

Является ли протеинурия прогностическим фактором, оказывающим влияние на роды и перинатальные исходы?

✎ Р.И. Стрюк¹, Я.В. Брыткова¹, Г.С. Щепеткова¹, В.Б. Немировский²

¹ Кафедра внутренних болезней Стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

² Городская клиническая больница № 67 Департамента здравоохранения г. Москвы

В исследовании приняли участие 106 пациенток в III триместре беременности в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $32,5 \pm 5,7$ года). Помимо тщательного изучения анамнеза, в том числе акушерско-гинекологического, пациенткам измеряли артериальное давление и исследовали уровень протеинурии в суточной и/или разовой утренней порции мочи. У беременных с протеинурией более 300 мг/сут наблюдалось увеличение риска преждевременных и оперативных родов. При любом уровне протеинурии отрицательного влияния на перинатальные исходы, такие как хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы новорожденных, не обнаружено. Неблагоприятные перинатальные исходы достоверно чаще наблюдались у женщин с хронической артериальной гипертонией (гипертонической болезнью или симптоматической артериальной гипертонией).

Ключевые слова: беременность, роды, перинатальный исход, протеинурия, артериальная гипертония.

Введение

По данным ряда авторов, одним из осложнений беременности является **преэклампсия** (ПЭ), которая в развитых странах регистрируется у 6–8% женщин, а в развивающихся – более чем у 20%. Особенно часто (до 36% случаев) ПЭ осложняет течение беременности у женщин с **хронической артериальной гипертонией** (ХАГ). Преэклампсия – специфичный для беременности синдром, развивающийся после 20-й недели и характеризующийся повышением **артериального давления** (АД) и протеинурией $\geq 0,3$ г/сут или ≥ 6 мг/дл. В патогенез ПЭ вовлечены нарушения инвазии трофобласта и дефект гестационной перестройки спиральных артерий, что приводит к ухудше-

нию плацентарной перфузии и появлению факторов, являющихся причиной широко распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными проявлениями. Считается, что наличие протеинурии во время беременности зависит от многих факторов: количества беременностей и родов в анамнезе, возраста пациентки, сопутствующей экстрагенитальной патологии, в том числе ХАГ. Роль протеинурии в развитии неблагоприятных перинатальных исходов неоднозначна. Одни авторы считают, что **артериальная гипертония** (АГ) с протеинурией всегда приводит к увеличению количества осложнений со стороны матери и плода, особенно если она появляется на ранних сроках беременности. Другие авторы утверждают, что у беременных с ХАГ с протеинурией имеют место такие же перинатальные исходы, как и у

Контактная информация: Брыткова Яна Валерьевна, yabrytkova@yandex.ru

практически здоровых женщин. Выявлено, что когда к ХАГ присоединялась протеинурия, отслойка нормально расположенной плаценты возникала в 10% случаев, задержка внутриутробного развития плода — в 33%, а уровень перинатальной смертности достигал 24%.

Вместе с тем прогностическая роль уровня протеинурии в практической медицине в настоящее время не определена — пороговая величина выраженной протеинурии основана на данных, полученных от практически здоровых беременных. Для того чтобы определить верхнюю границу нормы, ранее использовали 95–99-й центиль практически здоровых беременных. Некоторые авторы за верхнюю границу нормы принимают 300 мг/сут для протеинурии и 20 мг/сут для альбуминурии. Другие считают, что порог протеинурии для беременных должен быть ниже и составлять 200 мг/сут. Тем не менее на сегодняшний день в многочисленных исследованиях определен клинический стандарт нормы — 300 мг/сут. Куо et al. предположили, что протеинурия у беременных не должна превышать значения, полученные у женщин репродуктивного возраста без АГ. Также ими был установлен 99-й центиль на 17–20-й неделе беременности, равный 300 мг/сут, на 33–36-й неделе гестации — 200 мг/сут. Кроме того, представляет трудность интерпретация термина “следы белка в моче” при проведении общего анализа мочи. Снижение порогового значения “следов белка” до 15 мг/дл (0,15 г/л) могло бы способствовать выявлению выраженной протеинурии в дальнейшем. Это позволило бы уменьшить количество ложноотрицательных результатов и повысить специфичность и чувствительность тестов. Доказано, что если результат теста на следовую протеинурию расценивался как положительный, то чувствительность теста повышалась (71 против 51%), но специфичность значительно снижалась (46 против 78%). В результате снижалась прогностическая ценность методики (52 против 64% для визуального метода и 63 против 78% — для автоматизированного).

В связи с изложенным нами был проведен анализ родов и перинатальных исходов у пациенток с различным уровнем протеинурии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 106 пациенток в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $32,5 \pm 5,7$ года), госпитализированных для родоразрешения в специализированный родильный дом ГKB № 67 с января по июль 2009 г.

Помимо тщательного изучения данных анамнеза, в том числе акушерско-гинекологического, пациенткам измеряли АД по методу Н.А. Короткова. Факт повышения АД констатировали в том случае, если его величина превышала 140/90 мм рт. ст. (не менее двух последовательных измерений с интервалом между измерениями не менее 10 мин).

Для исследования уровня протеинурии в суточной и/или разовой утренней порции мочи использовали количественный метод. Протеинурия оценивалась следующим образом: отсутствие протеинурии (менее 0,15 г/л в общем анализе мочи); слабовыраженная протеинурия (менее 0,3 г/л в общем анализе мочи и/или менее 300 мг/сут); выраженная протеинурия (более 0,3 г/л в общем анализе мочи и/или более 300 мг/сут). Кроме того, учитывали характер родовой деятельности, перинатальные исходы, антропометрические параметры новорожденных и их оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении признака рассчитывали медиану (Me) и межквартильный размах (25–75%). Для сравнения результатов трех или более независимых групп использовали критерий Крускала–Уоллиса. При $p < 0,05$ проводили парное сравнение с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистически достовер-

ными считались значения при $p < 0,05$ для двусторонних критериев.

Результаты и обсуждение

По данным акушерского анамнеза, у 39 женщин (37%) была первая беременность, у 67 женщин (63%) — повторная, причем у 28 женщин (42%) во время одной из предыдущих беременностей была диагностирована ПЭ. Кроме того, у 18 пациенток (27%) с повторной беременностью акушерский анамнез был отягощен различной патологией: неразвивающейся беременностью (4 случая, 22%), антенатальной гибелью плода (2 случая, 11%), постнатальной гибелью плода (2 случая, 11%), самопроизвольным абортom (8 случаев, 44%).

Согласно классификации Всероссийского научного общества кардиологов (2010) ХАГ (гипертоническая болезнь и/или симптоматическая АГ) была диагностирована у 25 женщин (23%), ПЭ — у 38 женщин (37%), ПЭ на фоне ХАГ осложнила течение беременности у 43 женщин (40%).

По степени выраженности протеинурии все беременные были разделены на три группы: отсутствие протеинурии (менее 0,15 г/л в общем анализе мочи) — 1-я группа ($n = 25$); протеинурия от 0,15 до 0,3 г/л в общем анализе мочи и/или до 300 мг/сут — 2-я группа ($n = 37$); выраженная протеинурия (более 0,3 г/л в общем анализе мочи и/или более 300 мг/сут) — 3-я группа ($n = 44$).

Хроническая артериальная гипертония была диагностирована у всех пациенток 1-й группы. Преэклампсия наблюдалась у 19 женщин (51%) с протеинурией до 300 мг/сут (2-я группа), а у 18 женщин (49%) ПЭ развилась на фоне ХАГ. При значениях протеинурии более 300 мг/сут (3-я группа) ПЭ на фоне ХАГ встречалась в большем количестве случаев (57 против 43%), однако достоверных различий не выявлено (табл. 1).

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела и окружности живота (табл. 2).

Таблица 1. Распределение пациенток по частоте встречаемости ХАГ, ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ

Патология	1-я группа ($n = 25$)	2-я группа ($n = 37$)	3-я группа ($n = 44$)
ХАГ ($n = 25$)	25 (100%)	—	—
ПЭ ($n = 38$)	—	19 (51%)	19 (43%)
ПЭ на фоне ХАГ ($n = 43$)	—	18 (49%)	25 (57%)

Таблица 2. Антропометрические показатели обследованных пациенток (Ме (25%; 75%), $p > 0,05$)

Параметры	1-я группа ($n = 25$)	2-я группа ($n = 37$)	3-я группа ($n = 44$)
Возраст, годы	32,0 (28,5; 36,5)	29,0 (24,0; 32,0)	32,0 (29,0; 35,0)
Рост, см	167,0 (164,0; 171,0)	166,0 (160,0; 170,0)	168,0 (160,0; 170,0)
Масса тела, кг	96,5 (80,0; 111,0)	92,0 (83,5; 99,5)	92,0 (90,0; 113,0)
Окружность живота, см	115,0 (105,0; 120,5)	105,0 (100,0; 115,5)	114,0 (105,0; 123,0)

Таблица 3. Характер течения родов и способы родоразрешения

Параметры	1-я группа ($n = 25$)	2-я группа ($n = 37$)	3-я группа ($n = 44$)
Антенатальная гибель плода	1 (4%)	1 (3%)	0 (0%)
Течение родов			
преждевременные роды	1 (4%)	1 (3%)	11 (25%)
своевременные роды	23 (92%)	35 (94%)	33 (75%)
Способ родоразрешения			
оперативный	7 (29%)	9 (25%)	24 (55%)
через естественные родовые пути	17 (71%)	27 (75%)	20 (45%)

В настоящую беременность преждевременные (11 женщин, 25%) и оперативные (24 женщины, 55%) роды значительно чаще наблюдались у женщин с протеинурией более 300 мг/сут. Роды оперативным путем в 1-й и 2-й группах проводились примерно

Таблица 4. Перинатальные исходы в исследуемых группах (Me (25%; 75%), $p > 0,05$)

Параметры	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 44)
Масса новорожденного, г	3250,0 (3020,0; 3420,0)	3360,0 (3165,0; 3685,0)	3225,0 (2675,0; 3590,0)
Рост новорожденного, см	50,0 (49,0; 51,0)	51,0 (50,0; 52,0)	50,0 (48,0; 51,0)
Оценка по шкале Апгар, баллы			
1-я минута	7,75 ± 0,55	7,66 ± 0,64	7,32 ± 0,87
5-я минута	7,95 ± 0,39	7,66 ± 0,64	7,32 ± 0,87
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	6 (25%)	4 (11%)	7 (15%)
Острая внутриутробная гипоксия плода	1 (4%)	3 (8%)	1 (2%)
Задержка внутриутробного развития плода	4 (16%)	3 (8%)	6 (13%)
Внутриутробная гипотрофия плода	2 (8%)	4 (11%)	6 (14%)
Синдром угнетения	1 (4%)	4 (11%)	7 (15%)
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	2 (8%)	9 (25%)	14 (32%)

с одинаковой частотой, но в 2 раза реже, чем в 3-й группе (табл. 3). Следует отметить, что антенатальная гибель плода произошла в 2 случаях (по одному в 1-й и 2-й группах).

Полученные нами данные по характеру течения родов и способам родоразрешения у женщин с ХАГ, ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ согласуются с данными литературы. Так, Ferrazzani et al. при исследовании таких же параметров у 444 беременных с аналогичной патологией обнаружили, что при сочетании ХАГ с протеинурией отмечалось достоверное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, снижение массы тела плода внутриутробно и при рождении, а также увеличивалось количество преждевременных родов в сроки до 37-й недели беременности.

Оценка перинатальных исходов была проведена только в 104 случаях, так как у 2 пациенток (1,9%) старше 38 лет произошла антенатальная гибель плода. В первом случае антенатальная гибель плода на 36–37-й неделе гестации была связана с некорректируемой АГ. Во втором случае у пациентки с ХАГ с 20-й недели беременности появились симптомы ПЭ: отеки, протеинурия, АД более 150/100 мм рт. ст. Несмотря

на интенсивную терапию, состояние пациентки не улучшалось, сохранялись симптомы ПЭ и на 28-й неделе беременности наступила антенатальная гибель плода, в связи с чем проведено прерывание беременности путем операции малое кесарево сечение. Все остальные женщины родили по одному живому ребенку.

Антропометрические показатели новорожденных во всех трех группах не имели достоверных различий и соответствовали среднестатистическим значениям (табл. 4). Хотя средняя балльная оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни не имела достоверных различий между группами, она была снижена по сравнению с физиологической нормой (8–9 баллов). Следует отметить, что такие осложнения у плода, как внутриутробная гипотрофия, изменения со стороны **центральной нервной системы (ЦНС)**, встречались чаще во 2-й и 3-й группах (см. табл. 4). При анализе перинатальных осложнений выявлено, что хроническая внутриутробная гипоксия плода чаще всего (в 25% случаев) регистрировалась в 1-й группе у пациенток без протеинурии. Данную особенность можно объяснить тем, что все пациентки 1-й группы страдали ХАГ, а во 2-й и

3-й группах ХАГ наблюдалась у 49 и 57% беременных соответственно (см. табл. 1). Как известно, повышение АД во время беременности и/или длительное вынужденное использование антигипертензивных препаратов могут способствовать развитию таких осложнений, как хроническая внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода. Таким образом, можно предположить, что перинатальные осложнения в большей степени связаны не с наличием протеинурии, а с наличием АГ.

Полученные нами данные не противостоят результатам других исследований. В частности, в проспективном наблюдении Page et al. (13000 беременных) отмечено, что выраженная протеинурия приводит к увеличению случаев мертворождения, задержке внутриутробного развития плода, неонатальной заболеваемости, особенно при наличии ХАГ. Данные регрессионного анализа указывают на наличие отрицательной корреляции ($R = -0,21$; $p < 0,05$) между протеинурией и массой тела новорожденного. Вместе с тем авторы не говорят о том, что порог протеинурии 300 мг/сут можно рассматривать в качестве прогностического фактора перинатальных исходов. Другие исследователи пытались определить пороговые значения протеинурии у женщин с АГ с целью прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов. Так, в проспективном исследовании с участием 197 женщин уровень протеинурии 300 мг/сут не являлся прогностическим фактором неблагоприятного исхода: тяжелой АГ, массы тела новорожденного менее

10-го перцентиля, преждевременных родов, повышения активности печеночных ферментов и/или креатинина сыворотки крови и тромбоцитопении. Согласно результатам исследования, протеинурия увеличивает перинатальный риск, а прогностическим фактором неблагоприятных исходов беременности является пороговое значение протеинурии 500 мг/сут.

Выводы

1. У беременных с протеинурией более 300 мг/сут возрастает риск преждевременных родов и увеличивается необходимость проведения родоразрешения оперативным путем.

2. Наличие протеинурии любой степени тяжести в III триместре беременности не оказывает влияния на антропометрические показатели и оценку новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

3. Протеинурия любой степени тяжести не способствует увеличению количества перинатальных осложнений, таких как хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденных.

4. Хроническая внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода чаще всего возникают при наличии у беременной ХАГ (гипертонической болезни или симптоматической АГ).

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Is Proteinuria a Predictor of Delivery and Perinatal Outcomes?

R.I. Struk, Ya.V. Brytkova, G.S. Schepetkova, and V.B. Nemirovsky

The study involved 106 patients aged from 22 to 45 (32.5 ± 5.67) in the third trimester of pregnancy. We took history including gynecological and obstetrical history and measured blood pressure and proteinuria in 24-hour and/or spot morning urine. Women with proteinuria of 300 mg/day were more likely to have preterm and caesarean deliveries. However proteinuria was not associated with adverse perinatal outcomes, such as chronic intrauterine hypoxia, intrauterine growth retardation, and hypoxic-ischemic central nervous system injury. Women with essential and symptomatic arterial hypertension were significantly more likely to have adverse perinatal outcomes.

Key words: pregnancy, delivery, perinatal outcome, proteinuria, arterial hypertension.