

*Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Литвинова А.М.*

## **Влияние антигипертензивной терапии, применяемой во время беременности, на особенности течения адаптационного периода у новорожденных**

ФБГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

*Zanina E.V., Chistyakova, G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Litvinova A.M.*

### **Effect of the antihypertensive therapy used during pregnancy on features of the adaptation period in the infants**

#### **Резюме**

Цель исследования: оценить влияние использования различных вариантов антигипертензивной терапии во время беременности на клинические особенности течения адаптационного периода и состояние некоторых параметров метаболизма у новорожденных. Под наблюдением находились 65 новорожденных от женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией и получавших во время беременности антигипертензивную терапию. Для детей от женщин, получавших во время беременности монотерапию допегитом, характерны были высокие антропометрические показатели, низкий процент СЗРП, низкая частота заболеваемости, более ранние сутки выписки. Сниженные антропометрические показатели, высокий процент СЗРП, повышенная заболеваемость, тенденция к более частой неврологической патологии отмечались в группах новорожденных от матерей, находившихся на комбинированной терапии, причем при сочетании допегита с блокаторами кальциевых каналов данные показатели были несколько хуже, чем при сочетании  $\beta$ -адреноблокаторов с блокаторами кальциевых каналов. Гемодинамическая адаптация наименее благоприятно протекала у новорожденных, матери которых получали антигипертензивную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, беременность, антигипертензивная терапия

#### **Summary**

The aim of the research: to evaluate the effect of the different variants of the antihypertensive therapy during pregnancy on clinical features of the adaptation period and the state of the metabolic parameters in the infants. The study, including 65 infants of women with chronic hypertension used during pregnancy antihypertensive therapy. Higher anthropometric measures, the low percentage of LUGR, the low incidence of disease, the earlier statements were typical for infants of women who received monotherapy dopegyt during pregnancy. The low anthropometric measures, the high percentage of LUGR, the high incidence of disease, the trend toward more frequent neurological disorders are occurring in the newborns of the mothers who received combination therapy dopegyt and calcium channel blockers. Hemodynamic adaptation proceeded somewhat less favorable in the infants whose mothers received antihypertensive treatment  $\beta$ -blockers.

**Keywords:** chronic hypertension, pregnancy, antihypertensive therapy

#### **Введение**

Артериальная гипертензия при беременности существенно влияет на ее течение и исход, является основной причиной перинатальных потерь и материнской смертности. Комплексная терапия включает в себя обеспечение рационального режима, диету и индивидуально подобранные антигипертензивные препараты в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК [1]. В России наиболее часто в соответствии с приказом № 267 Минздравсоцразвития РФ от 10.04.06 г. применяют  $\alpha_2$ -агонист центрального действия - допегит (препарат первой линии), блокаторы кальциевых каналов и

$\beta$ -адреноблокаторы (препараты второй линии). При проведении плановой антигипертензивной терапии используют либо один из препаратов данных групп, либо их комбинацию.

Практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, кроме того чрезмерное снижение уровня АД способно вызвать нарушение перфузии плаценты [1, 2, 3]. Целью настоящего исследования является оценка влияния использования различных вариантов антигипертензивной терапии во время беременности на клинические особенности тече-

ния адаптационного периода и состоянии некоторых параметров метаболизма у новорожденных.

## Материалы и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 65 новорожденных от женщин с хронической артериальной гипертензией. В зависимости от варианта антигипертензивной терапии матери дети были разделены на группы:

1 группа – 34 ребенка от женщин, получавших во время беременности антигипертензивную монотерапию допегитом;

2 группа – 9 детей от женщин, получавших во время беременности антигипертензивную монотерапию β-адреноблокаторами (преимущественно конкором);

3 группа – 13 детей от женщин, получавших во время беременности комбинированную антигипертензивную терапию β-адреноблокаторами в сочетании с блокаторами кальциевых каналов;

4 группа – 9 детей от женщин, получавших во время беременности комбинированную антигипертензивную терапию допегитом в сочетании с блокаторами кальциевых каналов.

Во всех группах преобладали дети от женщин с артериальной гипертензией легкой степени тяжести.

Все дети родились доношенными в сроке гестации 37-41 неделя. Детям проводилось стандартное клиническое обследование, оценивался соматический и неврологический статус, проводились лабораторные (общий и биохимический анализ крови) и инструментальные исследования (Эхо-КГ, ЭКГ, НСГ). Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ «STATISTIKA 6.0».

## Результаты и обсуждение

Средние антропометрические показатели детей сравниваемых групп представлены в таблице 1.

Средний вес, рост, окружность головы и груди были выше у новорожденных первой группы (от матерей получавших монотерапию допегитом). У новорожденных второй и третьей групп антропометрические показатели были снижены в сравнении с аналогичными показателями детей первой группы, у детей четвертой группы (от матерей получавших комбинированную терапию допегитом и блокаторами кальциевых каналов) – наиболее низкими, различия в среднем весе, росте, окружности головы и гру-

ди статистически значимы. Несмотря на то, что, по некоторым литературным данным [1, 2], β-адреноблокаторы, снижая маточно-плацентарный кровоток, могут задерживать рост плода, СЗРП встречался у детей второй и третьей групп только в 11, 11% и 7,69% случаев, против 2,94% и 33,33% случаев в первой и четвертой группах соответственно ( $P_{1-4}=0,013$ ). Полученные результаты соответствуют выводам зарубежных авторов, что задержка внутриутробного роста плода обусловлена не эффектом, специфичным для β-адреноблокаторов, а возникает в ходе терапии любым антигипертензивным препаратом [4].

Средние оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей сравниваемых групп достоверно не различались, максимальными они были у новорожденных первой группы -  $6,85 \pm 0,78/7,79 \pm 0,41$  и минимальными у новорожденных четвертой группы -  $6,33 \pm 1,32/7,56 \pm 0,53$ .

Анализ структуры патологических состояний и заболеваемости новорожденных сравниваемых групп представлен в таблице 2.

С диагнозом «Здоровый новорожденный» в первой группе было выписано 26,47% детей, во второй – 33,33%, в третьей – 15,38% (соответственно в 1,7 и 2,1 раз меньше); в четвертой группе таких детей не было ( $P_{1-4}=0,03$ ,  $P_{2-4}=0,03$ ). Нарушения со стороны ЦНС в виде симптомов гипервозбудимости (повышенной реакции на осмотр, спонтанного рефлекса «Моро», тремора конечностей), симптомов угнетения (вялой реакции на осмотр, сниженной двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии), вегетовисцеральной дисфункции в наименьшем проценте случаев встречались у детей от женщин, получавших монотерапию конкором (44,44%), у детей остальных групп – примерно в 1,8 раз чаще. Транзиторная ишемия миокарда была диагностирована только у одного ребенка в первой группе. В частоте встречаемости других патологических состояний перинатального периода достоверных различий не выявлено.

В зарубежной литературе имеются данные о снижении уровня глюкозы крови у новорожденных, чьи матери получали антигипертензивную терапию β-адреноблокаторами либо блокаторами кальциевых каналов [5]. В нашем исследовании у детей сравниваемых групп уровни сахара, белка в венозной крови на 1-е сутки жизни достоверно не отличались. Также статистически

Таблица 1. Средние антропометрические показатели детей сравниваемых групп при рождении (M±σ).

Показатели	1 группа, (n=34)	2 группа, (n=9)	3 группа, (n=13)	4 группа, (n=9)	Уровень значимости (P)
Вес, г	3531,47±415,96	3406,67±592,28	3307,69±397,33	3020,00±598,35	$P_{1-4}=0,005$
Рост, см	51,82±1,78	49,22±4,68	50,46±1,71	49,33±3,54	$P_{1,2}=0,011$ $P_{1,3}=0,022$ $P_{1,4}=0,005$
Окружность головы, см	35,18±1,11	35,00±2,06	34,46±1,13	33,78±2,28	$P_{1,4}=0,012$
Окружность груди, см	34,76±1,30	34,22±2,11	33,92±1,26	33,00±2,74	$P_{1,4}=0,008$

Примечание:  $P_{1-2}$  - различия между 1 и 2 группами,  $P_{1-3}$  - между 1 и 3 группами,  $P_{1-4}$  - между 1 и 4 группами

**Таблица 2. Структура заболеваемости новорожденных сравниваемых групп**

Диагноз	1 группа, (n=34)		2 группа, (n=9)		3 группа, (n=13)		4 группа, (n=9)		Уровень значимости (P)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Здоровый новорожденный	9	26,47	3	33,33	2	15,38	0	0	$P_{1-4}=0,03$ $P_{2-4}=0,03$
Нарушения со стороны ЦНС	24	70,59	4	44,44	11	84,62	7	77,78	$P_{2-3}=0,046$
Гипербилирубинемия	8	23,53	3	33,33	6	46,15	3	33,33	
Транзиторная ишемия миокарда	1	2,94	0	0	0	0	0	0	
Токсическая эритема	7	20,59	3	33,33	3	23,08	3	33,33	
Срыгивания новорожденного	7	20,59	1	11,11	2	15,38	1	11,11	
Инфекции: ринит, отит, конъюнктивит	4	11,76	3	33,33	1	7,69	2	22,22	
Дыхательные нарушения	2	5,88	0	0	1	7,69	1	11,11	

*Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100% вследствие наличия нескольких патологий у одного новорожденного. P1-4 - между 1 и 4 группами, P2-3 - между 2 и 3 группами, P2-4 - между 2 и 4 группами.*

**Таблица 3. Результаты нейросонографического исследования у детей, включенных в исследование**

Заключение НСГ	1 группа, (n=34)		2 группа, (n=9)		3 группа, (n=13)		4 группа, (n=9)		Уровень значимости (P)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Церебральная ишемия I ст.	20	58,82	4	44,44	9	69,23	4	44,44	
Церебральная ишемия II ст.	3	8,82	1	11,11	1	7,69	2	22,22	
ВЖК I ст.	2	5,88	1	11,11	1	7,69	2	22,22	
Патологии не выявлено	11	32,35	4	44,44	3	23,08	3	33,33	

*Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100% вследствие наличия нескольких патологий у одного новорожденного.*

**Таблица 4. Частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций на 3-и сутки жизни**

Функционирующие фетальные коммуникации	1 группа, (n=23)		2 группа, (n=4)		3 группа, (n=10)		4 группа, (n=7)		Уровень значимости (P)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Открытое овальное окно	13	56,52	2	50	5	50	5	71,43	
Открытый артериальный проток	9	39,13	3	75	5	50	0	0	$P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}=0,004$ $P_{3-4}=0,009$

*Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100% вследствие наличия нескольких патологий у одного новорожденного. P1-4 - между 1 и 4 группами, P2-4 - между 2 и 4 группами, P3-4 - между 3 и 4 группами.*

значимо не отличались и гематологические показатели периферической крови.

При проведении нейросонографического обследования на 3-и сутки жизни, получены следующие результаты (табл.3).

Церебральная ишемия I степени наиболее часто выявлялась у детей третьей группы, примерно в 1,2-1,5 раза чаще, чем в остальных группах; церебральная ишемия II степени, внутрижелудочковые кровоизлияния I степени – у детей четвертой группы, более, чем в 2 раза чаще, чем в остальных группах, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Одним из важнейших параметров гемодинамической адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни является наличие функционирующих фетальных коммуникаций. По литературным данным, у большинства младенцев функциональное закрытие фетальных коммуникаций происходит в первые трое суток [6,7]. Частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций на 3-и сутки жизни по данным Эхо-КГ представлена в таблице 4.

Наиболее часто открытые фетальные коммуникации визуализировались у детей второй группы: открытое овальное окно (ООО) – в 50% случаев, открытый артери-

альный проток (ОАП) – в 75% случаев. У детей четвертой группы ООО выявлялось в 70% наблюдений, при этом ОАП не визуализировался, различия с остальными группами статистически значимы ( $P1-4=0,01$ ,  $P2-4=0,004$ ,  $P3-4=0,009$ ).

По данным литературных источников,  $\beta$ -адреноблокаторы потенциально могут вызывать брадикардию не только у матери, но и у плода и у новорожденного [1]. Согласно данным ЭКГ-исследований на 3-и сутки жизни, наиболее часто брадикардия регистрировалась именно в группах детей, чьи матери получали  $\beta$ -адреноблокаторы – в 33 и 70% случаев во второй и третьей группах, против 24 и 25% случаев в первой и четвертой группах ( $P1-3=0,01$ ). При этом тахикардия также чаще регистрировалась у новорожденных второй группы – в 22,22% случаев ( $P1-2=0,02$ ).

В первой группе 17,65% новорожденных были переведены из ОФПН на второй этап выхаживания для дальнейшего обследования и лечения; средние сутки выписки составили  $7,38 \pm 3,73$ ; во второй группе в реабилитационных мероприятиях нуждались 22,22% детей, средние сутки выписки –  $8,89 \pm 4,20$ . В третьей группе на второй этап переведены 23,08% детей, средние сутки выписки –  $8,69 \pm 5,07$ ; в четвертой группе – 33,33% новорожденных, средние сутки выписки –  $11,33 \pm 7,45$  ( $P1-4=0,03$ ), таким образом, у детей от женщин, получавших комбинированную терапию допегитом в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, продолжительность пребывания в стационаре была наибольшей.

## Заключение

Для детей от женщин, получавших во время беременности монотерапию допегитом, характерны были высокие антропометрические показатели, низкий процент

СЗРП, низкая частота заболеваемости, более ранние сроки выписки. Сниженные антропометрические показатели, высокий процент СЗРП, повышенная заболеваемость, тенденция к более частой неврологической патологии отмечались в группах новорожденных от матерей, находившихся на комбинированной терапии, причем при сочетании допегита с блокаторами кальциевых каналов данные показатели были несколько хуже, чем при сочетании  $\beta$ -адреноблокаторов с блокаторами кальциевых каналов. Гемодинамическая адаптация наименее благоприятно протекала у новорожденных, матери которых получали антигипертензивную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами (в большем проценте случаев функционировали фетальные коммуникации, чаще отмечались нарушения ритма сердца).■

*Занина Е.В.* – и.о. м.н.с. отделения биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Чистякова Г.Н.* – д.м.н., доцент, руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Газиева И.А.* – к.б.н., ст. научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Ремизова И.И.* – к.б.н., научный сотрудник отделения биохимических методов ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Литвинова А.М.* – к.м.н., с.н.с., ведущий научный сотрудник отделения по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – *Занина Е.В.*, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1., *uchsek@niiom.ru*

## Литература:

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». Москва, 2010. [http://www.critical.ru/consult/pages/low\\_docs/klin\\_recs.htm](http://www.critical.ru/consult/pages/low_docs/klin_recs.htm).
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. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. (ред.) Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). М: Status Praesens; 2009.
4. Von Dadelzen P., Ornstein M.P., Bull S.B., Logan A.G., Koren G., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. The Lancet 2000; 355: 87–92.
5. Darcie S., Leone C.R., Calil V.M., Prescinotti E.P., Kahhale S., Zugaib M. Glycemia in newborns of hypertensive mothers according to maternal treatment. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004; 59(5): 244–250.
6. Затикина Е.Л. Кардиология плода и новорожденного. М: Инфо-Медиа; 1996.
7. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2001.