

STRESZCZENIE

Wstęp: Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym powikłaniem położniczym. Według danych WHO schorzenie to występuje u 7% kobiet w ciąży. Każdego roku w Polsce nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się u około 30 tysięcy kobiet ciężarnych; powoduje ono zwiększone ryzyko powikłań okołoporodowych oraz zgonu, zarówno matki, jak i dziecka. Ryzyko dla matki obejmuje możliwość wystąpienia tak ciężkich powikłań, jak: rzucawka, przedwczesne odklejenie łożyska, zespół HELLP, zespół DIC, ostre uszkodzenie nerek, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność wątroby. Powikłania u płodu to: ostre i przewlekłe niedotlenienie, hipotrofia wewnątrzmaciczna, wcześniactwo, a także zgon wewnątrzmaciczny.

Badania jednoznacznie dowodzą, że powikłania nadciśnienia tętniczego w ciąży odpowiadają za 15% zgonów kobiet ciężarnych - stanowi to drugą co do częstości, po zatorowości płuc, przyczynę ich zgonu.

Na przestrzeni wielu lat powstawały liczne klasyfikacje nadciśnienia tętniczego w ciąży, opracowane przez towarzystwa ginekologiczne i kardiologiczne. Aktualna klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży wprowadzona przez ESC/ESH w 2018 r. wyróżnia:

1. nadciśnienie tętnicze przewlekłe: występuje przed ciążą lub rozwija się przed 20 tygodniem ciąży i z reguły utrzymuje się dłużej niż 6 tygodni po porodzie, może się wiązać z białkomoczem,
2. nadciśnienie tętnicze związane z ciążą: pojawia się po 20 tygodniu ciąży i z reguły ustępuje w ciągu 6 tygodni po porodzie,
3. nadciśnienie tętnicze przewlekłe z nałożonym nadciśnieniem związanym z ciążą i z białkomoczem,
4. stan przedrzucawkowy: nadciśnienie tętnicze związane z ciążą z istotnym klinicznie białkomoczem $> 0,3\text{mg}/24$ godziny lub $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg}/\text{mmol}$,
5. nadciśnienie niesklasyfikowane przed porodem: rozpoznaje się po 20 tygodniu ciąży, bez pewności o istnieniu nadciśnienia tętniczego przed ciążą .

W momencie planowania pracy obowiązywały wytyczne ESH/ESC z 2007r. , które wykorzystano w opracowaniu niniejszego manuskryptu. Aktualne wytyczne ESH/ESC z 2018r. w zakresie dotyczącym nadciśnienia tętniczego w ciąży różnią się w niewielkim stopniu od wytycznych z 2007 r., na podstawie których nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży można było rozpoznać: w dwóch niezależnych pomiarach, w odstępie 6 godzin, przy wartościach ciśnienia $\geq 140/90$ mmHg lub gdy wartości ciśnienia wynosiły $\geq 170/110$ mmHg - w czasie jednej wizyty.

Stan przedrzucawkowy (preeclampsia) – jest chorobą układową dotyczącą około 3% - 5% ciąż, której wiodącym objawem jest nadciśnienie tętnicze. Zwykle rozwija się po 20 tygodniu ciąży, najczęściej w końcowym jej okresie. Preeklampsja to współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i białkomoczu po 20 tygodniu ciąży. Stan przedrzucawkowy może być rozpoznany także u niektórych kobiet bez

białkomoczu; wówczas nadciśnienie tętnicze może współwystępować z: małopłytkowością (liczba płytek spada $PLT < 100\ 000/\mu l$), upośledzoną czynnością wątroby (wzrost aktywność transaminaz), ostrym uszkodzeniem nerek (stężenie kreatyniny powyżej 1,1 mg/dl), obrzękiem płuc oraz zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W definicji stanu przedzucawkowego (według zaleceń ESC/ESH z 2007r.) istotny białkomocz (który definiuje stan przedzucawkowy) można było rozpoznać na podstawie białkomoczu dobowego, przy wartościach $> 500\text{ mg}/24\text{ godziny}$ lub białkomocz $> 300\text{ mg/l}$. (w zaleceniach z 2018r: białkomocz dobowy $> 300\text{ mg}/24\text{ godziny}$ lub $ACR > 30\text{ mg}/\text{mmol}$).

Podłoże nadciśnienia tętniczego w ciąży i stanu przedzucawkowego jest wieloczynnikowe. Ogólnie czynniki ryzyka stanu przedzucawkowego można podzielić na niemodyfikowalne: występowanie nadciśnienia tętniczego w poprzednich ciążach, nadciśnienie tętnicze występujące u pierwiastki, ciąża wielopłodowa, niska masa urodzeniowa matki, rasa czarna, obrzęk płodu, rodzinne występowanie nadciśnienia tętniczego w ciąży i modyfikowalne: otyłość, zwiększony wskaźnik BMI, ciąża u kobiet w skrajnych przedziałach wiekowych, aterogeny profil lipidowy, niski status socjoekonomiczny, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych, cukrzyca, wcześniej rozpoznane nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, hiperhomocysteinemia, choroby tarczycy i wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, choroba trofoblastyczna, współwystępowanie zapaleń naczyń, trombofilii, choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół policystycznych jajników i cholestaza ciążowa, a także przebyta w ciąży infekcja układu moczowego oraz stosowane technologie wspomaganego rozrodu. Nadciśnienie tętnicze i stan przedzucawkowy może mieć także podłoże genetyczne. Świadczy chociażby o tym zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w ciąży i stanu przedzucawkowego u kobiet, których matki przebyły to powikłanie. Dane literaturowe wskazują także na związek między rozwojem nadciśnienia tętniczego w ciąży i stanu przedzucawkowego a odpowiednim odżywianiem kobiet przed zajściem w ciążę. Dowiedziono, że u kobiet z niskim spożyciem wapnia w diecie częściej rozpoznawano nadciśnienie ciążowe, podczas gdy nie było istotnego związku pomiędzy niedoborem witamin C, E i D oraz spożyciem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych $\omega-3$, a występowaniem stanu przedzucawkowego.

Obecnie, jako najważniejszą przyczynę wystąpienia stanu przedzucawkowego, podkreśla się rolę nieprawidłowej implantacji łożyska i wnikania cytotrofoblastu do *myometrium* ciężarnej macicy. W ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym i stanem przedzucawkowym, obserwuje się niepełne wnikanie cytotrofoblastu, ograniczone jedynie do doczesnej, co w konsekwencji prowadzi do niedostatecznego rozszerzenia tętnic spiralnych, ograniczenia przepływu krwi przez łożysko i złego funkcjonowania łożyska już we wczesnych tygodniach ciąży. Zaburzona perfuzja łożyska wskutek nieprawidłowej przebudowy naczyń spiralnych przyczynia się do syntezy substancji wazoaktywnych, na które szczególnie wrażliwy jest śródbłonek naczyń krwionośnych w ciąży zaburzonej nadciśnieniem tętniczym. W ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zwiększonej syntezy tromboksanu A₂ i zmniejszonego wytwarzania prostacykliny, zmniejszonej syntezy tlenu

azotu. W przebiegu stanu przedrzucawkowego dochodzi do zwiększenia ekspresji cząstek adhezyjnych, takich jak: ICAM - 1, VCAM - 1, selektyn P i E oraz zwiększenia syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych: IL - 12, IL - 18, IL - 6, IL - 10, TNF α , INF - γ oraz podwyższonej aktywności komórek NK. Nasiloną odpowiedź układu immunologicznego w stanie przedrzucawkowym związana jest również z krążącymi w organizmie matki komórkami syncytiotrofoblastu, które prawdopodobnie indukują śródbłonek naczyń. Specyficznymi biomarkerami - białkami, których oznaczenie w surowicy lub moczu matki może dostarczać możliwości przewidywania stanu przedrzucawkowego są białka związane z angiogenezą, takie jak: białko sFlt - 1, rozpuszczalna endoglina, PlGF oraz VEGF. Są one traktowane jako potencjalne biomarkery rozwoju stanu przedrzucawkowego. Rozpuszczalna kinaza tyrozynowa sFlt - 1 odgrywa ważną rolę w prawidłowej regulacji funkcji śródbłonna i procesów angiogenezy podczas ciąży.

Pomimo znaczącego wysiłku w zrozumieniu przyczyn stanu przedrzucawkowego, jego patofizjologia pozostaje w dużej mierze nieznana, a jedynym skutecznym leczeniem jest poród.

Dowiedziano, że kobiety z przebyłym nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą lub stanem przedrzucawkowym są obciążone zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym: rozwojem nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, udaru mózgu, chorób nerek w późniejszym życiu, a także ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo - naczyniowych. O zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży i stanem przedrzucawkowym wspominają wytyczne europejskich towarzystw ESC/ESH z 2011 roku. Ich autorzy uważają, że ze względu na obciążenia metaboliczne i układu sercowo - naczyniowego, ciąża jest stanem, który idealnie nadaje się do oceny ryzyka u kobiet w ciągu całego życia. Dowiedziano, że u kobiet, u których wystąpił stan przedrzucawkowy, 2 - krotnie zwiększa się ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i incydentu zakrzepowo-zatorowego w czasie 5 - 15 lat po zakończeniu ciąży, a ryzyko nadciśnienia tętniczego zwiększa się 4 - krotnie. Największym ryzykiem sercowo-naczyniowym obciążone są kobiety, u których stan przedrzucawkowy wystąpił wcześniej (przed 32 tygodniem ciąży), rozpoznano ciążę obumarłą lub opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Wszystkie nieprawidłowości związane z nadciśnieniem tętniczym w trakcie ciąży, a więc: stan przedrzucawkowy, rzucawka, zespół HELLP, białkomocz, traktuje się również jako czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Cel pracy: Analiza czynników ryzyka występujących przed ciążą, mogących predysponować do rozwoju stanu przedrzucawkowego oraz ocena wpływu stanu przedrzucawkowego oraz nadciśnienia przewlekłego w czasie ciąży na jej długość i czas wystąpienia porodu oraz stan dziecka przy urodzeniu.

Ocena wpływu przebycia stanu przedrzucawkowego oraz obecności nadciśnienia przewlekłego w czasie ciąży na rozwój chorób nerek oraz zaburzeń metabolicznych w okresie 5 - 10 lat po zakończeniu ciąży powikłanej tymi nieprawidłowościami, a w przypadku stanu przedrzucawkowego - także na rozwój nadciśnienia przewlekłego.

Ocena wpływu przebycia stanu przedrzucawkowego oraz nadciśnienia przewlekłego w czasie ciąży na rozwój subklinicznej miażdżycy wyrażonej grubością kompleksu intima - media tętnicy szyjnej wspólnej.

Materiał i metody: Badaniem objęto 50 pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. Pacjentki zostały zidentyfikowane na podstawie bazy danych systemu informatycznego Szpitala. Po analizie historii chorób zidentyfikowano 200 kobiet, które przed 5 - 10 laty przebyły stan przedrzucawkowy. Tylko 50 spośród nich wyraziło zgodę na udział w badaniu. W rozpoznaniu stanu przedrzucawkowego posługiwano się określonymi kryteriami (zgodnie z wytycznymi ESC/ESH z 2007r.):

- ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg u kobiety po 20 tygodniu ciąży (u której wcześniej nie rozpoznano nadciśnienia tętniczego) oraz występowanie co najmniej jednego z poniższych objawów:

- białkomocz > 500 mg w dobowej zbiorce moczu lub > 300 mg/l lub 2+ w teście paskowym lub objawy powikłań narządowych, takich jak:

- zmniejszenie liczby płytek krwi $< 150\ 000/\mu\text{l}$,

- stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,1$ mg/dl lub dwukrotny wzrost stężenia kreatyniny w przypadku rozpoznanej wcześniej choroby nerek,

- nieprawidłowe wartości aminotransferaz,

- obrzęk płuc,

- objawy kliniczne: silne uporczywe bóle głowy, zaburzenia widzenia, bóle w prawym nadbrzuszu,

- objawy zagrożenia dobrostanu płodu (zahamowanie wzrastania płodu, centralizacja krążenia, niewydolność łożyska).

U kobiet z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym (rozpoznanym przed ciążą) kryteria nałożonego stanu przedrzucawkowego to: pojawienie się białkomoczu lub stwierdzenie dysfunkcji narządów po 20 tygodniu ciąży.

Przed przystąpieniem do badania kobiety otrzymały informację na temat celu i metodyki badania, zgodę na jego wykonanie z formularzem ochrony danych osobowych oraz ankietę z pytaniami dotyczącymi: wywiadu rodzinnego, przebytych chorób, wartości ciśnienia tętniczego przed ciążą oraz w trakcie hospitalizacji przed porodem, parametrów antropometrycznych sprzed ciąży, zaawansowania ciąży w momencie rozwiązania, masy urodzeniowej dziecka oraz pytań dotyczących obecnego wieku, masy ciała i ewentualnych stwierdzanych istotnych zaburzeń rozwoju dziecka. Analogicznie do grupy badanej utworzono grupę kontrolną, liczącą 25 kobiet, które przed 5 - 10 laty urodziły dzieci po ciąży niepowikłanej. Grupa kontrolna podlegała tym samym procedurom, co grupa badana.

U wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie podmiotowe oraz badanie przedmiotowe. Wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi na czczo, takie jak: morfologia krwi, stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, eGFR, hsCRP, stężenie kwasu moczowego, trójglicerydów, cholesterolu

całkowitego oraz frakcji LDL i HDL oraz wykonano badanie ogólne moczu, badanie albuminurii, pomiar stężenia kreatyniny w moczu porcjowym, obliczenie ACR. Dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego na obydwu ramionach, następnie przeprowadzony trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego na ramieniu, na którym ciśnienie tętnicze było wyższe i obliczono MAP. Ponadto wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych wewnętrznych z oznaczeniem kompleksu IMT oraz wykonano 24 - godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM), w którym oceniano: średnie ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) w ciągu całej doby, jak również w ciągu dnia (w okresie czuwania) i w ciągu nocy, średnie ciśnienie tętnicze MAP, HR, ciśnienie tętna. Na podstawie zapisu ABPM analizowano ładunek ciśnienia tętniczego oraz dobowy profil ciśnienia tętniczego, w szczególności wielkość nocnego spadku BP.

WYNIKI: W wykonanych badaniach stwierdzono, że przebyty stan przedzucawkowy istotnie wpływał na skrócenie trwania ciąży oraz pogorszenie oceny urodzonych dzieci w skali APGAR. Przebycie stanu przedzucawkowego tych pacjentek wpływało na obniżenie masy oraz długości ciała dzieci

Pacjentki z: NT rozpoznany przed ciążą wykazywały najwyższą średnią masę ciała oraz BMI. Wykazano, że średnie SBP i DBP były wyższe w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, rozpoznany przed ciążą, w porównaniu z grupą kobiet z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. W momencie wizyty średnie ciśnienia (SBP i DBP) w grupie kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą były wartościami, które można określić jako ciśnienia wysokie prawidłowe.

Średnia wartość IMT (wskaźnik miażdżycy i uszkodzeń narządowych), była we wszystkich grupach kobiet prawidłowa, mieściła się w granicach normy ($N < 0,9$ mm). Jednakże w grupie pacjentek po przebyciu stanu przedzucawkowego - była większa niż w grupie kontrolnej. Wyniki pomiaru ciśnienia tętniczego uzyskane w trakcie zapisu 24 -godzinnego zapisu - zarówno średnie dobowe wartości ciśnienia tętniczego (SBP i DBP), jak i średnie wartości ciśnienia tętniczego (SBP i DBP) w trakcie dnia i nocy były wyższe w grupie pacjentek badanych w porównaniu z grupą kontrolną.

Najwyższe dobowe, dzienne i nocne wartości SBP i DBP odnotowano w podgrupie pacjentek z NT rozpoznany przed ciążą. Podobnie wartości MAP. Kolejnym parametrem analizowanym na podstawie zapisów ABPM był ładunek ciśnienia tętniczego, czyli odsetek wartości BP powyżej 130/80 mmHg w ciągu całej doby, powyżej 135/85 mmHg w ciągu dnia oraz powyżej 120/70 mmHg w trakcie nocy

Pacjentki z grupy badanej miały istotnie większy ładunek SBP dobowego, niż pacjentki grupy kontrolnej. Pacjentki z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym miały ładunek dobowy SBP przekraczający normę (50,46%), który był istotnie statystycznie wyższy, niż u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą i pacjentek z grupy kontrolnej.

W ocenie wyniku ABPM badanej grupy kobiet dokonano również oceny dobowego profilu ciśnienia tętniczego i nocnego spadku ciśnienia tętniczego, które były w granicach normy, zarówno wśród

pacjentek z grupy badanej, jak i z grupy kontrolnej. Wszystkie pacjentki miały zachowany nocny spadek ciśnienia, a więc prezentowały profil określany jako *dipper*.

Wykonane badania laboratoryjne ukierunkowane były na identyfikację czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego, rozpoznania zespołu metabolicznego i stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie kobiet.

Ocena funkcji nerek była dokonana poprzez pomiar stężenia kreatyniny, następnie wyliczono eGFR za pomocą wzoru MDRD. Nie uzyskano wartości kreatyniny powyżej 0,9 mg/dl, a wartości eGFR - poniżej 83 ml/min/1,73 m². Różnice w wartościach stężenia kreatyniny były nieistotne statystycznie między badanymi grupami. Najwyższe średnie stężenie kreatyniny (0,9 mg/dl) stwierdzono w grupie pacjentek z NT przewlekłym. Kolejnym analizowanym parametrem było stężenie kwasu moczowego. Najwyższe jego stężenie stwierdzono w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Albuminurię wyrażono jako stosunek albuminy wydalanej z moczem do stężenia kreatyniny w moczu (ACR). Wartość przyjętą za normę tj. do 30 mg/g odnotowano tylko w grupie kontrolnej (25,9 mg/g). W grupie badanej średnia wartość albuminurii wyniosła 169,9 mg/g i była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej. Analiza wykonana w stosunku do podgrup o różnej etiologii nadciśnienia tętniczego wykazała najwyższy poziom albuminurii - 568,1 mg/g w grupie pacjentek z NT rozpoznany przed zajściem w ciążę. Średni ACR określony dla grupy z nadciśnieniem indukowanym nieznacznie przekraczał dopuszczalną normę - 30,1 mg/g.

Kolejnymi parametrami oznaczonymi w surowicy krwi badanych kobiet było: stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, stężenie trójglicerydów. Wszystkie składniki lipidogramu, które są niekorzystne i stanowią czynnik ryzyka sercowo - naczyniowego były znamienne statystycznie wyższe u kobiet z grupy badanej w stosunku do pacjentek z grupy kontrolnej. Także frakcja HDL cholesterolu była istotnie statystycznie niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W zakresie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo w badanej grupie kobiet wykazano, że zależność w poszczególnych grupach jest nieistotna statystycznie. W grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą zaobserwowano podwyższone stężenie tego parametru. Stężenie hsCRP w grupie pacjentek z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kobiet z NT przewlekłym i grupą kontrolną.

Wnioski

1. Wysoka wartość BMI, obecność nadciśnienia przed ciążą, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przebiecia preeklampsji zostały zidentyfikowane w niniejszym badaniu jako główne czynniki ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego.
2. Stan przedrzucawkowy wpływa na skrócenie czasu ciąży, a przebiecie tej nieprawidłowości wpływa niekorzystnie na stan kliniczny noworodków bezpośrednio po porodzie, nie mając jednak istotnego wpływu na ich rozwój w okresie 5 - 10 lat po urodzeniu.

3. Przebycie stanu przedrzucawkowego i obecność nadciśnienia tętniczego przewlekłego podczas ciąży są istotnymi czynnikami ryzyka subklinicznego uszkodzenia nerek w okresie 5 - 10 lat po ciąży powikłanej tym stanem. – u pacjentek z przebyłym stanem przedrzucawkowym uszkodzenie nerek przejawia się hiperfiltracją i mikroalbuminurią

– u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, obecnym w czasie ciąży uszkodzenie nerek przejawia się makroalbuminurią, a współczynnik filtracji kłębuszkowej – pozostając na dolnej granicy normy – jest znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną

4. Przebycie stanu przedrzucawkowego nie prowadzi do rozwoju nadciśnienia przewlekłego w okresie 5 - 10 lat, lecz wartości ciśnienia tętniczego (pozostając w przedziale wysokim prawidłowym) są znamienne wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

5. U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym i przebyłym stanem przedrzucawkowym w okresie 5 - 10 lat po ciąży powikłanej stwierdza się większe nasilenie antropometrycznych i biochemicznych wykładników zespołu metabolicznego.

6. Grubość kompleksu intima - media tętnicy szyjnej wspólnej, wykładnika subklinicznej miażdżycy, pozostając w przedziale wartości prawidłowych, jest znamienne wyższa u kobiet, u których podczas ciąży występowało nadciśnienie tętnicze.

7. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę monitorowania stanu zdrowia matek, u których podczas ciąży stwierdzano nadciśnienie tętnicze, oraz wdrażania odpowiedniej profilaktyki i terapii. Działania te należy podejmować nie później, niż po upływie 5 lat po porodzie powikłanym nadciśnieniem.