

© О. Н. Аржанова

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК: 616.12-008.331.1:618.3-008.6

■ В работе проанализированы данные литературы и собственные исследования о влиянии биогенных аминов в плазме крови, миометрии и плаценте на формирование патологического течения беременности: гестоза и плацентарной недостаточности. Высказано предположение о взаимосвязи нарушений медиаторного и эндотелиального фактора при гестозе.

■ **Ключевые слова:** артериальная гипертензия; гестоз; плацентарная недостаточность; катехоламины.

Артериальная гипертензия — одна из ведущих причин осложнений беременности, родов и повышения перинатальной смертности. Это обстоятельство служит основанием включения этих женщин в группу высокого риска. В настоящее время артериальная гипертензия диагностируется у 5–30% беременных и представляет собой разнородную группу заболеваний: гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу, симптоматические гипертензии [2, 10, 11].

В качестве критериев повышенного артериального давления у беременных приняты следующие показатели [2, 11]:

- стойкое повышение систолического артериального давления на 30 мм рт. ст. и выше;
- стойкое повышение диастолического артериального давления на 15 мм рт. ст. и выше;
- артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст. при измерении более двух раз в течение шести часов;
- среднее артериальное давление выше 105 мм рт. ст.

Для диагностики артериальной гипертензии достаточно одного из вышеперечисленных критериев. Максимально неблагоприятное влияние на акушерские и перинатальные исходы оказывает диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт. ст. [2, 5, 11].

При беременности гипертензивные состояния включают в себя ряд нозологических форм: гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, симптоматические гипертензии и гестозы [11, 12]. Согласно современным данным частота гипертонической болезни у беременных составляет от 15 до 22% [2, 5, 11]. При любом виде артериальной гипертензии часто наблюдаются тяжелые осложнения беременности и родов: невынашивание, плацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипоксия и антенатальная гибель плода [6, 9, 10]. Ведущей причиной осложнений беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией являются сосудистые изменения, приводящие к выраженным сдвигам во всех звеньях системы кровообращения [1, 10, 6, 15]. Частота осложнений увеличивается с мерой тяжести заболевания. Данные о материнской смертности колеблются от 0,1 до 7,5%. Наиболее частые причины — тяжелый гестоз, геморрагический инсульт, почечная недостаточность, тромбоз эмболические осложнения. При артериальной гипертензии страдают плод и новорожденный. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. уже неблагоприятно влияет на состояние внутриутробного плода, приводит к его гипоксии и гипотрофии [10, 8, 9]. Нарушение развития плода, высокую перинатальную заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии связывают с расстройством гемодинамики. По данным различных авторов, перинатальная

смертность при данной патологии варьирует от 58 до 530%. В последние годы перинатальная смертность несколько снизилась [9, 10, 11].

Артериальная гипертензия, появившаяся при беременности, чаще всего является проявлением гестоза, а также причиной развития плацентарной недостаточности (ПН) в 32–77% случаев. При тяжелых степенях гестоза и высокой артериальной гипертензии плацентарная недостаточность встречается практически у всех беременных. Перинатальная смертность у женщин, перенесших ПН, составляет среди доношенных новорожденных — 10,3%, среди недоношенных — 49%. ПН является причиной 60% случаев задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП). В свою очередь, ЗВРП — вторая по частоте причина перинатальных потерь после недоношенности. Риск перинатальной смертности новорожденных со ЗВРП в 6–10 раз превышает таковую среди популяции с нормальным развитием (2, 7, 10).

В сложном и динамичном взаимодействии многих факторов позднего гестоза беременных всегда сложно выделить ведущее звено, которое определяет специфику развития патологического процесса. Только поняв значение и место каждого звена в непрерывной цепи происходящих в организме беременной женщины событий, можно составить более или менее верное представление о патогенезе патологических процессов при этой патологии беременности.

Среди многих важных звеньев системной организации патологического процесса при позднем гестозе мы обратили внимание на выяснение роли и значения нейрогормональных и нейромедиаторных механизмов в процессах его возникновения и развития, с одной стороны, и в процессах вовлечения адаптационных механизмов защиты — гомеостаза — с другой.

В морфологической серии экспериментов на беременных крысах и миометрии беременных женщин в норме и патологии исследовали локализацию адренергических волокон и содержание норадреналина в миометрии. Нами получены данные, что во время беременности происходит уменьшение специфической флуоресценции адренергических волокон, сопровождаемое падением уровня медиатора в тканях. Во время беременности в миометрии образуется большое количество адренергических волокон вокруг кровеносных сосудов, что позволяет на должном уровне поддерживать местную регуляцию сосудистого тонуса и обеспечивать оптимальные условия для маточно-плацентарного кровотока и развития плода. Подобные морфологические изменения являются одним из звеньев общего адаптационного процесса, подтверждающие трофическую

роль нервной системы в организме. Однако, рост нервных волокон не успевает за процессами гипертрофии и гиперплазии в миометрии, в результате чего в конце беременности интенсивность флуоресценции адренергических волокон резко снижается, сохраняясь лишь в области нижнего сегмента и в шейке матки. Характерно, что содержание уровня медиатора (норадреналина) уменьшается к концу беременности в 5 раз (в пересчете на единицу массы миометрия), а во время родов в 14 раз (до 45 нг/г ткани, или на 90% по сравнению с небеременной маткой). Растет абсолютное число рецепторов, но относительно массы миометрия оно резко снижено.

Должный уровень регуляции достигается за счет повышения чувствительности адренергических рецепторов, тем не менее, обращает на себя внимание то обстоятельство, что процессы изменения адренергической иннервации несколько отличаются в норме и патологии. Так, в результате проведенной работы мы установили, что специфическая флуоресценция адренергических волокон вокруг сосудов миометрия у беременных с гестозом более яркая и сохраняется дольше, чем у здоровых беременных. Уровень норадреналина в ткани миометрия в 1,5 раза выше при тяжелом гестозе и коррелировал с его содержанием в плазме крови.

Естественно, эти структурные и нейромедиаторные, цито-миело-архитектонические изменения в беременной матке сказываются на рецепторной функции адренергической системы, изменении биоэлектрической активности миометрия, нарушении местной и общей гемодинамики.

С другой стороны, местные адренергические механизмы тесно связаны со многими гуморальными факторами, действующими на уровне целого организма, такими как катехоламины, кортикостероиды, бета-эндорфины. Нами было обнаружено, что в последнем триместре беременности при гестозе содержание норадреналина и бета-эндорфина в плазме крови значительно выше, чем в норме. Имеется тесная корреляция между уровнем катехоламинов и нейропептидов и гемодинамическими показателями при гестозе, такими как артериальное давление и общее периферическое сопротивление сосудов. Данные исследования полностью согласуются с физиологическими представлениями об участии катехоламинов и нейропептидов в генезе гипертензивного синдрома и нарушениях микроциркуляции в периферических сосудах [13, 14, 15, 16].

Интересно, что степень тяжести гестоза не влияла на характер экспрессии факторов ангиогенеза в плаценте, так как дисбаланс проангио-

генных и антиангиогенных факторов наблюдался даже при легкой степени проявления патологии.

Бесспорный интерес представляет полученный нами факт разнонаправленных изменений симпато-адреналовой и кортико-адреналовой системы во время родов при позднем гестозе. Если при физиологическом развитии беременности и родов адаптационные механизмы работают слаженно и полностью коррелируют друг с другом, то системные нарушения механизмов адаптации при позднем гестозе приводят к дистрессу организма.

Так, у здоровых женщин и их новорожденных детей, родовой стресс закономерно приводит к выбросу адренергических и кортикостероидных и пептидных средств, и обеспечивает течение физиологических процессов адаптации матери и новорожденного к изменившимся условиям существования. По-видимому, именно благодаря этим механизмам осуществляется возможность благоприятного исхода беременности и родов.

Нарушения адаптации, истощение резервных возможностей организма при тяжелом позднем гестозе приводят к нарушению синхронизации между регуляторными системами. Симпато-адреналовая система в этом случае подходит к моменту родов на пределе своих возможностей, и вместо повышения уровня катехоламинов в крови, наблюдается их снижение, что приводит к тяжелым изменениям микроциркуляции и создает условия для развития грозных осложнений гестоза во время родов. Адренкортикальное звено также страдает при гестозе, однако, некоторые резервные возможности эта система адаптации сохраняет, и в ответ на родовой стресс выбрасывает дополнительное количество гормонов, хотя и недостаточное для обеспечения физиологического протекания процесса.

Морфологическое исследование плацент у женщин с артериальной гипертензией и плацентарной недостаточностью свидетельствует об активном участии локально синтезируемых катехоламинов в патогенезе гестоза и плацентарной недостаточности. Учитывая ангиотропные эффекты действия катехоламинов, по-видимому, снижение их экспрессии в плаценте отражает нарушение микроциркуляции, трофики и пролиферации клеточных элементов плаценты, которые являются морфологическим выражением патофизиологических механизмов развития плацентарной недостаточности.

Артериальная гипертензия также является причиной нарушения процессов ангиогенеза в плаценте. Возможно, что нарушение функции проангиогенных и антиангиогенных факторов в плаценте приводит к развитию плацентарной не-

достаточности у беременных с гестозом. В то же время компенсаторные возможности плаценты и обширность сосудистой сети велики, что позволяет в большинстве случаев пролонгировать беременность даже при наличии осложнений.

Таким образом, активация симпато-адреналовой системы приводит к повышению общего периферического сопротивления сосудов, артериального и венозного давления и сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Это ведет к повышению проницаемости сосудов и задержке жидкости в тканях. При увеличении концентрации катехоламинов в крови происходит регионарный спазм почечных сосудов, что нарушает деятельность почек. В результате снижается клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция. Эти изменения усугубляются при повреждении эндотелия сосудов почек и являются причиной протеинурии [3, 12, 15].

Повышение уровня циркулирующих катехоламинов при гестозе неблагоприятно влияет на состояние внутриутробного плода. Это связано с вазоконстрикцией сосудов плаценты и централизацией плацентарного кровотока. Возникновение сосудистых спазмов в плаценте вызывает гипоксию плацентарной ткани и снижение моноаминоксидазы. Неполноценное разрушение биогенных аминов в плацентарной ткани приводит к их накоплению в синцитиотрофобласте, что еще более усугубляет тяжесть течения гестоза и плацентарной недостаточности [12, 14].

Нарушение медиаторных и рецепторных механизмов, адренергических механизмов на медиаторном и рецепторном уровне адренергической регуляции при гестозе закономерно приводит к необходимости коррекции возникшей патологии адренергическими средствами. Кроме того, изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза требуют комплексного подхода к лечению патологических состояний, связанных с артериальной гипертензией при беременности.

С целью терапии гипертензивных состояний широко применяют медикаментозные средства из различных фармакологических групп. Золотым стандартом лечения артериальной гипертензии у беременных является назначение допегита 25 мг 2–3 раза в сутки, начиная с 1 триместра беременности. Назначение блокаторов кальциевых каналов (верапамила, нифидипина) целесообразно начинать с 20–24 и до 34–36 недель. Женщинам с метаболическим синдромом возможно назначение селективных бета-блокаторов, желателен 3-го поколения (небиволол). Профилактический прием гипотензивных препаратов дает возможность предупредить развитие тяжелых форм гестоза. Беременным, имеющим исходно гипер-

тензивные осложнения (вегето-сосудистую дистонию по гипертоническому типу, гипертоническую болезнь I–II стадии), показано назначение клофелина. Вследствие введения клофелина нарушается выделение адренергического медиатора из пресинаптических окончаний и развивается ослабление симпатической импульсации из вазомоторных структур головного, и, частично, спинного мозга. В итоге снижается общее периферическое сопротивление, уменьшается сердечный выброс и частота сердечных сокращений. Одновременно клофелин уменьшает активность ренина плазмы и оказывает отчетливое седативное действие. Клофелин хорошо абсорбируется после приема внутрь. При парентеральном, особенно, внутривенном введении, показатели фармакокинетики существенно укорачиваются — начало эффекта уже через 3–5 минут. Клофелин не влияет на функциональное состояние плода. Клофелин значительно снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, уменьшает выраженность сосудистых расстройств, оказывает стимулирующее влияние на маточно-плацентарный кровоток. Для поддержания АД на «рабочем уровне» клофелин назначают перорально в дозе 0,075–0,15 мг 2–3 раза в день длительно, чаще всего в III триместре беременности, когда другие препараты становятся малоэффективными. Сульфат магния традиционно относится к основным препаратам для лечения гестоза. Показано, что наибольший эффект магниевая терапия оказывает при повышенном диастолическом артериальном давлении и невысокой (до 1 г/л) протеинурии. Противопоказанием к применению препаратов магния служат заболевания почек с нарушением их функции и тяжелые формы сахарного диабета. Схемы лечения гестоза сульфатом магния хорошо известны. В настоящее время предпочтительно введение 25 % раствора сульфата магния в виде микроперфузии 24,0–30,0 в сутки в пересчете на сухое вещество. Сульфат магния оказывает эндотелиопротекторное действие и уменьшает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, что имеет значение в патогенетической терапии ПН. Более быстрый и стойкий антиагрегационный эффект при лечении гестоза получен при сочетанном применении сульфата магния и клофелина, который остается в арсенале акушеров, благодаря его многим полезным свойствам. В первую очередь, это возможность экстренной помощи при высокой артериальной гипертензии и отсутствии неблагоприятных воздействий на маточный тонус и состояние плода. При исходно высоком артериальном давлении (АД) препарат назначают внутривенно капельно в дозе 0,01 % — 1,0 мл в 200 мл физиологического раствора.

У беременных, страдающих гипертонической болезнью, при развитии ПН в случаях, когда гипертензивные нарушения у матери сопровождаются нарушениями кровообращения в плаценте и ЗВРП, более эффективно применение клофелина в сочетании с актовегином, милдронатом и антиагрегантами (курантил). В таких случаях лечение проводят длительно, назначая препараты перорально. Для лечения ПН и гипотрофии плода у женщин с гипертензивными нарушениями прием клофелина лучше сочетать с внутривенным введением актовегина и милдроната на 5 % растворе глюкозы. Способ введения и дозы клофелина при этом определяются с учетом артериальной гипертензии (внутривенное капельное введение 1 мл 0,01 % раствора или пероральный прием препарата 2–3 раза в день). При нарушении кровотока в маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудах и наличии ЗВРП у беременных с гестозом гипотензивную терапию целесообразно сочетать с внутривенными инфузиями вазоактивных препаратов (милдронат).

В последние годы в акушерской практике для лечения заболеваний, обуславливающих развитие ПН при артериальной гипертензии применяют антиагреганты (дипиридамол, ацетилсалициловая кислота) и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, фраксипарин, клексан и другие). При тяжелых формах гестозов с успехом используются препараты гидроксипроцерамидов крахмалов.

Комплексное лечение беременных с артериальной гипертензией, дифференцированный, индивидуальный подбор лекарственных средств и их дозировок, своевременное и бережное родоразрешение в большинстве случаев позволяет добиться хороших исходов для матери и плода.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза гестоза и связанных с ним осложнений, появление новых фармакологических средств коррекции выявленных нарушений, проблема остается далекой от своего разрешения, как и много лет назад.

Литература

1. Айламазян Э. К., Кветной И. М. Молекулярная нейроиммуно-эндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2003. — Т. LII, N4. — С. 3–11.
2. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Гипертоническая болезнь. — М., 2000. — 123 с.
3. Аржанова О. Н. Патогенетические механизмы гипертензивного синдрома при позднем токсикозе беременных, его лечение и профилактика: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. — СПб., 1993. — 30 с.
4. Аржанова О. Н., Лесничья М. В. Особенности экспрессии факторов ангиогенеза в плаценте и исходы беременности

- и родов у женщин с гестозом // Материалы X Всероссийского форума «Мать и дитя». — М., 2009. — С. 15–16.
5. *Вихляева Е. М., Супряга О. М.* Артериальная гипертензия у беременных // Терапевтический архив. — 1998. — N 10. — С. 29–32.
 6. Влияние артериальной гипертензии на фетоплацентарный комплекс / Аржанова О. Н. [и др.] // Вестник СПб. Университета. Серия 11. — 2007. — вып. 2. — С. 116–121.
 7. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Руссо, 2001. — 704 с.
 8. *Макимова О. Г.* Состояние фетоплацентарной системы у беременных с гипертонической болезнью и сочетанным гестозом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 19 с.
 9. *Милованов А. П.* Патология системы мать–плацента–плод: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999.
 10. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие / Аржанова О. Н. [и др.]; ред. Айламазян Э. К. — СПб., 2000. — 32 с.
 11. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
 12. *Barren W. M., Lindheimer M. D.* Management of hypertension during pregnancy // Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management / eds. Laragh J. H., Brenner B. M. — 2nd ed. — N. Y.: Raven Press, 1995 — P. 2427–2450.
 13. *Barron W. M., Mujais S. K., Zineman M.* Plasma catecholamine responses to physiologic stimuli in normal human pregnancy // Am. Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1986. — Vol. 154, N1. — P. 80–85.
 14. *Carrasco G., Cruz M., Dominguez A.* The expression and activity of monoamine oxidase A, but not of the serotonin transporter, is decreased in human placenta from pre-eclamptic pregnancies // Life Sciences. — 2000. — Vol. 67. — P. 2961–2969.
 15. *Robertson H. B.* The pathological response of the vessels of placenta bed to hypertensive pregnancy // J. Pathology Bacteriology. — 1967. — Vol. 93. — P. 581–589.
 16. *Rogawski M. A., Barker. J. L.* Neurotransmitter actions in the vertebrate nervous system. — London: Plenum Press, 1985. — 511 p.

THE ROLE OF ARTERIAL HYPERTENTION IN PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Arzhanova O. N.

■ **Summary:** The article represents the revision of literature data and own research about influence of amins and their level in blood serum, placenta and miometrium in pathologic pregnancy states such as preeclampsia and placental insufficiency. It is suggested about the role of combination of mediator imbalance and endothelial dysfunction in the onset of preeclampsia.

■ **Key words:** arterial hypertension; gestosis; placental insufficiency; catecholamines.

■ Адреса авторов для переписки

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, отделение патологии и патофизиологии беременности.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: arjanova_olga@mail.ru

Arzhanova Olga Nikolaevna — the head of the department of physiology and pathophysiology of pregnancy, Phd.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: arjanova_olga@mail.ru