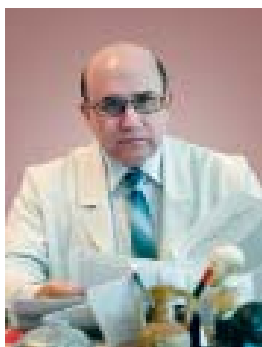


ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ВАГІТНИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ

Ю.В. ДАВИДОВА

д. мед. н., зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України



Л.Г. ВОРОНКОВ

д. мед. н., професор, керівник відділу серцевої недостатності Національного центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско»

І.В. ЧІБІСОВА

начальник відділу акушерсько-гінекологічної допомоги МОЗ України, Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

А.Ю. ЛИМАНСЬКА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

О.М. МОКРИК

к. мед. н., науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

А.О. ОГОРОДНИК

молодший науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України

Важка серцево-судинна патологія традиційно превалює в структурі материнської смертності в Україні, варіюючи від 37,9 % у 2011 році до 57,6% в 2009-му, при цьому два-чотири випадки материнських смертей на рік трапляються у жінок з синдромом Ейзенменгера¹. Крім того, ведення вагітності та пологів у жінок з неоперованими вродженими вадами серця (ВВС) та серцевою недостатністю (СН), а також з оперованими ВВС і акушерськими ускладненнями являє значну проблему для служби охорони материнства і дитинства. В умовах реорганізації перинатальної допомоги в Україні, створення регіональних перинатальних центрів III рівня особливу увагу необхідно приділити ретельній оцінці ризику негативних кардіологічних подій, комплексу медико-організаційних заходів, що дають змогу забезпечити спадкоємність диспансерного спостереження для дівчаток-підлітків, жінок репродуктивного віку з оперованими та неоперованими ВВС і СН, розробку маршруту вагітної з вираженою кардіальною патологією до відповідних медичних установ. У цьому напрямку необхідно застосовувати сучасні методи оцінки кардіального ризику, включаючи шкалу CarPreg (Cardiac Disease in Pregnancy), показники ехокардіографії, лабораторні предиктори дезадаптації серцево-судинної системи вагітної з кардіальною патологією.

Варто взяти до уваги, що наприкінці ХХ – на початку ХХІ сторіччя було досягнуто значних успіхів у хірургії ВВС у дітей, що надало їм можливість досягти повноліття і дорослого життя. В Україні вперше впроваджуються організаційні та лікувальні заходи, що дають змогу знизити дитячу смертність, у новонароджених з пренатально виявленими вадами серця у плода: розроблено методику пренатального виявлення ВВС, включаючи критичні, організовано систему проведення пологів у жінок з вищенаведеними вадами, із зазначенням місця розродження. Усе це дає змогу своєчасно надати хірургічну допомогу новонародженому протягом чотирьох годин після пологів і, таким чином, знизити дитячу смертність від зазначеної патології.

Сьогодні для зниження показника материнської смертності у жінок репродуктивного віку

з оперованими та неоперованими ВВС і СН постало завдання розробки організаційних та лікувально-діагностичних заходів як для акушерів-гінекологів, кардіологів, так і для лікарів загальної практики/сімейної медицини. Частота ВВС у світі становить 9/1 000 живонароджених, а в Європі – 8/1 000. У Канаді кількість дорослих з ВВС становить 4,09 на 1 000 населення, при цьому з них близько 80 % – жінки фертильного віку. У більшості жінок з ВВС проведені коригуючі та паліативні оперативні втручання, однак у багатьох мають місце залишкові явища і наслідки цих втручань.

Необхідно зазначити, що при вагітності в організмі жінки відбувається ряд гемодинамічних змін, що потребують адекватної адаптації: підвищення об'єму циркулюючої плазми, серцевого викиду, збільшення частоти серцевих скорочень (переднавантаження), зниження післянавантаження, а також нейрогуморальні зміни та гіперкоагуляція. Саме навантаження об'ємом вважається центральним механізмом у патогенезі важких материнських кардіальних ускладнень при гестації. Якщо для жінки без значимої екстрагенітальної патології (серцево-судинної, ендокринної, яка включає і гіпотиреоз, і гіпертиреоз) подібна адаптація відбувається в переважній більшості випадків без явищ дезадаптації, то для жінок з патологією серця і предіснуючою СН ймовірні порушення пристосувальних механізмів.

Зміни перед- і післянавантаження супроводжуються ремоделюванням шлуночків і передсердь, які збільшуються в розмірі, ремоделювання лівого шлуночка проявляється у збільшенні товщини його стінки. Відбувається збільшення діаметра мітрального, трикуспідального, аортального клапанів, а також діаметра легеневої артерії, що може викликати деяку клапанну регургітацію. Незважаючи на те, що у більшості жінок зберігається синусовий ритм, можлива поява передчасних передсердних і шлуночкових комплексів у результаті збільшення розмірів камер серця.

Незважаючи на те, що при вагітності вже визначено клінічні та ехокардіографічні предиктори негативних кардіальних подій, неможливо повноцінно проводити стратифікацію ризику

¹ Синдром Ейзенменгера – вроджений порок серця: поєднання дефекту міжшлуночкової перегородки з розширенням легеневого стовбура і недостатністю його клапана, а також нерідко з декстропозицією аорти, що відходить від обох шлуночків безпосередньо над дефектом перегородки (прим. ред.).

дезадаптації серцево-судинної системи вагітної. Крім того, деякі прояви вагітності можуть нагадувати СН, тому постає необхідність у дослідженні ролі додаткових маркерів, таких як мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його амінотермінального метаболіту (NT-proBNP) у визначенні декомпенсації серцево-судинної системи.

У нормальному серці таргетні клітини ендокринної системи розташовані в передсердях. Міоцити передсердь експресують натрійуретичні гормони, які регулюють гомеостаз рідин і тиск у кровоносній системі. Однак при захворюваннях серця зі змінами в шлуночках гени передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) і BNP експресуються в міоцитах шлуночків серця. Отже, концентрація натрійуретичних пептидів та їхніх біохімічних прекурсорів у плазмі підвищується у пацієнтів з вираженою шлуночковою дисфункцією. Поза вагітністю рівень BNP підвищується у відповідь на навантаження об'ємом і є предиктором ризику негативних наслідків при різноманітній кардіальній патології.

У недавніх дослідженнях доведено, що синтез ANP, BNP і натрійуретичного пептиду типу С (CNP) відбувається й у жіночих репродуктивних органах. Так, в експериментальних дослідженнях показані зміни експресії вищевказаних пептидів та їхніх рецепторів у яєчниках, залежно від фізіологічної гормональної стимуляції і при введенні екзогенних статевих стероїдів. Крім того, виявлено, що при порівнянні рівня BNP у чоловіків і жінок з патологією серця ці показники у жінок вищі, ніж у чоловіків. Підвищення рівня BNP у жінок корелювало з підвищеним рівнем глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і мало зворотний зв'язок з індексом вільного тестостерону, концентрацією вільного тестостерону.

У роботі Clerico (2006 рік) доведено, що в одного індивідуума мають місце зміни рівня BNP в межах 30–50%, що пояснюється авторами тим, що, так само, як і концентрація інших нейрогормонів, цей показник може широко коливатися і залежить від змін серцевого ритму, артеріального тиску у відповідь на фізіологічну стимуляцію.

Усе вищевикладене обумовило **мету дослідження**: дослідити в динаміці вагітності рівень BNP у жінок із СН на фоні ВВС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 22 вагітні з неоперованими ВВС (I група) та СН I–III стадій, 26 вагітних з оперованими ВВС (II група) і СН I–II стадій. Контрольну групу склали 20 вагітних без значимої екстрагенітальної патології з фізіологічним перебігом вагітності. У всіх вагітних у II і III триместрах гестації, крім загальноклінічного обстеження та ехокардіографії, досліджували рівень BNP як предиктор можливих серцево-судинних ускладнень і маркер тяжкості СН.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До сьогодні остаточно не встановлені нормальні рівні BNP для вагітних по триместрах. Враховуючи, що переважна більшість жінок звернулися за спеціалізованою висококваліфікованою перинатальною допомогою в II триместрі, немає можливості в цьому дослідженні проаналізувати рівень BNP на ранніх строках вагітності.

Клініко-соціальна характеристика обстежених вагітних наведена в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1
КЛІНІКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

Показник	I група	II група	Контрольна група
Вік, роки	24,5 ± 1,5	26,4 ± 2,6	26,3 ± 2,8
Першовагітні, %	81,8	73,1*	80,0
Переривання вагітності за медичними показаннями в анамнезі, %	9,1*	7,6*	-
Втрати вагітності в анамнезі, %	9,1*	11,5*	5,0
Навчання > 15 років, %	13,6*	26,9**	40,0
Навчання > 11 років, %	36,3*	50,0**	45,0
Навчання < 11 років, %	50,1*	23,1**	15,0
Середній рівень доходів, %	54,5*	76,9**	85,0
Рівень доходів нижчий за середній, %	45,5*	23,1**	15,0
Преконцепційне консультування акушером-гінекологом	9,1*	34,6**	55,0
Преконцепційне консультування кардіологом/кардіохірургом	9,1	46,2**	-

* – різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

** – різниця показників між I та II групами достовірна, $p < 0,05$

Необхідно зазначити, що в усіх групах переважали першовагітні. Переривання вагітності за медичними показаннями проводилося в I групі внаслідок тяжкості основного захворювання, у II та контрольній – через виявлення смертельних вроджених вад у плода (відхилення в біохімічному скринінгу спадкової патології, ультразвукові маркери вродженої патології, інвазивна пренатальна діагностика). В I групі не вдалося з'ясувати наявності будь-яких відхилень у плода перед перериванням вагітності; власне, пренатальна діагностика і не проводилася.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, у групі вагітних з неоперованими ВВС низький рівень доходів удвоє вищий, ніж у II групі, і втричі вищий, ніж у контрольній. При цьому рівень освіти практично також співставний з групою порівняння та контрольною. Можливо, саме з цими чинниками і пов'язано те, що жінки з прооперованими ВВС більш виважено поставилися до планування вагітності. Так, вони частіше, ніж жінки I групи, зверталися за прекоцепційним консультуванням до медичних працівників, при цьому частіше, ніж до акушера-гінеколога, вони зверталися до фахівців у галузі серцево-судинної патології. Вищевикладене диктує необхідність проведення інтерконцепційного підходу для групи вагітних з ВВС у формі створення індивідуального репродуктивного плану з урахуванням характеру серцево-судинної патології, наявності факторів ризику порушень репродуктивного здоров'я, підбору індивідуальних методів контрацепції.

У таблиці 2 наведені дані про перебіг вагітності в обстежених жінок. Як видно з даних цієї таблиці, частота ускладнень вагітності у жінок I і II груп значно перевищує показники контрольної групи, однак не виявлено значної різниці між групами. Необхідно відзначити, що у частини жінок I групи мали місце серйозні відхилення у стані здоров'я і дезадаптація до вагітності, про що свідчить необхідність проведення дострокового розродження у зв'язку з

ТАБЛИЦЯ 2

Показник	I група	II група	Контрольна група
Загроза переривання у I триместрі	27,2*	23,1*	10,0
Загроза передчасних пологів	18,1*	19,2*	5,0
Необхідність дострокового пологорозршення за показаннями з боку матері, пов'язаними з основним захворюванням	22,7**	-	-
Преєклампсія легкого ступеня	13,6*	15,3*	5,0
Преєклампсія тяжкого ступеня	9,1*	7,7*	-

* – різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

** – різниця показників між I та II групами достовірна, $p < 0,05$

ТАБЛИЦЯ 2.
ПОКАЗНИКИ ПЕРЕБІГУ
ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У
ЖІНОК ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП

СН, а також у зв'язку з розвитком важкої преєклампсії.

Проведення терапії, спрямованої на збереження вагітності у жінок з тяжкою серцево-судинною патологією, створює не тільки етичний, а й медико-соціальний прецедент, оскільки ВООЗ в 2008 році прийняла положення про репродуктивні права, яке констатує,

ТАБЛИЦЯ 3

Показник	I група	II група	Контрольна група
BNP, пг/мл	69,6 ± 9,8*	39,8 ± 6,1***	20,1 ± 3,2

* – різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

** – різниця показників між I та II групами достовірна, $p < 0,05$

ТАБЛИЦЯ 3.
ПОКАЗНИКИ BNP
В ОБСТЕЖЕНИХ ГРУПАХ У
ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ
ГЕСТАЦІЇ

що всі чоловіки і жінки мають однакові права на: отримання інформації; доступ до безпечних, ефективних, недорогих і доступних методів регулювання народжуваності відповідно

ТАБЛИЦЯ 4

Показник	I група	I група, дострокове пологорозршення	II група	Контрольна група
BNP, пг/мл	76,7 ± 12,6***	120,5 ± 14,6***	56,4 ± 4,9***	24,6 ± 6,7

* – різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$

** – різниця показників між I та II групами достовірна, $p < 0,05$

*** – різниця показників у I групі, де було проведено дострокове розродження, достовірна щодо всіх порівнюваних груп

ТАБЛИЦЯ 4.
ПОКАЗНИКИ BNP
У ТРЕТЬОМУ ТРИМЕСТРІ
ГЕСТАЦІЇ

до їхнього вибору; доступ до належних служб охорони здоров'я, які можуть забезпечити для жінок безпечну вагітність і пологи; на створен-

ня для подружніх пар найкращих можливостей для того, щоб мати здорову дитину.

У таблиці 3 наведено значення BNP в обстежених жінок у II триместрі.

Як видно з наведених у таблиці 3 даних, в I групі показник BNP значно перевищує аналогічний у II групі та групі контролю. На особливу увагу заслуговує такий показник у жінок з синдромом Ейзенменгера, ВВС з високою легеневою гіпертензією. Так, рівень BNP, вищий за 100 пг/мл, визначався у двох вагітних із синдромом Ейзенменгера.

У таблиці 4 наведені показники BNP в обстежених жінок у III триместрі вагітності.

Аналізуючи наведені дані, необхідно відзначити, що в I групі показник BNP значно перевищує аналогічний у II групі та групі контролю. Найвищі значення BNP виявлені у вагітних, яким проводилося дострокове розродження у зв'язку з погіршенням стану здоров'я з приводу основного захворювання, а також у вагітних I і II груп з преєклампсією, особливо важкого ступеня.

ВИСНОВКИ

Враховуючи, що в цьому дослідженні вперше в Україні проведено аналіз показників BNP при вагітності у жінок з ВВС, необхідно відзначити таке:

1. Рівень BNP є діагностично цінним і прогностично важливим маркером СН та предиктором можливих ускладнень при вагітності у жінок з ВВС.

2. За темпами приросту BNP вагітності можна прогнозувати тактику ведення вагітності, термін і характер розродження, розробляти показання для індивідуальної терапії супроводу таких вагітних.

3. Потрібно продовжити дослідження для встановлення нормальних показників BNP при ускладненій і неускладненій вагітності, для жінок з оперованими і неоперованими ВВС, а також провести порівняльні дослідження у невагітних і вагітних у першому триместрі гестації, що і складає наші наукові плани в майбутньому.

4. Необхідно розробити мультидисциплінарний алгоритм (організаційний та лікувальний-діагностичний) ведення жінок із ВВС.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 2; 49 (1): 109–16.

2. Clerico A, Zucchelli CG, Pilo A, Passino C, Emdin M Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-pro BNP assay. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44(4): 366–78.

3. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruc N The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med.* 2005; 33(2):121–4.

4. Kaleschke G, Baumgartner H Pregnancy in congenital and valvular heart disease. // *Heart* 2011, November; 97 (21): 1803–9.

5. Lev-Sagie A, Bar-Oz B, Salpeter L, Hochner-Celnikier D, Arad I, Nir A Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women near Labor and during Early Puerperium. *Clin Chem.* 2005 Oct; 51 (10): 1909–10.

6. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // *Circulation* 2007 January 16; 115 (2): 163–72.

7. Pieper PG

Prepregnancy risk assessment and counselling of the cardiac patient // *Neth Heart J* 2011, November; 19 (11): 477–81.

8. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C et al.

ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011, December; 32 (24): 3147–97.

9. Tanous D, Siu S, Mason J, Greutmann M, Wald R, Parker J, Sermer M, Colman J

Silversides C B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women With Heart Disease // This work was supported by operating grants from the Heart and Stroke Foundation of Canada (NA 5927, NA 5662) and Canadian Institutes of Health Research (53030, 93722). The University of Toronto Pregnancy and Heart Disease Research Program acknowledges a generous donation from Mrs. Josephine Rogers. Dr. Siu is supported by the Ramsay Gunton Professorship in Cardiology of the Schulich School of Medicine and Dentistry. All other authors report that they have no relationships to disclose.

Reprint requests and correspondence: Dr. Candice K. Silversides, Toronto General Hospital, 585 University Avenue, 5N-521, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canada.

10. American College of Cardiology Foundation.

11. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (15): 1247–1253.

12. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C

Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006 October; 92 (10): 1520–5.

13. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA et al.

Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J Am Coll Cardiol* 2011 November 15; 58 (21): 2241–7.

14. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ et al.

Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect // *BJOG* 2009 November; 116 (12): 1593–601.

15. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG et al.

Pregnancy outcome in women with repaired versus unrepaired isolated ventricular septal defect // *BJOG* 2010 May; 117 (6): 683–9.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Давыдова Ю.В., д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Воронков Л.Г., д. мед. н., профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности Национального центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»

Чибисова И.В., начальник отдела акушерско-гинекологической помощи МЗ Украины, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Лиманская А.Ю., к. мед. н., старший научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Мокрик А.Н., к. мед. н., научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Огородник А.А., младший научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Проведено первое в Украине исследование по анализу уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) при беременности у женщин с врожденными пороками сердца. Результаты данного исследования показали, что уровень BNP является диагностически ценным и прогностически важным маркером сердечной недостаточности и предиктором возможных осложнений при беременности у женщин с врожденными пороками сердца. По темпам прироста BNP при беременности можно прогнозировать тактику ведения беременности, сроки и характер родоразрешения, разрабатывать показания для индивидуальной терапии сопровождения таких беременных.

Ключевые слова: беременность, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, мозговой натрийуретический пептид.

PROSPECTIVE STUDY OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PREGNANT WOMEN WITH HEART FAILURE AND CONGENITAL HEART DEFECTS

Davydova Y.V., MD, Head of the Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Voronkov L.G., MD, professor, Head of the Heart Failure Department, National Center «Institute of Cardiology named after M.D. Strazhesko»

Chibisova I.V., Head of the Obstetrics and Gynecological Care Department of Ministry of Health of Ukraine, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Limanska A.Y., PhD, senior researcher, Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Mokrik A.N., PhD, researcher, Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Ogorodnik A.O., PhD, junior researcher, Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

The first study in Ukraine on the analysis of the level of brain natriuretic peptide (BNP) in pregnancy in women with congenital heart defects was performed. The results of this study showed that the level of BNP is a valuable diagnostic and prognostic marker of heart failure and a predictor of pregnancy complications in women with congenital heart defects. Due the value of BNP growth in pregnancy it can predict the tactics of pregnancy, timing and nature of the delivery, to develop individual therapy indications for maintenance of pregnancy.

Keywords: pregnancy, heart failure, congenital heart defects, brain natriuretic peptide.