

ВЛИЯНИЕ БАЗОВОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹Хворостухина Н.Ф., ¹Шляхова И.Ю., ¹Степанова Н.Н., ¹Новичков Д.А., ¹Бибешко О.И., ¹Плеханов А.А.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Проведен анализ результатов исследования системы гемостаза, уровней трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентоспецифического альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1), УЗИ с доплерометрией у беременных с хронической артериальной гипертензией при сроках гестации 20-22 недели. Установлено, что у беременных при нерегулярном приеме антигипертензивных препаратов (группа сравнения: n=80) развивается гиперкоагуляция и дисбаланс синтеза специфических протеинов (содержание ТБГ снижается в 1,3 раза, а ПАМГ-1 – возрастает в 1,6 раза), при отсутствии выраженных нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков при проведении второго ультразвукового скрининга. Выявленные изменения в синтезе гравидарных белков можно считать ранними проявлениями плацентарной дисфункции, что приводит к увеличению риска гестационных осложнений при пролонгировании беременности в сочетании с хронической артериальной гипертензией. Применение базовой гипотензивной терапии (основная группа: n=104) с периода прегравидарной подготовки и ранних сроков гестации позволяет снизить удельный вес осложнений гестации, предотвратить случаи тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты, уменьшить частоту преждевременных родов в 4 раза, а оперативного родоразрешения в 10 раз.

Ключевые слова: беременность, хроническая артериальная гипертензия, гемостаз, плацентоспецифические протеины, плацентарная дисфункция.

THE IMPACT OF THE BASIC ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX AND OUTCOME OF PREGNANCY IN CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION

¹Khvorostukhina N.F., ¹Shlyakhova I.Y., ¹Stepanova N.N., ¹Novichkov D.A., ¹Bebeshko O.I., ¹Plekhanov A.A.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising skills Faculty, Saratov, Russia (410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112), e-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

The analysis of the results of the study of the hemostatic system, levels of trophoblastic beta-1-glycoprotein (TBG) and placental specific alpha-1-microglobulin (PAMG-1) with Doppler ultrasound in pregnant women with chronic hypertension at 20-22 weeks gestation has been carried out. It has been stated that pregnant women with irregular taking antihypertensive drugs (control group: n=80) undergo the development of hypercoagulation and imbalance of synthesis of specific proteins (TBG content is reduced by 1.3 times, and the PAMG-1 - increased by 1.6 times), together with the absence of expressed violations of uteroplacental and fetoplacental blood flow during the second ultrasound screening. The detected changes in the synthesis of gravid proteins may be considered as early manifestations of placental dysfunction, which leads to an increased risk of gestational complications during pregnancy prolongation in conjunction with chronic hypertension. Application of the basic antihypertensive therapy (study group: n=104) from the period of pregravid preparation and early gestation allows to reduce the proportion of complications of gestation, to prevent cases of severe pre-eclampsia and premature detachment of the placenta, 4 times reduce the frequency of preterm birth, and 10 times operative delivery.

Keywords: pregnancy, chronic hypertension, hemostasis, placental specific proteins, placental dysfunction.

Охрана здоровья матери и ребенка остается приоритетным направлением здравоохранения. В настоящее время многими авторами отмечена тенденция к увеличению числа беременных, страдающих различными экстрагенитальными заболеваниями, что непосредственно отражается на показателях материнской и перинатальной смертности.

Среди соматической патологии наиболее весомое влияние на течение и исход гестационного процесса оказывают заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), удельный вес которой достигает среди беременных 30% [1; 2]. Известно, что ХАГ при беременности является одной из главных причин нарушений в функциональной системе «мать-плацента-плод» вследствие вазоспазма, патологии эндотелия сосудов, дисбаланса регуляторных механизмов, что в конечном итоге приводит к формированию плацентарной недостаточности и задержке роста плода [1; 5; 8; 11]. Однако на сегодняшний день дискуссионным остается вопрос: насколько оправданна, необходима и безопасна базовая антигипертензивная терапия при беременности [2]. Существует мнение, что некоторое повышение артериального давления у беременных с ХАГ носит компенсаторный характер, направлено на сохранение маточно-плацентарной перфузии на должном уровне для благополучного развития плода и не требует медикаментозной терапии [2; 10].

Цель: изучить влияние базовой гипотензивной терапии на состояние фетоплацентарного комплекса и исходы беременностей при хронической артериальной гипертензии.

Материал и методы исследования. Прослежены течение и исход беременностей у 266 женщин. Основную группу составили 104 беременные с ХАГ, которым была назначена базовая гипотензивная терапия (допегит 250-750 мг в сутки) с периода прегравидарной подготовки и ранних сроков гестации. В группу сравнения (n=80) включены пациентки, нерегулярно принимавшие антигипертензивные препараты. Контрольная группа (n=82) представлена практически здоровыми беременными. Обследование беременных проводилось согласно приказу № 572-н. Дополнительно, при сроках гестации 20-22 недели, всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование с доплерографией на аппарате НІТАСНІ-5500. Определяли срок беременности по фетометрическим параметрам, оценивали локализацию и структуру трофобласта/плаценты, а также состояние маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, с расчетом систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР) в маточных артериях и артерии пуповины. Исследование системы гемостаза (состояние тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза) проводили общепринятыми методами, согласно рекомендациям Международного комитета по стандартизации в гематологии. Изучение уровней трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентоспецифического альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Диагностика» (РФ). Учет результатов иммуноферментного определения гормонов и гравидарных белков проводили на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Excel MS Office Professional и Statistica 6.0, с выведением M+m, процентов, логарифмических средних (\bar{x}) с 95%-ным доверительным интервалом и достоверностью различий по t-критерию Стьюдента и точному критерию Фишера (P).

Результаты исследования. Возраст беременных варьировал от 20 до 39 лет и в среднем составил в основной группе – $28,5 \pm 5,7$ года, в группе сравнения – $27,2 \pm 6,4$ года, в контрольной группе – $26,6 \pm 5,3$ года. В большинстве наблюдений женщинам с ХАГ предстояли первые роды (рис. 1). В то же время у каждой 3 пациентки с ХАГ в анамнезе прослежены самопроизвольные и искусственные аборты. Среди гинекологических заболеваний в основной группе и в группе сравнения преобладали воспалительные процессы половых органов, эктопия шейки матки, а миома матки прослежена в единичных случаях (рис. 1).

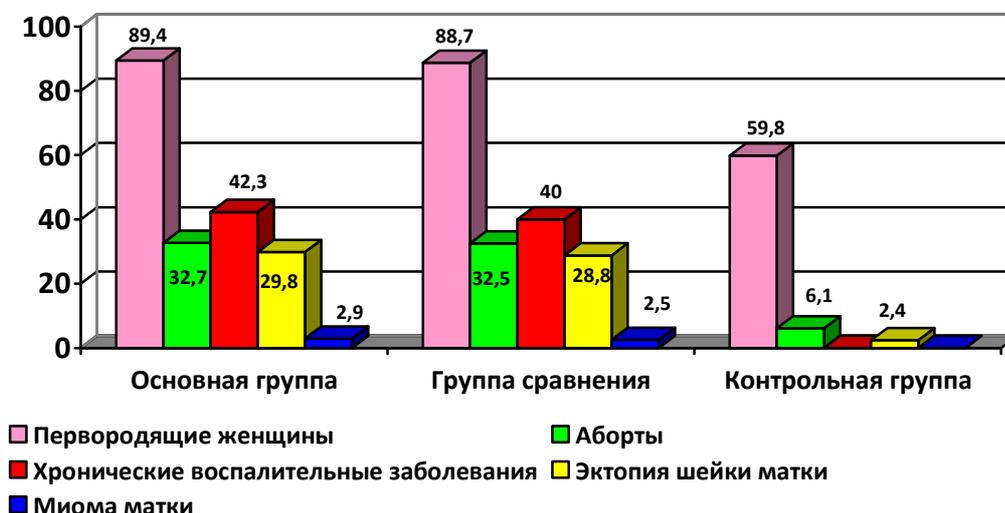


Рис. 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах.

Обращал на себя внимание богатый соматический анамнез беременных с ХАГ. Помимо имеющейся сердечно-сосудистой патологии, выявлены: ожирение (в основной группе - 27,9%; n=29, в группе сравнения - 26,2%; n=21), диффузное увеличение щитовидной железы (34,6% и 35% соответственно), заболевания желудочно-кишечного тракта (13,5% и 13,8%), хронический пиелонефрит (9,6% и 8,7%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (7,7% и 7,5%). По мнению Н.И. Фадеевой и соавт. (2014), сочетание ХАГ и ожирения повышает вероятность родоразрешения пациентки до 33 недель более чем в 8 раз, в связи с развитием тяжелой преэклампсии и прогрессирующим антенатальным дистрессом гипотрофичного плода [8]. Известно, что ожирение является биологическим механизмом, ответственным за запуск гена AGT2R, повышающего риск развития преэклампсии за счет

нарушения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [15]. С другой стороны, по данным литературы, в последние годы значительно увеличилась частота сочетания соматической патологии и воспалительных инфекционных заболеваний, что также может негативно отразиться на течении и исходе беременности [1; 5].

Следует отметить, что частота встречаемости соматической и генитальной патологии в основной группе и группе сравнения была сопоставима. У беременных контрольной группы отсутствовали экстрагенитальные заболевания.

Анализ течения I половины беременности, до проведения комплексного обследования, показал более высокую частоту развития токсикоза (26,3%; n=21) и угрожающего аборта (52,5%; n=42) у пациенток группы сравнения. В основной группе эти осложнения гестации встречались соответственно в 2,9% и 9,6% наблюдений.

В настоящее время доказано, что физиологическое течение гестационного процесса сопровождается увеличением коагуляционного потенциала крови вследствие развития фетоплацентарного комплекса, гормональных, гемодинамических и гиперволемических изменений [4]. Отличительной особенностью неосложненного течения беременности является то, что гиперкоагуляция не влечет за собой патологическое внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование с нарушением микроциркуляции и коагулопатией потребления. Адаптивные изменения гемостаза при беременности – это уникальная и обратимая способность женского организма [14]. В то же время возникновение любого патологического процесса способствует нарушениям гемостатического потенциала крови, осложняя течение основного заболевания и беременности. Зарубежные источники утверждают, что наличие артериальной гипертензии может привести к множеству тяжелых осложнений гестации, среди которых наиболее грозными являются: преждевременная отслойка плаценты, отслойка сетчатки, эклампсия с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточностью, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [11; 12].

Исследование системы гемостаза у беременных с ХАГ, регулярно принимающих допегит, позволило констатировать незначительные отклонения основных параметров гемостазиограммы, свидетельствующие о развитии гиперкоагуляции, при отсутствии значимой разницы значений с контрольными данными (табл. 1). Однако у пациенток группы сравнения было установлено достоверное увеличение уровня фибриногена (в 1,5 раза), повышение тромбоцитов и их агрегационной способности (в 1,3 раза), избыточное накопление продуктов паракоагуляции (в 2,5 раза) и угнетение фибринолиза (в 1,4 раза) в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 1

Основные показатели гемостазиограммы у беременных с ХАГ

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин		
	Основная группа (n = 104)	Группа сравнения (n = 80)	Контрольная группа (n = 82)
Концентрация фибриногена (г/л)	3,69±0,52	4,98±0,16*	3,28±0,31
АПТВ (сек)	29,81±0,33	31,52±0,75	30,45±0,43
Протромбиновый индекс (%)	100,14±1,27	101,82±1,54	95,67±2,10
Количество тромбоцитов (x 10 ⁹ /л)	286,79±3,64	312,23±5,41	258,37±4,69
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ 1x10 ⁻³ М Тма (%)	52,77±4,41	59,84±3,18*	47,12±2,34
РКМФ x 10 ⁻² г/л	6,08±1,12*	11,36±2,67*	4,58± 0,27
Фибринолиз (мин)	15,95±1,33	19,91±1,24*	14,12±0,52

* - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, P<0,05.

Аналогичные данные об изменениях в системе гемостаза у беременных с артериальной гипертензией были опубликованы в работах С.В. Апресян (2012) и С.В. Кинжаловой и соавт. (2014) [1; 7]. В клинических исследованиях, проведенных J. Heimrath и соавт. (2014), инициацию изменений тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в виде гиперкоагуляции и повышения активности тромбоцитов у беременных с ХАГ связывают с дисфункцией эндотелия сосудов, что в конечном итоге приводит к структурно-функциональным изменениям в плаценте и плацентарной недостаточности [13].

Как известно, в акушерстве диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) является важным звеном патогенеза многих патологических состояний, в том числе и невынашивания беременности [4; 6]. По мнению некоторых авторов, повышение фибриногена и тромбоцитов рассматривается как субкомпенсированная форма хронического ДВС-синдрома, которая может стать причиной формирования плацентарной недостаточности и задержки развития плода [4; 9].

Результаты ультразвуковой фето- и плацентометрии в группах беременных показали отсутствие достоверных различий. При выполнении эхографического исследования при сроках беременности 20-22 недели размеры плода соответствовали сроку гестации по аменорее, задержки роста плода, маркеров хромосомных аномалий развития, а также нарушений созревания плаценты не было выявлено нами ни в одном случае. При анализе параметров доплерометрии мы также не обнаружили выраженных нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (табл. 2). В то же время сравнительный анализ качественных параметров гемодинамики позволил выявить некоторое возрастание СДО и ИР в маточных артериях и артерии пуповины у беременных с ХАГ (P>0,05).

Таблица 2

Результаты доплерометрии у беременных с ХАГ
при сроках гестации 20-22 недели

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин		
	Основная группа (n = 104)	Группа сравнения (n = 80)	Контрольная группа (n = 82)
СДО в маточных артериях	2,08±0,10	2,24±0,21	1,95±0,15
ИР в маточных артериях	0,52±0,03	0,55±0,04	0,48±0,06
СДО в артерии пуповины	4,17±0,38	4,53±0,42	3,92±0,22
ИР в артерии пуповины	0,72±0,04	0,76±0,06	0,69±0,08

Необходимо отметить, что в своем исследовании С.В. Апресян (2012) установил достоверное ухудшение показателей доплерометрии у беременных с ХАГ лишь при сроках гестации 29-32 недель [1]. Возможно, отсутствие выраженных изменений параметров фето-и плацентометрии, а также нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков при проведении второго ультразвукового скрининга (20-22 недели) у беременных с ХАГ приводит к недооценке со стороны акушеров-гинекологов степени риска гестационных осложнений при пролонгировании беременности.

Для объективной оценки функциональных возможностей плаценты у беременных с ХАГ мы провели изучение плацентоспецифических протеинов в гравидарный период 20-22 недели (табл. 3).

Таблица 3

Особенности синтеза ТБГ И ПАМГ-1 у беременных с ХАГ

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин		
	Основная группа (n = 104)	Группа сравнения (n = 80)	Контрольная группа (n = 82)
Трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ) мкг/мл	136,15±5,23	116,03±4,83*	148,52±11,16
Плацентоспецифический альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) нг/мл	83,74±4,51	120,28±12,46*#	75,44±5,43

* - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, P<0,05;

- различия показателей в сравнении с основной группой достоверны, P<0,05.

При исследовании сывороточной концентрации ТБГ - специфического маркера плодовой части плаценты, выявлено некоторое снижение его активности у беременных с ХАГ, при этом значимые различия были выявлены только в группе пациенток, нерегулярно принимающих антигипертензивные препараты (табл. 3). В группе сравнения мы наблюдали снижение усредненных значений ТБГ в 1,3 раза в сравнении с показателем контрольной группы. В то же время содержание ПАМГ-1 – маркера материнской части плаценты – у

беременных группы сравнения достоверно увеличивалось в сравнении с аналогичным параметром здоровых беременных (в 1,6 раза) и пациенток основной группы (в 1,4 раза). Разнонаправленные изменения в синтезе специфических протеинов ТБГ и ПАМГ-1, по мнению ряда авторов, являются проявлением неблагоприятного течения беременности, плацентарной дисфункции, что непосредственно отражается на состоянии и развитии плода [1; 3].

Наблюдение за женщинами осуществлялось на протяжении всего срока беременности до ее завершения. Анализ течения и исходов беременностей в сочетании с ХАГ показал высокую частоту осложнений гестации (рис. 2).

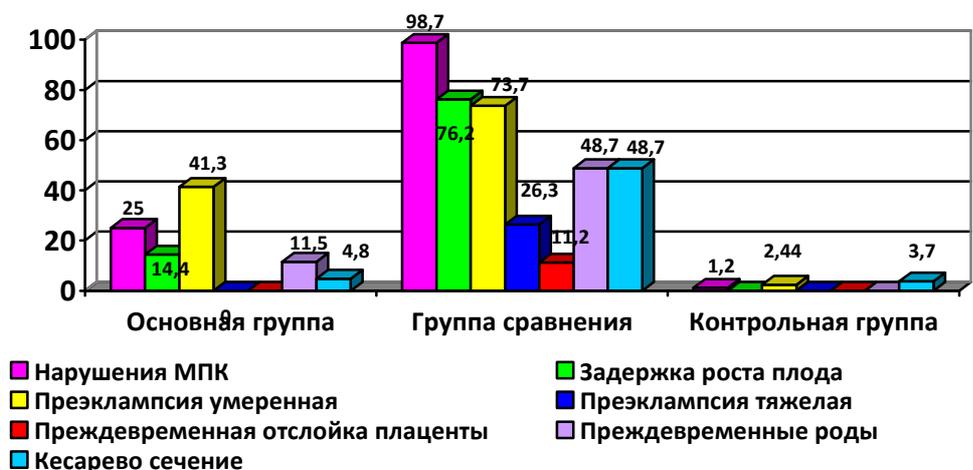


Рис.2. Течение и исходы беременности при хронической артериальной гипертензии

При проведении третьего ультразвукового скрининга нарушения маточно-плацентарного кровотока выявлены у 26 (25%) беременных основной группы и 79 (98,7%) – группы сравнения, задержка роста плода констатирована соответственно у 15 (14,4%) и 61 (76,2%). Развитие умеренной преэклампсии прослежено в основной группе у 41 беременной с ХАГ (41,3%), а при нерегулярном приеме антигипертензивных препаратов удельный вес преэклампсии средней степени тяжести возрастал в 1,8 раза. Кроме того, только в группе сравнения среди осложнений гестации были установлены: тяжелая степень преэклампсии (n=21), преждевременная отслойка плаценты (n=9), что дополнительно увеличило частоту досрочного завершения беременности путем операции кесарева сечения в этой группе (48,7%; n=39). По нашим данным, беременность в сочетании с ХАГ может завершиться срочными родами в 88,5% наблюдений при регулярном приеме антигипертензивных препаратов и своевременной профилактике осложнений гестации.

Заключение. Таким образом, анализ особенностей течения и исходов беременности в сочетании с ХАГ показал, что нерегулярный прием антигипертензивных препаратов способствует развитию плацентарной дисфункции уже при сроках гестации 20-22 недели,

которая проявляется нарушениями коагуляционных свойств крови и разнонаправленными изменениями в синтезе специфических протеинов ТБГ и ПАМГ-1, без выраженных нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков. Отсутствие изменений параметров фето-и плацентометрии, а также нарушений гемодинамики при проведении второго ультразвукового скрининга (20-22 недели) у беременных с ХАГ приводит к недооценке со стороны акушеров-гинекологов степени риска гестационных осложнений при пролонгировании беременности. В то же время результаты проведенного исследования доказали, что применение базовой гипотензивной терапии у женщин с ХАГ с периода прегравидарной подготовки и ранних сроков гестации позволяет снизить удельный вес осложнений гестации, предотвратить случаи тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты, уменьшить частоту преждевременных родов в 4 раза, а оперативного родоразрешения в 10 раз.

Список литературы

1. Апресян С.В. Гестационные осложнения и пути их профилактики у женщин с экстрагенитальными заболеваниями : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 342 с.
2. Богданова Р.Ф., Ширяева Г.П. Современные аспекты влияния гипертонической болезни беременных на состояние здоровья плода и новорожденного // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 103-107.
3. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Щукина Л.П. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. - URL: www.science-education.ru/106-7495 (дата обращения: 21.10.2015). - С. 206.
4. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике / под ред. А.Д. Макацария. – М. : МИА, 2010. – 888 с.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М. : Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.
6. Современный подход к ведению беременных с мертвым плодом / И.А. Салов, Н.Ф. Хворостухина, И.Е. Рогожина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 17-21.
7. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями / С.В. Кинжалова, Л.А. Пестряева, Р.А. Макаров, С.В. Борисова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1. – С. 70-74.
8. Фадеева Н.И., Бурякова С.И., Белинина А.А. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешённых по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 636-641.

9. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М. : МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.
10. Эхопризнаки плацентарной недостаточности и особенности кровотока в маточно-плацентарном комплексе у беременных с артериальной гипертензией / О.В. Макаров [и др.] // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С. 38-41.
11. Berti I.R., Sochio D.K., Vampi R. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital // Hypertension in Pregnancy. – 2012. – Vol. 31 (3). – P. 350-356.
12. Lecarpentier E. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8(5). – P. 62140.
13. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells / J. Heimrath, M. Paprocka, A. Czekanski [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2014. – Vol. 62 (4). – P. 353-56.
14. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy / O. Karlsson, T. Sporrang, A. Hillarp // Anesth. Analg. – 2012. – Vol. 115. – P. 890-898.
15. The association of AGTR2 polymorphisms with preeclampsia and uterine artery bilateral notching is modulated by maternal BMI / A. Zhou, G.A. Dekker, E.R. Lumbers [et al.] // Placenta. – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 75–81.

Рецензенты:

Чехонацкая М.Л., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Рогожина И.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.