

Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности

Е.И. Баранова, О.О. Большакова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Резюме

В последние годы появилась информация о том, что развитие артериальной гипертензии во время беременности является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. По-видимому, несмотря на то, что в популяции молодых женщин сердечно-сосудистый риск не высок, наличие артериальной гипертензии и особенно преэклампсии в период беременности способствует многократному увеличению риска кардиоваскулярной патологии в будущем.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия, сердечно-сосудистый риск.

Prognostic values of high blood pressure during pregnancy

E.I. Baranova, O.O. Bolshakova

Resume

Arterial hypertension in pregnancy is now believed to be a risk factor for future maternal cardiovascular diseases. Despite the low immediate cardiovascular risk in a population of young women, a pregnancy complicated with hypertension carries a significant additional risk of future disease.

Key words: hypertension, pregnancy, preeclampsia, cardiovascular risk.

Статья поступила в редакцию: 16.01.08. и принята к печати: 18.02.08.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что высокое артериальное давление, присущее 10–15% женщин во время беременности, является неблагоприятным прогностическим фактором, резко увеличивающим вероятность осложнений и смертности как у женщины в период беременности, так и у развивающегося плода. Вместе с тем, в последние годы появляется все больше публикаций, свидетельствующих также о неблагоприятном отдаленном прогнозе у женщин, имевших высокое артериальное давление во время беременности. Обзор литературы позволит получить современную информацию по данной проблеме и составить собственное мнение.

Причины высокого артериального давления во время беременности

В соответствии с современными представлениями причины, вызывающие развитие артериальной гипертензии (АГ) у беременных, различны. Классификация, представленная в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007) [1], а также в Рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных Европейского общества кардиологов (2003) [2] подразделяет АГ у беременных на следующие категории:

- Хроническая (ранее существовавшая) артериальная гипертензия (эссенциальная АГ или симптоматическая АГ)
- Гестационная артериальная гипертензия, обусловленная беременностью (возникающая после

20 недели беременности и исчезающая в течение 42 дней после родоразрешения). Если эта АГ сопровождается значимой протеинурией (более 500 мг в сутки), то обозначается термином преэклампсия, а если сопровождается развитием судорожного синдрома, то — эклампсия.

- Сочетание хронической (ранее существовавшей) артериальной гипертензии и гестационной АГ
- Не классифицируемая АГ (высокое АД выявляется впервые после 20 недели беременности) и окончательное заключение о его природе можно сделать лишь через 42 дня после родоразрешения.

В докладе рабочей группы ВНОК, приведенном в данном журнале, представлена сходная классификация, однако вместо термина преэклампсия в ней, традиционно для России, использовано понятие гестоза.

Эта классификация чрезвычайно важна для понимания патогенеза АГ у беременных и определения отдаленного прогноза. Существование АГ до наступления беременности и сохранение высоких цифр артериального давления после родоразрешения присуще хронической АГ.

Причиной ранее существовавшей АГ может быть гипертоническая болезнь. Вероятность такого рода гипертензии увеличивается с возрастом и наиболее часто наблюдается у женщин старше 40 лет и при наличии наследственной предрасположенности к ГБ [3]. Риск осложнений, связанных с АГ, во время беременности у этих пациенток выше, чем у нормотензивных женщин. 3-я степень АГ, особенно сочетающаяся с поражением органов-мишеней резко увеличивает риск осложнений

[2] и, по мнению многих экспертов, является противопоказанием для сохранения беременности.

Установление высокого уровня АД до наступления беременности требует тщательного обследования женщины для исключения вторичного характера АГ [3]. Симптоматические АГ у молодых женщин чаще всего обусловлены заболеваниями почек. Особенно часто встречается хронический пиелонефрит, его развитие обусловлено анатомическими особенностями строения мочеполовой системы у женщин. У молодых женщин астенического телосложения нередко диагностируется нефроптоз, причиной АГ при наличии которого может быть, наряду с пиелонефритом, реноваскулярный механизм, в том числе вследствие фиброзно-мышечной дисплазии. Реже наблюдается хронический гломерулонефрит, в том числе вследствие системных заболеваний соединительной ткани — системной красной волчанки и системной склеродермии. Более редкими причинами АГ у женщин являются заболевания эндокринных желез (синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитома, синдром Конна). У молодых женщин необходимо также исключать болезнь Такаясу — аорто-артериит с вовлечением в воспалительный процесс иммунного генеза аорты и отходящих от неё артерий, в том числе почечных. Очевидно, что все эти заболевания, особенно при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения, осложняют течение беременности или делают её даже опасной для женщины и, безусловно, негативно сказываются на отдаленном прогнозе.

Отдаленный прогноз у женщин с АГ в период беременности

Существование хронической АГ до наступления беременности не только резко повышает риск развития гестационной АГ и преэклампсии, но также является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Вместе с тем, в последние годы появляется все больше доказательств того, что любой вид гипертензии, развивающийся в период беременности, в том числе АГ, возникающая непосредственно в период беременности (гестационная АГ и преэклампсия), ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем. Эта точка зрения согласуется с нашими данными, основанными на наблюдениях за женщинами с гипертонической болезнью, — более половины пациенток с ГБ отмечали, что впервые повышение АД у них возникло во время беременности. Следует отметить, что у многих женщин в последующие годы после родов уровень АД был нормальным, а ГБ развивалась обычно после 40 лет, часто в периоде половой инволюции [3].

Данные литературы также свидетельствуют о важном прогностическом значении гестационной АГ. Ретроспективное когортное исследование продемонстрировало положительную корреляционную связь между наличием преэклампсии/эклампсии во время беременности и последующим развитием артериальной гипертензии [4]. Некоторые исследования свидетельствуют об увеличении риска тромбоэмболических осложнений и частоты геморрагических инсультов у женщин, имеющих в

анамнезе указания на преэклампсию. Кроме того, имеются данные о значительном увеличении частоты ИБС и инфаркта миокарда.

В популяционном долгосрочном исследовании, в котором наблюдались 7543 женщины, изучена смертность от ИБС в зависимости от уровня АД во время беременности. В результате проспективного анализа, проведенного за период с 1931 по 1991 год, установлено, что у женщин с АГ во время беременности смертность от ИБС в последующие годы была существенно выше, чем у женщин с нормальным уровнем АД в период беременности (рис. 1) [5].

Анализ смертности от ИБС и инсульта у женщин в зависимости от уровня АД во время беременности показал, что АГ в период беременности — значимый предиктор фатальных сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2) [6].

Рис. 1. Частота смерти от ИБС и инсультов у женщин, имевших АГ во время беременности, и у нормотензивных женщин (Arnadottir G.A. et al., 2005).

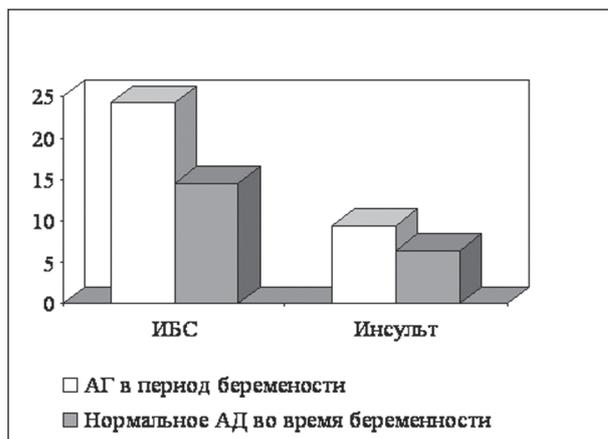
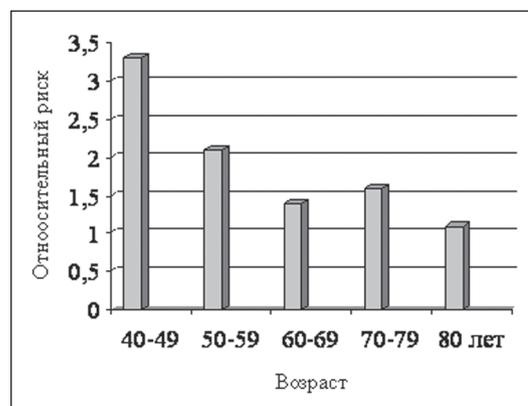


Рис. 2. Риск смерти от ИБС у женщин с АГ во время беременности (За 1,0 принята смертность женщин, имевших нормальный уровень АД во время беременности) (Jonsdottir L.S. et al., 1995).



Большой интерес представляют данные, полученные H.U.Ingens и соавт. [7]. У женщин, имевших в анамнезе преэклампсию, авторы отметили увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболе-

ваний в 1,65 раза, а если преэклампсия заканчивалась преждевременными родами, то риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в будущем увеличивался в 8 раз.

Патогенетическая общность преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний

Современное представление о патогенезе преэклампсии в какой-то степени объясняет предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии у женщин с этим осложнением беременности.

Начальное звено патогенеза преэклампсии — аномальная имплантация трофобласта на ранних сроках беременности. Причины нарушения процесса инвазии трофобласта до настоящего времени не ясны. Существует иммунологическая теория преэклампсии, в основе которой — конфликт между иммунной системой беременной и плода. Именно этот иммунологический конфликт может вызывать нарушение развития плаценты и преэклампсию [8]. В настоящее время общепризнано, что причина преэклампсии — гипоперфузия плаценты, возникающая вследствие нарушения ремоделирования (дилатации) маточных спиральных артерий. Вследствие этого снижается кровоснабжение плаценты и возникает её гипоксия, высвобождаются циркулирующие факторы (не вполне известные), вызывающие системную дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс и другие патологические изменения [9; 10; 11].

Большое значение в патогенезе преэклампсии в настоящее время придается нарушению функции эндотелия. Дисфункция эндотелия проявляется повышением образования эндотелина, тромбоксана и супероксида, повышением чувствительности сосудистой стенки к прессорным влияниям с одновременным уменьшением продукции вазодилататоров, таких как оксид азота и простациклин [12; 13; 14]. Эти изменения, по-видимому, ведут к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, вазоспазму и повышению артериального давления.

Предполагается также, что нарушение перфузии плаценты способствует высвобождению из нее провоспалительных цитокинов, усугубляющих эндотелиальную дисфункцию. Во время беременности наблюдается активация системы воспаления. Так, у здоровых женщин отмечается увеличение количества лейкоцитов, главным образом, за счет нейтрофилов, а также повышение уровней цитокинов и адгезивных молекул [15; 16]. При развитии преэклампсии увеличивается уровень адгезивных молекул на поверхности эндотелия, увеличивается образование фактора некроза опухоли- α , интерлейкина 6, Е-селектина и других цитокинов, а также С-реактивного белка [17; 18; 19].

При гестационной АГ и преэклампсии активность симпатической нервной системы и периферическое сосудистое сопротивление выше, чем у беременных с нормальным уровнем АД [20]. Последствиями этих нарушений являются изменения гемодинамики: развитие артериальной гипертензии, уменьшение объема циркулирующей плазмы и нарушение перфузии многих внутренних органов.

Хроническая гипоксия, свойственная преэклампсии, вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы [21]. При нормально протекающей беременности снижение артериального давления происходит несмотря на увеличение активности ренина плазмы, уровня ренин-субстрата и ангиотензина II. Это происходит вследствие приобретаемой нечувствительности сосудов к ангиотензину, которая особенно выражена во втором триместре беременности и является результатом изменения функции (“down-regulation”) рецепторов к ангиотензину II. При развитии преэклампсии таких изменений не происходит, следствием чего является увеличение количества рецепторов к ангиотензину [22; 23; 24; 25]. Точные механизмы нарушений, происходящих в ренин-ангиотензиновой системе при артериальной гипертензии на фоне беременности, неизвестны.

Поражение почек при преэклампсии обусловлено различными патогенетическими механизмами. Наряду с системным вазоспазмом, в прогрессировании поражения почек принимают участие аутоантитела, синтезируемые в организме матери. Эти аутоантитела стимулируют рецепторы ангиотензина 1 типа, стимулируют секрецию интерлейкина-6 и ингибитора-1 активатора плазминогена в мезангиальных клетках [26].

На фоне нормального течения беременности наблюдается повышение некоторых факторов свертывания — V, VII, VIII, X, XII — повышение уровня фибриногена и снижение активности системы фибринолиза. По-видимому, такое состояние гиперкоагуляции направлено на предупреждения жизнеопасных кровотечений, однако оно способствует увеличению риска тромбоэмболических осложнений на фоне беременности. Преэклампсия сопровождается активацией коагуляционного каскада и развитием микротромбозов [27; 28].

Нормально протекающая беременность характеризуется развитием инсулинорезистентности, которая, вероятно, является следствием продукции гормонов плаценты, в частности, плацентарного лактогена, а также прогестерона и эстрогенов. Инсулинорезистентность достигает максимума к третьему триместру и исчезает в послеродовом периоде. Артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и гиперлипидемия, свойственные преэклампсии, характерны для синдрома инсулинорезистентности. По данным некоторых авторов, наличие инсулинорезистентности при преэклампсии коррелирует с уровнем лептина и активатора ингибитора плазминогена, что не характерно для нормально протекающей беременности [29].

Метаболические нарушения, свойственные преэклампсии и атеросклерозу, имеют много общего. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью получения ответа на вопрос — сохраняются ли выявленные во время беременности изменения в послеродовом периоде и, следовательно, принимают ли они участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. По данным исследования He S. и соавт. [30], у женщин, имевших в анамнезе преэклампсию, отмечались более высокие значения фибриногена, фактора Виллебранда, холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, чем у здоровых беременных женщин. При этом значения этих показателей коррелировали с уровнем артериального давления во время беременности. В другом исследовании было установлено, что через

17 лет после родов более высокий уровень инсулина и глюкозы в плазме отмечались у женщин с преэклампсией в анамнезе [31].

Изменения липидного профиля при беременности включают в себя повышение уровня триглицеридов (на 300%), увеличение общего холестерина на 25–30%, холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности. Такая гестационная гиперлипидемия необходима для снабжения развивающегося плода триглицеридами и холестерином. На фоне преэклампсии отмечается значительно более выраженное повышение уровней триглицеридов и холестерина. При этом средняя концентрация триглицеридов приблизительно вдвое выше, чем при нормальной беременности, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности снижен. Отмечается также повышение содержания липопротеина (а) и наиболее атерогенных мелких плотных липопротеинов низкой плотности [32; 33; 34]. Кроме того, преэклампсия ассоциируется с повышением содержания свободных жирных кислот, которые, как известно, принимают участие в формировании синдрома инсулинорезистентности.

Заключение

Беременность, осложненная развитием гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии, характеризуется развитием инсулинорезистентности, повреждением и дисфункцией эндотелия, активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, коагуляционными и липидными нарушениями, а также повышением выработки факторов воспаления — то есть факторов риска, характерных и для сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, метаболические изменения, наблюдаемые и при нормально протекающей беременности, но особенно выраженные при развитии преэклампсии, персистируют в послеродовом периоде и ассоциируются с развитием сердечно-сосудистой патологии в будущем.

Артериальная гипертензия, возникающая в период беременности, может быть не только следствием генетической и фенотипической предрасположенности к этой патологии, но может быть предвестником другой сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца), так как способствует развитию дисфункции эндотелия. Следовательно, артериальная гипертензия у беременных в настоящее время рассматривается не только как транзитное повышение артериального давления, но и как важный прогностический фактор.

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
2. The Task Force on the Management of cardiovascular Diseases During Pregnancy on European Society of Cardiology. Expert consensus documents on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781.
3. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2000. 216 с.

4. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326 (7394): 845.
5. Jonsdottir L.S., Arngrimsson R., Geirsson R.T., Sigvaldason H., Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74 (10): 772–776.
6. Arnadottir G.A., Geirsson R.T., Arngrimsson R., Jonsdottir L.S., Olafsson O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2005; 112: 286–292.
7. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *Br Med J* 2001; 323 (7323): 1213–1217.
8. Sibai B.M., Lindheimer M.D., Hauth J. et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667–671.
9. Roberts J. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5–15.
10. Roberts J.M., Hubel C.A. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788–789.
11. Hayman R. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2004; 14 (1): 1–10.
12. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32 (3): 257–263.
13. Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2002; 317 (1–2): 65–70.
14. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189–202.
15. Naccasha N., Gervasi M.T., Chaiworapongsa T., et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (5): 1118–1123.
16. Von Dadelszen P., Watson R.W., Noorwali F., et al. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia, and normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 18 (2): 408–414.
17. Carr D.B., McDonald G.B., Brateng D., Desai M., Thach C.T., Easterling T.R. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (6): 1109–1116.
18. Zeisler H., Livingston J.C., Schatten C., Tempfer C., Knofler M., Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113 (1516): 588–592.
19. Longo S.A., Dola C.P., Pridjian G. Preeclampsia and eclampsia revisited. *South Med J* 2003; 96 (9): 891–899.
20. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B., et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001; 104: 2200–2204.
21. Itakura A., Mizutani S. Involvement of placental peptidases associated with renin-angiotensin systems in preeclampsia. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1: 1751.
22. Groenendijk R., Trimbo J.B., Wallenburg H.C. Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150 (3): 232–236.
23. Clark S.L., Cotton D.B. Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (3): 453–458.
24. Gant N.F., Chand S., Whalley P.J., MacDonald P.C. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43 (6): 854.
25. Baker P.N., Broughton Pipkin F., Symonds E.M. Platelet angiotensin II binding sites in normotensive and hypertensive women. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98 (5): 436–440.

26. Bobst S.M., Day M-C., Gilstrap L. C., Xia Y., Kellems R.E. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am. J Hypert* 2005; 18 (3): 330–336.
27. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia current concepts *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–1375.
28. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *J Clin Hypertens* 2001; 3 (2): 75–88.
29. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189–202.
30. He S., Siveira A., Hamsten A., Blomback M., Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1999; 81 (4): 538–542.
31. Laivuori H., Tikkanen M.J., Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (8): 2908–2911.
32. Belo L., Caslake M., Gaffney D., et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162 (2): 425–532.
33. Ogura K., Miyatake T., Fukui O., Nakamura T., Kameda T., Yoshino G. Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9 (1): 42–47.
34. Sattar N., Clark P., Greer I.A., Shepherd J., Packard C.J. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 407–411.