

Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике

А.В. Федоренко, Г.Б. Дикке

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва

Целью исследования стало предотвращение осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) путем применения патогенетического профилактического лечения еще на доклинической стадии плацентарной недостаточности (ПН). Шестьдесят беременных женщин с ГАГ в возрасте от 20 до 39 лет были разделены на 2 группы – опытную и сравнения, 20 беременных без ГАГ составили группу контроля. Применявшиеся методы исследования: УЗИ, доплерография, кардиотокография, определение фактора Виллебранда (ФВ). Женщины 1-й (опытной) группы в комплексе с антигипертензивной терапией и фолиевой кислотой получали сулодексид. Формирование ГАГ у женщин во II половине беременности, несмотря на проводимую стандартную терапию, сопровождалось повышением уровня ФВ, развитием нарушений гемодинамики IA степени (76,6%), УЗ-признаками ПН (63,3%), гипоксией плода (43,3%) с развитием задержки его роста (ЗРП) – 30% женщин. **У женщин, в комплекс лечения которых был включен сулодексид, признаки ПН наблюдались в меньшей степени:** уровень ФВ был на 46,5% ниже, нарушение гемодинамики IA степени (63,3%), УЗ-признаки ПН (23,3%), гипоксия плода (10%), развитие ЗРП (6,6%) имели место существенно реже. Отношение риска наступления осложнений у лиц опытной группы, получавших сулодексид, по отношению к группе сравнения составило для ПН 0,37 (95% ДИ – 0,18–0,74), для гипоксии 0,23 (95% ДИ – 0,07–0,73) и для ЗРП 0,38 (95% ДИ – 0,20–0,72). Таким образом, женщинам с ГАГ сулодексид способствует значительному уменьшению риска развития ПН и осложнений со стороны плода.

Ключевые слова: сулодексид, плацентарная недостаточность, гестационная артериальная гипертензия, задержка роста плода

Плацентарная недостаточность (ПН) наблюдается у каждой третьей беременной группы высокого риска, составляя 49% в структуре акушерских осложнений, а в отдельных регионах России достигает 60–70% [1]. Среди факторов риска развития ПН к наиболее значимым относят экстрагенитальные заболевания, в первую очередь артериальную гипертензию, частота которой у беременных женщин колеблется в диапазоне от 7 до 30% [2].

При анализе современных источников литературы было установлено, что мнения исследователей, изучающих этиологию и патогенез ПН у женщин с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ), разделились. Одни считают, что ПН – результат повышения артериального давления (АД) у матери с последующим нарушением перфузии крови в плаценте, ее ишемией и характерными морфологическими изменениями [3–4]. Другие, наоборот, утверждают, что АГ развивается вследствие ишемии, возникшей в результате предшествовавших нарушений инвазии трофобласта, выброса в кровоток вазоактивных веществ, которые запускают каскад вазопрессорного механизма, прежде всего за счет дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов, развитию которой придают первостепенное

значение [5–6]. Конечным итогом этих событий становится нарушение микроциркуляции в сосудах плаценты, повышение тромбогенного потенциала крови, что клинически выражается развитием осложнений – внутриутробной гипоксии плода, задержки роста плода (ЗРП), высокого уровня перинатальной смертности. Стандартные методы диагностики позволяют выявлять ПН уже на той стадии, когда лечебные мероприятия, направленные на предотвращение этих осложнений, оказываются неэффективными [7].

Целью исследования стала оценка возможностей профилактики осложнений со стороны плода у женщин с ГАГ путем применения патогенетического лечения на доклинической стадии ПН.

Материал и методы исследования

Были отобраны 60 беременных женщин с ГАГ, впервые развившейся во время настоящей беременности, в возрасте от 20 до 39 лет, которые были разделены на 2 группы (опытную и сравнения) по 30 человек в каждой. Расчет необходимого объема выборки был выполнен по методике L. Thabane [8].

Двадцать беременных женщин без ГАГ составили группу контроля.

Из методов исследования использовали определение маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда (ФВ), ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию, кардиотокографию.

В качестве препарата «таргетной» терапии был выбран сулодексид группы низкомолекулярных гликозаминогликанов, действие которого направлено на устранение ДЭ и предотвращение нарушений гемокоагуляции и микроциркуляции, прежде всего в плаценте, который получали женщины 1-й (опытной) группы в комплексе с антигипертензивной терапией и фолиевой кислотой. Сулодексид применяли в дозе 250 ЛЕ 2 раза в день внутрь на протяжении 25–30 дней. Женщины 2-й группы (группы сравнения) получали антигипертензивную терапию и фолиевую кислоту без сулодексида.

Лечение начинали при констатации повышения АД и проведения необходимого объема обследования. Изучение лабораторных параметров и данных функциональных исследований было проведено перед началом лечения (22–26 недель) и через 2 недели после него (28–32 недели).

Статистическая обработка результатов исследований проведена в стандартном приложении Microsoft Office Excel. Основные статистические показатели вычислены при помощи пакета прикладных программ Statistika. Использован метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и вычисления 95% доверительного интервала. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию Стьюдента (t). Для сравнения количественных значений использован доверительный интервал, в который попали 95% всех значений – выборочное среднее ± 3 стандартных отклонения (правило трех σ). Кроме того, вычислено отношение шансов (ОШ) и отношение риска (ОР) для сравниваемых групп.

Результаты исследования и их обсуждение

В общей характеристике обследованных обращают на себя внимание сравнительно высокий возраст беременных (25–27 лет), что отражает тенденцию последних лет в сторону его

увеличения, высокий образовательный уровень (76–83% с высшим образованием), преимущественная занятость в бюджетной сфере (63–70%). В половине случаев у пациенток была отмечена отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В то же время уровень сопутствующей соматической патологии не отличался от популяционного. Особенности становления менструальной функции и гинекологической заболеваемости также не отмечено.

Клиническое течение первой половины беременности в целом было благоприятным – АД колебалось в пределах 120/80 мм рт.ст., наблюдались ранний токсикоз (15–20%) и железодефицитная анемия легкой степени (20–27%), а также косвенные признаки угрозы прерывания беременности (25–30%) без достоверной разницы между группами и в пределах частоты, наблюдаемой другими авторами.

Сроки повышения АД колебались от 22 до 32 недель и в среднем составили $26,2 \pm 2,4$ недели. Средние значения АД составили: систолическое (САД) – $143,3 \pm 3,6$ и $144,5 \pm 5,6$ мм рт.ст. в 1-й и 2-й группах соответственно (против $115,6 \pm 2,8$ в контрольной; $p < 0,010$), диастолическое (ДАД) – $93,7 \pm 3,8$ и $94,3 \pm 3,4$ мм рт.ст. соответственно (против $75,7 \pm 2,75$ в контрольной группе, $p < 0,001$). По сравнению с I половиной беременности САД в 1-й и 2-й группах увеличилось в среднем на $23,7$ ($p < 0,001$) и $26,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД – на $15,4$ ($p < 0,001$) и $18,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднее АД – на $18,1$ ($p < 0,05$) и $20,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) соответственно.

Уровень маркера эндотелиальной дисфункции – ФВ – у беременных 1-й и 2-й групп составил $168,2 \pm 12,3$ и $170,4 \pm 23,8\%$ соответственно и был существенно выше (более чем в 2 раза) по сравнению с группой контроля ($75,1 \pm 5,2\%$; $p = 0,001$), что свидетельствует о наличии ДЭ сосудов. Значимость определения ФВ в диагностике ДЭ была показана многими авторами при других осложнениях гестации, связанных с ДЭ. Так, Е.В. Мозговой повышение ФВ с колебаниями от $145,4 \pm 14,0$ до $193,3 \pm 18,7\%$ в зависимости от сопутствующей патологии было отмечено при развитии преэклампсии, причем наиболее высоким оно было у женщин с АГ [9].

После лечения в опытной группе показатель ФВ снизился более чем в 2 раза до нормальных значений ($78,2 \pm 14,3\%$) в отличие от группы сравнения, где он практически не изменился ($171,4 \pm 24,2\%$). Достоверное снижение уровня ФВ при использовании в терапии сулодексида согласуется с результатами, полученными другими исследователями [10–11], причем приблизительно с той же эффективностью (на $51,6\%$ – в работе Е.В. Мозговой) [9]. Мондоевой С.С. и соавт. [12] было показано, что на фоне применения гликозаминогликанов исследуемые маркеры ДЭ достоверно снижались в 2–3 раза.

На сроке 22–26 недель УЗ-признаки ПН (кальцинаты, расширение межворсинчатого пространства) не были выражены в обеих группах, а в 28–32 недели беременности они были зарегистрированы у 7 (23,3%) беременных 1-й группы, у 19 (63,3%) – 2-й ($p = 0,033$).

Оценка кривых скоростей кровотока в 28–32 недели по данным доплерографии указывала на то, что маточно-плацентарный (МПК) и фето-плацентарный кровотоки (ФПК) у беременных с ГАГ были изменены и это свидетельствовало о наличии гемодинамических нарушений, причем более выраженных во 2-й группе.

Наиболее показательным было увеличение значения систоло-диастолического отношения в артериях пуповины (и вторично – в аорте плода) в группе женщин, не получавших сулодексид, несмотря на проводимую стандартную терапию: $2,5 \pm 0,10$, $3,1 \pm 0,06$ ($p < 0,067$) и $2,30 \pm 0,07$ в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно. Отмеченные изменения кровотока служат следствием повышения периферического сопротивления в изучаемых сосудах и указывают на происходящие патологические изменения в системе МПК и ФПК.

Начальные признаки гипоксии плода выявлены у 3 (10%) беременных 1-й группы, у 13 (43,3%) – 2-й и не выявлены в III группе ($p < 0,05$ при сравнении 1-й группы со 2-й и контрольной). Средний балл по шкале Фишера составил $7,8 \pm 0,72$ в 1-й, $7,3 \pm 0,59$ – во 2-й и $8,29 \pm 0,47$ – в контрольной группах ($p < 0,05$).

УЗИ – один из наиболее точных методов диагностики синдрома ЗРП [1]. Признаки ЗРП I степени наблюдались у 1 (3,3%) беременной 1-й группы и у 7 (23,3%) – 2-й ($p = 0,038$). Признаки ЗРП II степени – у 1 (3,3%) и у 2 (6,6%) беременных соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, формирование ГАГ у женщин во II половине беременности, несмотря на проводимую стандартную терапию, сопровождалось повышением уровня ФВ и развитием нарушений гемодинамики IA-степени (76,6%), УЗ-признаками ПН (63,3%), гипоксией плода (43,3%) с развитием ЗРП у 30% женщин. То есть наблюдалось внутриутробное страдание плода. У женщин, в комплекс лечения которых был включен сулодексид, признаки ПН присутствовали в меньшей степени: уровень ФВ был более чем в 2 раза ниже, нарушение гемодинамики IA-степени (63,3%), УЗ-признаки ПН (23,3%), гипоксия плода (10%), развитие ЗРП (6,6%) встречались существенно реже.

Проведенный анализ эффекта воздействия лечебного фактора (сулодексида) по величине ОШ по сравнению с традиционной терапией показал, что для ПН ОШ составило 0,18 (95% ДИ – 0,18–0,54), для гипоксии плода – 0,15 (95% ДИ – 0,04–0,59), для ЗРП – 0,16 (95% ДИ – 0,04–0,48).

ОР наступления осложнений у лиц, получавших сулодексид, по отношению к группе сравнения составило: для ПН – 0,37 (95% ДИ – 0,18–0,74), для гипоксии плода – 0,23 (95% ДИ – 0,07–0,73) и для ЗРП – 0,38 (95% ДИ – 0,20–0,72). Таким образом, анализ ОШ и ОР свидетельствовал о существенном снижении вероятности развития осложнений при введении в комплекс лечения средства для коррекции ЭД.

Механизм действия сулодексида в отношении ДЭ объясняется высокой степенью тропности к эндотелию сосудов – 90% препарата абсорбируется именно на его поверхности, благодаря чему он действует на различных уровнях в качестве защитного фактора [10]. Установлено, что патогенетическими механизмами структурно-функциональных изменений плаценты при ПН является ДЭ сосудов, которая инициирует изменения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, связанных с гиперкоагуляцией и повышением активности тромбоцитов [13].

Вазопротекторный эффект сулодексида связан с его способностью повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, увеличивая резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к поврежденному эндотелию [14–15].

Выводы

Развитие ГАГ у женщин во II половине беременности, несмотря на проводимую стандартную терапию, сопровождается нарушением гемодинамики IA-степени (76,6%), УЗ-признаками ПН (63,3%), гипоксией плода (43,3%) с развитием ЗРП у 30% женщин.

При включении в комплекс лечения препарата сулодексид признаки ПН наблюдаются в меньшей степени: нарушение гемодинамики IA-степени (63,3%), УЗ-признаки ПН (23,3%), гипоксия плода (10%), развитие ЗРП (6,6%).

Коррекция ЭД с помощью сулодексида способствует уменьшению риска развития ПН почти на 2/3 (ОР – 0,37).

Литература

1. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. *Лечащий врач*. 2011;3:50–4.
 2. Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. *Проблемы репродукции*. 2011;6:87–92.
 3. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. Изменения системной гемодинамики и метаболизма в генезе плацентарной недостаточности у беременных женщин с артериальной гипертензией. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2007;2(54):55–61.
 4. Unterscheider J., O'Donoghue K., Daly S., Geary M.P. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;11(14):63. doi: 10.1186/1471-2393-14-63.
 5. Palei A.C., Spradley F.T., Warrington J.P., George E.M. Pathophysiology of Hypertension in Preeclampsia: A Lesson in Integrative Physiology. *Acta Physiol*. 2013;208(3):224–33.
 6. Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T., Bennett W.A. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3):718–22.
 7. Duley L., Henderson-Smart A.M., Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;7:CD001449.
 8. Thabane L. *Sample Size Determination in Clinical Trials*. HRM-733 CClass Notes. Hamilton, 2004. 39 p.
 9. Мозговая Е.В., Печерина Л.В., Сепиашвили Л.А. Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе. В кн.: *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003. С. 83–97.
 10. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение. В кн.: *Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения* / Под ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. М., 2000. С. 42–56.
 11. Иткина Л.В., Мозговая Е.В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом. *Трудный пациент*. 2008;8:20–9.
 12. Мондоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. Применение сулодексида в акушерской практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008;14(2):73–6.
 13. Heimrath J., Paprocka M., Czekanski A., Ledwozyw A., Kantor A., Dus D. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2014;62(4):353–56.
 14. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2011;1(3):1100–108.
 15. LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):309–20.
-