



Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами

К.Т. Мунинова, З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования: сравнительный анализ течения и исходов беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами.

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 165 беременных (средний возраст — $31,72 \pm 3,47$ года), которые были разделены на 6 групп: IA подгруппа — пациентки с ранней умеренной преэклампсией (ПЭ), IB подгруппа — с ранней тяжелой ПЭ (ртПЭ); IIA подгруппа — с поздней умеренной ПЭ, IIB подгруппа — с поздней тяжелой ПЭ; III группа — с гестационной хронической артериальной гипертензией (ГАГ), IV группа — с хронической АГ (ХАГ), V группа — с ПЭ на фоне ХАГ, VI группа (контрольная) — с неосложненной беременностью. Женщины обследовали клиническими, лабораторными и инструментальными методами.

Результаты. Пациентки с ртПЭ были статистически значимо старше пациенток с поздней умеренной ПЭ и женщин контрольной группы. Индекс массы тела женщин с ХАГ, ГАГ и ПЭ на фоне ХАГ был выше такового в контрольной группе. Выявлены различия в семейном и акушерском анамнезе беременных с различными гипертензивными расстройствами, представляющими неблагоприятный фон, влияющий на течение беременности.

Манифестация симптомов и осложнений ПЭ во II триместре статистически значимо чаще происходила у пациенток с ранней ПЭ, но при тяжелой форме заболевания. Синдром задержки развития плода (СЗРП) диагностирован только при тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ (15%), HELLP-синдром — только у пациенток с тяжелой ПЭ.

Дети с СЗРП чаще всего рождались в подгруппе ртПЭ, высока частота осложнений раннего неонатального периода в группах ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Ранняя неонатальная смерть зарегистрирована в группах ртПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

Заключение. При оценке клинико-анамнестических факторов риска с акцентом на перенесенную ПЭ целесообразно выделить группу женщин для тщательного мониторинга с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, синдрома задержки развития плода). Поскольку среди гипертензивных расстройств беременных наиболее тяжелыми являются ранняя и поздняя тяжелая ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, рекомендуется направлять таких беременных в лечебно-профилактические учреждения 3-й группы.

Ключевые слова: беременность, роды, гипертензивные расстройства, преэклампсия, гестационные осложнения.

Вклад авторов: Мунинова К.Т. — отбор и обследование пациенток, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Ходжаева З.С. — отбор и обследование пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Шмаков Р.Г. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мунинова К.Т., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21



Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders

K.T. Muminova, Z.S. Khodzhaeva, R.G. Shmakov

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

Study Objective: comparative analysis of pregnancy progress and outcome in patients with various hypertensive disorders.

Study Design: open prospective study.

Materials and Methods: the study included 165 pregnant women (mean age: 31.72 ± 3.47 years), divided into 6 groups: Sub-group IA — patients with early moderate preeclampsia (PE); sub-group IB — patients with early severe PE; sub-group IIA — patients with late moderate PE; sub-group IIB — patients with late severe PE; group III — patients with gestational arterial hypertension (GAH); group IV — patients with chronic arterial hypertension (CAH); group V — CAH-associated PE, group VI (controls) — uncomplicated pregnancy. The women underwent clinical, laboratory and instrumental examination.

Study Results: patients with early severe PE were statistically significantly older than patients with late moderate PE and controls. Body mass index of women with CAH, GAH and CAH-associated PE was higher than that in controls. Differences in family and obstetric history of pregnant women with various hypertensive disorders, which are an unfavourable background affecting the course of pregnancy, were identified.

Мунинова Камилла Тимуровна — младший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2893-9966. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2708-4366>. E-mail: kamika91@mail.ru

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна — д. м. н., профессор, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9714-5970. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8159-3714>. E-mail: zhodzhaeva@mail.ru

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3804-3269. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2206-1002>. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

The manifestation of PE symptoms and complications in trimester II was statistically higher in patients with early severe PE. Foetal growth retardation syndrome (FGRS) was diagnosed only in case of severe PE and CAH-associated PE (15%), HELLP syndrome was recoded in patients with severe PE.

Children with FGRS were more frequently born in the sub-group of early severe PE (ESPE); the rate of complications in early neonatal period in the groups of early PE and CAH-associated PE is quite high. Early neonatal death was recorded in ESPE and CAH-associated PE groups.

Conclusion: when assessing clinical and history risk factors, while focusing on previous PE, it is advisable to take a group of women for thorough monitoring from the very early stage of pregnancy, in order to prevent failures (miscarriage, hypertensive complications, foetal growth retardation syndrome). Taking into account that early and late severe PE as well as CAH-associated PE are the most severe hypertensive disorders in pregnant women, it is recommended to refer such pregnant women to group 3 treatment and prevention institutions.

Keywords: pregnancy, act of delivery, hypertensive disorders, preeclampsia, gestational complications.

Contribution: Muminova K.T. — patient selection and examination, article preparation, thematic publications reviewing; Khodzhaeva Z.S. — patient selection and examination, data processing analysis and interpretation, article preparation; Shmakov R.G. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21

Гипертензивные расстройства (хроническая (ХАГ), гестационная (ГАГ) АГ), частота которых варьирует от 2% до 30%, влияют на течение беременности неравным образом. Наиболее грозным осложнением, сопровождающимся не только гипертензией, но и полиорганной недостаточностью, является преэклампсия (ПЭ), которая нередко бывает не самостоятельным осложнением беременности, но развивается на фоне предшествующего гипертензивного состояния (ПЭ на фоне ХАГ). В 25% случаев беременность у женщин с ГАГ и ХАГ может осложняться ПЭ [1].

ПЭ наблюдается у 2–5% беременных и продолжает оставаться предметом активного научного поиска вследствие весомого вклада в драматические осложнения во время беременности, а также краткосрочные и отдаленные отрицательные последствия для жизни женщины и ее ребенка. Так, ПЭ по сей день остается одной из основных причин материнской, перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости во всем мире [2, 3].

Выделение двух фенотипических вариантов ПЭ (ранней и поздней) способствовало лучшему пониманию патофизиологии течения и исходов беременности для матери и плода [4–7]. Разделительным сроком между ранней и поздней ПЭ принято считать 34 недели беременности, поскольку именно с этого срока значительно снижается неонатальная заболеваемость [8–11]. Ранняя ПЭ, как правило, характеризуется более тяжелым течением, развитием HELLP-синдрома, эклампсии, значимо чаще ассоциируется с задержкой роста плода и индуцированными преждевременными родами в сравнении с поздней ПЭ [5–7, 9]. При этом ранняя ПЭ осложняет малый процент беременностей, поскольку в большинстве наблюдений ПЭ развивается после 34 недель, и частота поздней ПЭ достигает 85% [12].

В настоящее время отсутствуют исследования, сравнивающие течение беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами. В связи с этим изучение особенностей течения беременности, ее исходов для матери и новорожденного при различных гипертензивных нарушениях представляет большой практический интерес, поскольку способствует выработке оптимальной врачебной тактики, направленной на улучшение акушерских и перинатальных исходов.

Цель данного исследования — сравнительный анализ течения и исходов беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 165 беременных, которые были разделены на 6 групп (табл. 1).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» на проведение данного исследования. Использовали нижеследующие критерии отбора пациенток.

Критерии включения:

- информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст пациенток 18–40 лет;
- одноплодная спонтанная беременность.

Критерии невключения:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая после применения ВРТ;
- СД;
- трансплантированные органы;
- аутоиммунные заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания почек в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

- хромосомные аномалии у плода;
- врожденные пороки развития плода;
- антенатальная гибель плода.

Диагноз ПЭ устанавливали на основании критериев, регламентированных отечественными клиническими реко-

Таблица 1

Распределение беременных по группам (n = 165)

Группы/под-группы	Характеристики	Число участниц
I группа: • IA подгруппа • IB подгруппа	Ранняя преэклампсия: • умеренная • тяжелая	25 5 20
II группа: • IIA подгруппа • IIB подгруппа	Поздняя преэклампсия: • умеренная • тяжелая	40 20 20
III группа	Гестационная артериальная гипертензия	20
IV группа	Хроническая артериальная гипертензия	20
V группа	Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии	20
VI группа (контрольная)	Неосложненная беременность	40

мендациями (Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия) [13].

Применялись следующие методы обследования: клинические (подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр), клинико-лабораторные (определение группы крови и резус-фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровней АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, гемостазиограммы, маркеров ПЭ — PLGF, sFlt-1, sFlt-1/PLGF), общий анализ мочи, суточная протеинурия, проба Реберга, мазок на микрофлору из влагалища, бактериологическое исследование посева из заднего свода влагалища), инструментальные (УЗИ, УЗ-доплерометрия, антенатальная кардиотокография).

Результаты обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v22 (США). Для качественных показателей определяли доли и риски (процентное соотношение, %). Для анализа качественных данных применяли тест χ^2 с расчетом поправки на непрерывность для таблиц 2×2 .

Для количественных показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение. Для анализа количественных данных для оценки межгрупповых различий применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при нормальном распределении данных. При отсутствии нормального распределения использовали методы непараметрической статистики — U-критерий Манна — Уитни для двух групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил $31,72 \pm 3,47$ года. Пациентки с ранней тяжелой ПЭ (РтПЭ) были статистически значимо старше участниц с поздней умеренной ПЭ (ПуПЭ) и женщин контрольной группы ($p = 0,046$ и $p = 0,049$ соответственно). ИМТ пациенток с ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ был выше такового в контрольной группе ($p = 0,021$; $p = 0,042$ и $p = 0,004$ соответственно).

У родственников пациенток с РтПЭ, с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ГАГ встречалась значимо чаще ($p = 0,007$), чем у родственников участниц контрольной группы. Кроме того, в семьях пациенток с ПЭ на фоне ХАГ статистически значимо чаще, чем в семьях контрольной группы, отмечался инфаркт миокарда ($p = 0,034$).

При изучении паритета пациенток наибольшая частота первобеременных женщин наблюдалась в подгруппе с ПтПЭ (65%), в то время как в остальных группах этот показатель колебался в пределах 30–45%.

Антенатальная гибель плода встречалась в анамнезе лишь у женщин с РтПЭ (подгруппа IВ), и ее частота достигала 20%. Стоит отметить, что у пациенток с ХАГ (группа IV) привычный выкидыш в анамнезе был чаще, чем в остальных группах (20% против 0–15%), в этой же группе ятрогенные преждевременные роды, связанные с развитием тяжелой ПЭ, требующей досрочного родоразрешения, и рождение ребенка с синдромом задержки развития плода (СЗРП) имели место у 15% и 10% женщин соответственно, в то время как в остальных группах их частота не превышала 5%.

Сравнительный анализ перенесенных гестационных осложнений продемонстрировал статистически значимые различия между группами в частоте ПЭ в анамнезе. Данное осложнение при предыдущих беременностях было нехарактерно для подгрупп IА и IАА и контрольной группы. Таким образом, частота ПЭ в анамнезе в подгруппе РтПЭ (40%) и группах ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ (по 35%) значимо отличалась от показателей подгруппы ПуПЭ ($p = 0,006$; $p = 0,013$) и контрольной группы ($p < 0,0001$; $p = 0,001$). Группа ГАГ по этому параметру (20%) также статистически значимо отличалась от контрольной ($p = 0,027$). Более того, частота ПЭ в анамнезе в группе ГАГ (20%) была статистически значимо выше в сравнении с таковой в контрольной группе ($p = 0,027$).

В целом пациентки с гипертензивными нарушениями во время беременности статистически значимо чаще имелиотягощенный семейный и акушерский анамнез.

Сравнительный анализ течения беременности не выявил значимых различий между группами в частоте угрожающего выкидыша или угрожающих преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности, гестационного СД (ГСД), анемии или дисбиоза влагалища.

Примечательно, что манифестация симптомов ПЭ (повышение АД и протеинурия) во II триместре статистически значимо чаще происходила у пациенток с ранней ПЭ, но при тяжелой форме заболевания: $n = 13$ (65%) ($p < 0,0001$ для отличия от подгрупп IА и IВ и $p = 0,016$ для отличия от группы ХАГ). Та же тенденция наблюдалась и в отношении протеинурии: она была существенно чаще зафиксирована в подгруппе РтПЭ в сравнении с подгруппами IАА ($p = 0,005$) и IВ ($p = 0,007$).

Отеки также наиболее часто имели место при раннем дебюте ПЭ: у 40% женщин с ранней умеренной ПЭ (РуПЭ) и у 35% с РтПЭ против отсутствия таковых у беременных с ПуПЭ ($p = 0,033$ и $p = 0,005$ соответственно), с ХАГ ($p = 0,037$ и $p = 0,006$ соответственно) и контрольной группы ($p = 0,005$ и $p < 0,0001$ соответственно). Кроме того, отеки статистически значимо чаще отмечались при РтПЭ, чем при поздней тяжелой ПЭ (ПтПЭ) (5%) и ГАГ (5%) (в обоих случаях $p = 0,029$). В группе ПЭ на фоне ХАГ отеки зафиксированы у 10% участниц.

Осложнения ПЭ во II триместре более часто возникали в группе ранней ПЭ, в основном при тяжелом ее течении. Тромбоцитопения выявлена у 5% беременных с РтПЭ, повышение активности АЛТ и АСТ — у 20% с РуПЭ и 10% с РтПЭ. Нарушения фето-плацентарного (ФПК) и маточно-плацентарного кровотоков (МПК), по данным УЗ-доплерометрии, диагностированы у 40% женщин с РуПЭ, 25% с РтПЭ, 10% с ГАГ, 10% с ХАГ и 15% с ПЭ на фоне ХАГ. В группе поздней ПЭ и контрольной группе нарушения не выявлены. Однако различия между группами не были статистически значимыми.

В то же время СЗРП диагностирован только в подгруппах РтПЭ (30%), ПтПЭ (10%) и группе ПЭ на фоне ХАГ (15%); его частота среди пациенток с РтПЭ была статистически значимо выше, чем при ПтПЭ ($p = 0,032$).

Досрочное родоразрешение к концу II триместра потребовалось 6 (30%) женщинам с РтПЭ и 3 (15%) с ПЭ на фоне ХАГ. По этому показателю подгруппа IА значимо отличалась от подгрупп IАА ($p = 0,024$) и IВ ($p = 0,032$), а также от групп III ($p = 0,032$), IV ($p = 0,027$) и VI ($p < 0,0001$).

Таким образом, при РтПЭ дебют заболевания (с появлением гипертензии и протеинурии) происходит статистически значимо раньше, чем при РуПЭ и поздней ПЭ. При этом уже с самого начала течение РтПЭ осложняется нарушением ФПК и МПК, тромбоцитопенией, повышением активности печеночных трансаминаз и развитием СЗРП. Стоит добавить, что тече-

ние ПЭ на фоне ХАГ также характеризуется ухудшением показателей УЗ-доплерометрии, развитием СЗРП и тромбоцитопенией, что требует досрочного родоразрешения.

В III триместре беременности частота ГСД, угрожающих преждевременных родов, анемии, дисбиоза влагалища в группах статистически значимо не различалась (табл. 2).

Таблица 2

Течение беременности у обследованных женщин в III триместре

Осложнения	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 14) ₂ *	IIA под-группа (n = 20) ₃	IIB под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 17) ₇ **	VI группа (n = 40) ₈	P
Гестационный сахарный диабет, n (%)	1 (20,0)	3 (21,4)	3 (15,0)	3 (15,0)	7 (35,0)	5 (25,0)	3 (17,6)	7 (17,5)	–
Угрожающие преждевременные роды, n (%)	2 (40,0)	2 (14,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	0 (0)	8 (20,0)	–
Повышение артериального давления, n (%)	5 (100,0)	8 (57,1)	20 (100,0)	19 (95,0)	16 (80,0)	14 (70,0)	8 (47,0)	0	p ₃₋₇ < 0,01 p ₄₋₇ < 0,01
Преэклампсия, n (%)	5 (100,0)	13 (92,9)	20 (100,0)	20 (100,0)	–	–	16 (94,1)	–	–
Отеки, n (%)	2 (40,0)	6 (42,9)	16 (80,0)	13 (65,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	6 (35,2)	7 (17,5)	p ₁₋₈ < 0,01 p ₂₋₈ < 0,01 p ₃₋₆ = 0,048 p ₃₋₇ = 0,01 p ₃₋₈ < 0,01 p ₄₋₇ = 0,043 p ₄₋₈ < 0,01 p ₅₋₈ < 0,01 p ₆₋₈ < 0,01 p ₇₋₈ < 0,01
Синдром задержки развития плода, n (%)	0	3 (21,4)	0	6 (30,0)	0	0	2 (11,8)	0	p ₃₋₄ = 0,02 p ₄₋₅ = 0,027 p ₄₋₆ = 0,023
Нарушение фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, n (%)	1 (20,0)	4 (28,6)	4 (20,0)	8 (40,0)	0	0	2 (11,8)	0	p ₄₋₅ = 0,006 p ₄₋₆ = 0,006 p ₄₋₈ < 0,0001
Тромбоцитопения, n (%)	0	8 (57,1)	0	5 (25,0)	0	0	1 (5,9)	0	p ₂₋₃ = 0,006 p ₂₋₅ = 0,006 p ₂₋₆ = 0,006 p ₂₋₇ = 0,023
Повышение активности печеночных трансаминаз, n (%)	1 (20,0)	4 (28,6)	0	4 (20,0)	0	0	1 (5,9)	0	–
sFlt-1/PlGF	190 ± 161	504 ± 386	114 ± 80	151 ± 64	115 ± 83	52 ± 37 ^{11,12}	496 ± 308	–	p ₁₋₆ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,0001 p ₂₋₄ < 0,0001 p ₂₋₅ < 0,0001 p ₂₋₆ < 0,0001 p ₃₋₆ < 0,01 p ₄₋₅ = 0,007 p ₄₋₆ < 0,01 p ₅₋₇ = 0,035 p ₆₋₇ < 0,05
HELLP-синдром, n (%)	0	4 (28,6)	0	2 (10,0)	0	0	0	0	–

* 6 женщин были родоразрешены во II триместре.

** 3 женщины были родоразрешены во II триместре.

Распространенность протеинурии варьировала в пределах 92–100% в группах с ПЭ.

Важно отметить, что HELLP-синдром был диагностирован только у пациенток с тяжелой ПЭ: у 4 (28,6%) с РтПЭ и у 2 (10%) с ПтПЭ. Наличие СЗРП и HELLP-синдрома при тяжелой ПЭ свидетельствует о полиорганных нарушениях в этих группах женщин.

Дебют гипертензии и протеинурии подгруппе РуПЭ произошел в $27,4 \pm 3,2$ и $31,6 \pm 2,3$ нед соответственно, в подгруппе РтПЭ — в $25,9 \pm 3,86$ и $28,25 \pm 3,77$ нед, ПуПЭ — в $36,3 \pm 2,36$ и $35 \pm 2,47$ нед, ПтПЭ — в $35,7 \pm 1,95$ и $36,3 \pm 1,95$ нед, в группе ПЭ на фоне ХАГ — в $23,1 \pm 10,9$ и $32,85 \pm 5,77$ нед.

В группах ГАГ и ХАГ гипертензия дебютировала в $31,95 \pm 4,75$ и $25,2 \pm 10,43$ нед соответственно.

Показатели протеинурии в подгруппе ПтПЭ были существенно выше таковых в подгруппе ПуПЭ ($p = 0,006$). То же касалось и значений суточной протеинурии ($p = 0,006$ при сравнении с подгруппой ПуПЭ и $p = 0,036$ при сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ).

Соотношение sFlt-1/PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ и самым низким в группе ХАГ (см. табл. 2).

Сравнительный анализ антигипертензивной и нейропротективной терапии среди пациенток с повышенным АД показал значимые различия между группами (табл. 3). Так, однокомпонентную гипотензивную терапию значительно чаще получали пациентки с ГАГ и ПуПЭ в сравнении с больными РтПЭ ($p = 0,005$) и ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,002$). Пациентки с ХАГ статистически значимо чаще обходились однокомпонентной терапией в сравнении с женщинами с РтПЭ ($p = 0,044$). Участницы групп ПтПЭ и ХАГ также получали однокомпонентную терапию статистически значимо чаще в сравнении с пациентками с ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,022$).

Двухкомпонентная терапия статистически значимо чаще назначалась женщинам с РтПЭ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ, чем беременным с ПуПЭ и ГАГ.

Статистически значимых различий в частоте назначения трехкомпонентной терапии не было.

Противосудорожную терапию получали все беременные с тяжелыми формами ПЭ. Таким образом, частота введения магния сульфата была статистически значимо выше в подгруппах РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с таковой у пациенток с ПуПЭ и ГАГ ($p < 0,0001$). Нейропротективная (противосудорожная) терапия чаще назначалась пациенткам с ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с женщинами с ПуПЭ и ГАГ ($p = 0,003$).

Характер суточного ритма, по данным суточного мониторирования АД, представлен в таблице 4. Согласно результатам сравнительного анализа, частота нормального снижения ночного АД (диппер) была статистически значимо выше в группе ГАГ в сравнении с таковой в подгруппах РтПЭ ($p = 0,003$), ПтПЭ и при ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,024$).

Частота недостаточного снижения АД в ночные часы (нон-диппер) была самой высокой в подгруппах с тяжелой ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ этот показатель был значимо выше такового у пациенток с ГАГ ($p = 0,029$), а в подгруппе с ПтПЭ — пациенток с ПуПЭ ($p = 0,01$) и ГАГ ($p = 0,005$).

Частота нон-дипперов отдельно по систолическому и диастолическому АД, а также найт-пикеров со стабильно повышенным АД в ночные часы статистически значимо не различалась между группами. Однако найт-пикеры были только у пациенток подгруппы РтПЭ (20%), групп ХАГ (10%) и ПЭ на фоне ХАГ (20%).

Наименьшим срок родоразрешения был в подгруппе РтПЭ — $29,83 \pm 3,58$ нед: $p = 0,041$ при сравнении с подгруппой РуПЭ ($33,98 \pm 3,34$ нед) и $p < 0,0001$ при сравнении с остальными группами: ПуПЭ — $38,06 \pm 1,72$ нед, ПтПЭ — $37,51 \pm 1,44$ нед, ГАГ — $37,78 \pm 1,11$ нед; ХАГ — $37,59 \pm 2,35$ нед;

Таблица 3

Антигипертензивная и противосудорожная терапия у беременных с гипертензивными нарушениями, n (%)

Терапия	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 20) ₂	IIA под-группа (n = 20) ₃	IVB под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 20) ₇	P
Однокомпонентная	4 (80)	10 (50)	19 (95)	15 (75)	19 (95)	15 (75)	9 (45)	$p_{2-3} = 0,005$ $p_{2-5} = 0,005$ $p_{2-6} = 0,044$ $p_{3-7} = 0,002$ $p_{4-7} = 0,022$ $p_{5-7} = 0,002$ $p_{6-7} = 0,022$
Двухкомпонентная	1 (20)	9 (45)	1 (5)	5 (25)	1 (5)	6 (30)	7 (35)	$p_{2-3} = 0,011$ $p_{2-5} = 0,011$ $p_{3-6} = 0,002$ $p_{3-7} = 0,002$ $p_{5-6} = 0,003$ $p_{5-7} = 0,003$
Трехкомпонентная	0	1 (5)	0	0	0	0	4 (20)	–
Противосудорожная	3 (60)	20 (100)	2 (10)	14 (70)	2 (10)	3 (15)	12 (60)	$p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,0001$ $p_{3-7} = 0,003$ $p_{5-7} = 0,003$

Степень снижения ночного артериального давления (АД), по данным суточного мониторирования, у беременных с гипертензивными нарушениями, n (%)

Особенности суточного ритма	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 20) ₂	IIA под-группа (n = 20) ₃	IV под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 20) ₇	P
Диппер	2 (40)	2 (10)	8 (40)	4 (20)	12 (60)	6 (30)	4 (20)	p ₂₋₅ = 0,003 p ₄₋₅ = 0,024 p ₅₋₇ = 0,024
Нон-диппер	2 (40)	8 (40)	4 (20)	2 (10)	10 (50)	5,6	1 (5)	p ₂₋₅ = 0,029 p ₃₋₄ = 0,01 p ₄₋₅ = 0,005
Нон-диппер по систолическому АД	1 (20)	7 (35)	6 (30)	5 (25)	5 (25)	5 (25)	6 (30)	–
Нон-диппер по диастолическому АД	0	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0	0	0	–
Найт-пикер	0	4 (20)	0	0	0	2 (10)	4 (20)	–

ПЭ на фоне ХАГ — 34,18 ± 4,14 нед, контрольная группа — 39,38 ± 1,04 нед.

Плановое родоразрешение чаще имело место в группах ПуПЭ (p = 0,011), ГАГ (p = 0,004) и ХАГ (p < 0,0001), чем в подгруппе ПтПЭ. Большинство женщин из группы ХАГ были родоразрешены планово в отличие от пациенток группы ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,002). Ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в плановом порядке, и различия были статистически значимыми при сравнении со всеми исследуемыми группами (p < 0,0001 — p = 0,043).

Очень ранние преждевременные роды в сроке 22–27,6 нед произошли только у 5 (25%) женщин с РтПЭ и у 3 (15%) с ПЭ на фоне ХАГ. Ранние преждевременные роды в сроке 28–33,6 нед встречались только у женщин с ПЭ: с РуПЭ — у 2 (40%), с РтПЭ — у 9 (45%), с ПЭ на фоне ХАГ — у 6 (30%), что было статистически значимо чаще, чем в подгруппах ПуПЭ, ПтПЭ и группах ГАГ и ХАГ (для всех трех сравнений p = 0,043; p = 0,002 и p = 0,027 соответственно) и контрольной (p = 0,005; p < 0,0001 и p = 0,002 соответственно).

Частота преждевременных родов в сроке 34–36,6 нед была выше в подгруппах РуПЭ, РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с таковой в группах ГАГ, ХАГ, ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,003, p = 0,027 и p = 0,013 соответственно) и контрольной (p = 0,0001, p = 0,002 и p = 0,001 соответственно).

Таким образом, ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в доношенном сроке в отличие от женщин с ГАГ, ХАГ и контрольной группы. Более того, этот показатель в подгруппе РтПЭ был даже ниже, чем в группе ПЭ на фоне ХАГ (p < 0,0001). В подгруппе ПтПЭ своевременно родоразрешены 13 (65%) женщин, что статистически значимо реже, чем в группах ГАГ (p = 0,013), ХАГ (p = 0,013) и контрольной (p < 0,0001). В группе ПЭ на фоне ХАГ в доношенном сроке родоразрешили 11 (55%) женщин, что также статистически значимо реже, чем в группах ГАГ (p = 0,002), ХАГ (p = 0,002) и контрольной (p < 0,0001).

Масса тела новорожденного была самой низкой в группах ранней ПЭ. В подгруппе ПтПЭ и группе ПЭ на фоне ХАГ масса новорожденного была статистически значимо ниже в сравнении с таковой в группах ПуПЭ (p = 0,002 и p = 0,001 соответственно), ГАГ (p = 0,004) и ХАГ (p = 0,023 и p = 0,009 соответственно).

Дети с СЗРП наиболее часто рождались в подгруппе РтПЭ (60%), по этому параметру указанная подгруппа отлича-

лась от все остальных, кроме подгруппы РуПЭ (p < 0,0001 — p = 0,036). В подгруппе с ПтПЭ частота СЗРП равнялась 40%, что было значительно выше таковой в группе ХАГ (p = 0,034).

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений раннего неонатального периода в группах с ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ (респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, внутрижелудочкового кровоизлияния).

Ранняя неонатальная смерть зарегистрирована в двух группах при экстремально раннем родоразрешении: РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ — по два случая в каждой. Все остальные дети после периода выхаживания на 1-м и 2-м этапах неонатологических отделений выписаны домой.

У всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первой недели после родов, что статистически значимо чаще, чем у других родильниц (p < 0,0001 — p = 0,043). У половины женщин с ПуПЭ также произошла нормализация АД, т.е. существенно чаще, чем в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,043). Отсутствие нормализации АД спустя 6 нед после родоразрешения наблюдалось в подгруппах РтПЭ, ПтПЭ и группе ХАГ (10–25%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные продемонстрировали различия в семейном и акушерском анамнезе беременных с различными гипертензивными расстройствами, которые создают неблагоприятный фон для течения беременности. Сравнительный клинико-анамнестический анализ выявил наибольшие различия между группами в отношении частоты ПЭ в анамнезе. Полученные результаты согласуются с литературными данными о прогностической значимости перенесенной ПЭ [14]. В подгруппе с ПтПЭ отмечалась высокая частота СЗРП. Вероятно, следствием указанного факта стало более частое нарушение ФПК и МПК, по данным УЗ-доплерометрии, в подгруппе ПтПЭ, чем в группах ГАГ, ХАГ (p = 0,006) и контрольной (p < 0,0001), где ФПК и МПК были в норме, что согласуется с данными литературы [15, 16].

Несмотря на сопоставимые значения протеинурии в группах с ПЭ, все же она была статистически значимо выше в подгруппе ПтПЭ, чем ПуПЭ (p = 0,006). Показатели суточной протеинурии также были значимо выше у пациенток с ПтПЭ в сравнении с таковыми при ПуПЭ (p = 0,006) и ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,036). Некоторые профессиональные сообщества [1, 17] рекомендуют исключить протеинурию из критериев

диагностики ПЭ. Мы считаем, что это не столько диагностический маркер, сколько важный инструмент мониторинга тяжести состояния беременной в случаях тяжелой ПЭ, что соответствует литературным данным [12].

Вполне ожидаемо, что соотношение sFlt-1/PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ, что отражает выраженность плацентарных нарушений и, как следствие, более тяжелое течение заболевания у этих пациенток. В то же время в группе ХАГ соотношение маркеров было самым низким, что, вероятно, связано с развитием компенсаторных механизмов у этих пациенток, тем более что к моменту наступления беременности у всех отмечались нормальные значения АД без медикаментозной поддержки. Полученные результаты в отношении высоких значений соотношения sFlt-1/PlGF при ПЭ согласуются с литературными данными [12, 13]. Однако сведения о соотношении sFlt-1/PlGF при других гипертензивных расстройствах во время беременности нами не найдены.

Также важно отметить, что доля пациенток-дипперов статистически значимо выше в группе ГАГ, чем в РтПЭ ($p = 0,003$), ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,024$), в то время как доля женщин-нон-дипперов была самой высокой в группах с тяжелой ПЭ.

Возможно, указанные различия обусловили более высокую частоту назначения однокомпонентной гипотензивной терапии пациенткам с ПуПЭ, ГАГ и ХАГ, чем женщинам с РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Пациентки из подгруппы ПтПЭ также получали однокомпонентную терапию существенно чаще, чем участницы с ПЭ на фоне ХАГ.

Полученные нами данные подтверждают неоспоримый факт наиболее тяжелого течения ПЭ при ее ранней манифестации. При этом РтПЭ характеризуется более частым развитием HELLP-синдрома и СЗРП. Наибольшее значение sFlt/PlGF именно в этой группе, по-видимому, отражает выраженные нарушения плацентации, которые, согласно общепринятой теории патогенеза ПЭ, лежат в основе данной патологии. В связи с необходимостью досрочного родоразрешения наименее благоприятные неонатальные исходы наблюдались в группе ранней ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ частота неонатальных осложнений была статистически значимо выше в сравнении с остальными группами. В то же время у пациенток из подгруппы ПтПЭ в нашем исследовании также фиксировались такие осложнения ПЭ, как HELLP-синдром и СЗРП, а значения протеинурии даже были несколько выше, чем в других группах с ПЭ. Однако, вероятно, в связи с более поздними сроками развития заболевания неонатальные исходы в данной группе были относительно благоприятными. Необходимо отметить, что ПЭ, развившаяся на фоне

ХАГ на любом сроке, протекает тяжелее, чем поздняя ПЭ, о чем свидетельствуют более ранние сроки родоразрешения и худшие исходы для плода.

Согласно нашим результатам, наилучшие исходы как для матери, так и для плода имели место в группах ГАГ и неосложненной ХАГ. Вероятно, это связано с высокой комплаентностью к проводимой антигипертензивной терапии среди данных пациенток, ведь они значительно чаще принимали всего один антигипертензивный препарат, чем участницы других групп. Важно напомнить, что у всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первых семи дней после родов.

В нашем исследовании подгруппа РуПЭ была малочисленна, несмотря на тщательный поиск пациенток. Мы полагаем, что это связано с тем, что тяжесть ПЭ при ее раннем дебюте практически во всех случаях прогрессивно нарастает. Еще в 2014 г. Американская коллегия акушеров и гинекологов предложила исключить термин «умеренная» ПЭ, поскольку основной чертой этого грозного заболевания является его внезапное и быстрое прогрессирование [17]. Обращалось внимание клиницистов на необходимость особой бдительности в отношении этих пациенток. По мнению экспертов, следует заменить существующую классификацию умеренной и тяжелой ПЭ на «ПЭ с тяжелыми симптомами» и «ПЭ без тяжелых симптомов», что исключает возможность «мягкого» течения ПЭ. Международное общество изучения гипертензивных расстройств во время беременности также поддерживает данные рекомендации [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным результатам, гестационные гипертензивные расстройства вносят неравнозначный вклад в течение беременности. Полученные нами результаты также подтверждают непредсказуемость течения и быстрые сроки перехода умеренной преэклампсии (ПЭ) в тяжелую форму.

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических факторов риска с акцентом на перенесенную ПЭ целесообразно выделить группу женщин для тщательного мониторинга с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, синдрома задержки развития плода). Поскольку среди гипертензивных расстройств беременных наиболее тяжелыми в плане исходов для женщины и новорожденного являются ранняя и поздняя тяжелая ПЭ и ПЭ на фоне хронической АГ, рекомендуется направлять таких беременных в лечебно-профилактические учреждения 3-й группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
2. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A.M., Van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1066–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9
3. Kuklina E.V., Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(6): 1299–306. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25
4. Raymond D., Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66(8): 497–506. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3182331028
5. Stubert J., Ullmann S., Dieterich M., Diedrich D., Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and

analysis of predictors for perinatal outcome. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(5): 617–27. DOI: 10.1515/jpm-2013-0285

6. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 4–11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Rannyya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 10: 4–11. (in Russian)]
7. Kucukgoz Gulec U., Ozgunen F.T., Buyukkurt S., Guzel A.B., Urunsak I.F., Demir S.C. et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2013; 26(12): 1228–33. DOI: 10.3109/14767058.2013.776533
8. Tranquilli A.L., Brown M.A., Zeeman G.G., Dekker G., Sibai B.M. The definition of severe and early-onset preeclampsia. *Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.preghy.2012.11.001

- Khodzhaeva Z.S., Kogan Y.A., Shmakov R.G., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Vavina O.V. et al. *Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia*. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2016; 29(18): 2980–6. DOI: 10.3109/14767058.2015.1111332
10. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P., Bosco C., Rencoret G., Sepúlveda-Martinez A. et al. *Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(5): 538–44. DOI: 10.1002/uog.12264
11. Cheng Y.W., Kaimal A.J., Bruckner T.A., Halloran D.R., Caughey A.B. *Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation*. *BJOG.* 2011; 118(2): 1446–54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03045.x
12. Lisonkova S., Joseph K.S. *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(6): 544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
13. Адамьян Л.В., Серов В.Н., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. В кн.: *Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения*. М.: Медицина; 2018: 372–440. [Adamyán L.V., Serov V.N., Filippov O.S., Khodzhaeva Z.S., Bashmakova N.V., Belokrinitskaya T.E. i dr. *Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. V kn.: *Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya*. М.: Meditsina; 2018: 372–440. (in Russian)]
14. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. *Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies*. *BMJ.* 2016; 353: i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
15. Kattah A., Milic N., White W., Garovic V. *Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313(4): 418–24. DOI: 10.1152/ajpregu.00508.2016
16. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X. et al. *Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes*. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 8: 60–4. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.03.005
17. *Hypertension in pregnancy, developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy*. *American College of Obstetricians and Gynecologists*; 2014. 100 p. **D**