

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Вёрткин А.Л.<sup>1</sup>, Ткачёва О.Н.<sup>1</sup>, Васильева А.В.<sup>1</sup>, Барабашкина А.В.<sup>2</sup>, Ткачёва О.М.<sup>3</sup>, Разгуляева Н.Ф.<sup>4</sup>, Варакина А.Н.<sup>2</sup>

Кафедра клинической фармакологии МГМСУ, Москва<sup>1</sup>. Областная клиническая больница, Владимир<sup>2</sup>. МУЗ городская поликлиника №3, Тула<sup>3</sup>. Госпиталь ветеранов войн №3, Москва<sup>4</sup>

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 41,1% женщин, является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и занимает первое место, как причина инвалидизации и смертности от ССЗ в женской популяции Российской Федерации [14]. По данным зарубежных авторов, смертность от ССЗ выше у рожавших женщин, в отличие от нерожавших [12]. Причем у женщин, имевших сочетание гестоза и преждевременных родов, в последующем наблюдается более высокий риск смерти от ССЗ [7]. В связи с этим, АГ в период беременности имеет особое значение в оценке риска развития ССЗ у женщин.

Анализ современной литературы показал, что в настоящее время отсутствует единое мнение относительно прогностического значения различных форм АГ в период беременности. Кроме того, в России не проводилось исследований отдаленного прогноза при АГ в период беременности. В то же время, спектр используемых препаратов и показания к назначению гипотензивной терапии при АГ беременных в России существенно отличаются от Европы и Америки [2-3, 5, 7, 13]. Имеют значение различные социально-экономические условия жизни и приверженность пациенток к лечению. Известно также, что в России лишь в 3,8% осуществляется контроль АД у пациентов с гипертензией. Женщины трудоспособного возраста лечатся лишь в 14,9% случаев. При этом современные пролонгированные средства принимают около 5,9% пациенток с АГ [17]. Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения нашего исследования.

Целью настоящей работы явилось ретроспективное эпидемиологическое исследование отдаленного прогноза у женщин с АГ в период беременности.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе 8 медицинских центров, расположенных в различных регионах РФ: ГКБ №50, г. Москва, САО; КДЦ №1, г. Москва, ЮЗАО; городская поликлиника №164, г. Москва, СЗАО; областная КБ, г. Владимир; областной КДЦ, г. Тула; городская больница №33, г. Нижний Новгород; городская поликлиника №3, г. Электросталь (Моско-

вская область); городская больница, г. Переславль (Ярославская обл.).

В исследовании участвовали 398 рожавших женщин в возрасте от 30 до 51 лет, средний возраст —  $45,5 \pm 4,2$  лет ( $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение). Были выделены две группы пациенток: I группа — 198 женщин с АГ, средний возраст —  $45,9 \pm 4,2$  лет и II группа — 200 женщин с нормотензией, средний возраст —  $44,8 \pm 4,2$  лет. Критериями включения в исследование являлись: наличие АГ (АД  $> 140/90$  мм рт. ст.), среднее специальное или высшее образование. Критериями невключения были: вторичная АГ, сахарный диабет, ожирение III степени (индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$ ), черепно-мозговая травма тяжелой степени в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, наличие психического заболевания.

В каждом центре анализировались истории болезни или амбулаторные карты пациенток, находившихся на лечении в 2003-2004 гг, которые удовлетворяли критериям включения/невключения, с последующим заполнением индивидуальной клинической карты.

Группы исследования были примерно однородны по социальному статусу: в основном замужние — 146 (73,7%) в I группе и 158 (78,9%) во II группе ( $p=0,53$ ); со средним образованием — 120 (60,6%) и 123 (61,3%) соответственно ( $p=0,85$ ); из них работающих в настоящее время — 143 (72,2%) и 161 (80,5%) соответственно ( $p=0,052$ ). При оценке массы тела обнаружено, что ИМТ у женщин I группы составил  $28,6 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как у женщин II группы —  $26,1 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Группы также различались по сопутствующим заболеваниям, которые наблюдались у 189 пациенток (95,5%) с АГ и у 113 пациенток (56,5%) с нормотензией ( $p < 0,001$ ). По данным анамнеза выявлено статистически значимое различие между наследственной предрасположенностью к АГ, которая отмечена у 162 женщин (81,8%) в I группе и у 73 (36,3%) женщин во II группе, ( $p < 0,001$ ). Группы исследования были сопоставимы по паритету родов: одни роды в анамнезе были у 61 женщины (30,8%) в I-й группе и у 74 (37%) — во II-й группе, двое родов — у 123 (62,1%) и 113 (56,5%) и трое родов — у 14 (7,1%) и 13 (6,5%), соответственно ( $p=0,19$ ).



Рис. 1. Группы обследуемых.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее клинический осмотр, клинические исследования крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, мочевины, креатинина. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ сердца и сосудов, а также осмотр глазного дна. Данный комплекс обследования позволил оценить поражение органов-мишеней (ПОМ) и выявить наличие ассоциированных с АГ клинических состояний (АКС). В соответствии с рекомендациями по АГ ЕОГ-ЕОК, 2003 [17], к ПОМ относили: гипертрофию левого желудочка, ультразвуковые признаки утолщения артериальной стенки или признаки атеросклеротической бляшки, креатининемия (107-124 мкмоль/л), микроальбуминурию (30-300 мг/сут). К АКС относили цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт), кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) – инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, застойная сердечная недостаточность; хроническую почечную недостаточность (ХПН): креатининемия <124 мкмоль/л, протеинурия >300 мг/сут.; заболевания сосудов (расслаивающаяся аневризма аорты, симптомное поражение периферических артерий); заболевания глаз (гипертоническая ретинопатия, геморрагии или экссудаты на глазном дне, отек соска зрительно-го нерва).

### Результаты и обсуждение

Обследовано 398 женщин, имевших роды в анамнезе (рис 1). В ходе исследования обнаружено, что у пациенток с АГ (I группа) гипертензия во время беременности регистрировалась у 102 женщин (51,5%), в контрольной группе (II группа) – лишь у 7 (3,5%) (рис 2). Таким образом, различие между частотой выявления АГ в период беременности в I и II группах статистически значимое ( $p < 0,001$ ).

Структура гипертензивного синдрома во время беременности в I группе выглядела следующим образом: в большинстве случаев наблюдалась ХАГ в сочетании с гестозом или в изолированной форме – 34,3% (35 пациенток), причем у 8-ми из них АГ регистрировалась ещё до беременности. Примерно по одной трети пришлось на долю ГАГ – 33,3% (34 женщины) и гестоза – 32,4% (33 женщины). Во II группе в большинстве случаев АГ была представлена ГАГ – 6 жен-

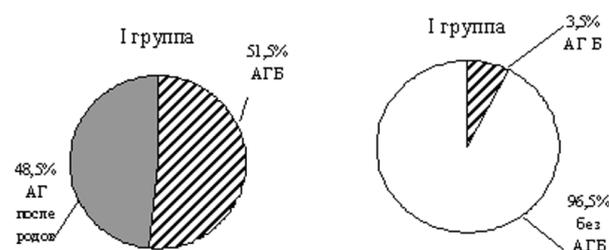
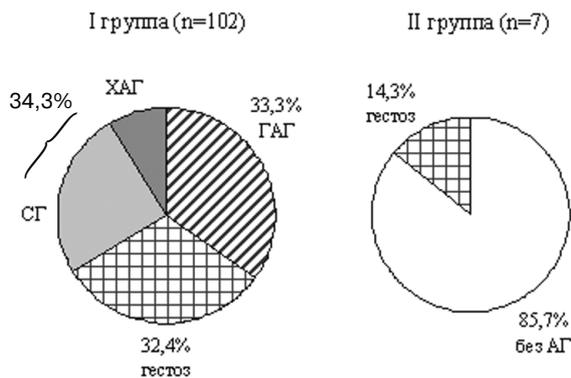


Рис. 2. Частота АГ в период беременности.

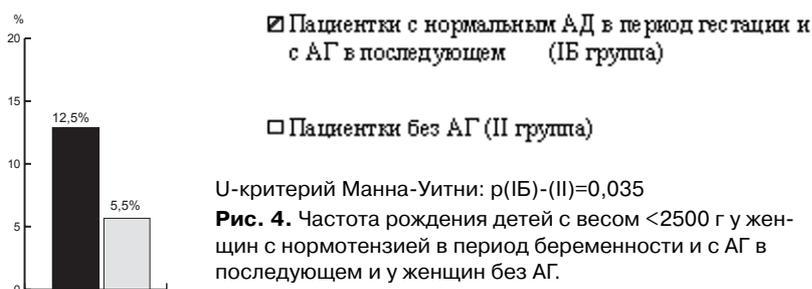


**Рис. 3.** Структура гипертензивного синдрома в период беременности.

из 7 (85,7%), у одной женщины наблюдался гестоз (14,3%) (рис. 3).

Полученные результаты согласуются с данными литературы — большинство проспективных и ретроспективных исследований, проведенных в последние годы, показали, что у женщин с АГ в период беременности риск ССЗ в последующем значительно возрастает. Однако, мнения о прогностическом значении различных форм гипертензивных нарушений в период беременности разноречивы. Часть авторов указывает, что АГ в отдаленном периоде встречается чаще при ГАГ [10]. Lindeberg S., Axcesson O. et al. в большинстве случаев рассматривают ГАГ как манифестацию латентной АГ, спровоцированной беременностью [7]. Другие авторы указывают на значение гестоза в развитии АГ в последующем. Так, по данным Sibai B., EL-Nazer A. et al., частота АГ в последующем была значительно выше в группе с гестозом (14,8% против 7,6%;  $p < 0,001$ ) [12]. Результаты самого крупного проспективного исследования показали, что существует достоверная положительная корреляция между АГ в период беременности и последующим риском развития артериальной гипертонии во всех случаях. Относительные риски варьировали от 1,13 до 3,72 — для ГАГ и от 1,40 до 3,98 — для гестоза [1].

В ходе исследования I группа была разделена на две подгруппы: IA (n=102) — с АГ в период беременности и IB (n=96) — с нормальными цифрами АД в период беременности (рис. 1). Оказалось, что у женщин с нормотензией в период беременности, но с АГ в последующем (IB группа) достоверно чаще рождаются дети с низким весом (<2500 г) в сравнении со II группой — контролем:



**Рис. 4.** Частота рождения детей с весом <2500 г у женщин с нормотензией в период беременности и с АГ в последующем и у женщин без АГ.

12,5% против 5,5% ( $p=0,035$ ) (рис.4). Это подтверждает литературные данные о значении низкого веса ребенка при рождении, как предиктора развития ССЗ для матери в последующем, после родов [11].

В ходе исследования мы посчитали целесообразным провести сравнение в двух подгруппах женщин с АГ, имеющих, на первый взгляд, сходство многих параметров: АГ появилась у них в среднем через 7,5 лет после родов, не выявлено статистически значимых различий в длительности гипертонии, уровнях максимальных и привычных значений АД, а также в качестве получаемой гипотензивной терапии. Различие по подгруппам заключается в том, что у пациенток II группы в период гестации наблюдалась АГ, в то время как в IB группе было нормальное АД во время беременности.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более раннем развитии ПОМ и АКС в группе пациенток с АГ в период беременности (II группа) (рис. 5).

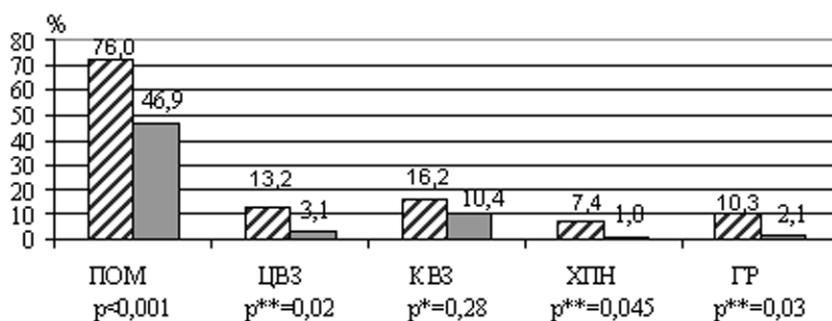
Анализ полученных данных выявил статистически значимое более раннее развитие в II группе ПОМ ( $p < 0,001$ ), ЦВЗ ( $p=0,016$ ), ХПН ( $p=0,045$ ) и гипертонической ретинопатии ( $p=0,027$ ); в то время как статистически значимого различия в частоте КВЗ между анализируемыми группами не отмечалось ( $p=0,277$ ) (рис. 5).

При вычислении отношений шансов развития изучаемых состояний в сравниваемых группах оказалось, что у пациенток из группы II статистически значимый шанс развития ПОМ выше в 2,9 раз; ЦВЗ — в 4,2 раза; ХПН — в 7,5 раз; гипертонической ретинопатии — в 5,3 раза выше по сравнению с пациентками из IB группы. Статистически значимого различия в отношении шанса развития КВЗ в анализируемых группах не найдено.

Для оценки адекватности объема выборок и определения статистической мощности применялась номограмма Альтмана [16]. В результате проведенных расчетов получены следующие данные: стандартизованное различие и статистическая мощность для ПОМ равны 0,58 и 0,97; для развития ЦВЗ — 0,37 и 0,73; КВЗ — 0,17 и 0,18; ХПН — 0,32 и 0,53; гипертонической ретинопатии — 0,34 и 0,59 соответственно (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют об оптимальном равновесии между объемом выборки, статистической мощностью и уровнем значимости проведенного исследования в отношении развития поражений органов-мишеней и цереброваскулярных заболеваний.

Наше исследование согласуется с данными литературы о том, что жен-



- ▨ Пациентки с АГ, у которых в период беременности регистрировалось повышение АД (I группа)
- Пациентки с АГ, у которых в период беременности регистрировалась нормотензия (II группа)

**Обозначения:** ПОМ – поражение органов мишеней, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, КВЗ – кардиоваскулярные заболевания, ХПН, ГР – гипертоническая ретинопатия

Статистические критерии:  $\chi^2$  по Пирсону, \* -  $\chi^2$  с поправкой Йетса, \*\* - точный критерий Фишера.

**Рис. 5.** Частота поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний у пациенток с АГ, в зависимости от наличия или отсутствия гипертензивных нарушений в период беременности.

**Таблица 1**

**Статистические параметры изучаемых состояний в IС и в IIБ группах**

Изучаемое состояние	Отношение шансов	Стандартизированное различие	Статистическая мощность
ПОМ	2,9	0,59	0,97
ЦВЗ	4,2	0,37	0,72
КВЗ	1,7	0,17	0,21
ХПН	7,5	0,32	0,52
Ретинопатия	5,3	0,34	0,59

щины с АГ в период беременности имеют повышенный риск развития ССЗ [1,6-7,9,11-12]. Так, результаты проспективного когортного исследования Brenda J. Wilson et al., 2003 г., показывают, что у женщин, перенесших гестоз, риск смерти от инсульта выше в 3,6 раз, чем в группе контроля [1]. Другие авторы указывают на повышенный риск развития ХПН у этих женщин [10]. Однако полученные нами результаты об отсутствии повышения риска ИБС у женщин с АГ в период беременности противоречат данным Smith G., Pell J. et al. [11]; Lorentz M. Irgens, Rolv T. Lie. [8]. Вероятно, это связано с недостаточно адекватным объемом выборки в нашем исследовании для изучения этой закономерности (статистическая мощность – 0,21). Кроме того, мы не оценивали риск развития ИБС у женщин с АГ в период беременности в сочетании с преждевременными родами и рождением ребенка с

низким весом, как это сделано в работах вышеупомянутых авторов [11, 8].

Таким образом, в группе женщин с АГ более половины пациенток имели в анамнезе гипертензивный синдром в период беременности, который в большинстве случаев представлен хронической АГ. Низкий вес ребенка при рождении явился предиктором развития АГ в последующем, независимо от наличия АГ в период беременности. У женщин с гипертензивными нарушениями в период беременности, даже в случае нормализации АД после родов, в последующем АГ протекает более злокачественно, чем у женщин с нормальным АД в период беременности: раньше развиваются поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния. Вышесказанное позволяет сделать вывод, что синдром АГ во время беременности может рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ.

### Литература

1. Brenda J Wilson, M Stuart Watson. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study//BMJ 2003;326:845.
2. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy//BMJ 1990;301:587-9.
3. Cunningham FG. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy /In: Cunningham FG, editor. Williams Obstetrics. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. p. 693-744.
4. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy /July 2000. 38 p.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2003. — V.21. -№6. — P.1011-1053.
6. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. As assesment of clinically useful measures of the consequences of treatment// N. Engl. J. Med. 1988;318:1728-33.
7. Lindeberg S, Axelsson O, Jorner U et al. Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension//Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1998; 67: 605-609.
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. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
10. Monika Malhotra, J.B.Sharma et al. Eclampsia is not a sign of latent hypertension//BMJ (20 April 2003; 989-1000).
11. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births//Lancet. 2001; 357:2002–2006.]
12. Sibai BM, Saringlu C, Mercer BM. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis//Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 1757-1763.
13. Office of Population Censuses and Surveys. Mortality statistics. London: HMSO, 1992. (Series DH2 No 19.).
14. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Заместительная гормонотерапия в профилактике заболеваний в пери- и постменопаузе: современное состояние проблемы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2004- № 3(3), ч.II. С. 33-35.
15. Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В. Отдаленный прогноз артериальной гипертонии в период гестации // Российский кардиологический журнал. — 2004 -№3. С. 42 — 46.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных М. — 2003.
17. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2004- № 3(2) С. 17-21.

*Поступила 12/03-2005*