

## **КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

**Маланина Е. Н., Давидян Л. Ю., Хаитова Д. Т.**

*ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432017, Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, д.1), e-mail: mf@ulsu.ru*

Раскрыто этиопатогенетическое и клиническое значение интраабдоминальной гипертензии, интраабдоминальной компрессии, кардиоваскулярной дезадаптации и кардиоренального континуума в развитии преэклампсии (ПЭ). Одним из возможных этиопатогенетических механизмов формирования гестоза является интраабдоминальная компрессия (ИАК или IAP (intra abdominal pressure) почечно-мезентериальных сосудов и сосудов малого таза растущей беременной маткой, и обусловленные компрессией венозное полнокровие и ишемия почек, маточно-плодово-плацентарного комплекса, печени и патологическая активация (гиперреактивность) ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая реализуется в симптомокомплекс ПЭ. В статье приводятся доказательства состоятельности компрессионной теории, освещены вопросы, касающиеся значения и особенностей РАС при физиологически протекающей беременности и при ПЭ.

Ключевые слова: гестоз, преэклампсия, синдром интраабдоминальной компрессии, синдром кардиоваскулярной дезадаптации.

## **CLINIC AND PATHOGENESIS SIGNIFICANCE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION, CARDIOVASCULAR MALADAPTATION AND CARDIORENAL CONTINUUM IN CASES OF PREECLAMPSIA**

**Malanina E. N., Davidyan L. U., Khaitova D. T.**

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432017, Ulyanovsk, street Arc. Livchaka, 1), e-mail: mf@ulsu.ru*

The article focuses on pathogenetic and clinic significance of intra-abdominal hypertension, intra-abdominal compression, cardiovascular maladaptation and cardiorenal continuum in cases of preeclampsia. One of the most possible pathogenic mechanism to initiate preeclampsia is intra-abdominal pressure (IAP) of renal mesenteric and pelvis blood vessels caused by the growth of the fetus and uterus during the pregnancy and resulting in hyperemia and ischemia of the kidneys, uterus-fetus-placenta complex, liver and pathologically activating renin-angiotensin system (RAS). In this article we prove the efficiency of IAP theory, discuss significance and peculiarities of RAS in uncomplicated pregnancy and in the one with developing preeclampsia.

Key words: gestosis, preeclampsia, intra-abdominal pressure syndrome, cardio vascular maladaptation syndrome.

В настоящее время нет единого мнения об этиопатогенезе преэклампсии (ПЭ). Ни одна из существующих теорий (кортико-висцеральная, эндокринная, иммунологическая, генетическая, плацентарная и др.) в полной мере не объясняет механизмов, лежащих в основе данного осложнения беременности. Согласно современным представлениям, ПЭ представляется как генетически детерминированная недостаточность процессов адаптации материнского организма к развивающейся беременности [22]. В медицинской практике широко используются различные скрининговые программы оценки риска развития ПЭ, методы профилактики. Однако частота и степень тяжести клинических проявлений ПЭ не снижается.

В 1863 году Schein открыл феномен Intra-abdominal Hypertension (IAH) и изучил влияние данного состояния на организм [21]. В 1911 году Emerson, также изучая эффекты,

связанные с ИАН, отметил, что многие состояния в хирургической практике, акушерстве, гинекологии связаны с ИАН [12]. Симптомокомплекс при ИАН носит неспецифический характер, его проявление может встречаться при самой разнообразной хирургической и нехирургической патологии. Неспецифическая реакция дезадаптации, проявляющаяся гиповолемией, почечной и печеночной недостаточностью, глубоким нарушением сознания, падением сердечной деятельности и др., может трактоваться как проявление полиорганной недостаточности на фоне травматической болезни, абдоминальной катастрофы, сердечной недостаточности или тяжелого инфекционного процесса. Знание и понимание, своевременная диагностика и правильная лечебная тактика, основанная на агрессивной инфузионной терапии и ранней декомпрессии, позволяют значительно снизить летальность больных, частота которой при развитии abdominal compartment syndrome (ACS) достигает 42–68 %, а при отсутствии соответствующего лечения 100 % [2].

По нашему мнению, ПЭ является следствием дезадаптации организма к развивающейся беременности в результате неблагоприятного влияния многих факторов, таких как генетическая предрасположенность, иммунологические нарушения, генетически детерминированная эндокринная дисфункция, наличие экстрагенитальной патологии и др. Однако ключевую роль в развитии патологии играет ИАН, приводящая в конечном итоге к полиорганной недостаточности. В современном акушерстве не определены четкие прогностические маркеры развития и прогрессирования патологии, отсутствует реальная профилактика ПЭ, а лечение развившейся ПЭ основано на интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии и родоразрешении (за счет декомпрессии).

Неблагоприятное влияние повышенного интраабдоминального давления (ИАД) на функции внутренних органов были описаны еще в XVIII в. В последующем многочисленные публикации описывали нарушения гемодинамики, дыхания и почечной функции, связанные с ИАН. В последние годы сложилось четкое представление об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении ACS [2]. В основе ИАН и ACS лежит увеличение давления в ограниченном пространстве, которое ведет к нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии расположенных в этом пространстве органов и тканей, способствуя выраженному снижению их функциональной активности вплоть до полного ее прекращения. Содержимое брюшной полости рассматривается как относительно несжимаемое пространство, подчиняющееся гидростатическим законам. Рост давления в замкнутом пространстве оказывает равномерное действие во всех направлениях, из которых наиболее существенными признается давление на заднюю стенку брюшной полости, где расположены нижняя полая вена и аорта, а также давление в краниальном направлении на диафрагму, что вызывает компрессию грудной полости. На формирование давления влияют состояние диафрагмы,

мышц брюшного пресса, а также кишечник, который может быть пустым или переполненным, напряжение брюшного пресса при боли и возбуждении больного [2].

Беременность включена в перечень состояний, сопровождающихся ИАН, согласно общепринятой классификации. В зависимости от уровня ИАД выделяют следующие степени ИАН: 1 степень – 12-15 мм рт.ст.; 2 степень – 16-20 мм рт.ст.; 3 степень – 21-25 мм рт.ст.; 4 степень – > 25 мм рт.ст. ACS имеет место при 3–4 степени ИАН (> 20 мм рт.ст.), APP (abdominal perfusion pressure) <50 мм рт.ст., органной или полиорганной недостаточности, несуществующей ранее [2].

Повышение ИАН часто вызывает расстройства гемодинамики и дыхания. Если учесть, что в норме давление в брюшной полости около нуля или отрицательное, даже незначительное его повышение приводит к выраженным изменениям гемодинамики и в других жизненно важных системах и органах. Точный уровень ИАД, приводящий к ИАН, остается предметом для дискуссии, но нужно отметить, что частота развития ACS пропорциональна росту ИАД. ИАН является одним из главных факторов расстройства жизненно важных систем организма и патологией, с высоким риском неблагоприятных исходов, требующей своевременной диагностики и немедленного лечения.

Интраабдоминальная гипертензия и обусловленная ею интраабдоминальная компрессия (ИАК) почечно-мезентериальных сосудов и сосудов малого таза, венозное полнокровие и ишемия почек, маточно-плодово-плацентарного комплекса, печени и патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) реализуются в симптомокомплекс ПЭ. Перечисленные нарушения являются следствием генетически детерминированных нарушений, эндокринной дисфункции и кардиоваскулярной дезадаптации (КВД). Определенную роль в развитии ИАН при беременности может играть растущая беременная матка. Не исключена вероятность других механизмов развития ИАН, особенно при патологически протекающей беременности. Определенную роль здесь может играть КВД, эндокринная дисфункция.

При ИАН наиболее значимым признается давление на заднюю стенку брюшной полости. ИАН приводит к снижению абдоминального перфузионного давления, нарушению микроциркуляции, гипоксии и ишемии органов и тканей, способствуя снижению их функциональной активности. На больших сроках беременности на фоне ИАН почки могут быть приподняты и смещены кзади растущей беременной маткой. Левая почечная вена (ЛПВ) особенно подвержена компрессии из-за топографии. Это приводит к растяжению и изгибу ЛПВ и затруднению почечного кровотока, ухудшению перфузии почки и нарушению функции органа.

Почечная саморегуляция обеспечивает постоянство клубочковой фильтрации через регуляцию сосудистого тонуса. Срыв компенсаторных механизмов в результате ИАН, длительной компрессии почечных вен, повышения давления в почечных венах приводит к нарушению микроциркуляции и уменьшению гломерулярной фильтрации [11,13,14]. GFR больше зависит от IAP, чем от MAP. По формуле  $FG=MAP-(2 \times IAP)$ . По этой причине почки в первую очередь поражаются при ИАН [2].

Ухудшение почечного кровотока активизирует PAC через юктагломерулярный аппарат, что приводит к активации выработки ренина и повышению уровня ангиотензина II (АТII). АТII обуславливает такие симптомы ПЭ как повышение АД, вазоспазм, задержка жидкости [7,11]. На этой стадии отмечается повышение уровней soluble fms-like tyrosine kinase -1 (sFlt-1) и снижение vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), свидетельствующих об эндотелиальной дисфункции [1].

Исследования ИАН показали, что в условиях длительной интраабдоминальной компрессии, наряду с факторами, активизирующими выделение ренина, проявляются тормозные влияния, которые по механизму отрицательной обратной связи ограничивают действие ренина и АТII, то есть имеет место саморегуляция PAC.

Не исключается, что в развитии ПЭ по данному механизму определенную роль играет гормональный дисбаланс. Как известно, эстрогены способны активировать PAC [9]. Прогестерон обладает мощной антиминералокортикоидной активностью.

При анализе нарушений кровотока в почечной вене наблюдаются параллели с нарушением гемодинамики печени вследствие внутрибрюшной компрессии, которая также может приводить к печеночной недостаточности. Таким образом, тромбоз или компрессия почечных вен и печеночных вен является ведущим гемодинамическим фактором органной недостаточности. Учитывая общность факторов риска и патогенеза при патологии почек, сердца и печени, ПЭ можно трактовать как разновидность кардиоренального и гепаторенального континуума [20].

По мнению Ganzevoort J. et al., ПЭ можно рассматривать как синдром кардиоваскулярной дезадаптации (КВД) [13]. КВД характеризуется дезадаптацией венозной системы (уменьшение венозного возврата, емкости, реактивности венозного русла, эластичности, растяжимости венозной стенки), гиповолемией, недостаточным увеличением СВ, меньшей, чем в норме дилатацией предсердий и уменьшением выработки ПНУП. По результатам исследований Duvkot J. и др. недостаточное увеличение СВ у беременных с последующим развитием ранней ПЭ отмечается уже в I триместре гестации [11]. Гиповолемия, признаки дезадаптации венозной системы сохраняются на протяжении

беременности, а у половины женщин, перенесших гестоз, в течение трех месяцев после родов, при этом высока частота развития ПЭ в последующей беременности [11].

У пациенток, вторая половина беременности которых осложняется ранней или поздней ПЭ, КВД будет проявляться уже в I триместре. У беременных с ранней ПЭ, по данным Valensise H., с ранних сроков гестации отмечается недостаточное увеличение СВ, а у беременных с поздней ПЭ, наоборот, отмечается увеличение СВ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [25]. Большинство опубликованных исследований были сфокусированы на оценке СВ при ранней ПЭ. Возможным объяснением разницы величины СВ на ранних сроках гестации у женщин, вторая половина беременности которых осложнялась ранней и поздней ПЭ, является уровень IAP. У беременных с поздней ПЭ вероятно уровень IAP повышается по вышеперечисленным причинам, но остается в пределах до 10 мм рт.ст., а у беременных с ранней ПЭ уже на ранних сроках гестации отмечается повышение IAP выше 10 мм рт.ст.

### ***ФАКТЫ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ В ПОЛЬЗУ КОМПРЕССИОННОЙ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ГЕСТОЗА***

Развитию ПЭ может предшествовать компрессия почечных вен, отражающаяся в скорости венозного кровотока и давления и недостаточном увеличении СВ. У пациенток с ПЭ при использовании импульсной доплерометрии отмечается повышение индекса резистентности в междолевых почечных венах [3]. У пациенток с последующим развитием ПЭ, на сроке гестации 11–14 нед. отмечается недостаточное увеличение СВ (л/мин), что связано с уменьшением венозного возврата и увеличением общего периферического сопротивления.

Известно, что эклампсия может развиваться в родах и послеродовом периоде (30 % и 28 % по частоте встречаемости среди всех случаев развившейся эклампсии). Факторами риска развития эклампсии в родах и послеродовом периоде являются такие состояния, которые приводят к длительной интраабдоминальной компрессии, в частности, крупный плод, первые роды, молодой возраст (16–20 лет), длительные роды [23].

Увеличение риска развития ПЭ у женщин с ПЭ в анамнезе или с семейным анамнезом ПЭ (ПЭ у матери) может быть обусловлено такими факторами как врожденные анатомические особенности, а также генетически обусловленными особенностями РАС и свертывающей системы крови [23].

### ***ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ***

Рассматривая ПЭ как ASC (синдром ИАК) логично оценивать непосредственно IAP. Существуют прямые (во время лапароскопии, перитонеального диализа) и непрямые методики оценки IAP (путем измерения давления в мочевом пузыре, желудке, матке, прямой

кишке). Непрямые методики малоприменимы во время беременности. Есть данные оценки IAP во время проведения операции кесарева сечения [8, 10, 24].

Автор	Срок беременности	Уровень IAP	Методика исследования
Paramore, 1913 [19]	20–40 нед.	15-44 мм рт.ст.	Непрямая методика (ректальный манометр)
Sugerman, 2011[23]	39 нед.	23-25 мм рт.ст	Методика не указана
Chan, 2012 [8]	38–40 нед.	10 мм рт.ст.	Прямая методика (во время операции Кесарева сечения)
Cuprett., 2008 [10]	Доношенная беременность	Нет данных	Прямая методика (во время операции Кесарева сечения)

Визуализирующие методы исследования видятся целесообразными для поддержки компрессионной теории ПЭ [3, 15, 16, 18]. Во время беременности предпочтение отдается безопасным, неинвазивным ультразвуковым методам. Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) является «золотым стандартом» оценки состояния венозной системы. Так как в генезе ПЭ ведущую роль играет венозный стаз органов малого таза, печени, почек и артерио-венозное юкстамедулярное шунтирование в почках, проведение венозной доплерометрии видится целесообразным [18].

### *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*

ПЭ является следствием дезадаптации организма к развивающейся беременности в результате неблагоприятного влияния многих факторов, таких как генетически детерминированная эндокринная дисфункция, иммунологические нарушения, наличие экстрагенитальной патологии и др., но ключевую роль в развитии патологии играет ИАН, интраабдоминальная компрессия, приводящая в конечном итоге к полиорганной недостаточности.

У пациенток, беременность которых осложнилась ранней ПЭ, уже в I триместре, на ранних этапах развития патологии, отмечается недостаточное увеличение СВ. Ультразвуковое доплерометрическое исследование почечных и печеночных вен дает ценную информацию о функционировании и адаптации вен и гемодинамике во время беременности. Для ранней ПЭ характерно повышение RIVI в междолевых почечных венах и понижение пиковой скорости зубца А в печеночных венах. Допплерометрические индикаторы IAP эффективны за несколько недель до клинической манифестации ранней ПЭ, что подтверждает важную роль венозной компрессии в развитии ПЭ. В связи с этим доплерометрия почечных и печеночных вен эффективна для ранней (доклинической)

диагностики ПЭ и рекомендуется для широкого массового применения в медицинской практике.

### Список литературы

1. Aardenburg R., Spaanderman M. E., Ekhart T. H., van Eijndhoven H. W., van der Heijden O. W., Peeters L.L. Low plasma volume following pregnancy complicated by pre-eclampsia predisposes for hypertensive disease in a next pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003;110:1001–1006.
2. ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME: IT IS TIME M.L.N.G. Malbrain *Acta Clinica Belgica*, 2007; 62.
3. Bateman G. A., Giles W., England S. L. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2004. 23:1607–1611.
4. Bloomfield G. L., Blocher C. R., Fakhry I. F. Elevated intra-abdominal pressure increased plasma rennin activity and aldosterone levels. *J Trauma*. 1997. 42: 997–1005.
5. Bloomfield G. L., Ridings P. C., Blocher C. R., Marmarou A., Sugerman H. J. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma*. 1996. 40: 936–41.
6. Bloomfield G. L., Sugerman H. J., Blocher C. R., Gehr T. W., Sica D. A. Chronically increased intra-abdominal pressure produces systemic hypertension in dogs. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000. 24(7):819–24.
7. Carbillon L., Uzan M., Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2000.55:574–581.
8. Chun R., Baghirzada L., Kirkpatrick A: Measurement of intra-abdominal pressure in term pregnancy: a pilot study. *Int J Obstet Anesth* 2012. 21:135–139.
9. Crane M., Harris J. Effect of estrogens and gestagens on exchangeable sodium. In Fregly M, Fregly M, eds. *Oral Contraceptives and High Blood Pressure*. Gainesville, USA: Dolphin Press, 1974.159–68.
10. Cuppett C., Wilson A., Janoo J., Bringman J., Toffle R. Effect of BMI on intraabdominal pressure measurements in the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008. 199:S151.
11. Duvkot J. J., Peeters L. L. H. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1994. 49:S1–S14.
12. Emerson H. Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med*. 1911. 7.
13. Ganzevoort W., Rep A., Bonsel G. J., de Vries J. I. P., Wolf H. Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *Journal of Hypertension*. 2004. 22:1235–1242.

14. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008. 108:735–748.
15. Gyselaers W. Exploring the functionality of the adult's venous compartment is of interest to the field of obstetrics. *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology*. 2010. 2:182–186.
16. Karabulut N., Baki Yaci A., Karabulut A. Renal vein Doppler ultrasound of maternal kidneys in normal second and third trimester pregnancy. *British Journal of Radiology*. 2003. 76:444–447.
17. Mukhin N., Moiseev V., Kobalava Z., Moiseev S., Fomin V. Cardiorenal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2004. 76:39–46.
18. Pang C. C. Measurement of body venous tone. *Journal of Pharmacological & Toxicological Methods*. 2000. 44:341–360.
19. Paramore R. H. The intra-abdominal pressure in pregnancy. *Proc R Soc Med*. 1913. 6:291–334.
20. Ronco C., Haapio M., House A. A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1527;52:1527–1539.
21. Sakai K., Imaizumi T., Maeda H. Venous distensibility during pregnancy. Comparisons between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*. 1994. 24:461–466.
22. Schein M. Abdominal compartment syndrome: historical background. In: Ivatury R., Heatham M., Malbrain M., Sugrue M., editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience. 2006. 1–7.
23. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005. 365:785–799.
24. Sugerman H. J. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure. *Med Hypotheses*. 2011. 77:841–849.
25. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008. 52:873–880.

**Рецензенты:**

Богдасаров А. Ю., д-р мед. наук, профессор, ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Кан Н. И., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой последипломного образования и семейной медицины факультета последипломного, дополнительного и высшего сестринского образования Института медицины, экологии и физической культуры ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.