2
26. Jiang N. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 42. No. 1. P. 79–81.
27. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Системные гипертензии.* 2019. Т. 16. № 1. С. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
28. Magee L.A., von Dadelszen P., Singer J., et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? // *Hypertension.* 2016. Vol. 68. No. 5. P. 1153–1159. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
29. Ahn H.K., Nava-Ocampo A.A., Han J.Y., et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding // *Hypertens Pregnancy.* 2007. Vol. 26. No. 2. P. 179–187. DOI: 10.1080/10641950701204554
30. Report of the national High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1–22. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)40820-3
31. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight // *Lancet.* 2000. Vol. 355. No. 9198. P. 81–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)00288-3
32. Kernaghan D., Duncan A.C., McKay G.A. Hypertension in pregnancy: a review of therapeutic options // *Obstet. Med.* 2012. Vol. 5. No. 2. P. 44–49. DOI: 10.1258/om.2011.110061
33. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment // *SAGE Open Med.* 2019. Vol. 7. DOI: 10.1177/2050312119843700
34. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В. и др. Особенности функциональной активности эндотелия у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и их новорожденных детей // *Проблемы репродукции.* 2020. Т. 26. № 1. С. 95–103. DOI: 10.17116/repro20202601195
35. Cui Y., Zhu B., Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 15. No. 5. P. 4361–4369. DOI: 10.3892/etm.2018.5972
36. Roberge S., Sibai B., McCaw-Binns A. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials // *Am. J. Perinatol.* 2016. Vol. 33. No. 8. P. 781–785. DOI: 10.1055/s-0036-1572495
37. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin // *Circulation.* 2000. Vol. 101. No. 10. P. 1206–1218. DOI: 10.1161/01.cir.101.10.1206
38. Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2018. Т. 2. № 3. С. 67–73. DOI: 10.17116/repro201824367
39. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *Lancet.* 2006. Vol. 367. No. 9510. P. 606–617. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68040-9
40. Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю. Резистентность к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты: факторы риска, механизмы, методы диагностики // *Juvenis scientia.* 2020. № 2. С. 16–34. DOI: 10.32415/jscientia_2020_6_2_16-34
41. Jia W., Jia Q., Zhang Y., Association between insulin resistance and aspirin or clopidogrel resistance in Chinese patients with recent ischemic stroke // *Neurol. Res.* 2021. Vol. 43. No. 5. P. 406–411. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866371
42. Ferreira M., Freitas-Silva M., Assis J., et al. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies // *Pharmacogenomics.* 2020. Vol. 21. No. 2. P. 125–140. DOI: 10.2217/pgs-2019-0133
43. Bush W.S., Moore J.H. Chapter 11: Genome-wide association studies // *PLoS Comput Biol.* 2012. Vol. 8. No. 12. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002822
44. Maree A., Curtin R., Chubb A., et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. No. 10. P. 2340–2345. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01555.x
45. Sharma V., Kaul S., Al-Hazzani A., et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance // *Thromb. Thrombolysis.* 2013. Vol. 35. No. 1. P. 95–99. DOI: 10.1007/s11239-012-0777-8
46. Cooke G.E., Liu-Stratton Y., Ferketich A.K., et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination // *Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. No. 3. P. 541–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.034
47. Du G., Lin Q., Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 220. P. 21–26.
48. Luo G.P., Ni B., Yang X., et al. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis // *Acta Haematol.* 2012. Vol. 128. No. 3. P. 158–169. DOI: 10.1159/000339426
49. Wurtz M., Lordkipanidzé M., Grove E. Pharmacogenomics in cardiovascular disease: focus on aspirin and ADP receptor antagonists // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11. No. 9. P. 1627–1639. DOI: 10.1111/jth.12318
50. Lordkipanidzé M., Diodati J.G., Palisaitis D.A., et al. Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes // *Thromb. Res.* 2011. Vol. 128. No. 1. P. 47–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.019

51. Патент РФ на изобретение № 2015113953/15 / 16.04.2015. Бюл. № 32. Чукаева И.И., Хачирова А.И., Ахматова Ф.Д., Аронов Л.С., и др. Способ прогнозирования аспириноустойчивости [дата обращения 11.09.2022]. Доступно по ссылке: <https://patenton.ru/patent/RU2602664C1.pdf>
52. Eyileten C., Wicik Z., De Rosa S., et al. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in ischemic stroke — a comprehensive review and bioinformatic analysis // *Cells*. 2018. Vol. 7. No. 12. DOI: 10.3390/cells7120249
53. Czajka P., Fitas A., Jakubik D., et al. MicroRNA as potential biomarkers of platelet function on antiplatelet therapy: a review // *Front Physiol*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphys.2021.652579
54. Liu W.W., Wang H., Chen X. H., et al. miR-34b-3p may promote antiplatelet efficiency of aspirin by inhibiting thromboxane synthase expression // *Thromb. Haemost.* 2019. Vol. 119. No. 9. P. 1451–1460. DOI: 10.1055/s-0039-1692681
55. Osman A., Fälker K. Characterization of human platelet microRNA by quantitative PCR coupled with an annotation network for predicted target genes // *Platelets*. 2011. Vol. 22. No. 6. P. 433–441. DOI: 10.3109/09537104.2011.560305
56. Haneklaus M., Gerlic M., O'Neill L.A.J., et al. miR-223: infection, inflammation and cancer // *Intern. Med.* 2013. Vol. 274. No. 3. P. 215–226. DOI: 10.1111/joim.12099
57. de Boer H.C., van Solingen C., Prins J., et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. No. 44. P. 3451–3457. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd007
58. Kok M.G., Mandolini C., Moerland P.D., et al. Low miR-19b-1-5p expression in isolated platelets after aspirin use is related to aspirin insensitivity // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 203. P. 262–263. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.098
59. Zufferey A., Ibberson M., Reny J.-L., et al. New molecular insights into modulation of platelet reactivity in aspirin-treated patients using a network-based approach // *Hum. Genet.* 2016. Vol. 135. P. 403–414. DOI: 10.1007/s00439-016-1642-1
60. Binderup H.G., Houliand K., Madsen J.S., et al. Aspirin resistance may be identified by miR-92a in plasma combined with platelet distribution width // *Clin. Biochem.* 2016. Vol. 49. P. 1167–1172. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.04.017

REFERENCES

1. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, et al. Changes in the prevalence of chronic hypertension in pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension*. 2019;74(5):1089–1095. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968
2. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, et al. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One*. 2013;8(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0062140
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26–e50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020
4. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (ROAG), Assotsiatsiya anesteziologov-reanimatologov (AAR), Assotsiatsiya akusherskikh anesteziologov-reanimatologov (AAAR). Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode: klinicheskie rekomendatsii. 2021. (In Russ.). [cited 2022 Sept 15]. Available from: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001
6. Petrov YuA, Chebotareva YuYu, Ovsyannikov VG, et al. Modern aspects of chronic hypertension during pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(3):5–8. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2015-3-5-8
7. Sun Y, Yang YL, Yang HX. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(7):434–437.
8. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3). (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
9. 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. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066
10. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):521.e1–521.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.049
11. Darwin KC, Federspiel JJ, Schuh BL, et al. ACC-AHA diagnostic criteria for hypertension in pregnancy identifies patients at intermediate risk of adverse outcomes. *Am J Perinatol*. 2021;38(1):e249–e255. DOI: 10.1055/s-0040-1709465
12. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):134.e1–134.e1348. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.878
13. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
14. Bramham K, Pamell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348. DOI: 10.1136/bmj.g2301
15. Ye C, Ruan Y, Zou L, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes. *PLoS One*. 2014;9(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0100180
16. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, et al. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):228–235. DOI: 10.1002/uog.17493
17. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):517–522.
18. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, et al. Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in

- offspring: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:1442–1451. DOI: 10.1007/s00246-015-1182-9
19. Ilic A, Ilic DJ, Tadic S, et al. Influence of non-dipping pattern of blood pressure in gestational hypertension on maternal cardiac function, hemodynamics and intrauterine growth restriction. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:34–41. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.05.003
20. Sizova OV, Rad'kov OV, Kolbasnikov SV, et al. Chronic hypertension in pregnant women: prognosis and prevention of pregnancy complications; antihypertensive therapy policy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(6):25–30. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20181806125
21. Chernyavina AI, Surovtseva MV. Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension. *Russ J Cardiol.* 2018;23(1):43–50. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50
22. Holmes L, Lim A, Comeaux CR, et al. DNA methylation of candidate genes (ACE II, IFN- γ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in essential hypertension: a systematic review and quantitative evidence synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23). DOI: 10.3390/ijerph16234829
23. Stryuk RI, Bunin YuA, Gur'eva VM, et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018;3(155):91–134 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
24. Chulkov VS, Vereina NK, Sinityn SP, et al. Evaluation of an interrelation of target blood pressure achievement and complications and outcomes of pregnancy in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):23–27. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-23-27
25. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2
26. Jiang N, Liu Q, Liu L, et al. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(1):79–81.
27. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
28. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension.* 2016;68(5):1153–1159. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
29. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(2):179–187. DOI: 10.1080/10641950701204554
30. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1–S22.
31. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet.* 2000;355(9198):81–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)00288-3
32. Kernaghan D, Duncan AC, McKay GA. Hypertension in pregnancy: a review of therapeutic options. *Obstet Med.* 2012;5(2):44–49. DOI: 10.1258/om.2011.110061
33. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7. DOI: 10.1177/2050312119843700
34. Chistiakova GN, Remizova II, Bychkova SV, et al. Features of the functional activity of endothelium in pregnant women with hypertensive disorders and their newborn children. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):95–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202601195
35. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018;15(5):4361–4369. DOI: 10.3892/etm.2018.5972
36. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, et al. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials. *Am J Perinatol.* 2016;33(8):781–785. DOI: 10.1055/s-0036-1572495
37. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101(10):1206–1218. DOI: 10.1161/01.cir.101.10.1206
38. Dubrovina SO, Muzalchanova YuS, Vasil'eva VV. Early prediction of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(3):67–73. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201824367
39. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606–617. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68040-9
40. Lukianets KYu, Pchelin IYu. Acetylsalicylic acid resistance: risk factors, mechanisms, diagnostic tests. *Juvenis Scientia.* 2020;6(2):16–34. (In Russ.). DOI: 10.32415/jscientia_2020_6_2_16-34
41. Jia W, Jia Q, Zhang Y, et al. Association between insulin resistance and aspirin or clopidogrel resistance in Chinese patients with recent ischemic stroke/TIA. *Neural Res.* 2021;43(5):406–411. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866371
42. Ferreira M, Freitas-Silva M, Assis J., et al. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies. *Pharmacogenomics.* 2020;21(2):125–140. DOI: 10.2217/pgs-2019-0133
43. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(12). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002822
44. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2340–2345. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01555.x
45. Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(1):95–99. DOI: 10.1007/s11239-012-0777-8
46. Cooke GE, Liu-Stratton Y, Ferketich AK, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):541–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.034
47. Du G, Lin Q, Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol.* 2016;220:21–26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.104
48. Luo GP, Ni B, Yang X, et al. von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol.* 2012;128(3):158–169. DOI: 10.1159/000339426
49. Würtz M, Lordkipanidzé M, Grove EL. Pharmacogenomics in cardiovascular disease: focus on aspirin and ADP receptor antagonists. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1627–1639. DOI: 10.1111/jth.12318
50. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Palisaitis DA, et al. Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes. *Thromb Res.* 2011;128(1):47–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.019
51. Patent RF na izobretenie 2015113953/15 / 16.04.2015. Bjul. No. 32. Chukaeva II, Khachirova AI, Akhmatova FD, et al. Sposob prognozirovaniya aspirinoreistentnosti. (In Russ.). [cited 11.09.2022]. Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2602664C1.pdf>
52. Eyileten C, Wicik Z, De Rosa S, et al. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in ischemic stroke — a comprehensive review and bioinformatic analysis. *Cells.* 2018;7(12). DOI: 10.3390/cells7120249

- 53.** Czajka P, Fitas A, Jakubik D, et al. MicroRNA as potential biomarkers of platelet function on antiplatelet therapy: a review. *Front Physiol.* 2021;12. DOI: 10.3389/fphys.2021.652579
- 54.** Liu WW, Wang H, Chen XH, et al. miR-34b-3p May promote antiplatelet efficiency of aspirin by inhibiting thromboxane synthase expression. *Thromb Haemost.* 2019;119(9):1451–1460. DOI: 10.1055/s-0039-1692681
- 55.** Osman A, Fälker K. Characterization of human platelet microRNA by quantitative PCR coupled with an annotation network for predicted target genes. *Platelets.* 2011;22(6):433–441. DOI: 10.3109/09537104.2011.560305
- 56.** Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, et al. miR-223: infection, inflammation and cancer. *J Intern Med.* 2013;274(3):215–226. DOI: 10.1111/joim.12099
- 57.** de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur Heart J.* 2013;34(44):3451–3457. DOI: 10.1093/eurheartj/eh007
- 58.** Kok MG, Mandolini C, Moerland PD, et al. Low miR-19b-1-5p expression in isolated platelets after aspirin use is related to aspirin insensitivity. *Int J Cardiol.* 2016;203:262–263. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.098
- 59.** Zufferey A, Ibberson M, Reny JL, et al. New molecular insights into modulation of platelet reactivity in aspirin-treated patients using a network-based approach. *Hum Genet.* 2016;135(4):403–414. DOI: 10.1007/s00439-016-1642-1
- 60.** Binderup HG, Houliand K, Madsen JS, et al. Aspirin resistance may be identified by miR-92a in plasma combined with platelet distribution width. *Clin Biochem.* 2016;49(15):1167–1172. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.04.017

ОБ АВТОРАХ

*** Владислава Валерьевна Халенко;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Университетская наб., д. 7/9;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>;

eLibrary SPIN: 9694-3758;

e-mail: vkhalenko@gmail.com

Ольга Николаевна Аржанова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;

ResearcherID: G-6895-2015;

eLibrary SPIN: 7910-6039;

e-mail: arjanova_olga@mail.ru

Елена Витальевна Мозговая, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-6816>;

ResearcherID: H-9445-2017;

eLibrary SPIN: 5622-5674;

e-mail: elmozg@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Vladislava V. Khalenko;**

address: 7/9 Universitetskaya Emb.,

Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>;

eLibrary SPIN: 9694-3758;

e-mail: vkhalenko@gmail.com

Olga N. Arzhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;

ResearcherID: G-6895-2015;

eLibrary SPIN: 7910-6039;

e-mail: arjanova_olga@mail.ru

Elena V. Mozgovaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-6816>;

ResearcherID: H-9445-2017;

eLibrary SPIN: 5622-5674;

e-mail: elmozg@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author