ОСОБЕННОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Н. В. Кабанова

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Pathogenesis of Arterial Hypertension in Pregnant Females

N. V. Kabanova

M. Gorky Donetsk State Medical University, Ukraine

Цель исследования. Изучить патогенетические механизмы формирования АГ у беременных, разработка клинико-лабораторных критериев, позволяющих определить вариант АГ у беременных на основании комплексного изучения показателей гомеостаза. Материалы и методы исследования. Обследовано 172 беременные с артериальной гипертензией (основная группа) и 54 здоровых беременных (контрольная группа) в третьем триместре беременности. У всех женщин проводили унифицированными методами биохимический анализ крови и мочи с определением концентрации мочевины, креатинина, натрия, белка с последующим расчетом парциальных почечных функций. Радиоэнзимоиммунологическим методом определяли активность ренина плазмы. Концентрацию ангиотензина-2, альдостерона, тироксинсвязывающего глобулина, тестостерона, эстриола, эстрадиола, прогестерона, плацентарного лактогена определяли методом радиоиммунологического анализа. Иммуноферментным методом определяли содержание простаноидов. Оценивали активность перекисного окисления липидов мембран по уровню его метаболитов, состояние антиоксидантной системы. Определяли степень эндогенной интоксикации. Определение показателей центральной гемодинамики проводили методом тетраполярной реографии. Для статистической обработки применяли ІВМ 384/387 и статистический пакет «Stadia». Результаты. Установлено, что артериальная гипертензия, обусловленная беременностью, объединяет патогенетически различные варианты: низкорениновый, норморениновый, высокорениновый. Установлено, что механизмы артериальной гипертензии разные в зависимости от ее варианта. Прессорными механизмами в патогенезе артериальной гипертензии являлись ретенция натрия и воды и повышение общего периферического сопротивления вследствие активации внепочечной (плацентарный гормональный дисбаланс, увеличение кортизола, ангиотензина-2) и почечной (увеличение АРП) прессорных систем. Почечную депрессорную системы представляли простагландины, внепочечную депрессорную систему – тироксин. Заключение. Общим в патогенезе АГ у беременных была активация внепочечной депрессорной системы (увеличение T_4). Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования АГ у беременных, служит основанием для разработки дифференцированной программы интенсивной терапии. Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, патогенез.

Objective: to study the pathogenetic mechanisms of development of arterial hypertension (AH) in pregnant females and to develop clinical and laboratory criteria that may determine the type of AH in them on the basis of a comprehensive study of hemostatic parameters. Subjects and materials. A hundred and seventy-two pregnant females with AH (a study group) and 54 healthy pregnant ones (a control group) were examined in the third trimester of pregnancy. In all, biochemical blood and urinary analyses determining the concentrations of urea, creatinine, sodium, and protein, followed by the calculation of partial renal functions, were made by the unified method. Enzyme radioimmunoassay was used to determine plasma renin activity. The concentrations of angiotensin-2, aldosterone, thyroxine-binding globulin, testosterone, estriol, estradiol, progesterone, and placental lactogen were measured by enzyme radioimmunoassay. Enzyme immunoassay was employed to estimate the levels of prostanoids. The activity of membranous lipid peroxidation was assessed by the level of its metabolites; the state of the antioxidative system was evaluated. The degree of endogenous intoxication was determined. Central hemodynamic parameters were estimated by tetrapolar rheography. Statistical processing used IBM 384/387 and the statistical package «Stadia». Results. Arterial hypertension caused by pregnancy was ascertained to involve pathogenetically different types: low-, normal-, and high-renin ones. According to its type, the mechanisms of AH were variable. The pressor mechanisms in the pathogenesis of AH were sodium and water retention and elevated total peripheral resistance due to the activation of extrarenal (placental hormonal imbalance, increases in cortisol and angiotensin-2) and renal (increased ARP) pressor systems. The renal depressor system was presented by prostaglandins, the extrarenal depressor system by thyroxine. Conclusion. Activation of the extrarenal depressor system (elevated T_4) was common in the pathogenesis of AH in the pregnant females. The knowledge of the pathogenetic mechanisms underlying the development of AH in pregnant females serves as the basis for working out a differential intensive care program. Key words: pregnancy, arterial hypertension, pathogenesis.

Артериальная гипертензия (АГ), обусловленная беременностью, является одной из наиболее опасных ее осложнений [1—4]. Упоминается о 20 классификациях гипертензивных нарушений у беременных [5—8]. Одна-

ко до сих пор нет единого мнения по поводу их терминологии, классификации. Дифференциальная диагностика гипертензивных нарушений у беременных проблематична, а ее отсутствие предполагает однотипное

лечение [9—11]. Своевременно и правильно поставленный диагноз, ранее начало патогенетически обоснованной терапии позволят улучшить показатели здоровья у беременных с АГ. Целью исследования явилось изучение патогенетических механизмов формирования АГ у беременных, разработка клинико-лабораторных критериев, позволяющих определить вариант АГ у беременных на основании комплексного изучения показателей гомеостаза.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 172 беременные, поступившие в отделение реанимации с артериальной гипертензией (основная группа). Основу клинических проявлений у беременных с АГ составляла триада Цангмейстера.

Для изучения особенностей адаптации здоровых беременных к неосложненно развивающейся беременности исследовали показатели гомеостаза 54-х здоровых беременных (контрольная группа). Беременные в основной и контрольной группах находились в третьем триместре беременности и были первородящими.

Исследование сердечного выброса (МОК) проводили методом тетраполярной реографии. Регистрацию реограмм осуществляли с помощью отечественного 4-х канального реографа 4-РГ-01. Рассчитывали ударный объем (УО), ЧСС, сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС). Всем беременным унифицированными методами выполняли традиционный биохимический анализ крови и мочи с определением концентрации креатинина, мочевины, электролитов (натрий, калий), белка с последующим расчетом парциальных почечных функций [13]. Гормональную регуляцию объема внеклеточной жидкости исследовали, определяя радиоэнзимоиммунологическим методом активность ренина плазмы (АРП). Концентрацию ангиотензина-2 (А-2), альдостерона, тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), кортизола, тироксина (T_4) , эстрадиола, эстриола, тестостерона, плацентарного лактогена, прогестерона определяли с помощью коммерческих наборов реактивов для радиоиммунологического анализа (Buhlmann Laboratories AJ Absel, Швеция), (Compagnie Oris Industrie S. A., Франция). Исследования проводили на счетчиках β -импульсов «Гамма» (Венгрия) и -импульсов «Бета-2» (ПО «Медаппаратура», Киев, Украина). Определение содержания простаноидов проводили иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов МП «Аспид» НПП мелицинской биотехнологии (Москва) Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на 8-канальном спектрофотометре «Яхонт» (Санкт-Петербург). Определяли количественное содержание в плазме крови простаноидов: $\Pi\Gamma E_2$, $\Pi\Gamma F_{2a}$, $\Pi\Gamma J_2$, стабильного метаболита простациклина (6-кето-ПГГ_{іа}). Для оценки активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли уровень его метаболитов: в плазме крови – диеновых конъюгат (ДК), в эритроцитах — малонового диальдегида (МДА) [14]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), АОА липидов, уровню β -токоферола в плазме [15].

Комплексную оценку степени эндогенной интоксикации (ЭИ) осуществляли по клиническим проявлениям, а также по динамике молекул средней массы (МСМ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), парамецийного теста [16]. О гормональной функции плаценты судили по динамике содержания в крови беременных гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), концентрацию которых определяли в плазме периферической крови радиоиммунологическим методом.

Беременных с АГ обследовали при их поступлении в отделение реанимации. Показатели гомеостаза, полученные у беременных с низкорениновой, норморениновой и высокорениновой АГ сравнивали между собой и с результатами исследований, полученными у здоровых беременных. При статистической обработке полученных результатов использовали методические указания по основным приемам статистического анализа в биологических и медицинских исследованиях. Для статистической обработки применяли IBM PC/AT и статистический пакет «Stadia».

Результаты и обсуждение

В зависимости от натрийвыделительной и водовыделительной функций почек в ответ на водную нагрузку беременные с АГ были разделены следующим образом:

- беременные с АГ с ускоренным и увеличенным диурезом и натрийурезом (выделившие мочи через 1 час 117% от введенного объема: минутный диурез (МД) 4,0 мл/мин и более) составили 13% от общего числа обследованных низкорениновая АГ;
- беременные с АГ с нормальным выделением натрия и воды (выделившие через 1 час мочи 69% от введенного объема: МД 2,0—3,9 мл/мин и более) 25% от общего числа обследованных высокорениновая АГ;
- беременные с АГ и замедленным выделением натрия и воды (выделившие мочи 23% от введенного объема: МД 0.1-1.9 мл/мин) 62% от общего числа обследованных норморениновая АГ.

У беременных с АГ гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости обеспечивалась разнонаправленными изменениями показателей РААС и кортизола в зависимости от уровня АРП (см. таблицу). У беременных с высокорениновой АГ наблюдалась активация внепочечной (увеличение по сравнению с контролем уровня А-2 и кортизола) и почечной (увеличение по сравнению с контролем АРП) прессорных систем. У беременных с норморениновой АГ активация внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола) сочеталась со стабильными по сравнению с контролем показателями АРП, А-2, альдостерона. У беременных с низкорениновой АГ не отмечена активация внепочечной и почечной прессорных систем: показатели АРП, А-2, альдостерон, кортизол были ниже контрольных величин.

У беременных с разными вариантами АГ, по сравнению с контролем, отмечено увеличение систолического, диастолического и среднединамического АД, наиболее низкие показатели которого наблюдали у беременных с высокорениновым, а наиболее высокие норморениновым вариантами АГ. В развитии АГ у беременных с нормо- и высокорениновой АГ принимали участие сосудистый (увеличение ОПС) и объемный (увеличение УО) компоненты (см. таблицу). Ведущим гемодинамическим фактором в формировании низкорениновой АГ было увеличение МОК, СИ, ЧСС при низком сопротивлении сосудистого русла, что свидетельствовало о гипердинамическом типе кровообращения у беременных этой группы. Уменьшение общего импеданса у беременных с АГ (норморениновой — на 18%, p<0,001, высокорениновой — на 8%, p<0,01, низко-

Изменения некоторых показателей гомеостаза у беременных с АГ ($M\pm m$)

Показатель	Значение показателей в группах			
	беременные с АГ			Здоровые
	норморениновой	низкорениновой	высокорениновой	беременные
	(n=107)	(n=22)	(n=43)	(n=54)
АРП, нг/моль	19,85±0,48	$6,94{\pm}0,44^{ ext{aaaccc}}$	$29,83\pm0,54$ aaabbbccc	21,69±0,83
А-2, нг/моль	$22,78\pm0,50^{\text{ccc}}$	$21,11\pm0,52^{\text{accc}}$	$29,51\pm0,90$ aaabbbccc	$26,70\pm0,98$
Альдостерон, нг/моль	$478,0\pm18,4$	$198,4\pm11,9$ aaaccc	$335,1\pm7,3$ aaabbbccc	$466,4\pm29,2$
Кортизол, нмоль/л	$764,9\pm25,7^{ccc}$	$581,2\pm31,6$ aaa	$1094,3\pm32,7^{aaabbbccc}$	$610,6\pm17,3$
ЧСС уд/мин	$84,17\pm1,40^{cc}$	$99,09\pm3,43$ aaac	$83,61\pm2,00^{\text{bbbc}}$	$90,46\pm1,73$
СИ л/мин/м ²	$3,29\pm0,08$	$3,77\pm0,20^{\rm ac}$	$3,34\pm0,10$	$3,31\pm0,09$
ОПС, дин•сек•см⁻⁵	$1757,9\pm63,1^{\circ\circ\circ}$	$1451,6\pm 92,2^{aa}$	$1606,7\pm67,8^{cc}$	1364,6±32,9
АД _{ср} , мм рт. ст.	$121,4\pm 1,7$ ccc	$119,4\pm 4,0$ ccc	$112,1\pm 1,7^{\text{aaaccc}}$	$93,7\pm1,3$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$63,7\pm3,7^{ccc}$	$202,8\pm12,2^{\text{aaac}}$	$139,0\pm 6,1$ aaabbbccc	$172,5\pm8,0$
Минутный диурез, мл/мин	$0,94{\pm}0,05^{\rm ccc}$	$4,30\pm0,07^{\mathrm{aaa}}$	$2,83\pm0,08$ aaabbbccc	$3,88\pm0,25$
Почечный клиренс натрия, мл/мин	$0.89\pm0.05^{\circ\circ\circ}$	$3,66\pm0,16^{aaa}$	$2,18\pm0,10^{aaabbbccc}$	$4,10\pm0,29$
Почечный клиренс калия, мл/мин	$13,24\pm0,83^{\text{ccc}}$	$48,39\pm3,76$ aaaccc	$42,76\pm2,40^{aaaccc}$	$65,40\pm2,78$
Осмотический клиренс мл/мин	$2,26\pm0,14^{\text{ccc}}$	$5,88\pm0,87^{aaa}$	$3,02\pm0,27^{ m abcc}$	$4,24\pm0,27$
ГСГ, мкЕД/мл	$40,51\pm0,62$	$24,8\pm0,22$ aaaccc	$33,39\pm1,20$ aaabbbccc	$42,29\pm1,01$
Γ_3 , нмоль/л	$2,48\pm0,17$	$1,94\pm0,08^{aaccc}$	$2,56\pm0,09^{ m bbb}$	$2,58\pm0,10$
Γ_4 , нмоль/л	$151,4\pm3,7$ ccc	$139,0\pm 3,2^{acc}$	$148,0\pm 5,2$ ccc	$114,7\pm6,8$
Прогестерон нмоль/л	$162,72\pm1,60^{\text{ccc}}$	$154,17\pm2,52$ aaccc	$125,77\pm0,42^{aaabbbccc}$	$374,70\pm13,70$
Гестостерон нмоль/л	$11,08\pm0,37^{ccc}$	$11,59\pm0,70^{\text{ccc}}$	$8,67\pm0,17^{aaabbbccc}$	$1,97\pm0,33$
Эстрадиол нмоль/л	$24,49\pm0,32^{ccc}$	$28,9\pm0,23$ aaaccc	$22,71\pm0,05$ aaabbbccc	$44,55\pm2,16$
$\Pi\Gamma F_{2a}$, нг/мл	$1,79\pm0,10^{\circ\circ\circ}$	$1,49\pm0,07^{\text{aaaccc}}$	$0,67\pm0,02^{ m aaabbb}$	0.82 ± 0.08
6-кето-F _{1a} , нг/мл	$3,12\pm0,18$	$3,81\pm0,21^{\rm accc}$	$3,18\pm0,106$	$2,99\pm0,03$
AOA, %	$65,91\pm2,26$	$57,24\pm3,54^{\mathrm{ac}}$	$58,43\pm2,67^{ac}$	$65,79\pm2,27$
СОД, Е/мг белка	$0,051\pm0,003^{\circ}$	$0,041\pm0,003^{\mathrm{accc}}$	$0,032\pm0,003^{aaabbbccc}$	$0,067\pm0,005$
ДК, усл. ед.	$4,19\pm0,20^{\text{ccc}}$	$3,33\pm0,18^{aaa}$	$4,41\pm0,28$ bbccc	$2,99\pm0,16$
МДА, мкмоль/г белка	$7,20\pm0,52^{\circ\circ\circ}$	$8,33\pm0,89^{cc}$	$8,61\pm0,69^{\text{ccc}}$	$5,10\pm0,23$
МСМ, λ 280, усл.ед.	$0,408\pm0,023^{\circ}$	$0,256\pm0,033$ aaac	$0,314\pm0,018$ aaa	$0,343\pm0,024$
лии	$2,75\pm0,05^{\circ}$	$2,34\pm0,08^{aaac}$	$2,38\pm0,06$ aaac	$2,58\pm0,04$
Парамецийный тест, сек	$449,6\pm16,2^{\circ\circ\circ}$	$551,8\pm45,9^{acc}$	$667,3\pm19,9^{aaab}$	$685,0\pm10,6$
CC3, %	$41,35\pm0,40^{\circ\circ\circ}$	$38,61\pm0,58^{aaacc}$	$45,59\pm0,60$ aaabbbccc	$36,29\pm0,30$

Примечание. $^{1, \text{ ав. ава}}$ — достоверное отличие от группы с норморениновой гипертензией, соответственно для p < 0.05, p < 0.01 и p < 0.001. $^{6, \text{ Ob.}}$, $^{1, \text{ Bl.}}$ Моргоновой гипертензией, соответственно для p < 0.05, p < 0.01 и p < 0.001. $^{6, \text{ Co.}}$ состоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для p < 0.05, p < 0.01 и p < 0.001.

рениновой — на 5%, p<0,05), обусловлено отечным синдромом, нарушением водно-электролитного обмена и свидетельствовало об увеличении объема внеклеточной жидкости. Формирование АГ у беременных с норморениновой и высокорениновой АГ обусловлено сочетаниями объемного и сосудистого компонентов.

Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с норморениновой АГ было уменьшение натрийводовыделительной функции почек, обусловленные клубочковой и канальцевой нефропатией (см. таблицу). Уменьшение натрийводовыделительной функции почек у беременных с высокорениновой АГ обусловлены клубочковой и канальцевой нефропатией. Нарушение натрийвыделительной функции почек у беременных с низкорениновой АГ обусловлено ренальной (канальцевой) нефропатией.

Гипопротеинемия и гипонатриемия, наблюдавшиеся у беременных с разными вариантами АГ, у беременных с норморениновым вариантом сочетались с увеличением мочевины, креатинина в плазме крови, гипокалиемией, гипоосмией (p<0,001), у беременных с низкорениновым вариантом — гипоосмией, гемоконцентрацией (p<0,01), увеличением уровня мочевины в плазме (p<0,01).

Характерным изменением функции щитовидной железы у беременных с АГ было увеличение содержания T_4 , наиболее выраженное у беременных с норморениновым вариантом, уменьшение содержания ТСГ и T_4 у беременных с низкорениновым вариантом АГ (см. таблицу).

Характерными изменениями показателей гормональной функции плаценты у беременных с АГ были гипопрогестеронемия (особенно у беременных с высокорениновым вариантом), гипертестостеронемия (особенно у беременных с низкорениновым вариантом АГ), эстрогенная недостаточность (см. таблицу).

У беременных с АГ отмечали увеличение содержания $\Pi\Gamma E_2$ (особенно у беременных с норморениновым вариантом АГ), 6-кето- $F_{I\alpha}$ (особенно у беременных с низкорениновым вариантом АГ). Отмечалось увеличение уровня $\Pi\Gamma F_{2\alpha}$, особенно у беременных с низкорениновым и норморениновым вариантами АГ.

Наибольшая степень активации продуктов ПОЛ (ДК) была у беременных с низкорениновой и высокорениновой АГ, а МДА — у беременных с низкорениновой и высокорениновой АГ, имеющих достаточно высокий минутный диурез (см. таблицу). Наиболее благоприятными показатели антирадикальной защиты были у беременных с норморениновой АГ. У беременных с низкорениновой и особенно высокорениновой АГ антирадикальная

защита была наименее адекватной, что обеспечивало высокий уровень накопления продуктов ПОЛ.

Наибольшая степень токсичности крови по всем изученным показателям была у беременных с норморениновой АГ. У беременных с низкорениновой АГ увеличивалась общая биологическая токсичность крови и ССЭ, у беременных с высокорениновой АГ реакцией на эндогенную интоксикацию было увеличение ССЭ.

Каждая из групп имела свои патогенетические особенности формирования AГ.

Плацентарный гормональный дисбаланс (увеличение тестостерона, уменьшение эстрогенов, прогестерона) у беременных с низкорениновой АГ, развившийся вследствие нарушения гормональной функции плаценты, сопровождался увеличением АД. Это подтверждалось тесной корреляционной зависимостью между эстриолом и АД_{сист.} (r=-0,34; p<0,05), АД_{диаст.} (r=-0,29; p<0,05), АД_{диаст.} (r=0,66; p<0,05), ОПС (r=-0,29; p<0,05).

Развитию гипонатриемии также способствовал плацентарный гормональный дисбаланс, что подтверждалось наличием корреляций между натрием плазмы и эстриолом (r=0,64; p<0,05), эстрадиолом (r=0,46; p<0,05), прогестероном (r=0,69; p<0,05), а наличие корреляций между натрием плазмы и T_4 (r=0,74; p<0,05), $AP\Pi$ (r=0,54; p<0,05) свидетельствовало об участии гипертироксинемии и низкой $AP\Pi$ в развитии гипонатриемии. Гипонатриемия обусловлена $A\Gamma$, что подтверждалось наличием корреляций натрия плазмы с $A\Pi_{\rm cp.}$ (r=-0,37; p<0,05), $A\Pi_{\rm диаст.}$ (r=-0,50; p<0,05).

Гипоосмия была обусловлена гипопротеинемией, гипонатриемией, что подтверждалось наличием корреляций между осмолярностью и содержанием белка в плазме (r=0,70; p<0,05), содержанием натрия в плазме (r=-0.63; p<0.05), почечным клиренсом (r=-0.41;p<0,05), его экскрецией (r=-0,41; p<0,05). Ретенция натрия и воды вызывала увеличение объема внеклеточной жидкости, что увеличивало МОК, СИ и способствовало увеличению экскреции натрия и воды. Увеличение СИ обусловлено низкими уровнями A-2 (r=-0,63; p<0,05) и альдостерона (r=-0,64; p<0,05), МОК — уменьшением А-2 (r=-0,60; p<0,05). В развитии АГ определенную роль играло и уменьшение ТСГ, что подтверждалось наличием корреляций данного показателя с СИ (*r*=-0,54; p < 0.05), YCC (r = -0.64; p < 0.05), OTIC (r = 0.67; p < 0.05), $AД_{cp.}$ (r=0,64; p<0,05), $AД_{chct.}$ (r=-0,65; p<0,05), $AД_{днасt.}$ (r=0.63; p<0.05).

Артериальная гипертензия способствовала развитию ретенции натрия, что подтверждалось наличием корреляций между АД_{сист.} и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,61; p<0,05), МД (r=-0,71; p<0,05), клиренсом натрия (r=-0,70; p<0,05). Тесная корреляционная зависимость существовала между АД_{ср.} и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,57; p<0,05), МД (r=-0,56; p<0,05). Тесная корреляционная зависимость существовала между АД_{ср.} и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,57; p<0,05), МД (r=-0,56; p<0,05). Развитию ретенции натрия и воды способствовал и пла-

центарный гормональный дисбаланс. Так, увеличение тестостерона сопровождалось ретенцией натрия и воды, что подтверждалось наличием корреляционной зависимости со скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,54; p<0,05), МД (r=-0,58; p<0,05), экскрецией воды (r=0,78; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=-0,52; p<0,05), экскрецией натрия (r=-0,59; p<0,05), реабсорбцией натрия (r=0,43; p<0,05).

Активации почечной депрессорной системы способствовал низкий ТСГ, что подтверждалось корреляционной зависимостью с $\Pi\Gamma F_{2\alpha}$ (r=-0,57; p<0,05), а увеличению $\Pi\Gamma I_2$, как компонента почечной депрессорной системы, способствовали, в свою очередь, высокий плацентарный лактоген (r=0,41; p<0,05) и тестостерон (r=0,56; p<0,05).

В ответ на АГ и обусловленную ею ретенцию натрия и воды активизировалась почечная депрессорная система: увеличивалось содержание $\Pi \Gamma F_{2\alpha}$ и $\Pi \Gamma I_2$, что обеспечило адекватный диурез и натрийурез у беременных с низкорениновым вариантом. Это подтверждалось наличием корреляций между ПГР2а и скоростью клубочковой фильтрации (r=0,53; p<0,05), экскрецией натрия (r=0,39; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=0.55; p<0.05), МД (r=0.46; p<0.05). ПГІ₂, обладая сосудорасширяющим эффектом, обеспечивали оптимальные скорость клубочковой фильтрации (r=0,35; p<0,05), МД (r=0,35; p<0,05), в то же время, уменьшая содержание натрия в моче (r=-0,59; p<0,05), нарушали концентрирование мочи, вызывая гипертензивный диурез, что свидетельствовало об их влиянии на канальцевый транспорт натрия и воды.

Образование тироксина как компонента внеклеточной депрессорной системы стимулировал плацентарный дисбаланс, что подтверждалось наличием корреляций между тироксином и эстриолом (r=-0,63; p<0,05), тестостероном (r=0,46; p<0,05).

Наличие корреляций между T_4 и скоростью клубочковой фильтрации (r=0,59; p<0,05), МД (r=0,64; p<0,05) свидетельствовало о том, что увеличение тироксина как компонента внепочечной депрессорной системы, способствовало усилению диуреза и натрийуреза.

Таким образом, прессорными механизмами в патогенезе низкорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды, увеличение АД за счет МОК, что обусловлено активацией внепочечной прессорной системы, плацентарным гормональным дисбалансом. Почечную депрессорную систему представляли Π FГ $_{2\alpha}$ и Π FI $_2$.

Артериальная гипертензия у беременных с высокорениновым вариантом была обусловлена другими механизмами. Плацентарный гормональный дисбаланс (увеличение тестостерона, уменьшение эстрогенов, прогестерона), развившийся вследствие нарушения гормональной функции плаценты, сопровождался ретенцией натрия и воды, увеличением АД. Это подтверждалось тесной корреляционной зависимостью между эстриолом и АД_{сист.} (r=-0,37; p<0,05), эстриолом и АД_{сис.} (r=-0,34; r<0,05), эстриолом и АД_{ср.} (r=-0,34; r

p<0,05), эстриолом и ОПС (r=-0,37; p<0,05), эстрадиолом и ОПС (r=-0,44; p<0,05), тестостероном и эстриолом (r=0,53; p<0,05), тестостероном и эстрадиолом (r=0,52; p<0,05), эстриолом и эстрадиолом (r=0,46; p<0,05). Характерным изменением гомеостаза у беременных с высокорениновой АГ также было уменьшение натрийуретической функции почек, однако снижение почечной экскреции натрия происходило как вследствие падения скорости клубочковой фильтрации, что уменьшало фильтрационный заряд натрия, так и увеличения его реабсорбции по сравнению с группой здоровых беременных.

Корреляция между T_4 и натрием плазмы (r=0,74; p < 0.05), кортизолом и натрием плазмы (r = -0.37; p<0,05) подтверждала участие в развитии гипонатриемии кортизола и тироксина. Гипонатриемия (развившаяся, в том числе, и вследствие протеинемии) приводила к уменьшению «эффективного» объема циркулирующей крови, в то время, как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной (корреляционная зависимость между эстрадиолом и общим импедансом r=0,30; p<0,05). Гипопротеинемия, уменьшая коллоидно-осмотическое давление, в свою очередь, приводила к нарушению обмена жидкости через капиллярную мембрану, повышению капиллярного гидростатического давления и уменьшению объема циркулирующей крови. Этому способствовал и кортизол, что подтверждалось наличием корреляции с общим импедансом (r=-0,30; p<0,05).

Уменьшение «эффективного» объема крови сопровождалось ишемией почек, спазмом почечных сосудов и повышением АРП, А-2, кортизола и увеличением АД. Это подтверждалось наличием корреляции между АД $_{\rm cp}$ и А-2 (r=0,54; p<0,05), АД $_{\rm диаст}$ и А-2 (r=0,53; p<0,05), ОПС и А-2 (r=0,46; p<0,05), АРП и А-2 (r=0,46; p<0,05). У беременных с высокорениновой АГ наблюдалось увеличение АРП, А-2, низкое содержание альдостерона. Можно предположить, что причиной подавления активности альдостерона была избыточная продукция стероидного гормона, обладающего минералокортикоидной активностью (кортизола).

Увеличение уровня кортизола способствовало и повышению реактивности сосудистого тонуса. Не являясь основным фактором гипертензии у беременных с высокорениновой АГ, гиперкортизолемия способствовала ее поддержанию. Высокий уровень кортизола, возможно, ингибировал образование ПГ, действуя на фосфолипазу-2. Гиперкортизолемия способствовала развитию АГ, вызывая вазоконстрикцию, повышая чувствительность сосудистой стенки к вазоактивным импульсам, увеличивая продукцию А-1 печенью, обладая минералокортикоидной активностью (ретенция натрия и воды). Ретенция натрия и воды с одной стороны, способствовала увеличению внутрисосудистого объема, уменьшая ишемию почек, а с другой — увеличивала сосудистую реактивность, усиливая прессорную реакцию сосудов на А-2. Увеличение сосудистой реактивности, в свою очередь, провоцировало увеличение ОПС. Развитию АГ за счет увеличения ОПС способствовал кортизол, что подтверждалось его корреляцией с ОПС (r=0,38; p<0,05), ЧСС (r=-0,78; p<0,05), СИ (r=-0,35; p<0,05), АД_{ср.} (r=-0,53; p<0,05).

Ретенции натрия и воды также способствовал кортизол, о чем свидетельствовала корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации (r=0,34; p<0,05). Эстрогенная недостаточность (уменьшение эстриола) стимулировала, в свою очередь, образование T_4 (r=-0,63; p<0,05). Увеличение T_4 рассматривалось как проявление активации внепочечной депрессорной системы, способствующей выведению натрия и воды. Это подтверждалось наличием корреляции со скоростью клубочковой фильтрации (r=0,89; p<0,05).

Плацентарный гормональный дисбаланс (увеличение тестостерона, уменьшение эстрогенов, прогестерона) у беременных с норморениновой АГ, сопровождался увеличением АД, развитием гипопротеимии, гипонатриемии. Результатом указанных изменений было уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, в то время как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной. Наиболее характерным у беременных с норморениновой АГ являлось нарушение натрийуретической функции почек: экскреция и клиренс натрия низкие по сравнению с контролем, а его реабсорбция — высокая. В нарушении почечной экскреции натрия участвовало и падение скорости клубочковой фильтрации, уменьшавшее фильтрационный заряд натрия, и почти полная его реабсорбв канальцах. Дефицит натрия в моче компенсировался повышенным содержанием в ней креатинина. Ретенция натрия и воды была обусловлена АГ, что подтверждалось наличием корреляционной зависимости между АД_{сист.} и скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,61; p<0,05), МД (r=-0,71; p<0,05), клиренсом натрия (r=-0,71; p<0,05). Увеличение ОПС также способствовало консервации натрия и воды, что подтверждалось наличием корреляций со скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,50; p<0,05), МД (r=-0,45; p<0,05), клиренсом натрия (r=-0,50; p<0,05), экскрецией натрия (r=-0.50; p<0.05), соотношением натрий/калий мочи (r=-0.55; p<0.05).

Несмотря на нормальные показатели, АРП являлась, очевидно, неадекватно высокой для данной степени увеличения объема внеклеточной жидкости: норморениновая АГ характеризовалась увеличением объема внеклеточной жидкости (в том числе и объема плазмы) при нормальной АРП. При отеках, подтверждающих увеличение объема внеклеточной жидкости, секреция альдостерона не изменялась по сравнению с контролем. Подтверждением наличия минералокортикоидной активности являлось увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия, обусловленные гиперкортизолемией. Увеличение кортизола как компонента внепочечной прессорной системы обусловлено плацентарным гормональным дисбалансом (уменьшение прогестерона, эстрогенов, увеличение тестостерона), что подтверждалось корреляционной зависимостью между

кортизолом и эстрадиолом (r=0,43; p<0,05). Кортизол поддерживал АГ за счет ОПС, что подтверждалось его корреляциями с ОПС (r=0,38; p<0,05), АД_{ср.} (r=-0,53; p < 0.05), AД_{сист.} (r = 0.53; p < 0.05), СИ (r = -0.35; p < 0.05). В механизме гипертензивного эффекта кортизола лежала ретенция натрия и воды, что подтверждалось корреляциями с натрием мочи (r=-0,58; p<0,05). Консервация почками натрия и воды носила, очевидно, приспособительный характер, направленный на компенсацию вызвавших ее нарушений гемодинамики. Однако увеличения ОЦК, равно как и сердечного выброса, не происходило (по крайней мере, в должной степени), поскольку жидкость не удерживалась в сосудистом русле. Вследствие нарушения механизмов, регулирующих обмен жидкости между сосудами и тканями (гипопротеинемия, гипонатриемия, повышенная капиллярная проницаемость, увеличение АД) задержанные почками натрий и вода активно перемещались в интерстиций, увеличивая выраженность внеклеточного отека.

Заключение

Таким образом, установлено, что АГ, обусловленная беременностью, объединяет патогенетически различные варианты: низкорениновый, норморениновый, высокорениновый. Общим в патогенезе АГ у беременных было наличие плацентарного гормонального дисбаланса (активация внепочечной прессорной системы: эстрогенная недостаточность, гипопрогестеронемия, гипертестостеронемия) вследствие ишемии плаценты, что делало необходимым увеличение артериального давления как необходимого условия для обеспечения вынашивания беременности, компенсации недостаточности плацентарного кровотока и ишемии почек. Однако механизмы АГ были различными в зависимости от ее варианта.

Литература

- Токова З. З., Фролова О. Г. Материнская смертность при гестозах. Акушерство и гинекология 1998; 5: 9—11.
- Верткин А. Л., Мурашко Л. Е., Ткачева О. Н., Тумбаев И. В. Артериальная гипертония беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к терапии. Рос. кардиологический журн. 2003; 6: 59—65
- 3. *Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В.* Артериальная гипертензия у беременных. Акушерство и гинекология 2002; 3: 3—6.
- Beaufils M. Arterial hypertension of the pregnant woman. Ann. Med. Interne (Paris) 1999; 150 (5): 425–431.
- Салов И. А., Глухова Т. Н., Чеснокова Н. П., Довгалевский П. Я. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести 2003; 6: 8—10.
- Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза. Акушерство и гинекология 1998; 5: 3—6.
- Durig P., Ferrier C., Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy. Ther. Umsch. 1999; 56 (10): 561–571.
- Fang J., Madhavan S., Alderman M. H. The influence of maternal hypertension on low birth weight: differences among ethnic populations. Ethn. Dis. 1999; 9, (3): 369–376.

Прессорными механизмами в патогенезе высокорениновой АГ были ретенция натрия и воды, повышение ОПС вследствие активации внепочечной (плацентарный гормональный дисбаланс, увеличение кортизола и А-2) и почечной (увеличение АРП) прессорных систем. Основу патогенеза высокорениновой АГ составляла ренальная нефропатия вследствие ишемии почек, а в сохранении натрия и воды участвовали клубочки и канальцы.

Прессорными механизмами в патогенезе норморениновой АГ были ретенция натрия и воды, увеличение ОПС вследствие активации внепочечной прессорной системы (плацентарный гормональный дисбаланс, увеличение кортизола). Основу патогенеза норморениновой АГ составляла преренальная нефропатия вследствие уменьшения почечной перфузии, а в сохранении натрия и воды участвовали клубочки и канальцы.

Прессорным механизмом в патогенезе низкорениновой АГ были ретенция натрия и воды, увеличение МОК вследствие активации внепочечной прессорной системы (плацентарный гормональный дисбаланс), а основу патогенеза составляла ренальная (канальцевая) нефропатия. У беременных в зависимости от варианта АГ наблюдались разные механизмы компенсации (депрессорные системы), что обусловило разную степень тяжести беременных с АГ.

У беременных с норморениновой АГ почечную депрессорную системы представляли $\Pi\Gamma F_{2\alpha}$ и $\Pi\Gamma E_2$, низкорениновой — $\Pi\Gamma F_{2\alpha}$ и $\Pi\Gamma I_2$. У беременных с высокорениновой АГ наблюдали недостаточную активность или истощение почечной депрессорной системы. Общим в патогенезе АГ у беременных была активация внепочечной депрессорной системы (увеличение T_4). Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования АГ у беременных, служит основанием для разработки дифференцированной программы интенсивной терапии.

- Гольева Н. В., Горбач Т. В. Биохимические особенности крови рожениц и пуповинной крови при артериальной гипертензии. Врачебная практика 2002; 6: 8—10.
- Fedelesova V. Hypertension in pregnancy. Bratisl. Lek. Listy. 1999; 100 (9): 494–499.
- Paller M.S. Hypertension in pregnancy. J. Am. Soc. Nephrol. 1998; (92): 314-321.
- 12. *Гусейнов Б. А., Шишин В. И.* Тетраполярный вариант интегральной реографии тела. Анестезиология и реаниматология 1989; 3: 68—70.
- 13. *Шюк О.* Функциональное исследование почек. Прага: Авиценна;
- Гаврилов В. Б., Мишкорудинья М. И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33—36.
- 15. *Бахтина Т. П., Горбачев В. И.* Перекисное окисление липидов и эндотоксемия при позднем токсикозе беременных. Эфферентная тер.2001; 7 (1): 10-13.
- Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В. Гемосорбция при неотложных состояниях. Алма-Ата: Найка; 1998.

Поступила 02.05.06