

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО АЛЛОСТАЗА НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Т.Ю.Зотова, М.Л.Благонравов, Н.Н.Лапаев, А.П.Денисова

Кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А.Фролова Медицинского института ФГБУ Российского университета дружбы народов, Москва, РФ

Проанализировали показатели суточной гемодинамики (систолическое, диастолическое АД, ЧСС), полученные по данным суточного мониторирования АД на фоне преэклампсии и при отеках беременных. Выявлен однонаправленный характер изменений регуляции функционального состояния сердечно-сосудистой системы, за исключением показателей, маркирующих патологический процесс: повышение суточного АД при преэклампсии и процента ритма в группе пациенток с отеками беременных. Однотипность регуляторных изменений как у пациенток с артериальной гипертензией, так и без нее может расцениваться как отражение аллостаза, формируемого сердечно-сосудистой системой за счет развития беременности. Степень аллостатической нагрузки была более выражена на фоне преэклампсии по параметрам АД, изменению циркадианного индекса по 3 показателям — систолическому, диастолическому АД и ЧСС, а при отеках беременных — по доле ультрадианных ритмов.

Ключевые слова: беременность, аллостаз, преэклампсия, отеки беременных, ультрадианные ритмы

Формирование плода у беременных неизбежно сопряжено с развитием адаптационно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы, направленных на формирование и удержание состояния гиперволемии, обеспечиваемой повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом во время беременности наблюдается состояние повышенной резистентности кровеносных сосудов матери к ангиотензину II, что позволяет им оставаться устойчивыми к возрастающему объему циркулирующей крови [3]. Однако недостаточная инвазия цитотрофобласта и неполная гестационная перестройка спиральных и радиальных артерий часто являются причинами снижения маточно-плацентарного кровотока, что может приводить к последующему развитию плацентарной ишемии. Неадекватная плацентация, нарастающая ишемия плацентарной ткани, в свою очередь, могут спровоцировать выброс цитотоксических факторов, которые и вызывают

эндотелиоз микроциркуляторного русла не только матки, но и органов-мишеней. При этом отмечается структурно-функциональная перестройка в клетках и тканях, обусловленная набуханием цитоплазмы, отложением фибрина вокруг базальной мембраны, что отражается на тканевой диффузии газов и может также приводить к гипоксии [5]. Все описанные изменения не могут считаться гомеостатическими, так как спровоцированы беременностью и после ее разрешения должны исчезать. В связи с этим их следует рассматривать скорее как состояние аллостаза [4], под которым буквально подразумевается “достижение стабильности через изменения” [6].

Нарушения механизмов регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы могут приводить не только к неправильной адаптации женского организма в период беременности с формированием патологических форм ее развития [1, 7], к которым относится и преэклампсия, но и способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ) в отсроченном периоде. Так, у женщин, которые, по данным анамнеза, в период беременности

перенесли преэклампсию, отмечается значительное повышение АД и увеличение индекса массы тела [4]. Частично это можно объяснить тем, что у женщин с преэклампсией возникает повышение чувствительности к действию ангиотензина II [3]. Развитие преэклампсии как одного из патологических вариантов течения беременности сопряжено также с изменением активности белков РААС: полиморфизмы генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGT1R), как полагают, имеют связь с формированием преэклампсии [8]. Этими изменениями можно было бы объяснить возможность развития на фоне преэклампсии АГ, которая может сохраняться и после беременности.

В связи с этим представляется актуальным изучение особенностей суточного профиля АД по данным суточного мониторирования (СМАД) у беременных с преэклампсией по сравнению с беременными, у которых наблюдаются только отеки, не относящиеся по современным представлениям к патологии беременности, так как наблюдаются в 60% случаях. Данное сравнение позволит ответить на вопрос о том, развивается ли АГ при преэклампсии по особым регуляторным механизмам, или же она формируется в рамках аллостатической нагрузки на сердечно-сосудистую систему, обусловленной беременностью.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали беременные женщины, которые были разделены на две группы. Первую группу ($N=30$) составили пациентки с преэклампсией в возрасте от 23 до 37 лет на 30-39-й неделе гестации. Критерии включения пациенток в данную группу соответствовали клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», (2016 г.), разработанным МЗ РФ в соответствии со статьей 76 ФЗ № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Причиной госпитализации в данной группе пациенток являлось повышение АД $>140/90$ мм рт. ст. Среди особенностей гинекологического и акушерского анамнеза можно отметить общую прибавку массы тела больше нормы (в 73.3% случаев), угрозу преждевременных родов и токсикозы (в 33.3% случаев), плацентарную недостаточность (в 36.6% случаев), протеинурию в разовой порции мочи (в 50% случаев).

Во вторую группу ($N=30$) были включены пациентки в возрасте от 24 до 34 лет со сроком беременности от 27 до 40 нед, у которых отмечалось

развитие периферических отеков без повышения АД и протеинурии. Госпитализация пациенток была связана с быстрым набором массы тела (больше 500 г в неделю). Отечный синдром диагностировался в 100% случаях. Общая прибавка массы тела была больше нормы в 62.2% случаев, в 20.5% случаев отмечалась угроза преждевременных родов, токсикоз — в 17.5%, плацентарная недостаточность — в 31.5%. Протеинурия отсутствовала.

Пациентки обеих групп получали лечение, разрешенное при данных видах патологии беременности. В исследование не включались пациентки с АГ, предшествовавшей беременности, а также страдающие вторичными формами АГ.

Группу сравнения (контроль, $N=7$) составили здоровые небеременные женщины в возрасте от 16 до 57 лет.

Было получено информированное согласие на проведение исследования от всех его участников.

У всех женщин проводили СМАД с использованием прибора ТМ-2430 («A&D»). АД и ЧСС регистрировали с интервалом 30 мин в дневное и ночное время. Обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ «EZ Doctor» и «Chronos-Fit» методом линейного и нелинейного анализа ритма [9]. Нелинейный анализ представляет собой комбинацию частичного Фурье-анализа с методом пошаговой регрессии.

При линейном анализе определяли средние значения систолического АД (сАД), диастолического АД (дАД), ЧСС отдельно за сутки, дневной период и ночной период. С помощью нелинейного анализа ритма оценивали мезор — средний уровень исследуемого показателя за период, магнитуду — максимальное отклонение показателя от мезора, размах колебаний — разность между максимальным и минимальным значением исследуемого показателя за период, мощность колебаний (% ритма) — показатель, отражающий долю значений исследуемого параметра, имеющих колебательный характер распределения в течение суток.

Рассчитываемые показатели: структурная точка АД (СТАД) — частное от деления дАД на сАД, циркадианный индекс — частное от деления среднесуточного значения исследуемого показателя на средненочное.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0» («StatSoft»). Для всех показателей рассчитывали среднее значение и ошибку среднего. Для оценки достоверности различий применяли t критерий Стьюдента (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0.05$). Для оценки достоверности различий долей и процентов использовались угловое преобразование Фишера

с односторонним критерием отличия ($p \leq 0.05$). Изучали также характер корреляционных связей между сАД и дАД, сАД и ЧСС, дАД и ЧСС, которые оценивали на основании коэффициента корреляции (r) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показателей гемодинамики (сАД, дАД, ЧСС), проведенный методом линейного и нелинейного анализа (табл. 1, 2), позволил выявить достоверные различия по ряду показателей, маркирующих патологический процесс в каждой группе. В группе пациенток с преэклампсией достоверно выше относительно группы пациенток с отеками были показатели суточного, дневного и ночного сАД и дАД. У пациенток с отеками беременных отмечено достоверное повышение мощности колебаний (% ритма) ЧСС за счет его ультрадианной составляющей. Характеризуя состояние гемодинамического аллостаза при беременности, следует отметить, что достоверные различия между группами выявлены только по 9 показателям, и они характеризовали особенности развивающегося патологического процесса при беременности (отек — 2 показателя или АГ — 7 показателей). Об одинаково измененных условиях регуляции перфузии в изучаемых группах позволяет говорить СТАД

(табл. 1), отражающая, по-видимому, состояние эндотелиоза, наблюдаемого при беременности [5]. Сохранность величины СТАД (отсутствуют достоверные отличия от группы сравнения) показывают, что уровень перфузионных изменений не критичен.

Мощность ритма (% ритма) и размах колебаний для сАД и дАД были достоверно ниже в обеих группах пациенток относительно контрольной группы, что указывает на существенное нарушение хроноструктуры сердечно-сосудистой системы и снижение ее адаптационных возможностей. При этом указанные изменения имели однонаправленный характер, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между группами пациенток с отеками и преэклампсией по таким показателям, как магнитуда, мощность и размах ритма. Даже размах гемодинамических показателей в обеих группах при беременности не имел достоверных различий, что свидетельствует об одинаковом уровне возможностей адаптивного ответа сердечно-сосудистой системы.

Тот факт, что регуляция центральной гемодинамики при беременности осуществляется не в рамках гомеостаза, а находится под влиянием формирующегося аллостаза, подтверждают полученные результаты (табл. 1, 2.) Для доказательства данного положения нами были проанализированы показатели гемодинамики в сопоставлении с

Таблица 1. Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС на фоне отеков при беременности и при преэклампсии, рассчитанные на основе линейного анализа ($M \pm m$)

Показатель		Здоровые женщины (контроль)	Отеки беременных	Преэклампсия
Сутки	сАД	115.00±1.29	111.06±1.58	123.86±1.47**
	дАД	72.20±1.75	67.56±0.96*	75.63±1.25+
	ЧСС	72.08±1.01	81.67±1.64*	82.73±1.42*
День	сАД	120.75±1.73	114.91±1.65	126.86±1.53+
	дАД	75.86±2.02	70.76±1.01*	78.11±1.31+
	ЧСС	74.61±1.39	84.86±1.59*	85.25±1.37*
Ночь	сАД	95.28±2.19	103.10±1.79	117.66±1.89**
	дАД	57.85±1.03	60.94±1.23	70.51±1.48**
	ЧСС	62.29±3.47	75.07±1.94*	77.53±1.73*
Циркадианный индекс	сАД	1.27±0.04 (96%)	1.06±0.01(80%)*	1.02±0.02 (78%)*
	дАД	1.31±0.03 (100%)	1.12±0.02 (85%)*	1.06±0.02 (81%)*
	ЧСС	1.22±0.08 (93%)	1.07±0.02 (82%)*	1.05±0.02 (80%)*
СТАД	АД сутки	0.62	0.61	0.61
	АД день	0.63	0.62	0.62
	АД ночь	0.61	0.59	0.59

Примечание. СТАД — структурная точка АД. Здесь и в табл. 2: $p \leq 0.05$ по сравнению *с контролем, +с отеками при беременности.

контрольной группой: гемодинамика пациенток с преэклампсией отличалась от контроля по 10 из 12 показателей, а гемодинамика пациенток с отеками — по 9 из 12 (табл. 1). У пациенток с преэклампсией, согласно результатам нелинейного анализа ритма, 9 из 12 показателей достоверно отличались от контроля, у пациенток с отеками беременных — 8 из 12 (табл. 2).

При сопоставлении особенностей корреляционных связей между показателями гемодинамики в группах пациенток с беременностью можно обратить внимание на их однонаправленный характер (табл. 3), что также подтверждает предположение

об аллостатическом механизме регулирования гемодинамики при беременности и у пациенток с преэклампсией, и у пациенток с отеками. Отмечается значительное уменьшение (для группы с преэклампсией) и практическое исчезновение (для группы пациенток с отеками) корреляционных связей между АД и ЧСС, существующих в норме [2]. Данный факт может свидетельствовать о наличии разных регуляторных воздействий, формирующих динамику изменений АД и ЧСС при беременности.

По-видимому, динамика уровня АД зависит от изменений активности белков РААС, а особенности ЧСС отражают состояние адаптационной

Таблица 2. Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС на фоне отеков при беременности и при преэклампсии, оцененные методом нелинейного анализа ритма ($M \pm m$)

Показатель		Здоровые женщины (контроль)	Отеки беременных	Преэклампсия
Мезор	сАД	112.00±1.00	110.97±1.58	123.84±1.47**
	дАД	69.88±1.52	67.51±0.97	75.58±1.25**
	ЧСС	70.69±1.05	81.60±1.64*	82.73±1.42*
Магнитуда	сАД	18.53±1.60	14.08±1.44	13.44±1.05*
	дАД	15.15±0.95	10.78±1.13	9.65±0.77*
	ЧСС	14.21±0.9	14.18±2.53	11.50±1.14
Мощность колебаний (% ритма)	сАД	61.26±3.96	33.59±3.20*	33.23±3.05*
	дАД	50.07±2.77	27.90±2.17*	27.15±2.35*
	ЧСС	55.65±5.83	41.12±4.15*	35.57±3.31*
Размах	сАД	44.77±4.34	29.43±2.73*	27.51±2.04*
	дАД	34.19±2.20	22.85±2.00*	19.89±1.59*
	ЧСС	31.87±2.61	23.00±1.96*	22.6±1.97*

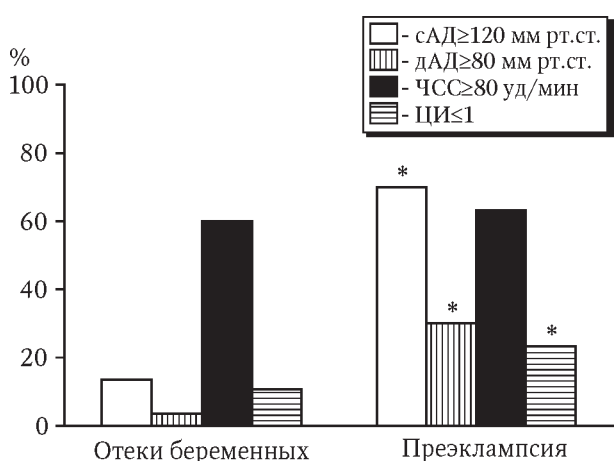


Рис. 1. Доля пациенток в группах с измененными показателями центральной гемодинамики в течение суток. * $p < 0.05$ по сравнению с группой пациенток с отеками беременных. Циркадианный индекс (ЦИ) ≤ 1 по 3 показателям одновременно (сАД, дАД, ЧСС).

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Пирсона между показателями гемодинамики у пациенток с отеками беременных и преэклампсией

Корреляционная пара	Отеки беременных	Преэклампсия
Сутки		
сАД—дАД	$r=0.79$	$r=0.73$
сАД—ЧСС	$r=-0.04$	$r=-0.22$
дАД—ЧСС	$r=0.04$	$r=-0.14$
День		
сАД—дАД	$r=0.76$	$r=0.74$
сАД—ЧСС	$r=0.02$	$r=-0.18$
дАД—ЧСС	$r=0.07$	$r=-0.14$
Ночь		
сАД—дАД	$r=0.85$	$r=0.76$
сАД—ЧСС	$r=-0.08$	$r=-0.09$
дАД—ЧСС	$r=0.08$	$r=-0.03$

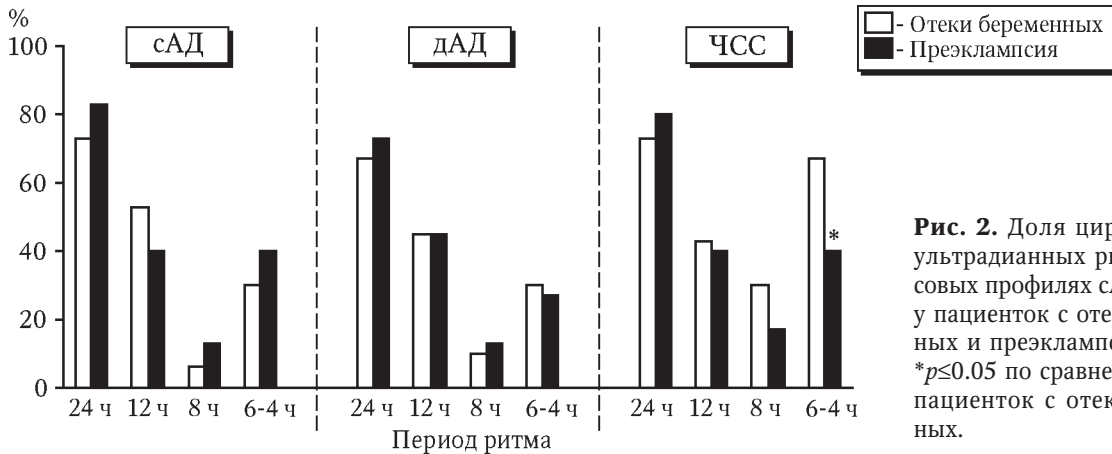


Рис. 2. Доля циркадианного и ультрадианного ритмов в 24-часовых профилях сАД, дАД и ЧСС у пациенток с отеками беременных и преэклампсией.

* $p < 0.05$ по сравнению с группой пациенток с отеками беременных.

симпатикотонии, о чем свидетельствует повышение мезора по ЧСС в обеих группах по сравнению со средней величиной и доля пациенток без ночного снижения ЧСС (в первой группе — 30%, во второй — 13.8%). Причем при развитии отеков у беременных суточный ритм регуляции ЧСС на 67% формируется ультрадианным ритмом (6-4 ч), связанным преимущественно с суточной динамикой колебания электролитов [1], и сопровождается также достоверным увеличением мощности ритма по ЧСС по данным нелинейного анализа (рис. 1).

Различия в группах пациенток с отеками и преэклампсией, не выявляемые при анализе средних значений, можно обнаружить, изучив долю пациенток с измененными уровнями регуляции суточного АД и ЧСС (рис. 1). Так, в группе преэклампсии достоверно чаще встречались пациентки с уровнем суточного АД $> 120/80$ мм рт. ст. и достоверно чаще наблюдалось снижение циркадианного индекса по всем 3 изучаемым показателям, что указывает на нарушение регуляции центральной гемодинамики именно в ночное время. Так, в группе преэклампсии отмечался ночной спад сАД только в 70% случаев, дАД — в 66.6%, ЧСС — в 70%. В группе пациенток с отеками наблюдалось ночное снижение сАД — в 86.4% случаев, дАД — в 86.2%, ЧСС — в 86.2%. Представленные результаты позволяют говорить о более выраженной аллостатической нагрузке при беременности у пациенток с преэклампсией. С этих позиций у пациенток, имеющих только отеки, адаптивные ответы суточной гемодинамики нарушены в меньшей степени. Таким образом, средние показатели суточной гемодинамики и хроноструктуры ритма АД и ЧСС являются отражением аллостатической нагрузки, развивающейся при беременности, за исключением показателей, маркирующих патологический процесс (АГ при преэклампсии) (табл. 1, 2), и доли ультрадианного ритмов у пациенток с отеками беременных (рис. 2). Увеличение доли пациенток с измененным

профилем АД при преэклампсии (рис. 1) в ночное время указывает на более выраженную степень аллостатической нагрузки при данном виде патологии беременности.

Изучение основных и интегральных показателей, отражающих суточную динамику АД и ЧСС, позволило установить однотипность изменения основных средних и индексов, характеризующих состояние гемодинамики и ее хроноструктуры в обеих группах пациенток с протекающей беременностью, за исключением показателей, маркирующих патологический процесс. Похожая однонаправленность изменений как на фоне преэклампсии, так и при отеках была выявлена и при анализе СТАД и циркадианного индекса. Характер корреляционных связей между показателями гемодинамики также был одинаково изменен в обеих группах: отмечена утрата имеющихся в норме корреляционных связей между ЧСС и показателями систолического и диастолического АД. В связи с этим указанные изменения суточной гемодинамики расценены нами как следствие аллостатической нагрузки на гемодинамику, обусловленной беременностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., Балбатун О.А., Орехов С.Д. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами // Вестник СГМА. 2017. Т. 16, № 2. С. 48-58.
2. Чибисов С.М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии // Новая аптека. 2001. № 3. С. 42-49.
3. Hariharan N., Shoemaker A., Wagner S. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia // Microvasc. Res. 2017. Vol. 109. P. 34-37.
4. Hux V.J., Roberts J.M. A potential role for allostatic load in preeclampsia // Matern. Child Health J. 2015. Vol. 19, N 3. P. 591-597.

5. Koizumi M., Yahata K., Ohno S., Koga K., Kikuchi Y., Hasegawa C., Seta K., Kuwahara T., Sugawara A. Glomerular endotheliosis in a pregnant woman with severe gestational proteinuria // Intern. Med. 2013. Vol. 52, N 17. P. 1943-1947.
6. McEwen B.S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 583, N 2-3. P. 174-185.
7. Robillard P.Y., Dekker G., Chaouat G., Scioscia M., Iacobelli S., Hulsey T.C. Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia // J. Reprod. Immunol. 2017. Vol. 123. P. 72-77.
8. Zhang H., Li Y.X., Peng W.J., Li Z.W., Zhang C.H., Di H.H., Shen X.P., Zhu J.F., Yan W.R. The gene variants of maternal/fetal renin-angiotensin system in preeclampsia: a hybrid case-parent/mother-control study // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, N 11. P. 5087. doi: 10.1038/s41598-017-05411-z.
9. Zuther P., Gorbey S., Lemmer B. Chronos-Fit 1.06, 2009. [URL: <http://chronos-fit.sharewarejunction.com/>].

Получено 11.12.17
