

Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127283. DOI: 10.1371/journal.pone.0127283

28. Фомина ВС, Кузьмина Л.П. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП 1-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010;(7):29-33. [Fomina VS, Kuz'mina LP. Evaluation of matrix metalloproteinases (pro-MMP-1, MMP-2,8) and their inhibitor (TIMP-1) contents in patients with occupational lung diseases. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2010;(7):29-33. (In Russian)].

### Сведения об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д.21; тел.: +7(383)2799945; e-mail: lashpagina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

Котова Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д.21; тел.: +7(383)2799945; e-mail: ok526@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Сараскина Любовь Евгеньевна, к.п.н., доцент, торгово-экономический институт Сибирского Федерального университета; адрес: Российская Федерация, 660075, г. Красноярск, ул. Лиды Прушинской, 2; тел.: +7(391)2062460; e-mail: office1live@mail.ru

Ермакова Маргарита Александровна, д.м.н., доцент, Медицинский университет «Реавиз»; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2; тел.: +7(495)6423066; e-mail: mkb-2@yandex.ru

### Author information

Lyubov' A. Shpagina, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University, Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, 630051, Russian Federation; Phone: +7(383)2799945; e-mail: lashpagina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>.

O'lga S. Kotova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Novosibirsk State Medical University, Address: 21, Polzunov Str., Novosibirsk, 630051, Russian Federation; Phone: +7(383)2799945; e-mail: ok526@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Lyubov' E. Saraskina, Cand.Ped.Sci., Associate Professor, Trade and Economic Institute of the Siberian Federal University; Address:2. Lida Prushinskaya Str., Krasnoyarsk, 660075, Russian Federation; Phone: +7(391)2062460; e-mail: offi ce1live@mail.ru

Margarita A. Ermakova, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Medical University «Reaviz»; Address: 2, build. 2, Krasnobogatyrskaya Str., Moscow, 107564, Russian Federation, Phone: +7(495)6423066; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поступила 20.01.2018 г.  
Принята к печати 13.02.2018 г.

© БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т. Е., ФРОЛОВА Н. И., КОЛМАКОВА К. А., ПЛЕТНЕВА В. А.

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1:616.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-45-51

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнева

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучение ассоциации между риском развития тяжелой преэклампсии и острыми инфекционными процессами у матерей-носителей генов-предикторов преэклампсии AGTRI-1166CC и NOS3-894TT.

**Материал и методы.** Ретроспективное исследование случай-контроль включало 50 женщин с тяжелой преэклампсией и 50 женщин группы сравнения. Все пациентки были носителями генетических полиморфизмов AGTRI-1166CC и NOS3-894TT, являющихся предикторами преэклампсии. Средний возраст беременных варьировал от 20 до 35 лет. Все женщины имели одноплодную беременность, не имели в прошлом артериальной гипертензии, болезней почек, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических заболеваний, преэклампсии в анамнезе. Генетические полиморфизмы исследовали методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Статистический анализ включал расчет  $\chi^2$ , отношения шансов с их 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ).

**Результаты.** Риск тяжелой преэклампсии был значительно выше у женщин с бессимптомной бактериурией (ОШ=17,0; 95 % ДИ 4,66-61,81), острыми гестационными пиелонефритами (ОШ=5,4; 95 % ДИ 1,69-10,54), острыми неспецифическими бактериальными вагинитами (ОШ=6,7; 95 % ДИ 1,90-11,02), острым кандидозным вульвовагинитом (ОШ=4,3; 95 % ДИ 1,45-9,99). Острая цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, бактериальный вагиноз были зарегистрированы только в группе пациенток с преэклампсией. Системные инфекционные заболевания повышают вероятность развития тяжелой преэклампсии в большей мере (ОШ=49,6; 95 % ДИ 13,05-188,64), чем локальные инфекционные процессы (ОШ=4,5; 95 % ДИ 1,49-6,71).

**Заключение.** Наши данные подтверждают, что острая инфекция у матери повышает риск развития преэклампсии более значимо, чем генетическая предрасположенность, ассоциированная с полиморфизмами генов-кандидатов преэклампсии AGTRI-1166CC и NOS3-894TT. Таким образом, инфекционные заболевания во время беременности можно рассматривать как эпигенетический фактор риска развития тяжелой преэклампсии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить механизмы, лежащие в основе этой ассоциации.

**Ключевые слова:** преэклампсия, одноплодная беременность, генетическая предрасположенность, материнская инфекция, эпигенетический фактор, относительный риск.

**Для цитирования:** Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Колмакова КА, Плетнева ВА. Инфекционные заболевания при беременности как фактор риска развития тяжелой преэклампсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 45-51. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-45-51

## INFECTIOUS DISEASES IN PREGNANCY AS A RISK FACTOR OF DEVELOPMENT THE HEAVY PREECLAMPSIA

T. E. Belokrinskaya, N. I. Frolova, K. A. Kolmakova, V. A. Pletnyova  
Chita State Medical Academy, Chita, 672000, Russian Federation

**The aim of the research.** To study the association between the risk of severe preeclampsia developing and acute infectious processes in mothers-carriers of pre-eclampsia predictor genes *AGTR1-1166CC* and *NOS3-894TT*.

**Material and methods.** A retrospective case-control study included 50 women with severe preeclampsia and 50 women in the comparison group. All patients were carriers of genetic polymorphisms *AGTR1-1166CC* and *NOS3-894TT*, which are predictors of preeclampsia. The average age of pregnant women ranged from 20 to 35 years old. All women had a single-stage pregnancy, had no previous hypertension, kidney disease, cardiovascular, autoimmune, metabolic diseases, pre-eclampsia in the anamnesis. Genetic polymorphisms were studied by polymerase chain reaction with the detection of the amplification product in real time. Statistical analysis included the calculation of  $\chi^2$ , the odds ratio with its 95% of confidence interval (95% CI).

**Results.** The risk of severe preeclampsia was significantly higher in women with asymptomatic bacteriuria (OR = 17.0, 95% CI 4.66-61.81), acute gestational pyelonephritis (OR = 5.4, 95% CI 1.69-10.54), acute nonspecific bacterial vaginitis (OR = 6.7, 95% CI 1.90-11.02), acute candidal vulvovaginitis (OR = 4.3, 95% CI 1.45-9.99). Acute cytomegalovirus infection, toxoplasmosis, bacterial vaginosis were registered only in a group of patients with preeclampsia. Systemic infectious diseases increase the probability of developing the severe preeclampsia in a greater extent (OR = 49.6, 95% CI 13.05-188.64) than local infectious processes (OR = 4.5, 95% CI 1.49-6, 71).

**The conclusion.** Our data confirm that acute infection in a mother increases the risk of developing pre-eclampsia more significantly than a genetic predisposition, associated with polymorphisms of candidate genes of pre-eclampsia *AGTR1-1166CC* and *NOS3-894TT*. Thus, infectious diseases during pregnancy can be considered as an epigenetic risk factor for the development of severe preeclampsia. Further research is needed to find out the mechanisms of this association.

**Key words:** preeclampsia, single-pregnancy, genetic predisposition, maternal infection, epigenetic factor, relative risk.

**Citation:** Belokrinskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Pletnyova VA. Infectious diseases in pregnancy as a risk factor of development the heavy preeclampsia. *Siberian Medical Review*.2018;(2): 45-51. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-45-51

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10 % беременных; частота преэклампсии составляет 2–8 % [1, 2]. По данным ВОЗ, гипертензивные расстройства при беременности в 2014 году занимали 2-е место в структуре материнской смертности в мире, составив 14 % [3]. Частота артериальной гипертензии среди беременных в Российской Федерации составляет 5–30 %. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают 4 место в списке причин материнской смертности и составили в структуре материнских потерь в 2014 году 15,7 %, в 2015 г – 10,2 % [4]. Медико-социальная значимость проблемы заключается ещё и в том, что преэклампсии/эклампсии являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их младенцев, снижают качество последующей жизни женщины, увеличивают частоту нарушений физического, психосоматического развития и риск последующих соматических заболеваний у детей [1, 5-7].

В развитых странах в 12-18 % они являются второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20-25 % случаях [8].

Вместе с тем, при надлежащем междисциплинарном менеджменте большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [9]. Стратификация риска при преэклампсии беременных основана, прежде всего, на индивидуальной оценке конфаундинг-факторов, которые достаточно хорошо

изучены и представлены в клинических протоколах (гайдлайнах) профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [9-14]. Согласно современным представлениям, наиболее распространенными факторами риска развития преэклампсии являются: преэклампсия в анамнезе, раннее начало преэклампсии и преждевременные роды в сроке менее 34 недель в анамнезе, преэклампсия больше чем в одной предшествующей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая гипертензия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний и, семейная история преэклампсии (мать или сестра), возраст 40 лет или более, индекс массы тела 35 кг/м<sup>2</sup> или более при первом посещении, чрезмерная прибавка веса во время беременности и другие [9-12, 15].

В последние годы активно развивается и внедряется в клиническую практику индивидуальная (молекулярная) и предиктивная (предсказательная) медицина, которая открывает широкие возможности первичной, досимптоматической диагностики наследственной предрасположенности к заболеваниям и осложнениям беременности, что позволяет принять определенные меры для их профилактики [16, 17].

В этом аспекте большой научно-практический интерес представляют сведения современной литературы об аллельных вариантах генов сосудистой

системы, ассоциированных с повышенным риском развития преэклампсии [16, 18, 19]. Среди множества изученных генов-кандидатов на больших выборках показана ассоциативная связь с тяжелой преэклампсией генетических полиморфизмов *AGTR1-1166A>C* и *NOS3-894G>T* и особенно сочетаний *AGTR1-1166CC/NOS3-894TT* [16, 20, 21].

С другой стороны, известно, что на реализацию генетической программы существенное влияние оказывают внешние воздействия – эпигенетические факторы. Эпигенетический контроль может промотировать (усилить) первичный сигнал (стимуляция промотора) или осуществлять сайленсинг (подавление экспрессии генов) генов [22].

В последние годы появились исследования хорошего качества, свидетельствующие о триггерной роли инфекционных агентов в генезе преэклампсии [23, 24, 25].

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение ассоциации между риском развития тяжелой преэклампсии и острыми инфекционными процессами у матерей с генетической предрасположенностью к преэклампсии.

#### Материал и методы

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.). Проведен ретроспективный анализ течения беременности у 50 пациенток с тяжелой преэклампсией (основная группа) и 50 женщин (группа сравнения) с неосложненным течением гестации в Забайкальском краевом перинатальном центре (г. Чита, главный врач Е. Н. Агафонова). Критериями исключения из исследования были: возраст матери моложе 20 и старше 35 лет, индекс массы тела  $35 \text{ кг/м}^2$  или более в первом триместре гестации, курение, прием алкоголя или наркотических средств, экстрагенитальные заболевания, наличие у пациентки или семейная история (мать или сестра) преэклампсии в анамнезе, беременность после ЭКО, многоплодие. Все пациентки имели одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету и являлись носителями генетических полиморфизмов *AGTR1-1166CC*, *NOS3-894TT* или их сочетания.

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РА-ПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика Гипертония» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института –

профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга.

Диагноз тяжёлая преэклампсия ставился согласно критериям, предписанным клиническим рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденными Минздравом России (2016), на основании наличия таких симптомов как: тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД более или равно  $160 \text{ мм рт. ст.}$ , – более или равно  $110 \text{ мм рт. ст.}$ ), протеинурия более  $5 \text{ г/л}$  в 24 часовой пробе мочи или  $> 3 \text{ г/л}$  в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой преэклампсии, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP(ELLP)-синдром; церебральные или зрительные расстройства; олигурия  $< 500 \text{ мл/сут}$ , повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ; тромбоцитопения и/или её прогрессирование; боли в эпигастрии/ правом верхнем квадранте живота и др.) [15].

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова. Использовались методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). Для оценки различия количественных показателей при нормальном распределении и равенстве генеральных дисперсий использовали критерий Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ). При асимметричном распределении признака использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения качественных показателей применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значение  $\chi^2$  и достигнутый уровень значимости ( $p$ ). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Для оценки вклада изучаемого воздействия (инфекционное заболевание) в реализацию риска развития тяжелой преэклампсии рассчитывали отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

#### Результаты и обсуждение

Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп не отличалась и представлена в таблице 1. Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст в основной группе  $31,5 \pm 3,3$  года, в группе сравнения –  $31,1 \pm 3,9$  лет,  $p > 0,05$ ) и не имели отличий в индексе массы тела (ИМТ  $23,6 \pm 4,2$  vs  $24,1 \pm 3,2$ ,  $p > 0,05$ ); паритете (первородящих было 50 % (25/50) vs 44 % (22/50),  $p\chi^2 > 0,05$ ; многоорожавших не было).

Таблица 1

**Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп, n (%)**

Критерии	Группы пациенток		$\chi^2$	p
	Преэклампсия, n=50	Здоровые, n=50		
Возраст (годы)*	31,5±3,3	31,1±3,9		p=0,126
Индекс массы тела*	23,6±4,2	24,1±3,2		p=0,093
Акушерский анамнез				
Первородящие	25 (50)	22 (44)	0,16	p=0,687
Роды в анамнезе	25 (59)	28 (56)	0,16	p=0,687
Артифициальные аборты	24 (48)	21 (41)	0,16	p=0,688
Выкидыши	14 (28)	16 (32)	0,05	p=0,827

Примечание: \*  $M \pm m$ .

Острые инфекционные заболевания, перенесенные пациентками сравниваемых групп в период гестации, представлены в таблице 2.

В целом отмечена отчетливая ассоциативная связь инфекционных процессов при беременности с последующим развитием преэклампсии. У пациенток с системными инфекциями риск преэклампсии былкратно выше (ОШ=49,6; ДИ 13,05-188,64) в сравнении с женщинами, имевшими локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (ОШ=4,5; ДИ 1,49-6,71). Наибольший риск развития преэклампсии выявлен при наличии бессимптомной бактериурии

(ОШ=17,0; ДИ 4,66-61,81). Острый пиелонефрит увеличивал риск развития тяжелой преэклампсией более, чем в 5,0 раз (ОШ=5,4; ДИ 1,69-10,54). Только в группе матерей с преэклампсией во время беременности были такие серьезные инфекционные заболевания, как цитомегаловирусная инфекция (2%) и токсоплазмоз (2%), по поводу которых пациентки получали системную терапию, назначенную инфекционистом.

Из локальных инфекционных заболеваний имели место только острые вагиниты и цервициты, перенесенные во 2-3 триместре беременности, которые в целом повышали риск развития тяжелой преэклампсии в 4,5 раза (ОШ=4,5; ДИ 1,49-6,71). Острый неспецифический бактериальный вагинит, вызванный условно патогенной флорой, сопровождался максимальным риском возникновения преэклампсии (ОШ=6,7; ДИ 1,90-11,02). Острый и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит был ассоциирован с 4-кратным увеличением риска преэклампсии (ОШ=4,3; ДИ 1,45-9,99). Нами не выявлено увеличения риска развития тяжелой преэклампсии у пациенток, перенесших цервицит, ассоциированный с *Ureaplasma species*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* (ОШ=1,23; ДИ 0,21-3,98). Заметим, что цервицит, ассоциированный с *Chlamydia trachomatis* (4%), острый трихомонадный кольпит (2%) и бактериальный вагиноз (4%) были диагностированы только у пациенток с тяжелой преэклампсией и не встретились в группе сравнения.

Таблица 2

**Ассоциации между инфекциями у матери и риском преэклампсии, n (%)**

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

Примечание: \*результаты статистически значимы.

В настоящее время общепризнанно, что преэклампсия является мультифакторным заболеванием, факторами риска которого являются экстрагени- тальные заболевания матери сердечно-сосудистые, метаболические, аутоиммунные, органов мочевыделительной системы, хронические инфекции и др.), особенности настоящей беременности (ЭКО, многоплодие и др.), социально-биологические факторы (возраст, социальный статус, этническая принадлежность и др.), генетическая предрасположенность [1, 2, 9-16, 19-21]. Вклад генетических факторов в патогенез преэклампсии оценивают приблизительно в 55 % [26].

В последние годы убедительно доказано, что эпигенетические факторы оказывают существенное влияние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств при беременности [18, 27-29]. Среди многих триггерных агентов преэклампсии в последние годы большое внимание уделяется инфекционно-воспалительным заболеваниям и даже неактивному микробиому беременной. На основании мета-анализа, включившего 16 исследований, L. O. Rustveld et al. (2008) сделали выводы, что беременные с бактериальной или вирусной инфекцией подвержены более высокому риску развития преэклампсии, по сравнению с женщинами без инфекции (ОР=2,1; 95 % ДИ 1,6-2,7) [30].

А. С. Готовым с соавт. (2012) показано увеличение риска гестоза (преэклампсии) у пациенток с генетическими полиморфизмами *AGTR1*-1166A>C, *AGTR2*-3123C>A, *BKR2* -58T>C на фоне сочетанной патологии – хронического пиелонефрита, а предложенная авторами математическая модель риска развития данного осложнения беременности обладает чувствительностью 69 % [27].

Полученные нами данные также свидетельствуют о высоком риске развития преэклампсии у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным нарушениям при беременности (носители генетических полиморфизмов *AGTR1*-1166CC и *NOS3*-894TT), имеющих инфекции органов мочевыделительной системы: гестационный пиелонефрит повышает вероятность преэклампсии в 17 раз, бессимптомная бактериурия – в 5,4 раза. Сходные данные получены S.R. Easter et al., показавшими, что инфекции мочевыводящего тракта у беременных ассоциированы с высоким риском развития преэклампсии (ОР=5,29; 95% ДИ 3,54-7,89) [24].

Мы не выявили статистически значимого увеличения риска преэклампсии у пациенток с острыми респираторными заболеваниями при беременности (ОШ=2,0; ДИ 0,71-4,59), что согласуется с данными С. Minassian et al. (2013) [31]. Однако особо отметим,

что наши предыдущие исследования на большой когорте пациенток с пандемическим гриппом А(Н1N1) (n=682) показали, что среднетяжелая и тяжелая гриппозная инфекция у беременных повышает риск развития преэклампсии в 11,2 раза [32]. Данные противоречия объясняются разнородностью исследуемых групп: в настоящем исследовании, во-первых, мы анализировали только случаи тяжелой преэклампсии и только у пациенток с заявленными генетическими полиморфизмами *AGTR1*-1166CC и *NOS3*-894TT; во-вторых, клиническая группа «острые респираторные заболевания при беременности» включала пациенток с разными видами инфекционных агентов (грипп А(Н3N2), парагрипп, респираторный синцитиовирус, метапневмовирус).

Ряд исследователей, признавая связь материнской инфекции с риском развития преэклампсии, указывают, что дополнительным конфаундером развития осложнения является применяемая антибиотикотерапия [31, 33].

Согласно современным представлениям, ключевыми механизмами, обуславливающими ассоциативную связь между инфекциями у матери и повышенным риском развития преэклампсии являются активация Th1-цитокинпродуцирующих клеток, высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-12 и др.), развитие и прогрессирование окислительного стресса, увеличение уровней антиангиогенных белков, усиление экспрессии генов сосудистого эндотелиального фактора роста с рецептором 1 (VEGFR1), дисфункция эндотелия и др. [23, 34]. Эти механизмы обуславливают реализацию системного воспалительного ответа, которому в настоящее время отводится большая роль в патогенезе преэклампсии [34, 35].

### Заключение

Таким образом, инфекционные заболевания при беременности являются значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным осложнениям в период гестации.

Профилактика, ранняя диагностика и лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций у беременных может быть клинически и экономически эффективной стратегией для снижения заболеваемости тяжелой преэклампсией и обусловленных ею материнских и перинатальных осложнений.

### Литература / References

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36(1):56-9.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;21:376(9741):631-442.

3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2(6):323-33.
4. Байбарина ЕН. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. М.; 2016. 33с. [Baibarina EN. Key indicators of obstetrical and gynecological services in the Russian Federation in 2015. Moscow; 2016. 33p. (In Russian)]
5. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2012;31(1):50-58. DOI:10.3109/10641955.2010.544955.
6. Barton JR, Barton LA, Istwan NB, Desch C N, Rhea DJ, Stanziano GJ, Sibai BM. Elective delivery at 34<sup>0/7</sup> to 36<sup>6/7</sup> weeks gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204(1):44.e1-44.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.030
7. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB, Johnsen SH, Straume B, Øian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(2):143.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032.
8. Стародубов ВИ, Суханова ЛП. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012. 320 с. [Starodubov VI, Sukhanova LP. Reproductive problems of Russia's demographic development. М.: Publishing house «Manager of public health services»; 2012. 320 p. (In Russian)]
9. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. 48 p.
10. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia. 2010. Accessed October 14, 2014. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/>
11. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London, UK: RCOG Press; 2010. Accessed October 14, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/>
12. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008). Accessed October 14, 2014. <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf>
13. Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th Ed./edit. JT Queenan, CY Spong, ChJ Lockwood. Wiley; 2012. 488 p.
14. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014;1;9(12):e113715.
15. Адамян ЛВ, Артымук НВ, Белокриницкая ТЕ, Беломестнов СР, Братищев ИВ, Вученович ЮД, Куликов АВ, Краснополяский ВИ, Левит АЛ, Никитина НА, Петрухин ВА, Пырегов АВ, Серов ВН, Сидорова ИС, Филиппов ОС, Ходжаева ЗС, Холин АМ, Шешко ЕЛ, Шифман ЕМ, Шмаков РГ. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 с. [Adamyany LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV, Vuchenovich YuD, Kulikov AV, Krasnopolsky VI, Levit AL, Nikitina NA, Petrukhin VA, Pyregov AV, Serov VN, Sidorova IP, Filippov OS, Khodzhaeva ZS, Cholin AM, Sheshko EL, Shifman EM, Shmakov RG. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol) Ministry of Health of the Russian Federation on June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. Moscow; 2016. 72 p. (In Russian)]
16. Баранов ВС. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины С.-Пб: Н-Л; 2009. 528 с. [Baranov VS. Geneticheskyy passport - the basis of individual and predicative medicine. S.-Pb.: NL; 2009. 528 p. (In Russian)]
17. Фролова НИ, Белокриницкая ТЕ, Страмбовская НН. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;(3):29-30. [Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Strambovskaya NN. Molecular genetic prediction of pregnancy complications in young healthy women. *Far Eastern medical journal*. 2015; (3):29-30. (In Russian)]
18. Benedetto C, Marozio L, Ciccone G, Chieppa G, Quaglia M, Matullo G, Bertola L, Guarrera S, Carturan S, Stratta P. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(6):678-82. DOI: 10.1080/00016340701415269.
19. Fatini C, Sticchi E, Gensini F, Genuardi M, Ton-di F, Gensini GF, Riviello C, Parretti E, Mello G, Abbate R. Endothelial nitric oxide synthase gene influences the risk of pre-eclampsia, the recurrence of negative pregnancy events, and the maternal-fetal flow. *Journal of Hypertension*. 2006;24(9):1823-9. DOI:10.1097/01.hjh.0000242407.58159.87.

20. Aggarwal PK, Jain V, Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension Research*. 2010;33(5):473-7. DOI: 10.1038/hr.2010.23.
21. Serrano NC, Casas JP, Díaz LA, Páez C, Mesa CM, Cifuentes R, Monterrosa A, Bautista A, Hawe E, Hingorani AD, Vallance P, López-Jaramillo P. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension*. 2004;44(5):702-7.
22. Ванюшин БФ. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013;17(4-2):805-832. [Vanyushin BF. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki I Seleksii*. 2013;17(4-2):805-832. (In Russian)]
23. Nourollahpour SM, Behboodi MZ, Adam I, Saber V, Bagheri M, Rostami A Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 2017;45(5):589-600. DOI: 10.1007/s15010-017-1031-2
24. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(3):387.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.101
25. Kell DB, Kenny LC. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2016;(3):60. DOI: 10.3389/fmed.2016.00060
26. Williams PJ, Pipkin FB. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011;25(4):405-417.
27. Глотов АС, Вашукова ЕС, Канаева МД, Курилов РВ, Бикмуллина ДР, Зайнулина МС, Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2012;(3):61-68. [Glotov AS, Vashukova ES, Kanaev MD, Kurilov RV, Bikmullina DR, Zaynulina MS, Ivashchenko TE, Baranov VS. The renin-angiotensin system gene Polymorphism and the vascular disease risk in pregnant women with preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Woman disease*. 2012;(3):61-68. (In Russian)]
28. Kuśmierska-Urban K, Rytlewski K, Reroń A. Selected polymorphisms of renin-angiotensin system in the pathology of hypertensive disorders of pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2013;84(3):214-18.
29. Rahimi Z, Mozafari H, Parsian A. Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphism. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2013;14(2):174-80. DOI: 10.1177/1470320312448950.
30. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Maternal and Child Health Journal*. 2008;12(2):223-42.
31. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73047. DOI: 10.1371/journal.pone.0073047.
32. Белокриницкая ТЕ, Шаповалов КГ. Грипп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с. [Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. Influenza and pregnancy. М.: GEOTAR-Media; 2015. 144 p. (In Russian)]
33. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(1):7-22. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.07.040.
34. Левченко ВГ, Зорина ВН, Баженова ЛГ, Зорина РМ, Зорин НА. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(3):21-25. [Levchenko VG, Zorina VN, Bazhenova LG, Zorina RM, Zorin N. Some aspects of the pathogenesis of pre-eclampsia in pregnant women. *The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2010;10(3):21-25. (In Russian)]
35. Ломова НА, Орджоникидзе НВ, Ванько ЛВ. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2012;1:23-27. [Lomova NA, Ordzhonikidze NV, Vanko LV. The systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (literature review). *Obstetrics and Gynecology*. 2012;1:23-27. (In Russian)]

#### Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 670000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)4693225; e-mail: tanbell24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>  
 Фролова Наталья Ивановна, к.м.н., ассистент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(924)3886006; e-mail: taasyaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>  
 Колмакова Кристина Андреевна, ординатор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(914)4693225; e-mail: pochta@chitgma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8817-6072>  
 Плетнёва Валерия Андреевна, студентка, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(914)4693225; e-mail: pochta@chitgma.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2086-5450>

#### Author information

Tatyana E. Belokrinitskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Chita State Medical Academy; Address: 39 "a", Gor'kiy Str., Chita, Russian Federation 670000, Phone: +7(914)4693225; e-mail: tanbell24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>  
 Natalya I. Frolova Cand.Med.Sci., Assistant, Chita State Medical Academy; Address: 39 "a", Gor'kiy Str., Chita, Russian Federation 672000, Phone: +7(924)3886006; e-mail: taasyaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>  
 Kristina A. Kolmakova, Resident, Chita State Medical Academy; Address: 39 "a", Gor'kiy Str., Chita, Russian Federation 670000, Phone: +7(914)4693225; e-mail: pochta@chitgma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8817-6072>  
 Valeriya A. Pletnyova, Student, Chita State Medical Academy; Address: 39 "a", Gor'kiy Str., Chita, Russian Federation 670000, Phone: +7(914)4693225; e-mail: pochta@chitgma.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2086-5450>

Поступила 21.07.2017 г.  
 Принята к печати 13.02.2018 г.