!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4:!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4.qxd 04.04.2008 14:30 Page 42

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В.
Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра клинической фармакологии

Резюме

Работа посвящена отдаленному прогнозу у женщин после родов с артериальной гипертонией в период беременности (АГБ). Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование значения АГБ у женщин с эссенциальной гипертензией. В группе женщин с АГ более 50% пациенток имеют в анамнезе гипертензионный синдром в период беременности, который в большинстве случаев (45%) представлен хронической АГ (АГ до беременности или диагностируемая до 20 недель гестации). Показано, что низкий вес ребенка при рождении является предиктором развития АГ у матери в последующем. У больных АГ и наличием в анамнезе гипертензивного синдрома в период беременности в последующем заболевание протекает тяжелее (выше риск развития поражений органов-мишеней, раньше наблюдаются цереброваскулярные заболевания, ИБС), чем у больных АГ без наличия в анамнезе гипертензии во время беременности. Роль наследственного фактора при АГ у женщин с АГ беременных в анамнезе имеет меньшее значение, чем при АГ у женщин без АГ беременных в анамнезе. Более половины (62,3%) пациенток с АГ во время беременности получали гипотензивную терапию; последняя достоверно не влияет на риск развития акушерских осложнений, исход родов и отдаленный прогноз у матери. Пациентки с АГ в период беременности лишь в 34% получили рекомендацию продолжить наблюдение у кардиолога после родов. Синдром АГ во время беременности должен рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ. Женщины с АГ в период беременности требуют пристального внимания кардиолога, даже в том случае, если АД после родов нормализовалось. Необходимо проводить регулярное обследование, профилактику ССЗ у пациенток этой категории.

Ключевые слова: артериальная гипертония, период беременности, отдаленный прогноз, эпидемиологическое исследование.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которым страдает от 15 до 20% человечества. Женщины, как правило, имеют особые, связанные с полом, факторы риска ССЗ – такие, как беременность, менопауза, использование гормональной контрацепции, гистерэктомия. Распространенность АГ в России среди женщин составляет 41,1%. АГ в период гестации за последние 10-15 лет выросла почти на треть и наблюдается в 5-15% беременностей, являясь распространенной причиной материнской и перинатальной смертности [8]. В настоящее время нет единого мнения относительно прогностического значения различных форм гипертензивных состояний в период беременности [4, 5]. В работах ряда авторов показано, что АГ в период беременности не влияет на прогноз жизни женщины. Другие авторы считают, что гестоз является серьезным фактором риска ССЗ [2, 3, 7, 10, 11]. В исследовании Smith G. et al. изучались осложнения беременности и материнский риск смерти от ИБС у 129290 рожавших женщин. Женщины, имеющие сочетание ряда факторов (рождение ребенка с низким весом, преждевременные роды, гестоз) имели в 7 раз более высокий риск смерти от ИБС [12]. В настоящее время остается не изученным вопрос о влиянии гипотензивной терапии во время беременности на отдаленный прогноз жизни матери. В России не проводились эпидемиологические исследования, посвященные изучению отдаленного прогноза при АГ в период беременности. В то же время, показания к гипотензивной терапии при АГ беременных в нашей стране существенно отличаются от рекомендаций Европейского кардиологического общества (ESH – ECS, 2003) и Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG, 2000). Эксперты Европейского кардиологического общества считают, что гипотензивную терапию следует начинать при АД 140/90 мм рт. ст., а при наличии протеинурии – при АД 135/85 мм рт. ст. Эксперты Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000), критериями для назначения лечения считают систолическое АД от 150 до 160 мм рт. ст., диастолическое АД от 100 до 110 мм рт. ст. (при отсутствии протеинурии) или наличие поражений органов-мишеней – таких, как левожелудочковая гипертрофия или почечная недостаточность [6]. В России критерием для назначения гипотензивной терапии является повышении САД на 30 мм рт. ст., ДАД – на 15 мм рт.ст. от исходных цифр. Кроме того, спектр используемых в России гипотензивных препаратов при АГ беременных существенно отличается от препаратов, используемых в Европе и Америке. Имеют значение различные социально-экономические условия жизни и приверженность пациенток к лечению. Известно, что в России лишь в 3,8% осуществляется конт-

!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4:!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4.qxd 04.04.2008 14:30 Page 43

Таблица 1

Характеристика групп обследованных женщин

Показатель	I группа	II группа
Средний возраст	47 ± 2,36 лет	44,3 ± 3,43 лет
Семейное положение: замужем незамужем	92% 8%	82% 18%
Образование: высшее среднее	30% 70%	42% 58%
Проф. занятость: работает / домохозяйка пенсионерка инвалидность	66% 17% 17%	84% 16% -
Индекс массы тела	26,71± 0,36	24,77± 0,36
Сопутствующие заболевания: ЖКТ, дыхательной системы гинекологические другие	34% 1 4% 27% 30%	25% 4% 16% 23%
Количество родов в анамнезе: I II III	35% 60% 5%	41% 52% 7%
Наследственность по АГ отягощена	73%	26%

роль АД у пациентов с гипертонией. Не изучались также особенности течения кардиоваскулярной патологии в зависимости от наличия или отсутствия АГ в период беременности. Все вышесказанное послужило основанием для проведения нашего исследования.

Целью настоящей работы явилось ретроспективное эпидемиологическое исследование значения АГ в период беременности у женщин с артериальной гипертензией и нормотензией в возрасте 40-50 лет.

Материал и методы

Объект исследования – 405 женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Исследование проводилось в 2-х группах женщин: I группа – с АГ (n=203), II группа (контроль) – с нормальными цифрами АД (n=202). Критерии включения в I группу были следующие: наличие АГ (АД>140/90 мм рт. ст.), роды в анамнезе, возраст 40-50 лет, образование – среднее/высшее. Критерии включения во II группу предусматривали отсутствие АГ (АД<140/90 мм рт. ст.), роды в анамнезе, возраст 40-50 лет, образование – среднее/высшее. Критериями не включения в I и II группу были: вторичная АГ, сахарный диабет, ожирение III степени (ИМТ >30), тяжелая ЧМТ в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, наличие психического заболевания, прием гормональных препаратов, гистерэктомия. Характеристика I и II групп женщин представлена в табл. 1.

Всем больным производились первичное клиническое исследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр); лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, сахар крови, липиды) и инструментальные исследования (ЭКГ, R- исследование грудной клетки, осмотр глазного дна, АД-мониторирование, ЭхоКГ, УЗДГ сосудов нижних конечностей). Осуществлялась также работа с медицинской документацией (историями болезни, амбулаторными картами).

Результаты и обсуждение

В I группе, то есть у пациенток с АГ, достоверно чаще регистрировалась АГ во время беременности (56%), в контрольной группе – лишь у 3% женщин (p<0,05) (рис. 1).

В соответствии с классификацией American College of Obstetricians and Gynecologists (1996), гипертензивный синдром в период беременности включает: гестоз, гестационную АГ (преходящая гипертензия беременных без протеинурии и отеков, давление возвращается к норме к 12 неделям после родов), хроническую АГ (артериальная гипертензия была до родов, подъем давления после родов сохраняется) [1]. Структура гипертензионного синдрома во время беременности в I группе выглядела следующим образом: в большинстве случаев АГ была представлена хронической АГ (ХАГ) – 45%, причем четыре пациентки (8,9%) страдали АГ до родов; гестоз наблюдался

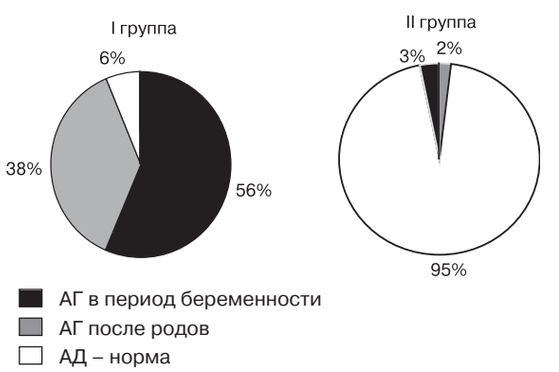

Рис. 1. Частота АГ в период беременности.
I группа – женщины с АГ, II группа – женщины с нормотензией.

!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4:!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4.qxd 04.04.2008 14:30 Page 44

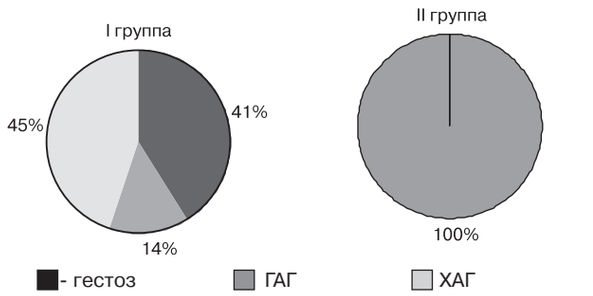

Рис. 2. Структура гипертензивного синдрома в период беременности

I группа – женщины с АГ, II группа – женщины с нормотензией

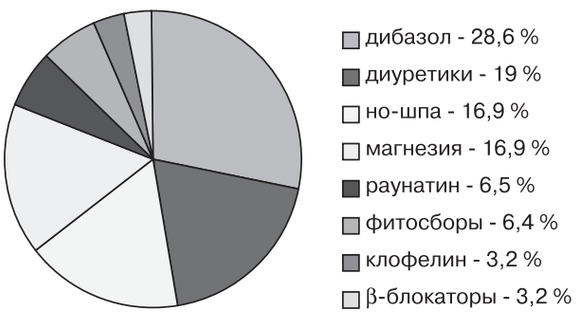

Рис. 3. Гипотензивная терапия при АГ в период беременности

в 41,1% случаев, гестационная АГ (ГАГ) встречалась лишь в 14,3% случаев. Во II группе у всех 6 женщин в период беременности наблюдалась ГАГ (рис. 2).

В ходе исследования I группа была разделена на две подгруппы: IА – с АГ в период беременности и IБ – с нормальными цифрами АД в период беременности. Оказалось, что у пациентов IБ группы чаще рождаются дети с низким весом в сравнении со II группой – контролем (14,7% против 4,5%($p<0,05$)). Это подтверждает литературные данные о том, что низкий вес ребенка при рождении – это предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери в последующем.

При АГ во время беременности гипотензивная терапия назначалась в 62,3% случаев, в 19,3% – терапия не проводилась. Спектр гипотензивных препаратов, которые применялись в период беременности у обследованных женщин представлен на рис. 3.

В большинстве случаев применялись дибазол, но-шпа и сульфат магния (62,4%), несмотря на то, что они не являются гипотензивными препаратами. Диуретики назначались в 19%. Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы и обеспокоенность понятна. Известно, что гестоз ассоциирован с уменьшением объема плазмы, и исход для плода хуже у женщин с хронической гипертензией, у которых не произошло увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Дегидратация может ухудшить маточно-плацентарное кровообращение. На фоне лечения могут развиваться электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты (а, значит, этот показатель нельзя использовать для определения тяжести гестоза). У женщин, принимающих диуретики с начала беременности, не происходит увеличения объема крови до нормальных величин. По этой причине из теоретических опасений диуретики обычно не назначаются в первую очередь. Мета-анализ девяти рандомизированных исследований, включавших более 7000 испытуемых, получавших диуретики, выявил тенденцию к уменьшению развития отеков и/или гипертензии с подтвержденным отсутствием увеличения неблагоприятных исходов для плода. При этом диуретики проявляют себя как безопасные и эффективные средства, способные заметно потенцировать действие других гипотензивных средств, и не противопоказаны при беременности, кроме случаев снижения маточно-плацентарного кровотока (гестоз и задержка внутриутробного развития плода). Ряд экспертов считает, что беременность не является противопоказанием для приема диуретиков у беременных с эссенциальной гипертензией, предшествовавшей зачатию или манифестировавшей до середины беременности. Однако данных, касающихся применения диуретиков для снижения АД у беременных с гипертензией недостаточно. Клофелин применяли в 3,2%. Препарат не имеет преимуществ перед β-блокаторами. Выявлены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность. Бета-блокаторы применялись лишь в 3,2% случаев; в то же время, большинство из опубликованных материалов по гипотензивной терапии у беременных поступают от исследователей эффектов адреноблокаторов, включая α-блокаторы и β–α-блокатор лабеталол. Существует мнение, что β-блокаторы, назначенные в ранних сроках беременности, в особенности атенолол, могут вызывать задержку роста плода. С другой стороны, назначение ни одного из этих препаратов не имело серьезных побочных эффектов; хотя для утверждения не достает длительного контрольного наблюдения. Раунатин использовали в 6,5% случаев. В настоящее время этот препарат не входит в стандарты лечения АГ, в том числе и АГ в период беременности. Метилдопа не назначалась, хотя этому препарату отдают предпочтение, как первоочередному средству, многие клиницисты на основании докладов о стабильности маточно-плацентарного кровотока и плодовой гемодинамики, а также на основании 7,5-летнего наблюдения с ограниченным числом детей, не проявивших никаких отсроченных неблагоприятных эффектов развития после получения их матерями метилдопы во время беременности. Таким образом, ги-

!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4:!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4.qxd 04.04.2008 14:31 Page 45

потензивную терапию, которую назначали нашим пациенткам в период беременности, нельзя считать рациональной и обоснованной.

В 34% случаев доктора, наблюдавшие женщин с АГ в период беременности, рекомендовали контролировать АД после родов; в дальнейшем реально наблюдались у кардиолога лишь 5% женщин.

Сравнивая пациенток с гипертензивным синдромом в период гестации в анамнезе (IA группа) и пациенток, у которых АГ появилась после родов (IБ группа), мы выявили, что в IA группе раньше поражаются органы-мишени (гипертрофия левого желудочка, сужение сосудов сетчатки) – 34% против 18% ($p<0,001$); течение АГ осложняется цереброваскулярными заболеваниями (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) – 4,7% против 2, 4% ($p<0,05$); гипертонической ретинопатией (геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва) – 5,9% против 1,2% ($p<0,05$). В IA группе выявлена статистически недостоверная разница по развитию кардиоваскулярных заболеваний (инфаркт миокарда, стенокардия) – 4,7% против 3,53% в IБ группе ($p>0,05$). Таким образом, в IA группе, то есть у пациенток, имеющих в анамнезе АГ в период беременности, осложнения АГ развиваются раньше, чем в группе женщин без АГ в анамнезе (рис. 4).

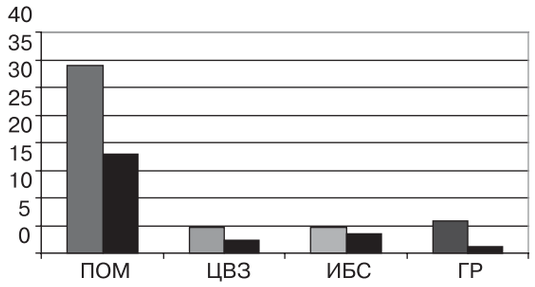

Рис 4. Поражения органов-мишеней и развитие ассоциированных клинических состояний у женщин с АГ в период гестации и без АГ в период гестации.

Обозначения: ПОМ – поражения органов мишеней, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ИБС- ишемическая болезнь сердца, ГР – гипертоническая ретинопатия (отек соска зрительного нерва, кровоизлеяния в сетчатку), IA группа (с АГ в период беременности), IБ группа (без АГ в период беременности).

Не выявлено достоверных различий в группах пациенток с АГ во время беременности, получавших и не получавших гипотензивную терапию, в отношении риска развития осложнений беременности, патологии у ребенка (табл. 2).

Полученные нами данные не противоречат данным литературы. Продолжительное назначение гипотензивных средств беременным с хронической гипертензией – предмет дебатов. Снижение АД может ухудшить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода [9]. За последние более чем 30 лет проведено семь международных исследований, которые сравнивали ведение женщин с легкой хронической гипертензией беременных с назначением гипотензивных средств и с отсутствием лечения. Лечение не уменьшило частоту наслоившегося гестоза, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальную смертность в сравнении с группами нелеченных.

Кроме того, гипотензивная терапия во время беременности не вызывала поражений органов-мишеней и развитие цереброваскулярных и кардиоваскулярных осложнений в последующем (табл 3.)

Таким образом, в группе женщин с АГ более 50% пациенток имеют в анамнезе гипертензивный синдром в период беременности, который в большинстве случаев (45%) представлен хронической АГ. Низкий вес ребенка при рождении является предиктором развития АГ в последующем, независимо от наличия АГ в период беременности. У больных АГ и наличием в анамнезе гипертензивного синдрома в период гестации в последующем заболевание более злокачественно (раньше развиваются поражения органов-мишеней, цереброваскулярные заболевания, ИБС), чем у больных АГ без наличия в анамнезе гипертензии во время беременности. Более

Таблица 2

Частота развития осложнений беременности, патологии у ребенка у пациенток, получавших и не получавших гипотензивную терапию во время беременности

Осложнения беременности. Патология у ребенка	1а (%)	1б(%)
Преждевременные роды	32,3	28,7
Вес ребенка при рождении<2500 г	32,3	28,7
Неврологические нарушения у ребенка	11.8	9,1
Задержка физического развития ребенка	5,9	6,1

Примечание: 1а – группа пациенток, получавших гипотензивную терапию во время беременности; 1б – группа пациенток, не получавших таковую терапию.

Таблица 3

Частота поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний у пациенток, получавших и не получавших гипотензивную терапию во время беременности

ПОМ / АКС	1а (%)	1б (%)
Поражение органов-мишеней	67,6	57,1
Церебро-васкулярные заболевания	15,4	14,3
ИБС	17,4	14,3

Обозначения: ПОМ – поражения органов мишеней; АКС – ассоциированные клинические состояния; 1а – группа пациенток, получавших гипотензивную терапию во время беременности, 1б – группа пациенток, не получавших таковую.

!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4:!!!FINISH!!!Jurnal3-2004_qhp_4.qxd 04.04.2008 14:31 Page 46

половины (62,3%) пациенток с АГ во время беременности получали гипотензивную терапию. Пациентки с АГ в период беременности лишь в 34% получили рекомендацию продолжить наблюдение у кардиолога после родов, из них наблюдались у кардиолога только 5% женщин. В нашем исследовании гипотензивная терапия в период беременности достоверно не повлияла на отдаленный прогноз у матери. Результаты наших исследований позволяют считать, что синдром АГ во время беременности может рассматриваться как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины с АГ беременных должны наблюдаться после родов у кардиолога, даже если АД после родов нормализовалось. В этой группе женщин необходимо проводить регулярное обследование и профилактические мероприятия.

Литература

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy //ACOG Tech. Bull. 1996; 219: - P.1-8.
2. Smith W.C.S., Kenicer M.B., Tunstall-Pedoe H.D., et al.. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish heart health study//Br. Heart J. 1990; 64: 295-298
3. Brenda J. Wilson, M. Stuart Watson. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort stud//BMJ 2003;326:845 (19 April)
4. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. National High Blood Pressure Education Program Working Group//Report on high blood pressure in pregnancy. July 2000. 38 p
5. Campbell DM. Hypertension in pregnancy/In: Bulpitt CJ, ed. //Handbook of hypertension, Vol 20. Epidemiology of hypertension New York, NY: Elsevier Science, 2000. 114 p.
6. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C. et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by preeclampsia// Nephrol. Dial .Transplant. 1999; 14:1129-1132.
7. Roest M, Banga JD, Janssen WM et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women// Circulation2001; 103:3057-3061.
8. Lorentz M. Irgens, Rolv T. Lie. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study// BMJ 2001; 323:1213-1217 (24 November).
9. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births.//Lancet. 2001; 357:2002-2006.
10. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy/July 2000. 38 p.
11. Magee L.A., Duley L.. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review)// In: The Cochrane Library., Issue. 1, 2002.
12. Mulrow C. D., Chiquette E., Ferrer R. L. et al. Management of chronic hypertension during pregnancy. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Tech. 2000. 1-208.

Abstract

The study is devoted to long-term prognosis in women with gestational arterial hypertension (GAH) in anamnesis. A retrospective epidemiological study of GAH clinical importance in women with essential AH was performed. In AH group, more than 50% women had GAH syndrome in anamnesis. As a rule (45%), this syndrome included chronic AH (AH before pregnancy or diagnosed before 20 weeks of gestation). Low birthweight in children predicted AH risk in their mothers. In patients with AH and GAH syndrome, the clinical course was more severe (higher risk of target organ damage, early cerebrovascular complications, coronary heart disease) than in AH patients without GAH syndrome. In AH/GAH women, genetic factors were less important than in AH women without GAH. More than a half of GAH patients (62,3%) received anihypertensive therapy. The latter did not affect significantly obstetric complication risk, labor outcome, and long-term prognosis in women. Only 34% of GAH patients received an advice to continue the cardiologic follow-up after birthgiving. GAH syndrome should be considered as an independent cardiovascular risk factor. Women with GAH should be in focus of cardiologists' special attention, even if blood pressure level normalized post-partum. Such patients require regular medical examination and active cardiovascular prevention.

Keywords: arterial hypertension, pregnancy, long-term prognosis, epidemiologic study.

Поступила 26/04-2004