

УДК 618.36: 614.1: 616.12-008.331.1

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ КАК ФАКТОР
РИСКА МЕРТВОРОЖДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Туманова У.Н., Щеголев А.И.***ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Приведен анализ данных литературы о частоте гипертензивных заболеваний у беременных при мертворождении. У беременных выделяют четыре основных вида гипертоний: хроническую артериальную, гестационную, существовавшую ранее гипертонию с преэклампсией и преэклампсию. По мнению большинства исследователей, все гипертензивные заболевания в той или иной степени отражаются на течении беременности и родов и сочетаются с более высокими показателями перинатальной, младенческой и материнской смертности. Наиболее грозными заболеваниями в отношении развития мертворождения считаются гипертония с развившейся преэклампсией и тяжелая преэклампсия. При этом уровень мертворождения зависит главным образом от типа (ранней или поздней) преэклампсии. Отмечено, что мертворождаемость, сочетающаяся с гипертонией беременных, может быть обусловлена прогрессирующей плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты и ее инфарктами, что указывает на необходимость выявления поражений плаценты и выяснения их роли в танатогенезе.

Ключевые слова: гипертензивные болезни, артериальная гипертония, гестационная гипертония, преэклампсия, внутриутробная гибель плода, мертворожденный, плацента

**HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY AS THE CAUSE
OF STILLBIRTH (REVIEW)****Tumanova U.N., Schegolev A.I.***Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

The literature data on the incidence of hypertensive diseases in pregnant women with fetal stillbirth are presented. Pregnant women have four main types of hypertension: chronic arterial, gestational, pre-existing hypertension with preeclampsia and preeclampsia. According to most researchers, all hypertensive diseases in one way or another affect the course of pregnancy and childbirth. They are combined with higher rates of perinatal, infant and maternal mortality. The most formidable diseases leading to stillbirth are hypertension with developing preeclampsia and severe preeclampsia. The rate of stillbirth depends mainly on the type (early or late) of preeclampsia. It was noted that stillbirth, which is combined with hypertension of pregnant women, can be caused by progressive placental insufficiency, premature detachment of the placenta and its infarctions. This indicates the need to identify placental lesions and to clarify their role in thanatogenesis.

Keywords: hypertensive disorders, chronic hypertension, gestational hypertension, preeclampsia, intrauterine fetal death, stillbirth, placenta

Мертворождение является самым трагичным осложнением беременности, ежегодно в мире регистрируется порядка 3,2 миллионов таких случаев [19]. Развитие гибели плода и мертворождения может быть обусловлено социально-экономическими факторами, заболеваниями женщины и самого плода, а также поражениями плаценты. Существенное место среди заболеваний матери отводят гипертензивным состояниям и заболеваниям, осложняющим течение 5–15% беременностей [12].

Целью данной работы явился анализ данных литературы о частоте и роли артериальной гипертонии у беременных в генезе мертворождения.

В настоящее время существует целый ряд национальных и международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии у беременных, согласно которым выделяют

следующие основные гипертензивные состояния:

- существовавшая ранее гипертония (хроническая артериальная гипертония);
- гестационная гипертония, то есть развившаяся после 20 недель беременности с нормализацией значений артериального давления в течение 42 дней после родов;
- существовавшая ранее гипертония с преэклампсией (развитие преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертонии);
- преэклампсия.

По данным [13], в 1999–2004 годах в США около 1–4% женщин в возрасте 18–29 лет и порядка 5–15% женщин в возрасте 30–39 лет страдали хронической артериальной гипертонией. Наряду с этим в 2004 году по сравнению с 1998 годом количество осложнений течения беременности, обусловленных существовавшей ранее арте-

риальной гипертензией возросло на 50 % и достигло 1,7 % от общего числа осложнений [13]. При этом количество преждевременных родов и новорожденных детей с малым для гестационного возраста весом, а также показатели перинатальной смертности у таких беременных были в 2–3 раза выше по сравнению с нормотензивными женщинами.

Гестационная гипертензия осложняет течение примерно 2–3 % беременностей у женщин в США [17, 26]. При этом с 1987 года по 2004 год частота развития гестационной гипертензии возросла с 10,7 до 30,6 на 1000 родов [17], а у 17 % беременных с гестационной гипертензией в дальнейшем развилась преэклампсия [26]. Однако следует добавить, что материнские риски, связанные с гестационной гипертензией, как правило, меньше чем в 2 раза по сравнению с таковыми у женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией или умеренной преэклампсией.

Частота развития преэклампсии отличается в разных странах и зависит в большой степени от используемых критериев ее диагностики. Так, в США преэклампсия развивается примерно у 3 % беременных [26]. В большинстве развитых стран частота ее развития колеблется от 3 % до 5 %. Имеются указания на зависимость ее развития от региона и времени года. В северных областях преэклампсия чаще выявляется в зимний период, у женщин Зимбабве заболеваемость возрастала в сезон дождей. В Финляндии у беременных, проживающих в северных регионах, риск развития преэклампсии в 2 раза выше по сравнению с жительницами южных регионов. Вместе с тем, по мнению большинства исследователей [26], отмечается рост заболеваемости преэклампсией. Подобная тенденция, видимо, частично связана с увеличением числа курящих женщин, а также беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением.

Данные о заболеваемости в 29 странах Африки, Азии, Латинской Америки и Средней Европы подтверждают высокую вариабельность выявления гипертензивных заболеваний у беременных [6]. В результате проведенного анализа авторами установлено, что хроническая гипертензия, преэклампсия и эклампсия встречались в среднем в 0,29 %, 2,16 % и 0,28 % наблюдений беременности соответственно. Наиболее выраженные колебания уровней заболеваемости в анализируемых странах отмечались в отношении преэклампсии: от 0,2 во Вьетнаме до 6,71 % в Монголии [6]. Развитие преэклампсии и эклампсии чаще отмечает-

ся у беременных старше 35 лет, при многоплодной беременности и низких социально-экономических условиях [14]. Кроме того, наличие болезней почек и хронической артериальной гипертензии также часто ассоциируется с развитием преэклампсии и эклампсии: отношение шансов развития преэклампсии составляло соответственно 8,32 и 12,06 [25].

Все гипертензивные заболевания в той или иной степени отражаются на течении беременности и родов. Установлено, что гипертензивные состояния сочетаются с более высокими показателями перинатальной, младенческой и материнской смертности. По данным J.E. Lawn с соавт. [18], порядка 16 % мертворождений приходится на беременных с выявленными гипертензивными состояниями, при этом 11 % гибели плода сочетается с хронической артериальной гипертензией и 5 % – с преэклампсией и эклампсией.

В Российской Федерации, по данным Росстата, в 2010 году количество мертворожденных составило 8300, а показатель мертворождаемости – 4,62 ‰. При этом артериальная гипертензия матери, обусловившая (способствовавшая) гибели, зарегистрирована в 5,98 % наблюдений [4]. В 2012 году в связи с переходом на новые критерии рождения (срок беременности 22 недели и более) количество мертворожденных и показатель мертворождаемости возросли до 12142 и 6,34 ‰ соответственно, однако частота написания гипертензивных расстройств в свидетельствах о мертворождении снизилась до 5,84 % [5]. К сожалению, в сводных формах-таблицах Росстата гипертензивные состояния беременных представлены рубрикой «Поражения плода и новорожденного, обусловленные гипертензивными расстройствами у матери», включающей в себя все вышеуказанные виды артериальной гипертензии, что не позволяет оценить вклад конкретных видов гипертензии в генез мертворождения. В зарубежных странах задача выяснения непосредственной причины и факторов, способствующих мертворождению, затруднена из-за наличия множества классификаций определения причин перинатальной смерти [15].

Тем не менее, основываясь на обобщенных данных, L.L. Simpson [23], приходит к заключению, что гипертензивные заболевания были ответственны за 20–40 % от всех наблюдений гибели плода. При этом хроническая гипертензия отмечалась в 5–25 случаях на 1000 мертворожденных, гестационная гипертензия (легкая преэклампсия) – в 9, а гипертензия с развившейся преэклампсией и тяжелая преэклампсия – в 52 и 21 случаях соответственно.

Конкретные значения в зависимости от вида артериальной гипертензии приводят и С.V. Ananth с соавт. [8]: в 1988–1991 годах в США (Северная Каролина) при анализе 384548 живорожденных и 3107 мертворожденных: показатели риска хронической гипертензии составили 7,6 на 1000 беременных, страдающих хронической гипертензией, 36,6 – при гестационной гипертензии и 6,0 – при эклампсии. Более высокие показатели мертворождаемости отмечались при эклампсии и тяжелой преэклампсии. При всех видах артериальной гипертензии гибель плода развивалась чаще после 28 недель гестации, а не на сроках 20–28 недель. У беременных, страдающих хронической и гестационной гипертензией, преобладала интранатальная гибель. Весьма неоднозначные показатели частоты сочетания гипертензивных заболеваний у беременных и мертворождения приводятся «American College of Obstetricians and Gynecologists» [7]: хроническая гипертензия встречалась в 6–25 случаях на 1000 мертворожденных, преэклампсия легкой степени – в 9–51 и тяжелая преэклампсия – в 12–29.

Весьма интересные данные о причинах мертворождения в зависимости от срока гестации были получены H.S. Bring с соавт. [10]. Авторами установлена более высокая частота преэклампсии и гипертензии у беременных в группе недоношенных мертворожденных по сравнению с переносимыми мертворожденными. Преэклампсия и гипертония обусловили 57 мертворождения, среди которых 51 (89,5%) наблюдение составили недоношенные новорожденные. Эти результаты согласуются с другим исследованием, показавшим, что мертворождение, связанное с гипертензивными состояниями, чаще отмечается на 24–31 неделе гестации [24].

Вместе с тем в литературе имеются указания, что гипертензивные расстройства, выявляемые у беременных, не всегда сопровождаются увеличением перинатальной смертности. Действительно, A.R. Heard с соавт. [16] провели сравнительный анализ исходов беременности у нормотензивных и страдающих гипертензивными заболеваниями женщин в Южной Австралии в 1991–2001 годах. Было проанализировано 639 беременных с предсуществующей артериальной гипертензией, 5356 женщин, гипертензивные расстройства (гестационная гипертензия и преэклампсия) у которых были вызваны беременностью, 448 беременных с развившейся преэклампсией и 63943 нормотензивных женщин. В результате проведенного исследования было

установлено, что перинатальные потери статистически не зависят от гипертензивных заболеваний, частота их развития была снижена в результате целенаправленного наблюдения и коррекции гипертензии [16].

Следует также указать, что уровень мертворождения зависит главным образом от типа (ранней или поздней) преэклампсии. Так, при сравнительном анализе исходов ранней и поздней преэклампсии R. Madazli с соавт. [21] показали, что все случаи мертворождения и ранней неонатальной смерти новорожденных произошли в наблюдениях ранней преэклампсии, составив соответственно 7,6% и 40,6% от всех наблюдений этой группы. При поздней преэклампсии летальные исходы отсутствовали. При этом частота мертворождения не имела значимых различий в зависимости от тяжести течения преэклампсии [21]. В исследовании X.L. Li с соавт. [20] количество мертворожденных при ранней преэклампсии с высокими цифрами артериального давления было существенно больше по сравнению с беременными, страдающими поздней преэклампсией с выраженной гипертензией (35% по сравнению с 6,2%, $p = 0,001$). У пациенток же с HELLP-синдромом мертворождаемость даже превышала 50 на 1000 новорожденных.

Действительно, клинические проявления и патологические изменения у беременных при гипертензивных заболеваниях очень разнообразны. Патогенез поражений и танатогенез плода связан с множеством взаимосвязанных факторов и механизмов поражения матери, плода и плаценты. Мертворождаемость, сочетающаяся с гипертензией беременных, может быть обусловлена прогрессирующей плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты и ее инфарктами. В этой связи важным моментом патологоанатомического исследования тела мертворожденного является выяснение вопроса о взаимосвязях гипертензивных заболеваний беременной и поражений плаценты при развитии гибели плода [3].

Большая часть рисков хронической гипертензии в отношении мертворождения обусловлена тем, что хроническая артериальная гипертензия является основным фактором риска развития преэклампсии. Установлено, что материнские и перинатальные исходы при преэклампсии зависят от ряда факторов: срока гестации на момент начала заболевания, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и эффективности проводимой терапии. При этом следует учитывать, что звенья патогенеза преэклампсии у нерожавших женщин

отличаются от таковых у повторно беременных, а также у женщин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, перенесших преэклампсию во время предыдущей беременности и при многоплодной беременности.

В настоящее время доказано, что молекулярные и морфологические изменения, приводящие к развитию ранней (до 34 недель гестации) преэклампсии, отличаются от тех, что ведут к развитию поздней (после 34 недель гестации, во время родов и в послеродовом периоде) преэклампсии [2, 27]. Причиной развития ранней преэклампсии считается недостаточная выраженность процессов плацентации и ремоделирования спиральных артерий. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями маточно-плацентарного и плацентарно-плодного кровообращения, показателем которых может служить ультразвуковое выявление систолически-диастолического кровотока в сосудах пуповины. Отсутствие или реверсивный кровоток в пупочной артерии позволяют с большой точностью предсказать мертворождения, поскольку нарушения кровотока в сосудах пуповины сочетаются с 4-кратным увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов, и в том числе мертворождаемости [9].

Одновременно с нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием плацентарной гипоксии развиваются процессы компенсации, проявляющиеся изменением баланса секреции проангиогенных и противангиогенных факторов, а также повышенной капилляризацией ворсин плаценты [1, 11]. Именно выраженность компенсаторных процессов в ворсинчатом дереве плаценты является, на наш взгляд, определяющим моментом тяжести течения преэклампсии [22]. С другой стороны, повышенная секреция проангиогенных факторов плацентой, направленная на повышение перфузионного давления, может явиться причиной гестационной гипертензии.

Таким образом, гипертензивные заболевания и особенно преэклампсия относятся к наиболее грозным осложнениям беременности, лидирующим по частоте развития материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, но особенно в развивающихся странах. К сожалению, несмотря на улучшение способов ведения беременных, порядка 90 % случаев гибели плода при беременности, осложненной гипертензией, происходят до поступления в медицинское учреждение. Поскольку в большинстве таких наблюдений гибели плода предшествует развитие гипертензии у беременной, то потенциаль-

ным путем снижения мертворождаемости считается раннее выявление гипертензивных расстройств и проведение своевременного родоразрешения. Адекватное ведение беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией включает в себя регулярное посещение врача-акушера, антенатальное обследование, включая доплерометрию, плода и своевременную госпитализацию для родоразрешения.

Список литературы

1. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 6. – С. 10–15.
2. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 4. – С. 25–31.
3. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 4. – С. 16–23.
4. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 году // *Архив патологии*. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2014. – № 3. – С. 96–98.
6. Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BJOG*. – 2014. – V. 121(Suppl. 1). – P. 14–24.
7. ACOG Clinical Management guidelines for obstetricians-gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of stillbirth // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 113. – P. 748–761.
8. Ananth C.V., Savitz D.A., Bowes W.A. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1995. – V. 74. – P. 788–793.
9. Bilardo C.M., Wolf H., Stigter R.H. et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 23. – P. 119–125.
10. Bring H.S., Varli I.A.H., Kublickas M. et al. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – V. 93. – P. 86–92.
11. Chen Y., Zhang Z. Placenta related pathogenic factors for preeclampsia // *Open Journal Obstet. Gynecol.* – 2012. – V. 2. – P. 340–345.
12. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams obstetrics. 23rd ed. Toronto: McGraw Hill Medical, 2010.
13. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004 // *Hypertension*. – 2008. – V. 52. – P. 818–827.
14. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: a systematic review of controlled studies // *BMJ*. – 2005. – V. 330. – P. 565–567.
15. Gordijn S.J., Korteweg F.J., Erwich J.J.H.M. et al. A multi-layered approach for the analysis of perinatal mortality using different classification systems // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – V. 144. – P. 99–104.
16. Heard A.R., Dekker G.A., Chan A. et al. Hypertension during pregnancy in South Australia, Part 1: pregnancy

outcomes // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2004. – V. 44. – P. 404–409.

17. Klemmensen A.K., Olsen S.F., Wengel C.M. et al. Diagnostic criteria and reporting procedures for pre-eclampsia: a national survey among obstetrical departments in Denmark // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – V. 123. – P. 41–45.

18. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P. et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 // Lancet. – 2016. – V. 387(10018). – P. 587–603.

19. Lawn J.E., Yakoob M.Y., Haws R.A. et al. 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review // BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – V. 9.(Suppl 1). – P. 2.

20. Li X.L., Guo P.L., Xue Y. et al. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension // Pregnancy Hypertension. – 2016. – V. 6. – P. 47–52.

21. Madazli R., Yuksel M.A., Imamoglu M. et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – V. 290. – P. 53–57.

22. Shchyogolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. et al. Morphometric characteristics of terminal villi of the placenta in preeclampsia // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. – V. 154. – P. 92–95.

23. Simpson L.L. Maternal Medical Disease: risk of antepartum fetal death // Semin. Perinatol. – 2002. – V. 26. – P. 42–50.

24. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths // J. Am. Med. Assoc. – 2011. – V. 306. – P. 2459–2468.

25. Visintin C., Muggleston M.A., Almerie M.Q. et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance // BMJ. – 2010. – V. 341. – P. 2207.

26. Wallis A.B., Saftlas A.F., Hsia J. et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004 // Am. J. Hypertens. – 2008. – V. 21. – P. 521–526.

27. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // Annu. Rev. Pathol. – 2010. – V. 5. – P. 173–192.