

УДК 618.3-06: 616.8-009.24: 616.34-008.6

АРТЬОМЕНКО В.В., МАНАСОВА Г.С., БЕРЛІНСЬКА Л.І., КУЗЬМИН Н.В.

Одеський національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології № 2, м. Одеса.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ З ПОЗИЦІЇ СИНДРОМУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

В даному літературному огляді сучасних досліджень проаналізовано етіопатогенез прееклампсії на підставі патогенетичних механізмів, етіологія яких в тій чи іншій мірі пов'язана з підвищенням внутрішньочеревного тиску під час вагітності. Розглянуто структуру механістичної концепції розвитку прееклампсії на підставі порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та імунологічних чинників виникнення при внутрішньочеревній гіпертензії. Приділена увага виявленню референтних значень внутрішньочеревного тиску під час вагітності на різних термінах гестації та їх змін в дослідженнях у вагітних жінок при розвитку прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, внутрішньочеревна гіпертензія, внутрішньочеревний тиск, ендотоксемія.

Прееклампсія (ПЕ) являє собою синдром системної запальної відповіді матері, який вражає множинні системи органів (ниркова, печінкова, легенева, мозкова, плацентарна), ускладнює 3-7% вагітностей у всьому світі і має високу частоту рецидиву при наступних вагітностях[23]. Етіологія (ПЕ) є багатофакторною, більш того, хвороба сама по собі є мультисистемним проявом складної патофізіології. Запропоновано багато теорій розвитку цієї патології з часто суперечливими результатами. В останні роки в науковій медичній літературі з'явилися публікації, які пов'язують розвиток ПЕ з внутрішньочеревною гіпертензією (ВЧГ). У цих роботах переглядаються існуючі нині теорії виникнення ПЕ і пропонуються нові патогенетичні механізми, етіологія яких в тій чи іншій мірі пов'язана з підвищенням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) під час вагітності [6,21].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі літературного огляду досліджень, які представлені в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article і Google Scholar, розглянути та проаналізувати гіпотезу впливу на розвиток прееклампсії синдрому внутрішньочеревної гіпертензії та виявлення референтних значень внутрішньочеревного тиску під час вагітності.

Прееклампсія може розвинути за допомогою різних процесів, які можуть спостерігатися як окремо, так і в комбінації. «Плацентарна» хвороба, яка виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти, може призвести до більш раннього розвитку та більш серйозного захворювання, тоді як материнські чинники (материнська прееклампсія) призводять до більш пізнього захворювання [2]. Вважається, що плацентарна прееклампсія виникає в процесі плацентації (приблизно з 12 до 16 тижнів вагітності), при якій відбувається порушення росту, диференціювання і функціонування судин плаценти, яке пов'язане з неадекватною продукцією судинно-ендотеліального фактора росту, а також порушенням згортального потенціалу крові з розвитком хронічного варіанта ДВС-синдрому. В даний час встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, обумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангиогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого - за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобластів [3,19]. Прийнята в да-

ний час гіпотеза ґрунтується на давньому припущенні, що, оскільки остаточне лікування ПЕ є вилучення плаценти, походження повинно бути плацентарним. Для доведення цих міркувань були проведені численні дослідження, що викликали матково-плацентарну ішемію у тварин з метою спостереження за симптомами, які характерні для ПЕ. Дослідники припустили, що отримані симптоми ПЕ (гіпертензія, протеїнурія, клубочковий ендотеліоз, збільшення sFst-1) були опосередковані матково-плацентарною ішемією [16].

На відміну від цього, материнська прееклампсія, як вважають, включає надактивні запальні реакції на нормальну плаценту. Вважається, що важка гіпертензія, діабет та інші запальні явища спричиняють системну запальну реакцію та процес окислювального стресу [7]. Незважаючи на інтенсивні дослідження, розуміння цього складного захворювання не є повним. Останнім часом було запропоновано, що прееклампсія є синдромом, що складається з декількох підтипів, для пояснення його різноманітної етіології та непередбачуваного шляху розвитку [8].

ВЧГ добре досліджується в хірургічній літературі та визнається, що вона має руйнівний вплив на всі органи та системи, але має лише обмежені наукові дослідження в акушерстві [15,17]. Гіпотеза про те, що ПЕ викликана ВЧГ, підтримує принцип, що остаточне лікування ПЕ є дійсно розродження, але не тому, що видаляється плацента, а тому, що відбувається декомпресія черевної порожнини, тим самим зменшуючи причину: ВЧТ, транслокацію ліпополісахаридів та цитотоксичну імунну відповідь. Особлива увага приділяється когортним оглядам, які оцінили профілактичні ефекти декомпресії черевної порожнини під час вагітності, включаючи ПЕ. Результати у когорті жінок з ПЕ продемонстрували, що абдомінальна декомпресія була пов'язана зі зниженням стійкої ПЕ [RR 0,36; 95% ДІ 0,18-0,72] [12,13]. Таким чином, відзначається висока ймовірність причинно-наслідкового зв'язку ВБГ при вагітності і прееклампсії [20,24,27].

Для прееклампсії характерні внутрішньоабдомінальна компресія нирок, мезентеріальних і тазових судин і, як наслідок, ішемія нирок, матково-плодово-плацентарного комплексу, печінки і патологічна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). При розвитку ВЧГ нирки страждають в першу чергу. Можливими механізмами розвитку ниркової недостатності є підвищення резистентності ниркових судин, компресія ниркових вен, підвищення рівня антидіуретичного

гормону, реніну, альдостерону і

ангіотензину II та зменшення серцевого викиду. Порушення ниркової перфузії, які призводять до дисбалансу ангіотензин-альдостеронової системи розглянуто в гіпотезі A. van Dalen та H.J. Sugerman [22,26]. Aslanidis Th. та ін.. у 2015 році підтримали та доповнили теорію розвитку ПЕ при ВЧГ [6].

Зміни, що пов'язані зі зниженням кровоплину в тканині нирки з подальшим ішемічним запальним пошкодженням і є морфологічна база кардіоренального синдрому, гемодинамічні порушення якого мають багато спільного з тими, які спостерігаються при ПЕ.

Для підтвердження інфекційної теорії в роботі Marshalov D.V. та ін.. розглянуто важливість імунологічних чинників виникнення ПЕ при ВЧГ, які пов'язані з підвищенням проникності кишкової стінки, бактеріальної транслокації, а також проникненням у внутрішнє середовище ендотоксину - ліпополісахариду (ЛПС), частинок мікробних клітин і продуктів їх життєдіяльності, що зумовлюють порушення спланхнічної перфузії при ПЕ [18]. ВЧГ може значно зменшити мікроциркуляцію кровотоку в слизовій оболонці кишківника, збільшити його проникність, призвести до ендотоксемії і до незворотного пошкодження мітохондрій і некрозу слизової. Дисфункція бар'єру слизової оболонки кишківника може бути одним з важливих чинників, що зумовлюють початок синдрому поліорганної дисфункції [14].

У 2014 році D.J. Sawchuck і B.K. Wittmann підтверджують та доповнюють цю гіпотезу про можливі причини ПЕ, підкріплюючи її відомостями про роль факторів зовнішнього і внутрішнього середовища: атмосферного тиску, умов проживання, екології та мікробіома кишківника [21].

Існують дебати щодо встановлення нормативних значень ВЧТ у вагітних жінок на різних термінах вагітності та в якому положенні його слід вимірювати (лежачи на спині, на лівому боці або при лівобічному нахилі). Чітких рекомендацій до цих пір немає [1,4,10]. В дослідженні Fuchs F та ін.. було оцінено значення ВЧТ у вагітних жінок до та після планового кесарського розтину (КР) в термін. Вимірювання проводилось за допомогою катетеру Foley, який було введено в сечовий міхур під спинномозковою анестезією, до КР та кожні 30 хвилин протягом перших двох годин у післяопераційному періоді. Середній ВЧТ до КР становив 14,2 мм. рт. ст.

(95% ДІ: 6,3-23). Це значення було значно вище, ніж у післяопераційному періоді: 11,5 мм рт.ст. (95% ДІ: 5-19,7) для першого виміру ($p = 0,002$). ВЧТ протягом наступних двох післяопераційних годин не змінився ($p = 0,2$). Вагітні жінки з ожирінням мали передопераційне значення ВЧТ значно вище, ніж без ожиріння: 15,7 проти 12,4 мм рт.ст. ($p = 0,02$). В дослідженні автори продемонстрували, що показники ВЧТ значно вищі у термін родорозродження, ніж у післяпологовому періоді, де значення ВЧТ залишаються підвищеними, принаймні, на дві години на рівні післяопераційної класичної абдомінальної хірургії [11]. Ці дослідження підтверджують дані проведених у 2014 році Anneleen S. E. Staelens та ін., в яких вимірювання ВЧТ проводили на 23 тижні гестації до (14.062 мм рт.ст.) та після (9.863 мм рт.ст.) кесарського розтину. Автори констатували, що ВЧГ є фізіологічним статусом при вагітності та значно знижується від гіпертензії до нормальних рівнів невагітних жінок після розродження [5].

На підставі результатів власних досліджень Маршалов Д.В. та ін. пропонують модель розвитку ПЕ як наслідок синдрому ВЧГ. Матеріал зібраний на великій репрезентативній вибірці, що включає 647 пацієнток на різних термінах гестації. Для виявлення референтних значень під час вагітності вимірювання ВЧТ здійснювали стандартним трансміхуровим методом по M.L. Cheatham [9] в залежності від терміну гестації. Проведені дослідження показали, що в 6-8 тижнів гестації у пацієнток з початковою нормальною масою тіла та одноплідною вагітністю середні значення ВБД становили $1,40 \pm 0,96$ мм рт.ст.; в II триместрі (20-24 тижнів гестації) - $11,54 \pm 3,40$ мм рт.ст., в III триместрі (з 27-ї по 41-й тиждень) - $18,56 \pm 1,35$ мм рт.ст. [28]. Було показано, що підвищений рівень ВЧТ при терміні 20-24 тижнів вагітності в ряді випадків передував розвитку ПЕ. Рівень ВЧТ, що передуює розвитку преєклампсії, у вагітних з ожирінням був статистично значимо вище, ніж у пацієнток з нормальною масою тіла ($p < 0,001$). Поряд з рівнем ВЧТ в розвитку ПЕ важливу роль відіграє темп його приросту, причому більшою мірою, ніж абсолютна величина ВЧТ. Вагітні з швидким і суттєвим зростанням ВЧТ (понад 4 мм рт.ст. за 2 тижні гестації) мають велику ймовірність ускладненої вагітності, ніж пацієнтки з приростом ВЧТ не більше 2 мм рт.ст. за даний інтервал часу ($p < 0,001$), при цьому чим більший приріст ВЧТ, тим в більш ранні терміни розвиваються ускладнення [28].

У 2017 році Ёnsal MA. Ёnce Ё. Та ін. дослідили взаємозв'язок між внутрішньочеревним тиском і клінічним перебігом преєклампсії. Дослідницька група складалася з 35 вагітних з гіпертензивними розладами вагітності (10 пацієнтів з ПЕ, 13 – з еклампсією та 12 – з HELLP синдромом) та контрольної групи, до складу якої входили 35 нормотензивних вагітних жінок. Середній термін гестації становив 33 тижні. Середній рівень ВЧТ склав $18,3 \pm 2,6$ см. вод.ст. у досліджуваній групі та $13,3 \pm 1,9$ см.вод.ст. в групі контролю. У досліджуваній та контрольній групі абдомінальна гіпертонія була виявлена у 30 (86%) та 3 (9%) пацієнтів відповідно. У висновках автори припускають, що абдомінальна гіпертензія може мати вплив на розвиток преєклампсії, тому що її частота дуже висока у пацієнтів з ПЕ [25].

ВИСНОВКИ

Таким чином, з недавнього часу стала безсумнівна роль внутрішньочеревної гіпертензії в розвитку акушерських і перинатальних ускладнень [29]. Автори вважають, що патологія інвазії трофобласта - не єдина і, мабуть, не основна причина ПЕ. Можливе існування декількох сценаріїв розвитку ПЕ, одним з яких є ВЧГ [28]. Вагітність є фактором розвитку хронічної форми ВЧГ, рівень якої зростає зі збільшенням терміну гестації [18]. Однак дослідження на цю тему мають поодинокий характер і багато питань залишаються нерозкритими.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdel-Razeq SS, Campbell K, Funai EF, Kaplan LJ, Bahtiyar MO /Normative postpartum intraabdominal pressure: potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome// Am J Obstet Gynecol 2010; 203(149):141-144.
2. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. / Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers// Fetal Diagn Ther 2013;33(1):8-15.
3. Alanis M. C. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn / Johnson D. D. // American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008;199 (3):262.e1. - 262.e 6.
4. Al-Khan A, Shah M, Altabban M, Kaul S, Dyer KY, et al./ Measurement of intraabdominal pressure in pregnant women at term// J Reprod Med 2011;56: 53- 57.

5. Anneleen S. E. Staelens, Stefan Van Cauwelaert, Kathleen Tomsin, Tinne Mesens, Manu L. N. Malbrain, Wilfried Gyselaers /Intra-Abdominal Pressure Measurements in Term Pregnancy and Postpartum: An Observational Study// PLOS ONE. 2014; 9(8): e104782.
6. Aslanidis Th., Bouloukas E., Mamopoulos A., Mouloudi E. /The role of intra abdominal hypertension and maternal venous compartment in the pathophysiology of preeclampsia// The Greek E-Journal of Perioperative Med. 2014; 12 (a): 28–38.
7. Booker CJ, Dodson WC, Kunselman AR, et al./ Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitor heart rate: a potential marker for gestational hypertension in at-risk women// Am J Perinatol 2012;29(5):339-46.
8. Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, et al./Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women// PLoS One 2013;8(10):e76083.
9. Cheatham M.L./ Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome// New Horiz. 1999; 7: 96–115.
10. Chun R, Baghirzada L, Tiruta C, Kirkpatrick AW/Measurement of intraabdominal pressure in term pregnancy: a pilot study// Int J Obstet Anesth 2012;21: 135–139.
11. Fuchs F, Bruyere M, Senat M-V, Purenne E, Benhamou D, et al./ Are Standard Intra-Abdominal Pressure Values Different during Pregnancy? //PLOS ONE2013; 8(10): e77324.
12. Hofmeyr GF, Kulier R./ Abdominal decompression in normal pregnancy// Cochrane Data base Syst Rev 2012;6. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
13. Hofmeyr GF./Abdominal decompression for suspected fetal compromise/pre-eclampsia// Cochrane Database Syst Rev 2012;6. <http://dx.doi.org/10.1002/>
14. Juntao Cheng, Zhiyi Wei, Xia Liu, Ximei Li, Zhiqiang Yuan, Jiang Zheng, Xiaodong Chen, Guangxia Xiao and Xiaoyi Li /The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome// Critical Care. 2013, 17:R283
15. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al./ Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome// Intensive Care Med 2013;39:1190–11206.
16. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF./ A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model// Am J Physiol 2012;303:1–8.
17. Malbrain ML, De Laet IE, De Waele JJ, Kirkpatrick AW./ Intra-abdominal hypertension: definitions, monitoring, interpretation and management// Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013;27:249–70.
18. Marshalov D.V., Shifman E.M., Petrenko A.P., Salov I.A. /Role of intraabdominal hypertension in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications// Vrach. 2011; 8: 2–5.
19. Radzinsky V. E./ Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstetric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine» // Newsletter . – M: Editorial Board Status Praesens 2014; 24.
20. Richter C.E., Saber S., Thung S.F./ Eclampsia complicated by abdominal compartment syndrome // Am. J. Perinatol 2009; 26(10):751–753.
21. Sawchuck D.J., Wittmann B.K. /Pre-eclampsia renamed and reframed: Intra-abdominal hypertension in pregnancy// Medical Hypotheses. 2014; 83 (5): 619–632.
22. Sugerman H.J. /Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure// Med. Hypotheses. 2011;77(5): 841–849.
23. Surapaneni T, Patil Bada V, Kumar Nirmalan CP. / Risk of recurrence of pre-eclampsia in the subsequent pregnancy// JCDR 2013; 7: 2889–91.
24. Tellez Becerril G.E., Briones Vega C.G., Meneses Calderon J. et al./ Presion intraabdominal en preeclampsia // Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. y Ter. Int. 2009;23(2):76–83.
25. İnsal MA, İnce B, Cengiz S, Karahan SC, Aran T./ The Relationship Between Intraabdominal Hypertension and Preeclampsia// Gynecol Obstet Reprod Med. 2017; 23(1):1-5
26. Van Dalfsen A. /Preeclampsia, intrabdominal hypertension and the renal veins//Medi.philica. com.2011.http://www.philica.com/display_article.php?article_id=240 (access date: 11.05.2016).
27. Маршалов Д.В., Салов И.А. Внутрибрюшная гипертензия в патогенезе периперационных осложнений при родоразрешении беременных с ожирением // Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя» 2010;190–191.
28. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Салов И. А., Петренко А. П. /Преэклампсия – синдром внутрибрюшной гипертензии беременных. Станет ли гипотеза теорией? //Казанский медицинский журнал. 2016; 97(4): 638-644
29. Салов И.А., Шифман Е.М., Маршалов Д.В., Петренко А.П. /Значение внутрибрюшной гипертензии в реализации акушерской и перинатальной патологии у беременных с ожирением// АиГ. 2012; 4(1): 99-102.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ С ПОЗИЦИИ СИНДРОМА ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АРТЁМЕНКО В.В., МАНАСОВА Г.С.,
БЕРЛИНСКАЯ Л.И., КУЗЬМИН Н.В.

В литературном обзоре современных исследований проанализирован этиопатогенез преэклампсии с учетом механизмов, которые в той или иной степени связаны с повышением внутрибрюшного давления во время беременности. Рассмотрена структура механистической концепции развития преэклампсии на основании нарушения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунологических факторов возникновения артериальной гипертензии при внутрибрюшной гипертензии. Уделено внимание выявлению референтных значений внутрибрюшного давления во время беременности на разных сроках гестации и их изменений в исследованиях у беременных женщин при развитии преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, внутрибрюшная гипертензия, внутрибрюшное давление, эндотоксемия.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF PREECLAMPSIA ETIOLOGY AND PATHOGENESIS FROM THE INTRAABDOMINAL HYPERTENSION SYNDROME POINT OF VIEW

ARTYOMENKO V. V., MANASOVA G.S.,
BERLINSKA L. I., KUZMIN N.V.

In this contemporary studies literature review, the preeclampsia etiopathogenesis has been analyzed on the pathogenetic mechanisms basis, the etiology of which is associated with the variable degrees increase in intra-abdominal pressure during pregnancy. The preeclampsia development mechanistic concept structure based on the renin-angiotensin-aldosterone system and immunological factors violation occurred along with intra-abdominal hypertension is considered. Attention is paid to the intra-abdominal pressure reference values identification during pregnancy different gestation ages and their changes in pregnant women studies with preeclampsia development.

Key words: pregnancy, preeclampsia, intra-abdominal hypertension, intra-abdominal pressure, endotoxemia.