

Хипертония при бременност и прееклампсия: от диагнозата до терапията (част I)

Доц. Нина Гочева, г-р Вера Байчева, г-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Етиологични, патогенетични и клинични аспекти

Хипертонията в хода на бременността представлява един от проблемите с най-голяма значимост в акушерството в ерата на третото хилядолетие. Въпреки прогреса, постигнат през последните години, свързаните с нея усложнения я поставят на второ място сред основните причини за заболяемост и смъртност както на майката, така и на плода, в индустриалните страни.¹ Към момента хипертензивните състояния (с различна етиология и патогенеза) засягат 5-10% от бременностите и до 20% от случаите на първа бременност, като се очаква значително повишение на тази честота в следващите години, главно поради нарастващата възраст на жените с първа бременност (ролята на възрастта като рисков фактор е представена в табл. 1). Това се отнася особено за жените, които работят и/или посещават университет. Друга основна причина е липсата на здрав-

на култура по отношение на профилактиката на някои заболявания, а в други случаи ограничението на контакта между бременните жени и здравните заведения по различни причини (социални, религиозни и др.) често забавя навременната диагностика на изключително тежки случаи, компрометирайки непоправимо прогнозата за техния изход.

В термина „хипертония при бременност“ се включват няколко клинични картини, напълно различни помежду си от етио-патогенетична и прогностична гледна точка, обединени единствено от патологичното повишение на стойностите на артериалното налягане в хода на бременността. По-тежките клинични случаи могат да доведат до развитието на сериозни усложнения за майката (белогробен едем, отлепване на плацентата, дисеминирана интраваскуларна коагулопатия, бъбречна недостатъчност, мозъчно-съдови инциденти и др.) и/или плода (забавяне на растежа, преждевременно настъпване на зрялост, ниско тегло при раждане, мозъчни хеморагични инциденти, интраутеринна смърт). Необходимо е, следователно, възможно по-навременен и прецизен подход за диагностика на тези състояния. Опитите обаче за въвеждането на изчерпателна класификация към момента не са достатъчно удовлетворителни. От оперативна гледна точка със

Рисков фактор	Относителен риск
Бедност	x 5
Възраст <16 и >40 години	x 2
Mola hydatidiforma, hydrops fetalis	x 10
Фамилна предразположеност към прееклампсия (майка, сестри, лели)	x 5-7
Черна раса	x 2
Диета, бедна на калций	?
Затлъстяване	x 5
Наднормено тегло с повече от 15-18 кг	x 2
Предходна прееклампсия	x 5-10
Хронична хипертония, диабет, бъбречни заболявания	x 5
Смяна на партньора, бариерни контрацептивни методи	?
Бременност с близнаци	x 5

Табл. 1. Анамнестични рискови фактори за прееклампсия

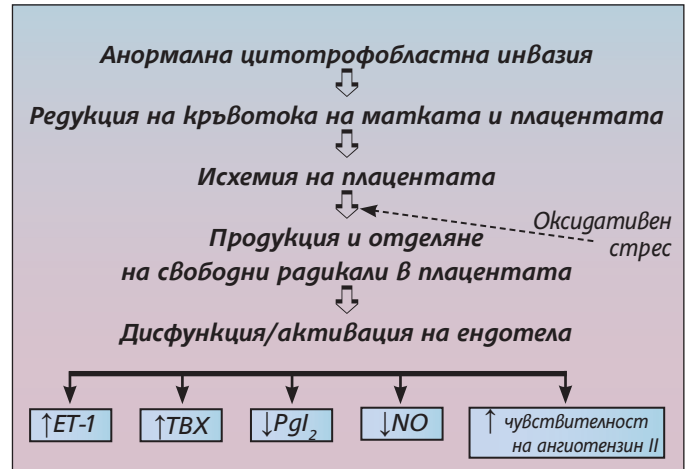
Хронична хипертония по време на бременността Артериално налягане >140/90 mmHg към 20 г.с.
Есенциална Вторична
Хипертония, индуцирана от бременността Артериално налягане >140/90 mmHg след 20 г.с.
Гестационна хипертония Прееклампсия* Прееклампсия, суперпонирана върху хронична хипертония
*Прееклампсия – повишение на артериалното налягане, асоциирано с протеинурия ≥ 30 mg/24 h с/без изява на декливи едеми и/или други изменения на клинични и лабораторни белези

Табл. 2. Класификация на хипертонията по време на бременност (Brown et al.²)

сигурност е полезна класификацията, предложена през 1990 г. от Американския колеж по акушерство и гинекология и до момента ревизирана от основните международни научни организации,² която към 20 гестационна седмица указва своеобразна диференциация на правилната интерпретация на повишените стойности на артериалното налягане в зависимост от момента на бременността (табл. 2).

Според тази схема наличието на повишено артериално налягане ($>140/90$ mmHg) преди 20 гестационна седмица (г.с.) би позволило идентификацията на пациентките, страдащи от хронична хипертония преди настъпването на бременността, докато повишението на нивото на артериалното налягане *de novo* след 20 г. с., особено в асоциация със сигнификантна протеинурия и/или симптоми на цефалия, епигастралгия, нарушения на зрението и промени в лабораторните показатели (хиперурикемия, повишение на трансаминазите, тромбоцитопения и др.), говори за наличие на прееклампсия.

Диференциацията на тези състояния не е маргинална. При пациентки с хронична хипертония повишеното артериално налягане по време на бременността се характеризира с обичайната физиологично-патологична картина. Повишението на стойностите на артериалното налягане в хода на бременността при пациентка с нормотония преди забременяването може да доведе до системно нарушение, свързано с бременността и с по-сериозна прогноза, асоциирана с прееклампсията. Етиопатологичните механизми на това състояние излизат извън обекта на внимание на тази статия. Синдромът на прееклампсия се характеризира с инициален дефект на плацентацията, който определя локално исхемично нарушение и последваща ендотелна дисфункция (фиг. 1), която може да се разпространи дифузно, активирайки коагулационната каскада, вазоспазм и понижение на циркулиращия кръвен обем.³ По тези механизми може да настъпи състояние на изразена хипоперфузия, засягаща различни органи (плацента, бъбреци, сърце, мозък), определящи клиничната манифестация на патологичното състояние и неговата бърза и непредвидима еволюция, независимо от степента на повишение на артериалното налягане. При най-тежките форми е възможно настъпването на сериозни усложнения като синдрома HELLP (хемолиза, повишени чернодробни ензими и тромбоцитопения), характеризиращ се с микроангиопатична хемолитична анемия, тромбоцитопения и промени на чернодробните функции с възможна еволюция към картината на дисеминирана интраваскуларна коагулопатия, с чернодробна недостатъчност и/или руптура и прогресия към прееклампсия. Прееклампсията се характеризира с наличието на конвулсии, невъзпроизводими по други причини, и често е асоциирана с тежки мозъчно-съдови исхемични и/или хеморагични инциденти, засягащи майката и/или плода.



Фиг. 1. Хипертония, индуцирана от бременността. Възможни механизми, по които хипоперфузията на плацентата може да доведе до развитие на хипертония.³ ET-1: ендотелин 1; TBX: тромбоксан; Pgl₂: простагландин; NO: азотен окис

В този контекст се налага своевременно оценка за предизвикване на евентуално преждевременно раждане с цел превенция на допълнителното влошаване в статуса на майката и плода и понижение на заболяемостта и смъртността, свързани с тази патология. При наличие на хронична хипертония, по-голямата част от сериозните инциденти се дължат именно на насладването на прееклампсията, което се потвърждава при около 20-25% от бременните пациентки с хипертония.⁴

Понастоящем хроничната хипертония представлява един от най-важните анамнестични рискови фактори за настъпване на прееклампсия (табл. 1), с нарастваща във времето честота поради нарастващата възраст на жените в първа бременност. Това вероятно е една от причините за повишението на честотата на прееклампсията с 40% през 90-те години в Съединените щати.⁵ Не бива да забравяме обаче, че докато при по-голямата част от пациентките с хронична хипертония в лека до умерена степен не се наблюдават органични увреждания, ниска е честотата на усложненията, като отлепяне на плацентата (1.5-2%) и суперпониране на прееклампсия (4.8-10%), и има голяма вероятност за износване на бременността до термина без настъпване на допълнителни проблеми, рискът е сигнификантно висок (4-6 пъти) при пациентките с тежка хронична хипертония, които се нуждаят от по-стриктен контрол в хода на бременността (табл. 3).⁶

Честота на суперпонираната прееклампсия	
Лека-умерена хипертония	4.8-15.6%
Тежка хипертония ($\geq 160/110$ mmHg)	28.2-52.0%
Честота 4.5-10% на отлепяне на плацентата	
Лека-умерена хипертония	1.5-2%
Тежка хипертония ($\geq 160/110$ mmHg)	4.5-10%

Табл. 3. Честота на основните усложнения при пациентки с хронична хипертония по време на бременност⁶

Диагностични проблеми

Повишението на артериалното налягане над стойности $\geq 140/90$ mmHg е определящо за диагнозата хипертония по време на бременност, но в контекста на гестационния момент, в който е настъпило. Да припомним, че в хода на физиологичната бременност и още повече при повечето случаи на бременност при хронична хипертония без органно засягане се цели прогресивно понижаване на артериалното налягане до стойностите му преди началото на бременността. Появата на повишено артериално налягане се дължи от една страна на загубата на мускулния тонус и на вътрешната еластична мембрана на утеро-плацентарните съдове при инвазията на синцитиотрофобласта между 10 и 20 г.с. с формирането на съдове с висок кръвоток и ниска резистентност, а от друга страна – с известна степен на резистентност към вазоконстрикторното действие на ангиотензин II и другите вазоактивни субстанции.⁷ Този феномен достига най-ниската си точка около 20 г.с., когато е лесно се установява промяна с 10-15 mmHg за систолното и 20-25 mmHg за диастолното артериално налягане спрямо базалните стойности. След това артериалното налягане започва да се покачва бързо, като в рамките на няколко дни достига отново до изходните си стойности. Лесно разбираем е фактът, че липсата на данни за стойността на артериалното налягане преди началото на бременността и в ранните гестационни фази може да смути правилната диагностика и терапия на пациентките с хронична хипертония, поставяйки във втората фаза на бременността проблеми при диференциалната диагностика между гестационната хипертония и прееклампсията. Трябва да се помни, че диагнозата на гестационната хипертония е ретроспективна, диагноза на изключване, базирана върху данните за изолирано повишение на стойностите на артериалното налягане през втората половина или в края на бременността при пациентки с нормално артериално налягане преди началото ѝ, без симптоми за прееклампсия по време на бременността и спонтанно нормализиране на налягането 6-12 седмици след раждането.

Тест	Чувствителност, %	Специфичност, %	Позитивна предиктивна стойност	Негативна предиктивна стойност
Хиперурикемия Ролоувър тест	72 10-88	47	43 39-93	68 60-93
↑ Чувствителност АТII	72	83	45-90	9-95
↑ Фибронектин	38	97	38	60-87
Индекс на резистентност на маточните артерии > 0.58**	30-50	60-80	30-60	83
Notching**	92	95	92	95
Диастолно артериално налягане ≥ 90 mmHg във II триместър	8-71	74-90	8-23	82-98

** Медиантно доплерово измерване на кръвотока в маточните артерии след 24 г.с.

Табл. 5. Прееклампсия: стойност на предиктивните тестове

<p>Правилна ли е диагнозата? Правилно ли е измерено артериалното налягане? Персистиращо ли е повишението на артериалното налягане?</p>
<p>Прогресивно ли се увеличават стойностите на артериалното налягане?</p>
<p>Има ли признаци на органни увреди?</p>
<p>Първична или вторична е хипертонията?</p>
<p>Какви методи за диагностика могат да бъдат използвани без риск за увреждане на плода?</p>
<p>Има ли други медицински или клинични проблеми?</p>
<p>Правилен и сигурен ли е избраният терапевтичен подход?</p>

Табл. 4. Въпроси към пациентките с повишено артериално налягане по време на бременност

Имайки предвид, че изявата на протеинурия е късен признак в сравнение с повишението на стойностите на артериалното налягане, внезапното покачване на стойностите на налягането в третия триместър на бременността трябва да бъде приемано като възможен симптом на прееклампсия до доказване на обратното и да бъде предприет адекватен клинично-лабораторен контрол на състоянието на майката и плода.

На пациентките с повишено артериално налягане по време на бременността е необходимо задаването на въпросите, представени в табл. 4, но да се има предвид, че моментната клинична картина може да се промени значително в рамките на няколко дни.

От съществено значение е изключителната прецизност при измерването на артериалното налягане, за предпочитане в седнало положение на пациентката (супинацията в третия триместър може да упражни компресия върху vena cava от страна на бременната матка с блокиране на венозния отток и активация на системата ренин-ангиотензин, водейки до отчитане на фалшив резултат от измерването), след поне 5-минутен покой с мишница на нивото на сърцето и с помощта на маншет с подходящи размери (чести фалшиво-позитивни резултати се получават при използването на стандартен маншет при пациентки със затлъстяване), използвайки фаза V на Коротков за

Тест	Чувствителност, %	Специфичност, %	Позитивна предик- тивна стойност	Негативна предик- тивна стойност
IS-HOMA > 75% 16/20 г.с.	79.2	97	64.6	98.6
IS-QUICKI < 25% 16/20 г.с.	84.9	97.2	67.2	98.9
IS-HOMA > 75% 26/30 г.с.	83	97.4	68.8	98.8
IS-QUICKI < 25% 26/30 г.с.	88.4	97.6	71.2	99.2

IS-HOMA: Insulin-sensitivity-homeostasis model assessment; IS-QUICKI: Quantitative insulin-sensitivity check index

Табл. 6. Инсулинови индекси на гладно при 829 жени с нормални нива на аспартат-аминотрансферазата: предиктивна стойност за преeklampсия.¹³

определяне на диастолното артериално налягане и повторение на измерването при установяване на повишени стойности след поне 4 часа.⁸ В няколко проучвания е демонстрирана методика за оценката на стойностите на артериалното налягане през първия триместър на бременността, сигнификантно повишени над нормите (напр. 12 mmHg за систолното и 7 mmHg за диастолното артериално налягане в проучването на Hertida e coll.⁹) Този метод обаче не осигурява ранна и адекватна диагностика за хипертоничните усложнения по време на бременността. От изключително значение обаче е търсенето на анамнестични рискови фактори, посочени в табл. 1, с цел откриване на пациентки с повишен риск за развитие или суперпониране на преeklampсия и възможността за овладяването ѝ в хода на бременността. Значение имат и провеждането на периодични клинични, лабораторни и инструментални прегледи, целящи откриването на ранните белези на тези патологични състояния, тяхното лечение и предприемане на правилен подход към хода на бременността до термина.

В последните години са проведени множество проучвания, чиято цел е разработването на предиктивни тестове за сигурна идентификация на пациентите с риск за развитие на преeklampсия в началните фази на бременността и дори преди забременяването, но до този момент резултатите не са задоволителни. Сред различните тестове, разработени в края на 90-те години (табл. 5), само установяването на повишени индекси на резистентност на маточните артерии с помощта на цветен ехо-доплер към 20 г.с. има достатъчна

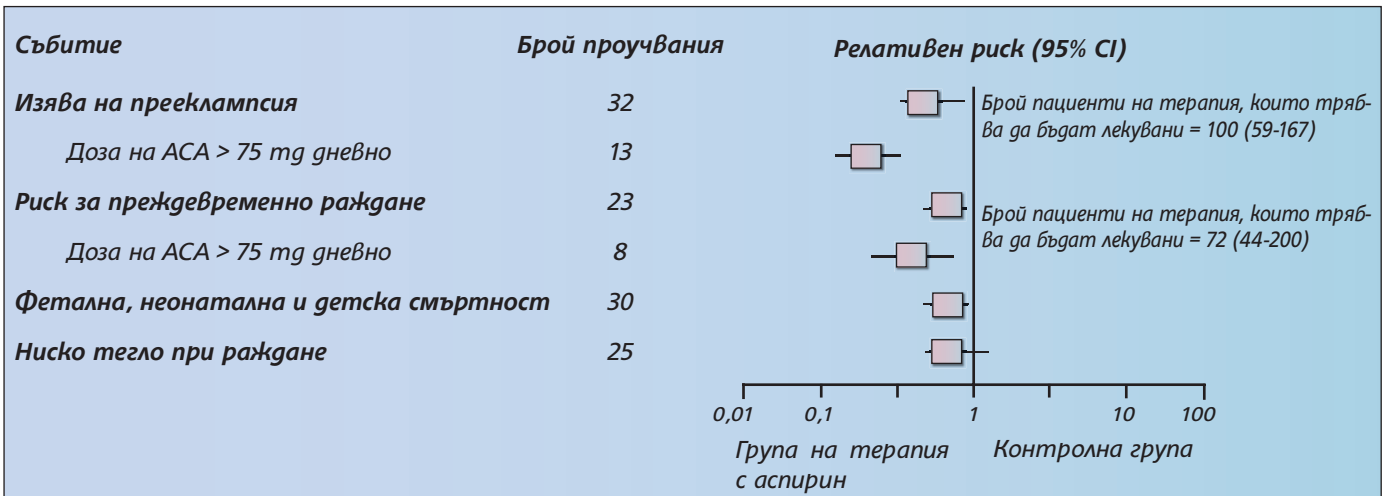
Параметър	Повишено внимание при наличие на:
Кръвна картина	Хемоконцентрация
Креатининемия	>0.8 mg/dL
АСАТ/АЛАТ	x 2 пъти
Антитромбин III	<80%
D-димер	>1500 в момент, отдалечен от раждането >2000 непосредствено преди раждането
Тромбоцити	<100.000/mm ³
Урикемия	>5 mg/dL след 20 г.с.
Протеинурия	>30 mg/dL, >300 mg/24 часа
Албуминурия	<3 g/dL

АСАТ/АЛАТ: аспартат-аминотрансфераза/аланин-аминотрансфераза

Табл. 7. Лабораторни параметри, полезни при монитоража на пациентките с висок риск за развитие на преeklampсия

чувствителност и специфичност за установяването на пациентите с повишен риск за развитие на преeklampсия и забавяне на развитието на плода, особено при наличие на промяна на кръвотока. Днес този метод се препоръчва за скрининг при пациентите с анамнестично повишен риск за развитие на преeklampсия. Тези промени водят до неправилно развитие на утероплацентарните съдове, които са сигнификантно свързани с усложнения в третия триместър,¹⁰ въпреки че са описани случаи на преeklampсия при нормален утероплацентарен кръвоток. В търсенето на специфични и ранни маркери за развитието на преeklampсия някои автори спряха вниманието си върху евентуалната етиопатогенетична роля на аутоантителата към рецепторите за ангиотензин II тип 1 (AT₁), които се намират в повишена концентрация в серума на пациентки с преeklampсия. *In vitro* тези антитела активират AT₁-рецептора, увеличавайки концентрацията на тъканни фактори и активността на никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксигеназа и се установяват още от втория триместър на бременността при 80% от пациентките с промяна на маточния кръвоток, които впоследствие развиват еeklampсия. При проведените допълнителни изследвания обаче тези антитела се оказват ранен и специфичен маркер по-скоро за увредата на утеро-плацентарната перфузия, отколкото за изявата на преeklampсия. Те се откриват при повече от 60% от жените с нарушение на кръвотока, но с последващ регулярен ход на бременността или изолирано забавяне на растежа на плода при отсъствие на преeklampсия.¹¹ Други изследователи концентрират интереса си върху потенциалната роля на рецепторите, отговорни за факторите на съдовата и плацентарната ангиогенеза (fms-подобна тирозин-киназа 1), налични във високи концентрации в серума при жени с преeklampсия. Продуцирани от плацентата в отговор на хипоксията, тези молекули се смятат от някои автори за свързващо звено между локалното тъканно увреждане на плацентата и системния му ефект, но използването им като ранен серумен/уринен маркер на преeklampсията все още се възпрепятства от факта, че не рядко, дори при тежки форми на преeklampсия, техните концентрации са в норма.¹²

Интересни резултати бяха получени от италианска група изследователи, които, в светлината на наскоро станалата известна зависимост



Фиг. 2. Ефекти на антиагрегантната терапия с ацетилсалицилова киселина (АСА) при бременни жени с риск за развитие на преекламписия. Мета-анализ на резултатите от 39 проучвания¹⁴

между преекламписията и синдрома на инсулиновата резистентност, оценяват три различни индекси на чувствителност към инсулина при повече от 800 бременни жени с нормално кръвно налягане и нормален глюкозен толеранс (табл. 6). Те установяват висока чувствителност и специфичност по отношение на ранната предикция за развитието на преекламписия в хода на бременността, но е необходимо допълнително проучване на тези индекси (прости, изчисляват се лесно и не са инвазивни) в популацията на бременните жени с цел изясняване на потенциалната им роля за ранната идентификация на преекламписията.¹³

В заключение, поради липсата на инструментален и/или лабораторен метод за ранна и достатъчно сигурна предикция на преекламписията, необходим е периодичен клиничен контрол върху някои прицелни лабораторни параметри (табл. 7) и флуометрично проследяване на маточните съдове при бременните жени с повишен анамнестичен

риск за развитие на преекламписия или повишени стойности на артериалното налягане. Целта е ранна идентификация на отклоненията, които често предшестват или съпътстват изявата на преекламписията и нейната прогресия към по-тежки форми, и адекватен и навременен терапевтичен подход.

ПРЕВЕНЦИЯ НА ПРЕЕКЛАМПСИЯТА

Въпреки наличието на множество методи за превантивна терапия, намаляващи честотата на преекламписията при бременни жени с висок риск, благоприятни ефекти се съобщават само при терапия с ниски дози ацетилсалицилова киселина (АСА) (75-150 мг дневно) при пациентките с най-висок анамнестичен риск, особено при наличие на конкомитантно нарушение на утероплацентарния кръвоток (фиг. 2).¹⁴

Друг наскоро проведен мета-анализ, включващ 33 000 бременни жени на терапия с ниски дози аспирин, потвърждава слабо изразен позитивен ефект от терапията само при пациентките с висок риск за развитие на преекламписия (относителен риск RR=0.87, интервал на доверителност 95% CI=0.79-0.96).¹⁵ Благоприятен ефект от допълнителната добавка на калций по отношение на превенцията на преекламписията е наблюдаван само в популациите с недостатъчен алиментарен внос на калций. Данните от проучването Vitamins In Preeclampsia (VIP) са разочароващи.¹⁶ За разлика от блестящите резултати, получени в едно малко предварително проучване, терапията с антиоксиданти (1000 mg vit. C и 400 UI vit. E) спрямо плацебо при повече от 2400 жени с висок риск за развитие на преекламписия не само не води до редукция на честотата на преекламписията (табл. 8), но и се наблюдава повишение процента на деца с понижено тегло при раждането (RR=1.15, интервал на доверителност 95% CI=1.02-1.30), независимо от подлежащата патология. Поради това добавката на високи дози антиоксиданти понастоящем не се препоръчва.

Категория	Hazard ratio	95% CI
Хронична хипертония	1.05	0.82-1.35
BMI > 30	0.87	0.59-1.30
Диабет	1.18	0.64-2.18
Повишен индекс на резистентност на маточните артерии (18/22 s)	0.95	0.40-2.29
Ардаг score	0.40	0.08-1.98
Хронично бъбречно заболяване	0.70	0.29-1.24
Множество рискови фактори	1.18	0.87-1.60
Предходна преекламписия, HELLP (хемолiza, повишени чернодробни ензими, нисък тромбоцитен брой), еклампсия	1.00	0.73-1.36
Общо пациентки	0.97	0.80-1.17

Табл. 8. Проучването Vitamins In Preeclampsia: ефекти на терапията с витамини върху изявата на преекламписия при различни групи пациенти¹⁶

Следва продължение