

КАРПОВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕЙ ГЕСТАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА

2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и
гинекологии с курсом перинатологии
ФГБОУ ВПО РУДН, д.м.н., профессор
Оразмурадов

А.А.

Официальные оппоненты:

- профессор кафедры акушерства и
гинекологии педиатрического факультета
ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
д.м.н., профессор

Р.И.

Шалина

- профессор кафедры семейной медицины
ФППОВ Первого Московского Медицинского
государственного университета им. И.М.Сеченова
д.м.н., профессор

К.Г.

Серебренникова

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

Защита диссертации состоится «____» _____ 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

И.М.

Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на достигнутые успехи в практической медицине, частота экстрагенитальных заболеваний и связанных с ними осложнений беременности по-прежнему не имеет тенденции к снижению. Гипертоническая болезнь (ГБ) беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Данная проблема является частью как минимум двух медико-социальных проблем: сердечно-сосудистых заболеваний в целом, а также репродуктивного здоровья и потенциала нации. ГБ при беременности является самым частым экстрагенитальным заболеванием, встречается у 4-8% беременных, при этом в различных регионах России частота гипертензивных состояний колеблется от 7 до 29% и не имеет тенденции к снижению (Глезер М.Г., 2010). Важно отметить, что в настоящее время гипертензивные состояния занимают ведущее место в мире среди причин материнской смертности у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (Апресян С.В., 2008). По данным ВОЗ, материнская смертность при ГБ составляет 40%. Показатели перинатальной смертности у беременных с ГБ значительно превышают популяционные в 5-20 раз (Савельева Г.М. и соавт., 2010; Mancina G. et al., 2007). ГБ в значительной мере увеличивает риск преждевременной отслойки плаценты (ПОНРП), может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, нарастания степени тяжести гестоза, массивных коагулопатических кровотечений, фетоплацентарной недостаточности (ФПН) и антенатальной гибели плода, а также ухудшает отдаленный прогноз для женщин и детей (R. Bagga, N. Aggarwal, V. Chopra, 2007).

ГБ в ранние сроки беременности вызывает функциональные нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК), что в дальнейшем может привести к

плацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода. ГБ также является фоном для развития гестоза, отличающегося в данных случаях неблагоприятным течением (Шалина Р.И., 2009).

Безусловно, ряд вопросов патогенеза осложнений гестации и возможностей их прогнозирования у пациенток с ГБ требуют дальнейшего изучения. Разноречивы данные о сроках назначения антигипертензивной терапии при беременности.

Необходимость решения этих проблем диктует актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования: улучшить течение беременности и перинатальные исходы при ГБ.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения I триместра гестации у женщин с ГБ.
2. Оценить течение беременности и перинатальные исходы при ГБ.
3. Оценить прогностическую ценность мочевой кислоты как предиктора осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ГБ.
4. Определить оптимальные сроки назначения антигипертензивной терапии у беременных, страдающих ГБ.
5. Оценить эффективность различных методов гипотензивной терапии у беременных с ГБ.

Научная новизна. Впервые выявлена роль мочевой кислоты в патогенезе осложнений гестации при ГБ. Доказана высокая прогностическая ценность гиперурикемии как предиктора осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов у женщин, страдающих ГБ. Определены оптимальные сроки назначения антигипертензивной терапии у беременных с ГБ.

Практическая значимость. На основании полученных данных разработаны и внедрены в практику алгоритмы назначения антигипертензивной терапии беременным с ГБ с ранних сроков.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. В основе патогенеза осложнений ранней гестации у женщин с предрасполагающей ГБ лежит ангиопатия матки, о чем свидетельствует

достоверное увеличение сосудистого сопротивления в маточных (МА) и радиальных артериях (РА) уже в 6-8 недель беременности. Отсутствие медикаментозной терапии ГБ приводит к стабильной гиперурикемии и возрастанию частоты осложнений гестации: раннего токсикоза, угрозы прерывания беременности, присоединению гестоза во II – начале III триместра.

2. Гиперурикемия в ранние сроки беременности является информативным предиктором осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ГБ в сочетании с изменениями кровотока в МА и РА.

3. Оптимальными сроками назначения антигипертензивной терапии у беременных с ГБ является 6 – 8 недель беременности, что обуславливает своевременную нормализацию маточно-плацентарного кровотока.

4. Препаратом выбора в лечении ГБ у беременных являются высокоселективные β -адреноблокаторы, достоверно снижающие АД. Это приводит к снижению частоты осложнений гестации, родов и улучшает перинатальные исходы.

Внедрение результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 12 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ; материалы исследования доложены на V Международной Конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Москва, Россия, 2011). Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в практической деятельности родильного дома и перинатального центра ГКБ №29 г. Москвы. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий со студентами медицинского факультета РУДН, клиническими ординаторами и аспирантами кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН. Основные положения диссертации доложены на врачебных конференциях в родильном отделении ГКБ №29, родильном доме №25 г. Москвы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах

машинописного текста, содержит 50 таблиц, 4 диаграммы и два рисунка.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 142 источника, из которых 73 – на русском и 69 – на других языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Контингент, материалы и методы исследования. Работа выполнена в 2009 – 2011гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой д.м.н., проф. Радзинский В.Е.), в родильном отделении и перинатальном центре ГКБ № 29 г. Москвы (главный врач – д.м.н. А.В. Дубровский, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. Т.В. Златовратская).

Для выполнения поставленных задач проводилось проспективное наблюдение 204 беременных. Основную группу составили 104 (51%) пациентки, страдающие ГБ. В группу контроля вошли 100 (49%) беременных с физиологически протекающей беременностью.

Контингент пациенток составили беременные с ГБ, имеющие: срок гестации 6 – 8 недель, одноплодную беременность, диагноз ГБ, установленный до беременности терапевтом или кардиологом в соответствии с критериями международных классификаций, I стадию ГБ и умеренную степень артериальной гипертензии, при отсутствии тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

Выбор данных сроков беременности для настоящего исследования был обусловлен важнейшими периодами формирования маточно-плацентарного кровотока. Согласно рекомендациям Т.А. Духиной (2001), наиболее оптимальным сроком для оценки кровотока в МА и РА можно считать 7-8 недель. Выявленные нарушения у беременных с ГБ послужили критерием назначения антигипертензивной терапии в ранние сроки гестации.

В соответствии с целями и задачами исследования была разработана программа обследования женщин (рис. 1).

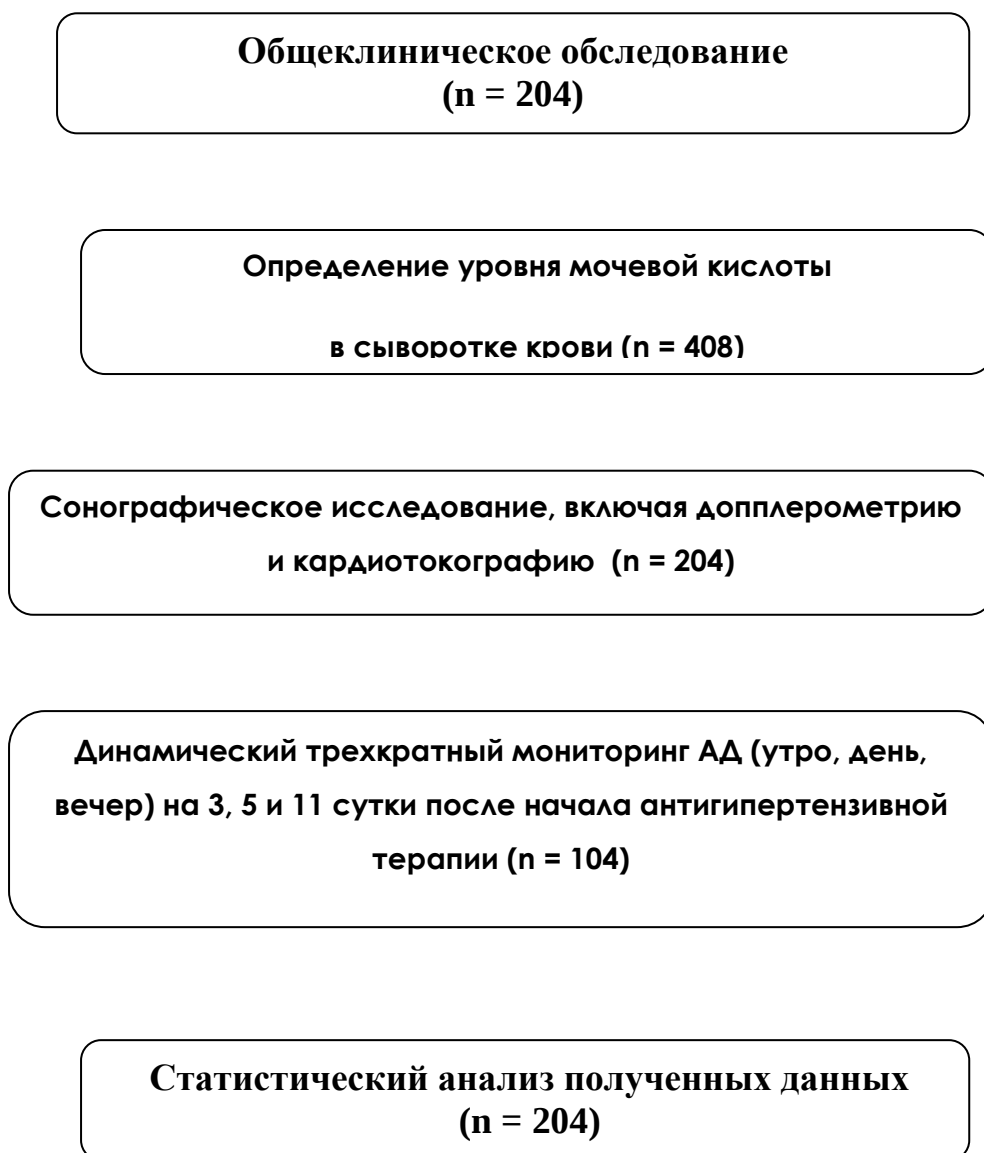


Рис.1. Программа исследования

Для обследования беременных были использованы общеклинические, функциональные и лабораторные методы исследования. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, выявление сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, оценка течения беременности, родов и состояния новорожденных.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови определяли ферментативным методом (реакция Триндера) в сроке 6-8 нед. и 16-17 нед. беременности. Нормой у беременных считался уровень 120 – 450 мкмоль/л.

Всем беременным проводили **кардиотокографическое исследование** (КТГ) по стандартной методике с помощью монитора Hewlett Packard серии 50XMO. Кардиотокограммы анализировали по шкале Кребса.

Всем беременным с ГБ проводили **динамический трехкратный мониторинг артериального давления (утро, день, вечер) на 3, 5 и 11 сутки после начала антигипертензивной терапии**. Измерение АД осуществлялось механическим сфигмоманометром «UA-200» (Япония), в основе работы которого лежит аускультативный метод, предложенный в 1905 г. Н.С. Коротковым. Аускультация производилась мембранным фонендоскопом, с расположением чувствительной головки у нижнего края манжеты над проекцией плечевой артерии без значительного давления на кожу. САД определяли при декомпрессии манжеты в момент появления первой фазы тонов Короткова, а ДАД – по моменту их исчезновения (пятая фаза).

С целью оценки **гемостаза** определяли уровень фибриногена по методу Р.А. Рутберга, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по Саен. Количественное изучение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) в плазме осуществляли ортофенантролиновым тестом по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

Для **математической обработки полученных результатов** использовали STATISTICA ® for Windows компании StatSoft ® Inc., США.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенный клинико-статистический анализ течения беременности и родов у обследованных женщин выявил сопоставимость обследуемых групп по возрасту в момент исследования, социальному положению, профессиональной принадлежности, времени становления менархе и начала половой жизни, продолжительности менструального цикла.

Средний возраст беременных с ГБ составил $34 \pm 1,6$ лет, что несколько выше, чем в группе контроля: $32 \pm 1,8$ года, однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p=0,05$). Распределение обследованных женщин по массе тела выявило наличие ожирения у 77,9% беременных с ГБ, что является компонентом метаболического синдрома, при этом в группе контроля его частота составила 13,0%, что является статистически достоверным ($p<0,05$).

У беременных с ГБ была отмечена высокая распространенность гинекологических заболеваний (61,5%), в структуре которых основное место занимали миома матки (9,6%), первичное бесплодие в течение 2-10 лет (7,7%), эндометриоз (5,8%) и гиперпластические процессы эндометрия (3,8%), что соответствует первому патогенетическому варианту развития предрака эндометрия по Я.В. Бохману (1989 г.). В группе контроля преобладала псевдоэрозия шейки матки (15%).

В структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных с ГБ отмечалось статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) частоты ожирения (77,9%), ангиопатии сетчатки (24%) и варикозной болезни нижних конечностей (8,7%). В группе контроля экстрагенитальные заболевания диагностированы достоверно реже: ожирение у 13% женщин, заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) – у 9%, а также заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания – у 7% соответственно.

Согласно рекомендациям Т.А. Духиной (2001), с целью оценки исходного состояния кровотока в МА и РА нами было проведено доплерометрическое исследование в сроке 6-8 недель, до начала антигипертензивной терапии. Было выявлено, что беременные с ГБ характеризуются исходным статистически достоверным повышением ИП в МА ($1,73 \pm 0,004$) и РА ($1,47 \pm 0,005$), ввиду уже имеющейся ангиопатии ($p < 0,05$), которая является одним из ключевых аспектов патогенеза осложнений гестации при ГБ.

Анализ течения ранних сроков беременности выявил ряд статистически значимых особенностей у беременных с ГБ ($p < 0,05$). Осложненное течение I триместра беременности имела каждая вторая пациентка с ГБ, в то время как в группе контроля – каждая десятая. Процессы ранней гестации осложнились ранним токсикозом и угрозой прерывания беременности у беременных с ГБ достоверно чаще (49% и 43,3% соответственно). В группе контроля ранний токсикоз встречался в 3,5 раза реже, а угроза прерывания беременности наблюдалась у 25% пациенток. Частота ОРВИ при ГБ вдвое превысила таковую у пациенток группы контроля. I триместр гестации осложнился анемией I степени у каждой 10 пациентки с ГБ (10,6%), декомпенсация ГБ была отмечена у каждой 17 женщины (5,8%).

Своевременные роды произошли у 91,3% беременных с ГБ и у 100,0% беременных группы контроля. Случаев перенашивания беременности отмечено не

было. Интересно, что преждевременные роды произошли только у пациенток с ГБ (8,7%) в сроках гестации 29 – 36 недель, при этом одни роды произошли через естественные родовые пути, остальные восемь были родоразрешены оперативно из-за нарастания степени тяжести гестоза (75,0%) и декомпенсации ФПН (25,0%). Оперативное влагалищное родоразрешение имело место у трех (2,9%) пациенток с ГБ. Операция наложения выходных акушерских щипцов, показанием к которой послужила острая гипоксия плода, была выполнена двум роженицам, одной – вакуум-экстракция плода в связи с отсутствием эффекта от коррекции аномалий родовой деятельности.

Из всех обследованных 36 женщин (17,6%) были родоразрешены абдоминально: 29 (27,9%) пациенток с ГБ и 7 (7,0%) – из группы контроля. Из них 28 (77,8%) в 37-40 недель, 8 (22,2%) – в 29 – 36 недель. В плановом порядке родоразрешены все беременные из группы контроля и 48,3% женщин с ГБ.

Показания к абдоминальному родоразрешению представлены в табл.1.

Родилось 195 (95,6%) доношенных новорожденных и 9 (4,4%) недоношенных от матерей с ГБ. Средняя масса новорожденных от матерей с ГБ составила 3310 ± 130 г., что достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Средняя масса недоношенных новорожденных от матерей с ГБ составила 1943 ± 60 г. Оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах новорожденных от матерей с ГБ были достоверно ниже, чем в группе контроля и составили $7,75 \pm 0,13$ и $8,45 \pm 0,11$ баллов соответственно. Отклонения от физиологического течения раннего неонатального периода имели 56 (53,8%) новорожденных от матерей с ГБ и 5 (5,0%) детей от матерей группы контроля. Анализ перинатальной заболеваемости выявил более тяжелое состояние детей от матерей с ГБ ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. Наиболее

Таблица 1

Показания к абдоминальному оперативному родоразрешению, п, %.

Группа	n	Нарастание степени тяжести гестоза		ФПН, декомпенсация		Аномалии родовой деятельности		Рубец на матке после операции кесарево сечение		Осложненная миопия		Клинически узкий таз		Сумма сочетанных показаний	
		абс	%	абс	%	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ГБ	104	11	10,6*	3	2,9*	2	1,9*	2	1,9*	1	0,96*	1	0,96*	9	8,7*
Контроль	100	0	0*	0	0*	0	0*	7	7,0*	0	0*	0	0*	0	0*
Всего	204	11	10,6	3	2,9	2	1,9	9	8,9	1	0,96	1	0,96	9	8,7

* - достоверные различия установлены ($p < 0,05$).

значимыми в структуре нарушений состояния новорожденных от матерей с ГБ явились синдром угнетения ЦНС (каждый четвертый новорожденный), гипотрофия различной степени (каждый десятый ребенок), респираторные нарушения и морфофункциональная незрелость. На второй этап выхаживания были переведены 14 новорожденных (13,5%) от матерей с ГБ, из них интенсивной терапии, в том числе методам вспомогательной вентиляции были подвергнуты 9 (16,4%) новорожденных. Перинатальных потерь в исследуемых группах не было.

С целью прогнозирования осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ГБ мы определяли уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови пациенток в ранние сроки беременности (6-8 недель). Повторное исследование проводилось в 16-17 нед. с целью оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

В группе контроля 100 % пациенток имели нормальные показатели МК (среднее значение $124,6 \pm 1,7$ мкмоль/л). В зависимости от показателей МК в сыворотке крови все беременных с ГБ были разделены на 2 подгруппы: пациентки с нормоурикемией – 6 (5,8%), среднее значение МК у которых составило $113,0 \pm 2,4$ мкмоль/л, и 98 женщин с гиперурикемией (94,2%), среднее значение МК у которых достигало $495,0 \pm 5,9$ мкмоль/л.

Анализ осложнений I триместра беременности в зависимости от уровня урикемии выявил, что осложненное течение беременности имела каждая вторая беременная с ГБ и ГУ. Беременность каждой четвертой пациентки с ГБ и ГУ осложнилась ранним токсикозом (14,4%), частота угрозы прерывания беременности (11,5%) и анемии (4%) в четыре раза превысила таковую у беременных с ГБ без ГУ. Особого внимания заслуживает факт наличия декомпенсации ГБ только у беременных с ГУ (5,6%).

С целью оценки эффективности проводимой терапии мы повторно определяли уровень МК в сыворотке крови матери в сроке 16-17 нед. гестации, при этом были получены следующие данные. Показатели МК оставались в пределах нормы у 100 % пациенток группы контроля (среднее значение $118,4 \pm 1,3$ мкмоль/л), как и в 6-8 нед. У 6 (5,8%) пациенток с ГБ и нормоурикемией показатели МК сохранялись на нормальном уровне (среднее значение $108,0 \pm 1,5$ мкмоль/л), в то время как у женщин с ГБ и ГУ значения урикемии достоверно изменились ($p < 0,05$). У 84 (85,7%) беременных из 98 с ГБ и ГУ показатели МК снизились в два и более раза, при этом среднее значение МК составило $248,1 \pm 3,9$ мкмоль/л, в то время как у остальных 14

(14,3%) пациенток с ГБ и ГУ показатели урикемии оставались практически на исходном уровне (среднее значение $483,2 \pm 5,1$ мкмоль/л), как и в 6-8 нед. На наш взгляд, изменение показателей урикемии четко коррелирует со степенью компенсации ГБ.

Дополнительным критерием оценки проводимой терапии явилось выявление корреляционной зависимости между динамическими изменениями уровня МК и данными доплерометрии в МА и РА в различные сроки беременности (табл.2).

Таблица 2

Показатели кровотока в МА и РА в сроке 10-12, 16-17 недель гестации в зависимости от уровня урикемии у обследованных женщин (ИП), п.

Группы	п	Срок гестации (нед.)	маточные артерии	радиальные артерии
Н МК	106	10-12	$1,36 \pm 0,003^*$	$1,18 \pm 0,003^*$
		16-17	$1,32 \pm 0,003^*$	$1,17 \pm 0,002^*$
ГУ	98	10-12	$1,56 \pm 0,003^*$	$1,40 \pm 0,004^*$
		16-17	$1,44 \pm 0,003^*$	$1,29 \pm 0,004^*$

* - достоверные различия установлены ($p < 0,05$).

Анализ показателей кровотока в МА и РА в зависимости от уровня урикемии в сроках гестации 10-12 нед. выявил повышение ИП у всех обследованных пациенток с ГУ, не соответствующее нормативным уровням для данного срока гестации. При этом отмечено, что показатели кровотока в МА и РА у женщин с нормоурикемией находятся в пределах нормальных значений. Показатели кровотока в МА и РА у обследованных женщин в 16-17 нед. гестации существенно изменились. У пациенток с нормоурикемией показатели ИП сохранялись в пределах нормы для данного срока гестации у здоровых беременных, как и в 10-12 нед., в то время как ИП в сосудах у беременных с ГУ был достоверно выше ($p < 0,05$). С нашей точки зрения, данные доплерометрического исследования имеют прямую корреляцию со степенью урикемии.

В структуре осложнений II и III триместров беременности в зависимости от уровня урикемии были отмечены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Беременность осложнилась гестозом I степени у 52% пациенток с ГБ и ГУ, гестозом II, III степени – у 3,1%. Сонографические признаки ФПН и ЗРП

имели 16,3% и 6,1% беременных с ГБ и ГУ соответственно. Декомпенсация ГБ отмечалась у 15,3% женщин. Процессы гестации у беременных с ГБ и нормоурикемией имели физиологическое течение.

Родоразрешение также имело свои особенности в зависимости от показателей урикемии. Так, 90% женщин с нормальными показателями МК родили через естественные родовые пути, одна пациентка была родоразрешена абдоминально в плановом порядке, учитывая сумму сочетанных показаний. 20,9% беременных с гиперурикемией родоразрешены путем операции кесарева сечения, учитывая экстрагенитальные заболевания и отягощенный акушерский анамнез. Все роженицы с нормоурикемией имели физиологическое течение I, II и III периодов родов. У рожениц с повышенным уровнем МК роды осложнились несвоевременным излитием околоплодных вод (28,6%), хронической гипоксией плода (12,2%) и аномалиями родовой деятельности (8,2%). Все случаи острой гипоксии плода во II периоде родов были отмечены у женщин с гиперурикемией (12,2%) и обусловлены патологией пуповины. Все дети от матерей с нормальными показателями МК родились с оценкой по шкале Апгар не ниже 7 баллов и были выписаны из родильного отделения на 3-4 сутки. Отклонения от физиологического течения раннего неонатального периода имели 39,5% новорожденных от матерей с гиперурикемией, в структуре которых основная роль принадлежала синдрому возбуждения ЦНС.

Вышесказанное позволяет с достоверностью заключить, что гиперурикемия является прогностически ценным маркером осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ГБ.

С момента включения в исследование всем беременным с ГБ была изменена схема антигипертензивной терапии согласно программе исследования, которая у 49 (47,1%) пациенток включала в себя монотерапию высокоселективным β -блокатором небивололом (регистрационный номер П №011417/01, торговое название небилет) в дозировке 5 – 10 мг/сут в зависимости от уровня АД. Остальные 55 (52,9%) беременных с ГБ получали метилдопа (регистрационный номер П №012744/01, торговое название допегит) в дозировке 250 – 750 мг/сут, в случае неэффективности в сочетании с пролонгированной формой нифедипина

(регистрационный номер П № 015233/01, торговое название нифекард ХЛ) в дозировке 30 – 60 мг/сут, атенолол (регистрационный номер П №11912/01, торговое название атенолол) в дозировке 25 – 50 мг/сут. Другая медикаментозная терапия зависела от осложнений гестации.

Дополнительным критерием оптимизации выбора доз антигипертензивных препаратов явились результаты динамического исследования показателей урикемии в 16-17 нед. У 100% беременных, принимающих высокоселективные β -блокаторы, показатели урикемии были наиболее приближены к нормальным значениям, в связи с чем доза препарата была снижена вдвое (до 2,5 мг). У 74,5% пациенток, получавших стандартную антигипертензивную терапию, показатели МК снизились вдвое, что позволило ограничиться одним препаратом метилдопа, в то время как показатели МК у остальных 25,5% пациенток оставались на прежнем уровне, ввиду чего отсутствовала возможность коррекции состава и доз гипотензивных препаратов.

С целью определения эффективности терапии мы проводили динамическое доплерометрическое исследование в сроках 10-12 и 16-17 недель беременности, далее – по показаниям. Данные доплерометрического исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели кровотока в МА и РА в сроке 10-12, 16-17 недель гестации у обследованных женщин (ИП), п.

Группы	п	Срок гестации (нед.)	маточные артерии	радиальные артерии
β -блокаторы	49	10-12	$1,49 \pm 0,004^*$	$1,24 \pm 0,005^*$
		16-17	$1,45 \pm 0,003^*$	$1,23 \pm 0,004^*$
Стандартная терапия	55	10-12	$1,61 \pm 0,004^*$	$1,43 \pm 0,005^*$
		16-17	$1,51 \pm 0,003^*$	$1,32 \pm 0,004^*$

* - достоверные различия установлены ($p < 0,05$).

Анализ показателей кровотока в МА и РА в сроках гестации 10-12 недель, т.е. на фоне приема антигипертензивной терапии в течение четырех недель, выявил повышение ИП у всех обследованных пациенток с ГБ, не соответствующее

нормативным уровням для данного срока гестации. При этом отмечено, что показатели кровотока в МА и РА у женщин, принимающих высокоселективные β -блокаторы, достоверно ниже таковых у пациенток, получавших стандартную антигипертензивную терапию ($p < 0,05$). Показатели кровотока в МА и РА у беременных с ГБ на фоне 10 недель приема антигипертензивной терапии существенно изменились. В группе беременных, принимающих высокоселективные β -блокаторы, показатели ИП приблизились к нормативным значениям для данного срока гестации у здоровых беременных, при этом ИП в сосудах в группе стандартной антигипертензивной терапии был достоверно выше ($p < 0,05$).

Течение беременности, родов и перинатальные исходы у обследованных пациенток стали одним из критериев эффективности антигипертензивной терапии.

Осложненное течение I триместра гестации имела почти каждая вторая беременная обеих групп. Среди осложнений гестации лидирующее положение занимает угроза прерывания беременности ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание отсутствие декомпенсации ГБ у беременных, получавших монотерапию высокоселективными β -блокаторами.

II триместр гестации имел отклонения от физиологического течения у каждой беременной, получавшей стандартную антигипертензивную терапию, и у каждой второй пациентки, получавшей высокоселективные β -блокаторы. Гестоз различной степени тяжести имел место у 100% беременных, получавших стандартную гипотензивную терапию, при этом частота его вдвое превышала таковую у пациенток, получавших монотерапию высокоселективными β -блокаторами. Эхо-признаки ФПН имели место в четыре раза (16,4%) чаще у беременных, получавших стандартную антигипертензивную терапию (4,1%). Наличие ЗРП у беременных, получавших стандартную антигипертензивную терапию, уже со II триместра гестации подтверждает факт дисфункции фето-плацентарного комплекса, по-видимому, в связи с отсутствием компенсации ГБ. Заслуживает особого внимания отсутствие декомпенсации ГБ у беременных, получавших высокоселективные β -блокаторы.

В III триместре гестации декомпенсация течения ГБ наблюдалась у каждой

четвертой беременной на стандартной антигипертензивной терапии, и только у одной пациентки, получавшей высокоселективные β -блокаторы. Формирование гестозов различной степени тяжести осложнило процессы гестации у всех женщин на стандартной гипотензивной терапии в два раза чаще, чем у беременных на высокоселективных β -блокаторах. Сонографические признаки ФПН у пациенток на стандартной гипотензивной терапии были зарегистрированы в семь раз чаще, чем при приеме высокоселективных β -блокаторов. Распространенность ЗРП четко коррелирует с числом сочетанных гестозов у женщин, получавших стандартную гипотензивную терапию ($p < 0,05$).

По результатам доплерометрии можно заключить, что повышение сосудистого сопротивления в МА имело место у большинства пациенток вне зависимости от вида антигипертензивной терапии. Интересен тот факт, что изменения ИП в АП и СМА наблюдалось только у беременных с сонографическими признаками ФПН и ЗРП на фоне сочетанного гестоза, получавших стандартную антигипертензивную терапию (3,6%). Функциональное состояние плода также оценивалось по данным антенатальной КТГ. У пациенток, получавших высокоселективные β -блокаторы, ЧСС плода находилась в пределах нормы в 99,8% случаев, при этом средняя оценка по шкале Кребса составила $8,4 \pm 0,57$ балла, у женщин на стандартной гипотензивной терапии – в 56,8% ($p < 0,05$), а средняя оценка – $7,3 \pm 0,46$ балла.

Своевременные роды произошли у 100,0% беременных, получавших высокоселективные β -блокаторы и у 83,6% пациенток на стандартной гипотензивной терапии. Средний гестационный возраст при родоразрешении составил $39 \pm 1,9$ нед. у женщин, получавших высокоселективные β -блокаторы, и $38 \pm 1,1$ нед. у пациенток на стандартной гипотензивной терапии. Интересно, что преждевременные роды произошли только у пациенток на стандартной гипотензивной терапии (16,4%) в 29 – 36 недель, при этом одни роды произошли через естественные родовые пути, остальные восемь были родоразрешены оперативно по поводу нарастания степени тяжести гестоза (75,0%) и декомпенсации ФПН (25,0%).

Основными показаниями к операции кесарева сечения у женщин, получавших высокоселективные β -блокаторы, послужили высокий перинатальный риск у беременных с отягощенным анамнезом (6,1%), осложненная миопия высокой степени (2,0%), рубец на матке после операции кесарева сечения в анамнезе (2,0%), клинически узкий таз (2,0%). Отличительной особенностью показаний к оперативному абдоминальному родоразрешению у пациенток, получавших стандартную антигипертензивную терапию, является высокая частота нарастания степени тяжести гестоза (14,5%) и декомпенсация ФПН (5,5%).

Массо-ростовые показатели новорожденных от матерей, получавших стандартную антигипертензивную терапию, достоверно ниже таковых у новорожденных от женщин, получавших высокоселективные β -блокаторы. Оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте новорожденных от матерей на стандартной гипотензивной терапии были достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с оценками новорожденных от женщин, получавших высокоселективные β -блокаторы. Отклонения от физиологического течения раннего неонатального периода имели 17 (34,7%) новорожденных от матерей, получавших высокоселективные β -блокаторы, и 39 (70,9%) детей от матерей на стандартной гипотензивной терапии. Анализ перинатальной заболеваемости выявил более тяжелое состояние детей от матерей, получавших стандартную антигипертензивную терапию, при этом наиболее значимыми в структуре перинатальной заболеваемости явились синдром угнетения ЦНС, респираторные нарушения, морфофункциональная незрелость, а также внутриутробная инфекция. Гипотрофия этих новорожденных, на наш взгляд, явилась результатом длительного отсутствия компенсации ГБ. У новорожденных от матерей, получавших высокоселективные β -блокаторы, достоверно чаще был диагностирован синдром возбуждения ЦНС, который при дальнейшем наблюдении и лечении был нивелирован. На второй этап выхаживания были переведены трое новорожденных (6,1%) от матерей, получавших высокоселективные β -блокаторы и 11 (20%) – от матерей на стандартной гипотензивной терапии. Интенсивной терапии, в том числе методам вспомогательной вентиляции были подвергнуты 9 (16,4%) новорожденных от матерей, получавших стандартную антигипертензивную терапию.

Выводы.

1. Особенности течения ранней беременности при ГБ следует считать высокую частоту осложнений – более чем у каждой второй пациентки (57,7%). В структуре осложнений лидирующее положение занимают ранний токсикоз (49% и 14% соответственно) и угроза прерывания беременности (43,3% и 15%

соответственно). У беременных с ГБ отмечается анемия I степени (10,6%), декомпенсация ГБ (5,8%).

2. Течение II и III триместров беременности при ГБ характеризуется высокой частотой осложнений гестации: угроза преждевременных родов 15,4%, нефропатия различной степени тяжести 22,1%, ФПН 15,4%, ЗРП 11,5%, патология околоплодных вод 18,3%, декомпенсация ГБ 14,4%. Каждый второй новорожденный от матерей с ГБ имеет отклонения от физиологического течения раннего неонатального периода, в структуре которых преобладает синдром угнетения ЦНС (19,2%), гипотрофия различной степени (11,5%), респираторные нарушения (5,8%) и морфофункциональная незрелость (8,7%). Ранний неонатальный период новорожденных от матерей с ГБ характеризуется применением методов вспомогательной вентиляции – у каждого десятого (16,4%), каждый седьмой нуждается в переводе на второй этап выхаживания.

3. Достоверное увеличение уровня мочевой кислоты у женщин с ГБ является предиктором осложнений беременности: достоверно возрастает частота угрозы прерывания беременности, раннего токсикоза. Очевидно, что гиперурикемия, присущая ряду сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ГБ, усугубляется с наступлением беременности. Вероятно, беременность провоцирует нарушения пуринового обмена в почках, что в большей степени усугубляет гиперурикемию. Стабильное ее влияние на эндотелий сосудов, возможно, и есть тот механизм, который влечет за собой дисфункцию эндотелия при ГБ, формирование гестоза (преэклампсии) и других сосудистых осложнений.

4. Наиболее оптимальными сроками назначения антигипертензивной терапии являются 6-8 недель гестации, поскольку при ГБ имеется предсуществующая беременности ангиопатия матки, что подтверждают данные доплерометрического исследования в 6-8 недель гестации (достоверное увеличение ИП в маточных ($1,73 \pm 0,004$) и радиальных ($1,47 \pm 0,005$) артериях), а также гиперурикемия, нарастающая с ранних сроков у 94,2% беременных с ГБ ($495,0 \pm 5,9$ мкмоль/л).

5. Антигипертензивная терапия высокоселективными β -блокаторами достоверно эффективнее стандартной терапии. Декомпенсация АД при стандартной

гипотензивной терапии отмечалась у 12,7% пациенток в ранние сроки гестации, у 56,4% во II триместре, и достигла 81,8% в III триместре гестации, в то время как при терапии высокоселективными β -блокаторами декомпенсации АД не было выявлено вовсе. Применение высокоселективных β -блокаторов у беременных с ГБ способствовало достоверному снижению осложнений гестации: гестоза - на 53,7%, ФПН – на 21,4%, ЗРП – вдвое, преждевременных родов - на 16,4% по сравнению с аналогичными женщинами, получавшими стандартную терапию. За счет снижения тяжелых форм гестоза и преждевременных родов, антигипертензивная терапия высокоселективными β -блокаторами позволяет статистически значимо улучшить состояние новорожденных.

Практические рекомендации.

1. У беременных с ГБ необходимо раннее и своевременное мониторирование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.
2. Допплерометрическое исследование сосудов у беременных с ГБ необходимо осуществлять уже в 6-8 недель беременности.
3. Увеличение уровня мочевой кислоты в сочетании с нарушением сосудистого кровотока в 6-8 недель гестации требуют пересмотра характера медикаментозной терапии ГБ.
4. Дальнейшая медикаментозная терапия антигипертензивными препаратами на протяжении всей беременности должна проводиться с учетом уровня мочевой кислоты и показателей сосудистого кровотока.
5. В качестве антигипертензивной терапии беременным с ГБ необходимо назначение высокоселективных β -блокаторов, что статистически значимо улучшает состояние плодов и новорожденных за счет минимизации тяжелых форм гестоза и преждевременных родов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Оразмурадов А.А., Карпова Е.В., Прозоров В.В. Подходы к формированию групп риска осложнений гестации у беременных с гипертензионными расстройствами. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. Белгород. – 11 – 12 марта 2010, г. Белгород. – С. 65-67.
2. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Оразмурадов А.А., Карпова Е.В., Прозоров В.В., Гончарова О.В.. Профилактика ранних гестационных осложнений у пациенток с

гипертонической болезнью. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения, Судак. – 2010, Т. 149, № IV. – С. 281-282.

3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Карпова Е.В.. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом и гестозом. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения, Судак. – 2010, Т. 149, № IV. – С. 283-284.

4. Оразмурадов А.А., Белков С.А., Карпова Е.В., Братчикова Т.В., Литвиненко И.А., Гончарова О. В., Е.А. Зорина. Мочевая кислота как предиктор неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений гестации у беременных с гипертонической болезнью. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2010. – №6. – С. 38-44.

5. Оразмурадов А.А., Карпова Е.В., Литвиненко И.А., Апресян С.В., Шакылычева-Команец Е.О., Заякин В.А., Крюкова Е.Н., Андреева Ю.А. Безопасность антигипертензивных препаратов при беременности. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2010. – №6. – С. 205-211.

6. Карпова Е.В., Оразмурадов А.А., Андреева Ю.А., Крюкова Е.Н.. Гиперурикемия как предиктор неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений гестации у беременных с гипертонической болезнью. // Материалы V Международной Конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», Москва. **Вестник РГМУ.** – 2011. – Вып. №2 – С.156-157.

7. Karpova E.V., Litvinenko I.A., Orazmuradov A.A., Krukova E., Andreeva U., Startseva T. Zlatovratskaya T.V., Bratchikova T.V.. Gestational complications and perinatal outcomes in pregnant with chronic hypertension and gestational diabetes mellitus. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalzburg, 23th - 26th March 2011.

8. Radzinsky V.E., Litvinenko I.A., Starceva T.A., Karpova E.V., Zlatovratskaya T.V.,

Starceva N.M., Devyatova E.A., Melnikova E.P.. Pregnancy and labour course in women with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalcburg, 23th - 26th March 2011.

9. Карпова Е.В., Литвиненко И.А., Оразмурадов А.А., Андреева Ю.А., Крюкова Е.Н. Современные аспекты терапии беременных с гипертонической болезнью. // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва. – 2011. – С. 216 – 217.

10. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Оразмурадов А.А., Андреева Ю.А., Шешко П.Л. Течение гестации и родов у беременных с гестационным сахарным диабетом и гипертензивными расстройствами. // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва. – 2011. – С. 225 – 226.

11. Карпова Е.В., Литвиненко И.А., Оразмурадов А.А., Крюкова Е.Н., Андреева Ю.А. Рациональная фармакотерапия гипертонической болезни в период гестации. // Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», Ульяновск. – 26–30 сентября 2011. – С.106-107.

12. Карпова Е.В., Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Андреева Ю.А., Крюкова Е.Н., Братчикова Т.В., Люсов В.А.. Современные аспекты терапии беременных с гипертонической болезнью. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2011. – №5. – С. 211-215.

ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕ ГЕСТАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.

Карпова Елена Викторовна (Россия)

Исследование посвящено изучению патогенеза осложнений ранней гестации у беременных с гипертонической болезнью. Получены данные о прогностической ценности гиперурикемии как маркера осложнений гестации и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с ГБ. Антигипертензивная терапия высокоселективными β -блокаторами с ранних сроков гестации (6-8 недель) позволяет нормализовать нарушения маточно-плацентарного кровотока, характерные для ангиопатии гипертонического генеза и нивелировать проявления дисфункции эндотелия. За счет минимизации тяжелых форм гестоза и преждевременных родов антигипертензивная терапия высокоселективными β -блокаторами позволяет статистически значимо улучшить состояние плодов и новорожденных.

EARLY GESTATIONAL COMPLICATIONS IN PREGNANT WITH CHRONIC HYPERTENSION.

Karpova Elena V. (Russia)

The research is devoted to revealing early gestational complications pathogenesis in pregnant with chronic hypertension (CH). The following results were obtained: hyperuricemia has high predictive value as a marker of adverse perinatal outcomes and gestational complications in women with CH. The use of selective β -blockers from the early gestation (6-8 weeks) improves uteroplacental discirculation of hypertonic genesis and reduces endothelial dysfunction manifestation. Hypotensive treatment with selective β -blockers minimizes the number of severe gestosis and premature labor and improves perinatal outcomes statistically significant.