

Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, В.П. Ильин

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И МЕТАБОЛИЗМА В ГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Комплексными исследованиями показано, что важнейшими механизмами развития хронической плацентарной недостаточности являются изменения центральной гемодинамики, плацентарной микроциркуляции, углеводного, липидного обменов, лежащие в основе патологически протекающих процессов интравазальной трофобластической инвазии и преобразования спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды. Установлено, что у женщин с гипертензивными нарушениями возникновение плацентарной недостаточности сопряжено со снижением уровня естественных антиоксидантов на всех этапах беременности, сопровождающейся активацией анаэробного гликолиза, развитием гиперлипидемии, функциональными изменениями эритроцитарных мембран, изменением регуляции биохимических процессов организма.

Ключевые слова: гемодинамика, метаболизм, плацентарная недостаточность, артериальная гипертензия

SYSTEMIC HEMODYNAMICS AND METABOLISM CHANGES IN GENESIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.V. Protopopova, L.I. Kolesnikova, V.P. Iljin

SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk

The complex study showed that the most significant mechanisms of chronic placental insufficiency development are changes of central hemodynamics, placental microcirculation, lipid and carbohydrate metabolisms that underlie pathologic processes of intravasal trophoblastic invasion and transformation of spiral arteries into uteroplacental vessels. It has been determined that development of placental insufficiency in women with hypertensive disorders is connected with reduction of the level of natural antioxidants on every stage of pregnancy that is accompanied by activation of anaerobic glycolysis, hyperlipidemia development, functional changes of erythrocytic membranes and changes of regulation of biochemical processes in organism.

Key words: hemodynamics, metabolism, placental insufficiency, arterial hypertension

Беременность и обусловленные ею изменения гемодинамики, метаболизма, водно-солевого обмена требуют от сердечно-сосудистой системы усиленной работы и нередко отягощают течение заболеваний. Артериальная гипертензия способствует развитию осложнений в период беременности и родов, неблагоприятно влияет на развитие плода [4–7].

При артериальной гипертензии часто наблюдаются тяжелые осложнения беременности и родов: невынашивание, ОПГ-гестоз, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипоксия плода, мертворождение [1, 2, 9].

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (1991) главной причиной перечисленных осложнений является плацентарная недостаточность. Причиной плацентарной недостаточности является дизадаптация материнской системной и маточной гемодинамики. Однако исследования отдельных звеньев системы «мать – плод» при беременности, осложненной артериальной гипертензией, не позволили оценить ее состояние в целом и установить причинно-следственные связи.

В этой связи **целью** нашей работы явилось комплексное изучение метаболизма и системной ге-

модинамики, их роли в патогенезе осложнений беременности при артериальной гипертензии.

Для достижения поставленной цели изучали исходы беременности и родов у 1178 женщин, поступивших в областной перинатальный центр г. Иркутска с 1990 по 1998 гг., из них 579 с артериальной гипертензией и 599 здоровых.

В процесс адаптации к беременности вовлекаются все системы организма, поддержание гомеостаза носит сложный, многогранный характер. Изменение кровообращения во время неосложненной беременности является одним из механизмов, обеспечивающим адекватные условия для развивающегося плода, постоянство внутренней среды организма и микроциркуляции.

Циркуляторная адаптация материнского организма начинается с ранних сроков беременности. Неравномерное увеличение каждого из компонентов циркулирующей крови в процессе беременности приводит к изменению ряда гематологических показателей: количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, показателей гематокрита.

Наши исследования показывают, что при артериальной гипертензии определяются изменения основных показателей гомеостаза и гемодинамики,

характеризующиеся несостоятельностью систем неспецифической защиты. Можно предположить, что длительная активация процессов свободнорадикального окисления приводит к развитию синдрома липидной пероксидации, включающего повреждение мембранных липидов, накопление продуктов перекисной денатурации липидов, дериватов метаболизма арахидоновой кислоты, напряжение антиоксидантной системы и ее истощение.

Наступление беременности на фоне артериальной гипертензии характеризуется повышением диеновых конъюгатов, достигающих максимальных значений в 35 – 40 недель, увеличение происходит на 96,3 % по сравнению с I триместром беременности, диеновых конъюгатов (ДК) в 1,96 раза выше по сравнению с I триместром неосложненного течения беременности. Малоновый диальдегид увеличивается с ранних сроков беременности: в 8 – 15 недель – на 41,1 %, в 28 – 34 недели – на 72,3 %, по сравнению с соответствующими сроками неосложненного течения беременности.

Снижение α -токоферола наблюдается с I триместра беременности. В 8 – 15 недель беременности α -токоферол в 1,36 раза ниже, чем в соответствующий срок неосложненного течения беременности, в 16 – 24 недели снижение α -токоферола составляет 1,76 раза.

Активация процессов ПОЛ при артериальной гипертензии с ранних сроков беременности характеризуется появлением в крови высокоактивных форм кислорода: H_2O_2 , OH^- , O_2 , токсичных для эндотелиальных тканей.

Можно предположить, что гипоксия и токсические продукты ПОЛ оказывают повреждающее действие на эндотелий микрососудов, в том числе и плацентарных, а также на мембраны тромбоцитов, эритроцитов изменяя их способность к деформации при проникновении в капилляры.

Наши исследования показывают, что у беременных с АГ увеличивается процент гемолизированных эритроцитов в их кислотно и перекисной, осмотической резистентности, снижается деформируемость эритроцитов. Процент гемолизированных эритроцитов в 3,18 раза превышает этот показатель у небеременных женщин, в 2,76 раза – у здоровых беременных и в 2,92 раза – у небеременных с артериальной гипертензией, что подтверждает активацию процессов ПОЛ с ранних сроков гестации.

Кроме того, источником свободных радикалов в крови может быть гемоглобин, который легко окисляется в метгемоглобин с образованием супероксидных анион-радикалов. Концентрация метгемоглобина увеличивается с ранних сроков беременности в 2,96 раза, в 13 – 20 недель беременности – в 3,30 раза.

Незначительное повышение АОА при артериальной гипертензии не обладает способностью компенсировать интенсивность процессов ПОЛ, которые в значительной степени влияют на изменение структуры билипидного слоя мембран эритроцитов, что приводит к развитию цепного радикального процесса в мембранных липидах, сниже-

нию антиоксической резистентности организма. АОА сохраняется повышенной на 12,39 % у беременных с АГ до 24 недель, в дальнейшем наблюдается прогрессирующее ее снижение.

Повреждение эндотелия в спиральных артериях, на наш взгляд, связано с дефицитом α -токоферола с ранних сроков беременности при артериальной гипертензии. Известно, что α -токоферол, как фактор антиоксидантной защиты микросом, локализуется на эндоплазматическом ретикулуме и в митохондриях клеток.

Преобладание эфиров ХС в течение беременности при артериальной гипертензии связано, вероятно, с активацией ЛХАТ-фермента, синтезируемого гепатоцитами и ответственного за этерификацию ХС, недостаточность которого проявляется в повышенных концентрациях СХС и сниженным уровнем ЭХС в плазме крови.

Нарушающийся механизм регуляции и синтеза ХС и его этерификация способствуют увеличению в крови уровня ЛП низкой плотности. В то же время, интенсивная этерификация ХС происходит за счет атерогенных ЛПОНП и ЛПНП, обладающих способностью связываться со специфическими рецепторами на мембранах гладкомышечных клеток. У беременных с артериальной гипертензией увеличены обе фракции ЛП низкой плотности, причем, ЛПОНП – в большей степени. Увеличение в плазме крови ТГ и ХС – явление, характерное для больных артериальной гипертензией [10].

Более выраженная у беременных с АГ гипертриглицеридемия, выявленная нами, свидетельствует о нарушении у них липопротеидлиполиза и катаболизма ЛП, что проявляется значительным увеличением в плазме крови атерогенной фракции ХСЛПОНП.

Полученные нами данные свидетельствуют о развитии при беременности сопровождающейся АГ, гиперлипотеидемии IV типа (повышение уровня ЛПОНП, ГТГ на фоне нормального или слегка повышенного уровня ХС).

Возможным механизмом гиперлактатемии является увеличение плацентарной продукции лактата. Кроме того, гиперлактатемия может быть вызвана неадекватным снабжением кислородом. В этом случае цикл Кребса ингибируется, и ПВК под действием АДГ превращается в МК. Возможна связь с нарушенным плацентарным метаболизмом, ибо состояние плода и интенсивность снабжения его кислородом находятся в прямой зависимости от полноценности функции плаценты, ее перфузионной активности.

Можно высказать предположение, что метаболический ацидоз, изменения липидного обмена, активация процессов ПОЛ при низком содержании АТОК у беременных с артериальной гипертензией вызывает структурные изменения внутренней эластической мембраны спиральных артерий, что проявляется нарушениями процесса интравазальной трофобластической инвазии.

В результате изменений метаболизма и гомеостаза у матери происходят нарушения в процессе

преобразования спиральных артерий в низкорезистентные, утеро-плацентарные сосуды.

Изучение системы гемостаза показывает, что беременность при АГ сопровождается непрерывной активацией свертывающей системы крови, что приводит к компенсаторному увеличению синтеза фибриногена и других факторов свертывающей системы крови.

В динамике развития беременности количество тромбоцитов в крови матери уменьшается. По всей видимости, снижение числа тромбоцитов у беременных с артериальной гипертензией связано с повреждением эндотелиальных клеток и агрегацией эритроцитов, что подтверждается корреляционной связью ОПСС и числа тромбоцитов ($r = -0,59$). Повреждения эндотелия микрососудов и активация тромбоцитов при АГ могут быть связаны с усилением в организме женщины интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствуют корреляционные связи ОПСС с основными показателями ПОЛ. Показатели ОПСС матери оказывают влияние и на процессы перекисного окисления липидов у новорожденных, что подтверждается статистически достоверными корреляционными связями с ДК ($r = 0,73$), МДА ($r = 0,72$).

Изучение изменений показателей центральной гемодинамики при АГ позволяет высказать предположение об уменьшении притока материнской крови к плаценте, что подтверждается снижением МОС ($p < 0,001$), повышением ОПСС ($p < 0,001$), незначительным увеличением УОС. Недостаточный приток материнской крови к плаценте может вызвать ее ишемию, дистрофические процессы в ворсинах хориона, ухудшение матerno-плодового обмена веществ.

Формирование маточно-плацентарного круга кровообращения, повышение емкости материнского сосудистого русла компенсируется у беременных с артериальной гипертензией приростом объема циркулирующей крови на 19,6 %. Объем циркулирующей плазмы увеличивается на 11,2 %, объем циркулирующих эритроцитов — на 30,1 %.

Большое значение в показателях центральной гемодинамики отводится минутному объему сердца, который при артериальной гипертензии увеличивается только на 10,3 %. Увеличение среднего времени полного кругооборота крови и увеличение ОПСС приводит к нарушению периферического кровообращения, что наиболее выражено в период максимальной гемодинамической нагрузки в 28 — 32 недели беременности.

Можно предполагать, что нарушение притока крови в межворсинковое пространство может быть вызвано высоким ОПСС току крови с ранних сроков беременности при артериальной гипертензии, недостаточной выработкой плацентарных гормонов после 20-й недели беременности, обладающих вазодилататорным эффектом, изменениями реологических и коагуляционных свойств крови.

Изменения МОС, УОС, ОПСС при артериальной гипертензии у беременных сопровождается накоплением МК ($r = 0,63$),

Основным механизмом компенсации увеличивающихся требований к системе кровообращения является снижающееся периферическое сосудистое сопротивление в течение беременности. У беременных с АГ наблюдается повышение ОПСС, коррелирующего с числом эритроцитов ($r = 0,60$), содержанием фибриногена ($r = 0,63$), ОЛ ($r = 0,72$), ТГ ($r = 0,66$), ЭХС ($r = 0,68$), ХСЛПОНП ($r = 0,60$).

При артериальной гипертензии повышение ОПСС сопровождается увеличением вязкости крови. Нарушение реологических свойств крови вызывает блокаду микроциркуляционной системы агрегатами клеток и тромбоцитарно-фибриновыми сгустками.

Изменение регуляторно-гормональной функции плаценты подтверждает синтеза гормонов. Нами установлена корреляционная связь показателей УОС, МОС с ПЛ ($r = 0,66$), E_3 ($r = 0,67$), β_2 МГ ($r = 0,78$), МК ($r = 0,63$). При проведении дискриминантного анализа установлено, что эстриол в 16 недель беременности составляет 96,4 % правильной классификации: 100 % — при неосложненном течении беременности и 92,3 % — в группе беременных с артериальной гипертензией. Кортизол в 16 недель беременности составляет 92,8 % правильной классификации: 100 % — в группе здоровых беременных и 84,6 % — в группе беременных с артериальной гипертензией.

Выработка плацентой эстриола находится в прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровотока и наличия предшественников, вырабатываемых в организме матери и плода [3].

Содержание кортизола в сыворотке крови отражает состояние плода, поскольку он активно вырабатывается надпочечниками и печенью плода. Снижение концентрации эстриола и кортизола в 16 недель беременности подтверждает наши данные о формировании плацентарной недостаточности у беременных с АГ. Нарушение нормальной функции плаценты в 16 недель беременности свидетельствует о нарушении процессов интраваскулярной трофобластической инвазии и уменьшении притока крови к плаценте.

Проведенные морфологические исследования плаценты у родильниц с артериальной гипертензией показывают, что патоморфологические изменения выявляются как в плодовой, так и в материнской частях плаценты. Обнаруженные нами изменения в спиральных сосудах рассматриваются как изменения, характерные для гипертонического артериолосклероза. Можно предполагать, что у беременных с артериальной гипертензией при повышении ОПСС не происходит увеличение сосудистой емкости, обеспечивающее потребности плода, что может быть связано с развитием гипертонического артериолосклероза или сосудистого спазма, нарушением реологических свойств крови.

Проведенные исследования показывают, что беременность с артериальной гипертензией приводит к изменениям гемодинамики, липидного, углеводного обменов, реологических свойств крови и гемостаза, что, вероятно, нарушает процесс фетали-

зации плаценты, нарушается рост и дифференцировка ворсинкового дерева, не наступает достаточное увеличение межворсинкового пространства плаценты и плодового русла кровотока. Материнско-плацентарная гипоперфузия, связанная с недостаточными процессами фетализации плаценты, приводит к значительному изменению диффузионной поверхности плаценты, что приводит к развитию внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода.

В 28–30 недель беременности сохраняются корреляционные связи кровотока в маточных артериях с показателями углеводного обмена: МК ($r = 0,62$), отрицательная связь с АОА ($r = -0,68$). Положительные корреляционные связи с ДК ($r = 0,64$), МДА ($r = 0,63$).

В 32–34 недели появляются новые статистически достоверные связи с показателями липидного обмена, которые сохраняются до срока родов: ХСЛПОНП ($r = 0,79$), ХССФЛП ($r = 0,79$), ОЛ ($r = 0,85$), ТГ ($r = 0,79$), ОХС ($r = 0,79$), ЭХС ($r = 0,79$).

Увеличение вязкости крови, снижение интенсивности кровотока определяет характер корреляционных связей С/Д отношений в маточных артериях с показателями углеводного и липидного обменов, подтверждающих состояние метаболического ацидоза и активации процессов ПОЛ: ДК $r = 0,64$, МДА $r = 0,63$, АОА $r = -0,68$.

Нами установлены отрицательные корреляционные связи С/Д отношений в маточных артериях и гормональной функцией плаценты. Снижение уровня гормонов достоверно зависит от показателей маточно-плацентарного кровотока к 32–34 неделям беременности. Хроническая плацентарная недостаточность подтверждается гормональной функцией плаценты.

При проведении дискриминантного анализа сочетания С/Д отношений в маточных артериях в 22–24 недели беременности и С/Д отношений в

артерии пуповины в 28–32 недели беременности составляет 89 % правильной классификации: 100 % – в группе здоровых беременных с неосложненным течением беременности и 80 % – в группе беременных с артериальной гипертензией.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что при артериальной гипертензии нарушаются процессы плацентарного метаболизма и развиваются нарушения всего фетоплацентарного комплекса.

Наши исследования показывают, что артериальная гипертензия у матери способствует развитию гипоксии, активации процессов ПОЛ. Гипоксия реализует свое патоморфологическое действие посредством изменения структуры и функции клеточных мембран, что подтверждается изучением состояния эритроцитарной мембраны.

Происходящее в первой половине гестации нарушение процесса интравазальной трофобластической инвазии связано с активацией процессов ПОЛ, повышением свертывающей системы крови, что вызывает повреждение эндотелия и развитие пристеночного тромбоза, что препятствует преобразованиям маточно-плацентарных сосудов, сохранению чувствительности к нейrogenным стимулам.

Вследствие пристеночного тромбоза развивается сужение спиральных артерий. Спазм спиральных артерий поддерживается высоким ОПСС и сниженным ОЦК. Изменение центральной гемодинамики снижает приток материнской крови к плаценте, что вызывает ее ишемию, нарушение созревания ворсинкового дерева.

Отсутствие гестационных преобразований спиральных артерий и формирование маточно-плацентарного круга кровообращения поддерживает изменения метаболизма и гемодинамики, характерные для артериальной гипертензии: сгущение крови, повышение вязкости крови и увеличе-

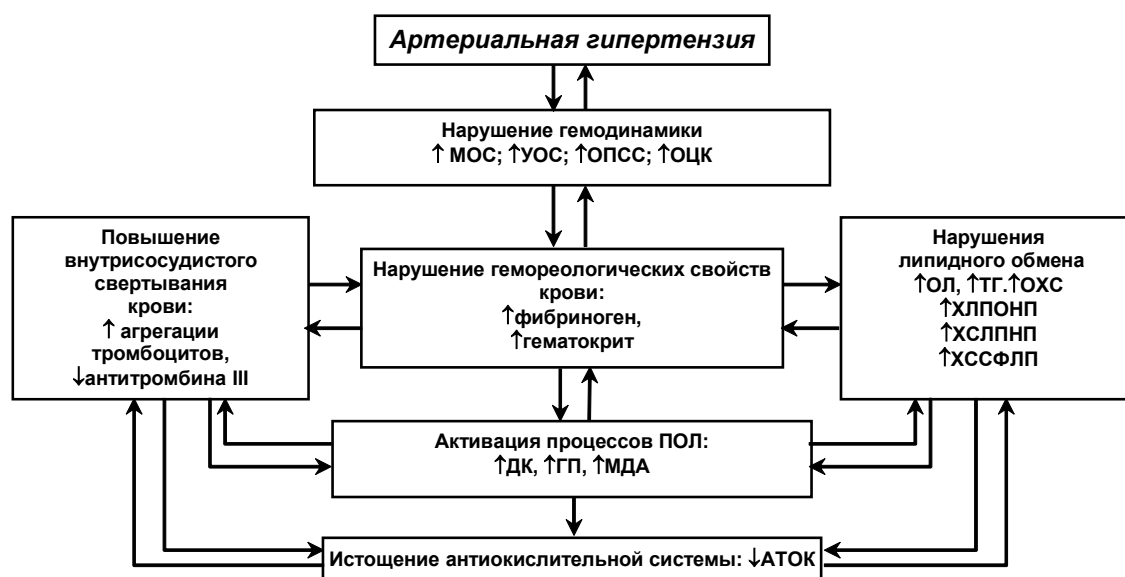


Рис. 1. Факторы, способствующие осложненному течению беременности у женщин с артериальной гипертензией.

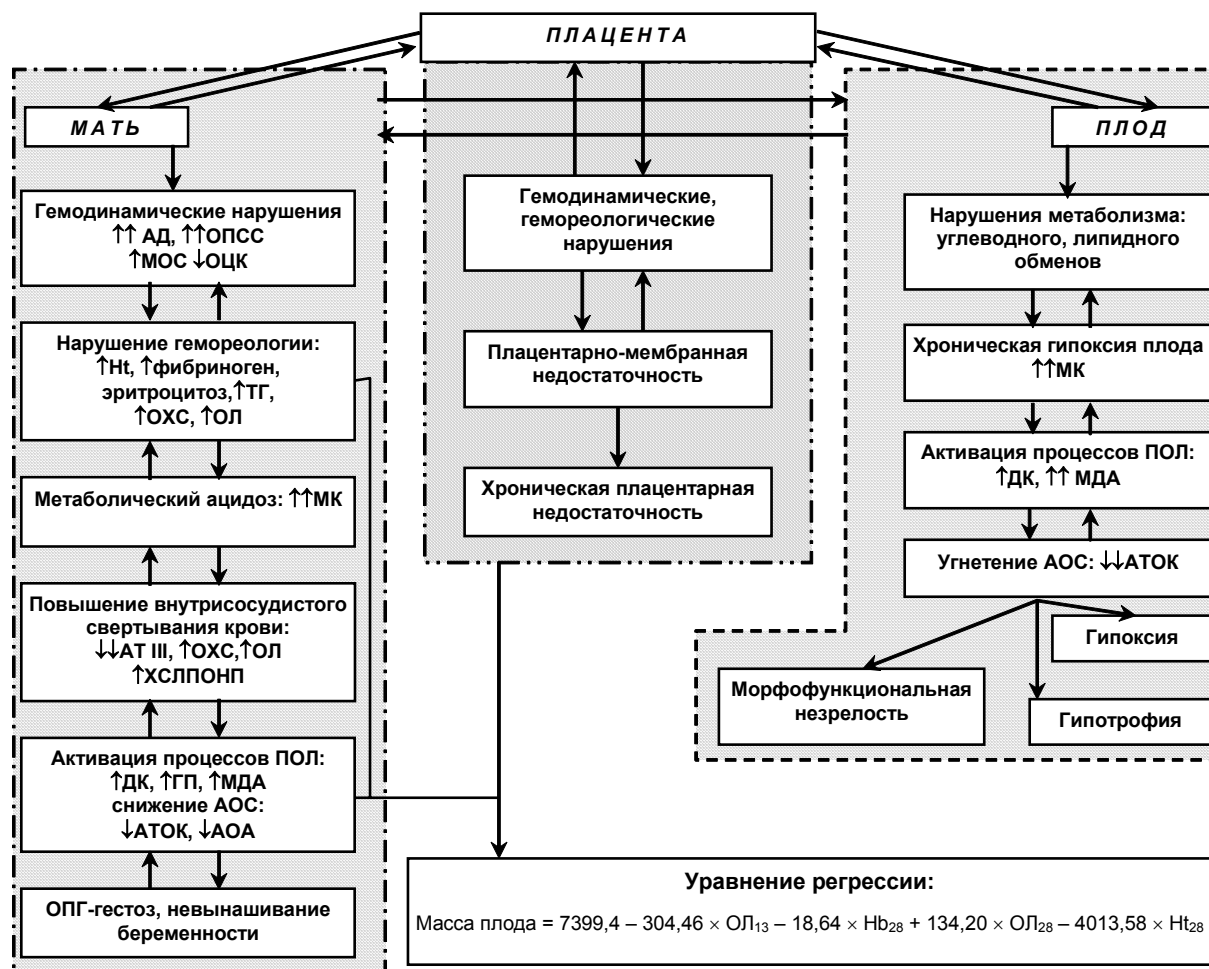


Рис. 2. Основные нарушения в системе «мать-плацента-плод» при артериальной гипертензии.

ние общего периферического сопротивления, снижение прироста ОЦК и повышение уровня АД.

Анализ приведенных выше данных позволяет определить наиболее значимые факторы, способствующие осложненному течению беременности, выявить значимость нарушений в системе «мать-плацента-плод» при артериальной гипертензии, основные механизмы развития осложнений беременности, патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности и патофизиологические взаимосвязи углеводного, липидного обменов, процессов ПОЛ в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся у матерей с артериальной гипертензией (рис. 1, 2). Хроническая плацентарная недостаточность вызывает развитие осложнений беременности: невынашивание (29,7%), гестоз (65,1%), ЗВРП (37,3%), дистресс плода (19,6%).

На основании выявленных механизмов лечение беременных с артериальной гипертензией должно быть комплексным и включать:

1) на этапе подготовки к беременности: гипотензивную, антиоксидантную, мембранстабилизирующую терапию, коррекцию микроциркуляторных нарушений;

2) при беременности: гипотензивную терапию с учетом показателей гемодинамики; приме-

нение мембранстабилизирующих средств и антиоксидантов; использование в непрерывном режиме препаратов, направленных на нормализацию общих и плацентарных микроциркуляторных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и ангиопоксанты в акушерстве / В.В. Абрамченко, Ю.П. Хугаева. – СПб., 1995. – 217 с.
2. Айламазян Э.К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременной и связанной с ним хронической гипоксией плода / Э.К. Айламазян // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 30–33.
3. Анастасьева В.Г. Современные методы диагностики и коррекции морфофункциональных нарушений фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В.Г. Анастасьева. – Новосибирск, 1998. – 286 с.
4. Гилязутдинова З.Ш. Экстрагенитальная патология и беременность / З.И. Гилязутдинова. – М.: ООО «Медпресс», 1998. – 442 с.
5. Гутман Л.Б. Диспансерное наблюдение, ведение беременности и родов при гипертонической болезни: методические рекомендации / Л.Б. Гут-

ман, В.Е. Дашкевич, И.М. Меллина // Внедрения достижений медицинской науки в практику здравоохранения. Информ. сб. — 1990. — Вып. 3. — С. 6–7.

6. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных / О.М. Елисеев — М.: Медицина, 1983. — 240 с.

7. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных / О.М. Елисеев. — М.: Медицина, 1994. — 320 с.

8. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, Г.М. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. — М.: Медицина, 1991. — 267 с.

9. Стрижова Н.В. Об итогах дискуссии по проблеме гестоза / Н.В. Стрижова, А.Н. Дюгеева // Акушерство и гинекология. — 1989. — № 9. — С. 73–75.

10. Сюрин А.А. Перекисное окисление липидов и изменение липидных фракций плазмы крови у больных гипертонической болезнью / А.А. Сюрин, Г.В. Кобозев, Ю.И. Кулагин // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т. 37, № 2. — С. 26–28.

Лауреаты премии губернатора Иркутской области по науке и технике 2002 года за работу «Хроническая артериальная гипертензия и беременность».