

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

П. А. Лебедев, Е. Б. Казакова, М. Ю. Александров, В.Д. Иванова

*Кафедра терапии института последипломного образования (зав. – проф. П.А. Лебедев)
Самарского государственного медицинского университета*

В настоящее время артериальная гипертензия является наиболее частым осложнением беременности. В развитых странах ее диагностируют у 5–15% беременных. В России повышенное АД выявляется у 20,2% беременных [2]. АГ является причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В отечественной литературе в процессе изучения этой патологии изменялась номинативная терминология: поздний токсикоз беременности, ОПГ-гестоз. В иностранной литературе чаще всего встречается термин, рекомендованный Американской коллегией акушеров и гинекологов, – преэклампсия. В данной статье мы используем терминологию согласно Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра и обозначаем заболевание, проявляющееся во второй половине беременности после 20 нед и характеризующееся гипертонией, протеинурией, отеками, как АГ, вызванную беременностью – АГВБ. Хотя для постановки диагноза АГВБ наличие всех трех признаков необязательно [10].

АГВБ является полиорганной патологией, то есть оказывает негативное воздействие практически на все органы и системы организма матери [9]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого заболевания, до конца не изучены, но основные патологические процессы в органах (плаценте, почках, головном мозге), сводятся к сосудистой эндотелиальной дисфункции [7, 8]. Принято считать, что исходные патологические изменения происходят в области плаценты и плацентарной площадки и связаны с отсутствием или неполной инвазией цитотрофобласта в спиральные артерии матки [9, 10]. Вследствие этого в образованных маточно-плацентарных сосудах сохраняются мышечные элементы, способные реагировать на вазоконстрикторные субстанции. Развивающаяся ишемия плаценты ведет к локальному повреждению эндотелия и выработке токсичных медиаторов, возникают генерализованное повреждение эндотелия и нарушение его функции. В настоящее время не только этиология и патогенез АГВБ до конца не

изучены, но и не существует эффективных методов скрининга и диагностики этого заболевания. Отсюда необходима разработка методов раннего диагностирования и прогнозирования развития АГВБ.

Цель исследования – оптимизация ранней диагностики АГВБ и выявление роли измененной реактивности артерий в генезе гипертонических нарушений при беременности.

На кафедре терапии ИПО СамГМУ разработан метод неинвазивной оценки функции эндотелия на основе метода пальцевой компьютеризированной фотоплетизмографии – ФПГ (патент №2247529 от 08.07.2003 г.). ФПГ является методом регистрации объемной пульсовой волны, которая представлена прямой (А1) волной и отраженной (А2), следующей со временем задержки (Т). Прямая волна формируется ударным объемом, отраженная – его частью, распространяемой в основном от средних и мелких мышечных артерий. Мы оценивали параметр Т, величина которого обратно пропорциональна жесткости крупных артерий и тонуусу средних периферических артерий. Значение другого параметра – относительной амплитуды отраженной волны или индекса отражения ($ИО = A2/A1$) – определяется в основном тономусом мелких и средних артерий и пропорциональна ему. Фотоплетизмограмма регистрировалась инфракрасным датчиком с пальца руки в положении больной, лежащей на боку. Обработка данных производилась полуавтоматическим методом на оригинальном комплексе приборов, разработанном в биомедицинской лаборатории "Новые приборы" под руководством проф. Л.И. Калакутского (рис. 1).

С целью выявления дисфункции эндотелия нами предложено оценивать параметры ФПГ в ходе ишемической пробы. При этом окклюзия кровотока предплечья создается нагнетанием давления в манжете выше систолического АД, которое сохраняется в течение 5 минут. Параметры ФПГ регистрируются с пальца той же конечности исходно, а также через 2 минуты после возобновления кровотока в предплечье, т. е.

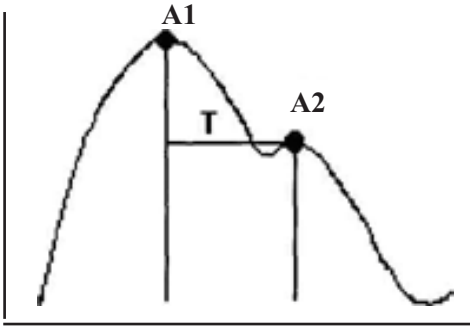


Рис. 1. Параметры ФПГ.

в фазе реактивной гиперемии. Как показано нами [5], в фазе реактивной гиперемии изменения параметров объемной пульсовой волны отражают изменения в основном системного уровня гемодинамики и связаны с системным действием синтезируемых в ишемизированной конечности простагландинов, что подтверждается блокирующим эффектом индометацина.

Были обследованы 172 женщины фертильного возраста. Группу контроля составили 25 практически здоровых небеременных. В группе А было 56 женщин с неосложненным течением беременности в сроки более 20 нед, в группе Б — амбулаторно обследованные 34 женщины со сроком гестации более 20 нед и гипертоническими нарушениями беременности. У 57 беременных, обследованных в срок до 20 нед, мы проследили последующее течение гестации: у 47 из них (группа В) беременность протекала физиологически, а у 10 (группа Г) — с развитием АГВБ.

Статистическая обработка результатов исследования включала исследование нормальности распределения признаков, определение значимости полученных результатов с помощью критерия Стьюдента для параметрических данных и критериев Манна–Уитни–Вилкоксона для непараметрических данных, моделирование развития АГВБ методом логистической регрессии. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

На рис. 2–4 представлены результаты изменения параметров ФПГ в ходе ишемической пробы.

Из рис. 2, 3 видно, что исходные данные ФПГ во всех группах беременных отличаются от контрольной группы небеременных более высокими значениями Т и более низким ИО. Исходные данные беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ не различались. Отличия выявлялись в ходе ишемической пробы: ИО у беременных с физиологическим

течением беременности (группы А, В) в ходе ишемической пробы снижался, а у беременных, у которых развивалась АГВБ (группы Б, Г), — увеличивался (рис. 4). Эти отличия были высокодостоверными ($p < 0,001$) во второй половине беременности и выявлялись уже в первой ее половине с 14 нед (снижение ИО в группе В и его повышение в группе Г; $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что при АГВБ изменяется реактивность сосудов задолго до развития АГ.

Увеличение значения Т в контрольной группе было значительно выше, чем в группах беременных. Диаграмма наглядно демонстрирует различия между группами беременных по динамике ИО в ходе ишемической пробы: зарегистрированы снижение ИО в группах беременных А и В с физиологическим течением беременности (близко к контрольной группе) и увеличение ИО в группах Б и Г — беременных с АГВБ.

Для объективизации диагностического значения метода компьютеризированной фотоплетизмографии мы использовали статистический метод логистической регрессии с построением многомерной модели по алгоритму Вальда. Для построения модели мы взяли данные исследования всех беременных с 14-недельного срока беременности (см. табл.).

Из таблицы следует, что всего было предсказано 93,6% правильных диагнозов.

Для оценки диагностической ценности предлагаемого метода исследования реактивности артерий (по ФПГ) для ранней диагностики АГВБ необходимо определение чувствительности и специфичности метода. Наиболее значимым показателем

Классифицирование предсказанных случаев

Наблюдаемое число случаев	Число случаев, предсказанных моделью		
	АГВБ нет	АГВБ есть	% верно предсказанных случаев
Отсутствие АГВБ	59	3	95,2
Наличие АГВБ	3	29	90,6
%			93,6

для диагностики АГВБ является изменение ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы (ΔИО через 2 мин). На рис. 5 представлена характеристическая кривая ИО через 2 минуты, где для каждого значения ΔИО рассчитаны чувствительность и "1-специфичность".

Площадь под кривой составила 0,855, что указывало на хорошую чувствительность (sensitivity) и специфичность (specificity) теста. По таблице координат при по-

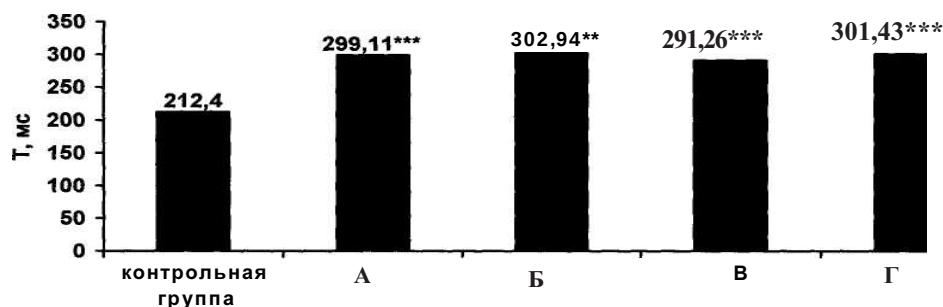


Рис. 2. Исходные значения Т (мс) в обследованных группах. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – при сравнении групп беременных с контрольной группой. То же на рис. 3–4.

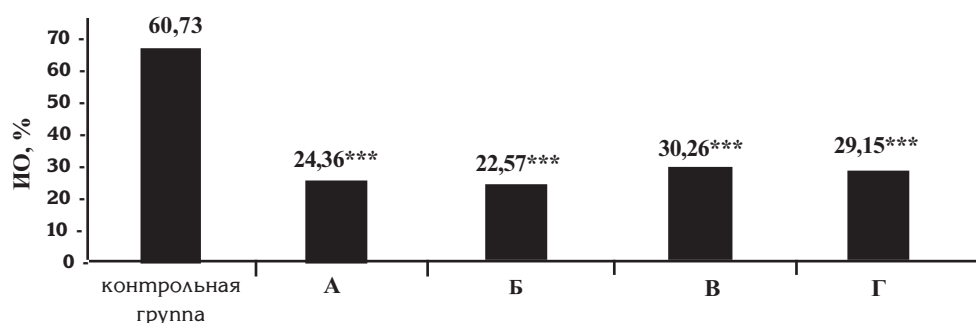


Рис. 3. Исходные значения ИО (%).

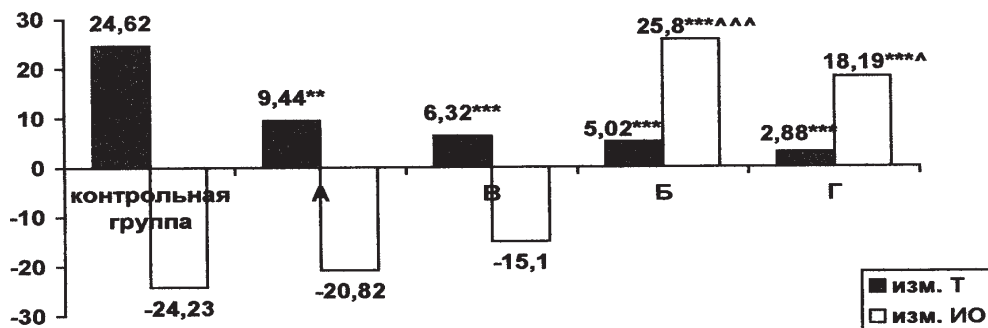


Рис. 4. Изменения параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в обследованных группах.

роговом значении ДИО через 2 минуты, равном 1,11%, чувствительность составила 0,864, специфичность – 0,753.

Показателями качества разделения моделью больных и здоровых являются диагностическая эффективность (ДЭ) и отношение правдоподобия (ОП), которое определяет отношение вероятности получить положительный результат при заболевании к вероятности получить положительный тест при отсутствии заболевания.

Таким образом, отношение правдоподобия составляло 3,498, диагностическая эффективность теста – 0,809, что также свидетельствует о высокой диагностической ценности метода.

Изменения параметров ФПГ при беременности имеют определенный характер по сравнению с ФПГ небеременных. У всех женщин независимо от течения беременности значение Т увеличивается, а ИО уменьшается. Очевидно, эти изменения вызваны снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), зависящего от снижения артериального тонуса и увеличения объема кровотока. Снижение ОПСС связано с формированием маточного круга кровообращения с низким сопротивлением и активизацией у беременных действия эстрогенов, прогестерона, предсердного натрий-уретического фактора и пролактина [4].

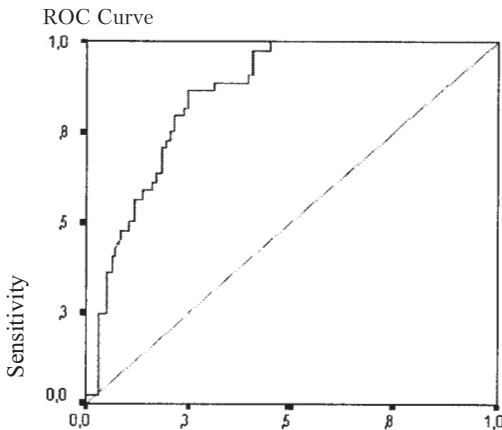


Рис. 5. Кривая операционной характеристики (Receiver Operator Curve) изменения ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы.

В ходе ишемической пробы были выявлены основные различия между группами беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ. У первых ИО в ходе ишемической пробы снижался, как и в группе здоровых небеременных, что свидетельствовало о вазодилатации средних и мелких артерий в фазе реактивной гиперемии. В группах беременных с АГВБ в ходе ишемической пробы ИО увеличивался, причем эти изменения часто определялись уже с 14-й недели, то есть задолго до появления клинических признаков АГ. Эти различия в изменении ИО были связаны с реактивностью периферических артерий. У беременных с АГВБ выявленная измененная реактивность сосудов отражала глубину дисфункции эндотелия.

Поскольку невозможно предопределить степень развития АГВБ и момент возникновения тяжелых осложнений, необходима ранняя доклиническая диагностика этой болезни. В последнее десятилетие активно разрабатываются методы ранней диагностики АГВБ, хотя в настоящее время не существует метода, способного подтвердить или опровергнуть этот диагноз [9, 10]. Предлагается, в частности, составление эндотелиограммы, включающей определение количества циркулирующих эндотелиоцитов, содержания фактора Виллебранда, уровня тканевого активатора и его ингибитора 1 типа, тромбомодулина в плазме, адгезивной активности лейкоцитов, концентрации цитокинов в крови [6]. Для определения функции эндотелия изучают также эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии [3]; выявляют дисбаланс основных маркеров функционального состояния эндотелия: повышение активности прессорных (эндотелин 1,2,

АПФ) и снижение содержания депрессорных (NO) факторов с помощью радиоиммунного, флуориметрического и спектрофотометрического методов [1]. Многие из перечисленных методов инвазивны или требуют сложной дорогостоящей аппаратуры, диагностическая же их ценность не доказана. Разработанный и запатентованный нами простой неинвазивный метод оценки системной функции эндотелия, основанный на регистрации параметров ФПГ в ходе ишемической пробы, обладает достаточной чувствительностью для клинической оценки, не требует специальных навыков, безопасен для обследуемых и может быть широко применен в поликлинической практике для ранней диагностики АГВБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блошинская И. А. // Росс. вестн. акуш.-гин. – 2003. – №4. – С. 7–10.
2. Вихляева Е. М., Супряга О. М. // Тер. арх. – 1998. – № 10. – С. 29–32.
3. Давидович И. М., Блошинская И. А., Петричко Т. А. // Тер. арх. – 2003. – №10. – С. 50–54.
4. Елисеев О. М., Шехтман М. М. Беременность: диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. – Ростов-на-Дону, 1997.
5. Лебедев П. А., Калакуцкий Л. И., Власова С. П., Горлов А. П. // Регионал. кровообращ. и микроцирул. – 2004. – №1. – С. 31–36.
6. Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др. /Под ред. Э. К. Айламазяна. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (метод. реком.). – СПб, 2003.
7. Супряга О. М. // Акуш. и гин. – 1995. – №6. – С. 59.
8. Lyall F., Greer J. A. // J. Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 1339–1345.
9. Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K. // Br. J. Anaesthesia. – 1996. – Vol. 76. – P. 133–148.
10. Redman C. W. G., Roberts J. M. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1451–1454.

Поступила 21.11.05.

OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANCY

P. A. Lebedev, E. B. Kasakova, M. Yu. Aleksandrov, V. D. Ivanova

Summary

A new non-invasive method based on finger computer photoplatismography has been developed for evaluation of endothelial function. It was suggested that for diagnosis of endothelial dysfunction the dynamic of reflection index should be evaluated on the third minute of postischemic phase. It was found that in women with non-complicated pregnancy as well as in healthy non-pregnant women the reflection index is reduced during the test. In pregnant women with pregnancy-induced arterial hypertension this index is increased from the 14-th week of pregnancy, i.e. much earlier than clinical signs of the complication had developed. High sensitivity (86%) and specificity (75%) allow to recommend the method for early diagnosis of pregnancy-induced arterial hypertension.