© Н.В.Кабанова, 2001
УДК 618.2:616.12-008.331.1-092:612.462.1

Н.В.Кабанова

РЕНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

N.V.Kabanova

RENAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

РЕФЕРАТ

Цель — изучение патогенетических механизмов формирования и развития артериальной гипертензии (АГ) у беременных на основании комплексного изучения показателей гомеостаза.

У 296 беременных с АГ и 54 здоровых беременных в третьем триместре беременности проведены исследования гормональной регуляции объема внеклеточной жидкости (активность ренина плазмы, концентрации ангиотензина 2, альдостерона радиоиммунологическим методом), расчет парциальных почечных функций, исследование показателей центральной гемодинамики методом тетраполярной реографии. Результаты обработаны методом вариационной и критериальной статистики, корреляционного анализа с помощью статистического пакета «Stadia». Установлено, что АГ, обусловленная беременностью, объединяет патогенетически различные варианты: низкорениновый, норморениновый, высокорениновый, а патогенетические механизмы артериальной гипертензии разные в зависимости от ее варианта. У беременных с АГ наблюдается разная способность выделять натрий и воду в ответ на водную нагрузку. Прессорным механизмом в патогенезе высокорениновой АГ является повышение общего периферического сопротивления вследствие активации внепочечной (увеличение кортизола и ангиотензина 2) и почечной (увеличение активности ренина плазмы) прессорных систем. Основы патогенеза высокорениновой АГ составляет ренальная нефропатия вследствие ишемия почек. Прессорным механизмом в патогенезе норморениновой АГ является увеличение общего периферического сопротивления вследствие активации внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола), а основа патогенеза составляет преренальная нефропатия вследствие уменьшения почечной перфузии. Прессорным механизмом в патогенезе низкорениновой АГ является увеличение минутного объема кровообращения при отсутствии активности прессорных систем, а основу патогенеза составляет ренальная (канальцевая) нефропатия. Предложен комплекс клинико-лабораторных исследований, позволяющий дифференцировать вариант АГ у беременных и определять показания к дифференцированному лечению.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, патогенез, парциальные почечные функции, гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости.

ABSTRACT

The aim of the work was to study pathogenetic mechanisms of the formation and development of arterial hypertension (AH) in pregnancy on the basis of complex studying the homeostasis values. 296 pregnant women with arterial hypertension and 54 healthy pregnant women at the 3rd trimester of pregnancy were investigated for the hormonal regulation of the extracellular liquid volume (activity of plasma renin, concentration of angiotensin, aldosterone by radioimmunologic method). The calculation of partial kidney functions and investigation of central hemodynamic values were carried out with the help of tetrapolar rheography, methods of variation and criteria statistics, and correlation analysis with the help of the statistic package «Stadia».

It was found that arterial hypertension caused by pregnancy comprised pathogenetically different variants: normorenin, low renin, high renin, the pathogenetic mechanisms of arterial hypertension being different depending on its variant. Various ability to excrete sodium and water as a reaction to water load is observed in pregnant women with AH. The pressor mechanism in pathogenesis of high renin AH is the increased general peripheral resistance as a result of activation of extrarenal (increased cortisole and angiotensin 2) and renal (increased activity of plasma renin) pressor systems.

Renal nephropathy resulting from kidhey ischemia underlies the pathogenesis of high renin AH. The pressor mechanism of normorenin AH is the increased general peripheral resistance as a result of activation of the extrarenal pressor system (increase of cortisole), and the basis of pathogenesis is prerenal nephropathy resulting from decreased kidney perfusion. The pressor mechanism in pathogenesis of low renin AH is the increased minute blood circulation volume with lacking activity of pressor systems, while the pathogenesis is based on renal (canalicular) nephropathy. A complex of clinical-laboratory investigations is proposed allowing to differentiate the AH variant in pregrant women and to determine the indications for differential treatment.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, pathogenesis, partial kidney functions, hormonal regulation.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), обусловленная беременностью, является одной из наиболее опасных ее осложнений, так как именно этой патологии принадлежит второе место в структуре материнской смертности [1, 2, 4, 17, 22].

Гестоз продолжает рассматриваться как заболевание почек [9, 8, 18], однако характер почечных изменений и их роль в развитии гестоза и АГ остается неуточненной.

Полагают, что функциональная почечная недостаточность у беременных с АГ обусловлена преренальными причинами, в частности, зависит от степени выраженности гиповолемии, определяющей в комплексе преренальных причин как тяжесть почечной недостаточности, так и тяжесть состояния беременной [13, 15, 19].

Однако в условиях этой патологии не меньшее значение придается усилению канальцевой реабсорбции: способность почек регулировать осмотический, объемный и ионный гомеостаз нарушается [10, 12, 20].

В тоже время проведение прижизненной биопсии при исследовании беременных с АГ позволяет усомниться в решающем значении почечного фактора в патогенезе гестоза и рассматривать их как вторичные, носящие реактивный характер [12].

Изменения в почках соответствуют гломерулярной и тубулярной нефропатии, пиелофриту [14].

Считают, что роль натрия в патогенезе гестоза столь велика, что само заболевание рассматривается как комплекс изменений, связанных с ретенцией натрия в организме [6, 7, 12, 21]. В тоже время другими авторами не найдена разница в канальцевой реабсорбции натрия при нормальной беременности и при гестозе [3].

До сих пор нет единого мнения по поводу терминологии, применяемой для определения гипертензивных нарушений у беременных. Не разработана их единая классификация, а имеющиеся основаны на одном критерии — симптоматике. Нет четких критериев дифференциальной диагностики различных вариантов АГ у беременных, что предполагает однотипное лечение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 296 беременных с АГ (основная группа), лечившихся в Донецком региональном центре охраны материнства и детства.

Основу оценки клинических проявлений у беременных с АГ составляла триада Цангейместера (АГ, отеки, протеинурия) сопутствующими заболеваниями у беременных с АГ были гипертоническая болезнь I и II стадии, вегетососудистая дистония по гипертоническому и кардинальному типу, ожирение II, III–IV степени, анемия, пиелонефрит. У беременных выделенных групп не наблюдалось различий по возрасту, сроку беременности, ее осложнениям, состоянию плода, проявлениям отягащенного соматического, акушерского и гинекологического и анамнеза.

В зависимости от натрий- и водовыделительной функций почек в ответ на водную нагрузку (проба Реберга) беременные с АГ были разделены следующим образом (основная группа):

— беременные с АГ с ускоренным и увеличенным диурезом и натрийурезом (выделившие через 1 ч 117% мочи от введенного объема: минутный диурез (МД) 4,0 мл/мин и более) составили 13% от общего числа обследованных;

— беременные с АГ с нормальным выделением натрия и воды (выделившие через 1 ч 69% мочи от введенного объема: МД 2,0–3,9 мл/мин) — 25% от общего числа обследованных;

— беременные с АГ с замедленным выделением натрия и воды (выделившие 23% мочи от введенного объема: МД 0,1–1,9 мл/мин) — 62% от общего числа обследованных.

Контрольную группу составили 54 здоровые беременные.

У беременных основной и контрольной групп не наблюдалось различий по возрасту. Большая часть беременных были первородящими, находились в третьем триместре беременности.

Выбор набора методов исследования был обусловлен безопасностью, необременительностью для беременной женщины, безвредностью для матери и плода, технической простотой, возможностью проведения исследований при свободном дыхании и сохранении двигательной активности, информативностью, возможностью проведения повторных исследований.

Исследование сердечного выброса (МОК) проводили методом тетраполярной реографии. Регистрацию реограмм осуществляли 4-РГ-01. Рассчитывали показатели центральной гемодинамики: ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление кровотоку (ОПС) [5].

Всем обследованным унифицированными методами выполняли традиционный биохимический анализ крови и мочи с определением концентрации креатинина, мочевины, электролитов (натрий, калий), белка с последующим расчетом показателей парциальных почечных

функций: скорости клубковой фильтрации заряда натрия, его экскреции и реабсорбции, почечного клиренса натрия и калия, экскреатируемой и реабсорбируемой фракции воды, концентрационного коэффициента, МД, соотношения натрий:калий мочи, осмолярности крови и мочи, осмотического клиренса [11, 16, 14].

Гормональную регуляцию объема внеклеточной жидкости исследовали, определяя радиоиммунологическим методом активность ренина плазмы (АРП), концентрацию ангиотензина-2 (А-2), альдостерона в плазме с помощью коммерческих наборов реактивов для радиоиммунологического анализа (Buhlmann Laboratories AG Absel, Швеция), (Compagnie Oris Indusrtie S.A., Франция). Исследования проводили на счетчиках гамма-импульсов «Гамма» (Венгрия) и бета-импульсов «Бета-2»/ПО «Медаппаратура», Киев, Украина.

Исследования проводили при поступлении беременных с АГ в отделение реанимации и после окончания их лечения. Показатели гомеостаза, полученные у беременных с АГ, сравнивали между собой и с результатами исследований, полученными у здоровых беременных (контрольная группа). Для статической обработки полученных результатов применяли IBM PC/AT и электронную таблицу «Excel», методы вариационной статистики, критериальной статистики, корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости. У беременных с различными вариантами АГ, выделенных в зависимости от натрий- и водовыделительной функции почек в ответ на водную нагрузку, наблюдались различные реакции прессорных и депрессорных гуморальных систем, участвующих в регуляции почечного транспорта натрия и воды (табл. 1).

В зависимости от уровня АРП группы беременных с АГ распределились следующим образом:

у беременных с МД 4,0 и более мл/мин АРП наиболее низкая (в 3 раза) по сравнению с контролем (здоровые беременные) — это группа беременных с низкорениновой АГ;

у беременных с МД 0,1–1,9 мл/мин АРП не отличалась от контрольных величин — группа беременных с норморенииновой АГ;

у беременных с МД 2,0–3,9 мл/мин АРП выше (в 1,4 раза) контрольных величин — группа беременных с высокорениновой АГ.

Активность А-2 в 1,3 раза, а уровень альдостерона был в 2 раза ниже уровня здоровых беременных у беременных с низкорениновой АГ (см. табл. 1). Активность А-2 в 1,2 раза ниже уровня здоровых беременных, уровень кортизола превышал уровень здоровых беременных в 1,2 раза, а уровень альдостерона не отличался от контроля у беременных с норморенииновой АГ. Активность А-2 у беременных с высокорениновой АГ в 1,1 раза превышала уровень здоровых беременных, уровень альдостерона был ниже уровня здоровых беременных в 1,4 раза, а кортизола превышал уровень здоровых беременных в 1,8 раза.

Таким образом, АРП достоверно различалась у беременных с низкорениновой, норморенииновой, высокорениновой АГ. Активность А-2 превышала уровень здоровых беременных у беременных с высокорениновой АГ. Уровень альдостерона у беременных с норморенииновой АГ не отличался, с низкорениновой был ниже в 2 раза, с высокорениновой — ниже в 1,4 раза уровня здоровых беременных.

Наиболее низок уровень альдостерона у беременных с низкорениновой АГ, меньше в 2,4 раза, чем у беременных с норморенииновой и в 1,7 раза, чем у беременных с высокорениновой АГ.

Уровень кортизола у беременных с низкорениновой АГ не отличался от уровня здоровых беременных, а у беременных с норморенииновой АГ превышал его в 1,2 раза, а высокорениновой — в 1,8 раза (см. табл. 1). Уровень кортизола у бе-

Таблица 1

Гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморенииновой, n=107	низкорениновой, n=22	высокорениновой, n=43	
АРП, нг/моль	19,85±0,48	6,94±0,44^{aaaccc}	29,83±0,54^{aaabbbccc}	21,69±0,83
А-2, нг/моль	22,78±0,50^{ccc}	21,11±0,52^{accc}	29,51±0,90^{aaabbbc}	26,70±0,98
Альдостерон, нг/моль	478,0±18,4	198,4±11,9^{aaaccc}	335,1±7,3^{aaabbbccc}	466,4±29,2
Кортизол, нмоль/л	764,9±25,7^{ccc}	581,2±31,6^{aaa}	1094,3±32,7^{aaabbbccc}	610,6±17,3

Примечания: $^{a, aaa}$ — достоверное отличие от группы с норморенииновой АГ, соответственно для $p<0,05$ и $p<0,001$; ^{bbb} — достоверное отличие от группы с низкорениновой АГ, $p<0,001$; с, ссс — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p<0,05$ и $p<0,001$.

ременных с высокорениновой АГ превышал таковой у беременных с низкорениновой в 2 раза и норморениновой АГ в 1,4 раза.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости обеспечивалась характерными разнонаправленными изменениями показателей РААС и кортизола. У беременных с высокорениновой АГ наблюдалась активизация внепочечной (увеличение по сравнению с контролем АРП, А-2 и кортизола) и почечной (увеличение по сравнению с контролем АРП) прессорных систем. У беременных с норморениновой АГ активации внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола) сочеталось со стабильными по сравнению с контролем показателями АРП, А-2, альдостерона. У беременных с низкорениновой АГ не наблюдалось активации внепочечной и почечной прессорных систем: АРП, А-2, альдостерон, кортизол были ниже контрольных величин.

Центральная гемодинамика. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у беременных с АГ наблюдался неоднородный гемодинамический профиль. Однако, несмотря на вариабельность гемодинамических показателей, можно выделить следующие закономерности их изменений. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, у беременных с разными вариантами АГ по сравнению с группой здоровых беременных отмечено увеличение систолического, диастолического и среднединамического АД, самые низкие показатели которого наблюдались у беременных с высокорениновым, а самые высокие — норморениновым вариантами АГ.

Уменьшение общего импеданса у беременных с АГ (норморениновой — на 18%, высокорениновой — на 8%, низкорениновой — на 5%) обусловлено отечным синдромом, нарушением водно-электролитного обмена и свидетельствует об увеличении объема внеклеточной жидкости.

У беременных с норморениновой и высокорениновой АГ, наряду с ростом ОПС, отмечено уменьшение общего импеданса. Увеличение УО свидетельствовало об увеличении, в том числе, сосудистого компонента объема внеклеточной жидкости. Таким образом, в развитии АГ в этих группах принимал участие сосудистый (увеличение ОПС) и объемный (увеличение объема внеклеточной жидкости) компоненты. Однако, изменения гемодинамических показателей у беременных с нормодинамическим вариантом были более выраженными (см. табл. 2).

Наконец, ведущим гемодинамическим фактором в формировании низкорениновой АГ являлось увеличение МОК, СИ, ЧСС при низком сопротивлении сосудистого русла, что свидетельствовало о гипердинамическом типе кровообращения у беременных этой группы.

Таким образом, в патогенезе АГ, обусловленной беременностью, принимали участие объемный, сердечный, сосудистый компоненты.

Парциальные почечные функции. Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с норморениновой АГ явилось уменьшение натрий-, калий-, водовыделительной функции почек, обусловленные клубочковой и канальцевой нефропатией (табл. 3). Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с высокорениновой АГ было уменьшение натрий-, калий-, водовыделительной функции почек, обусловленные, преимущественно, клубочковой нефропатией. Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с низкорениновой АГ было нарушение натрийвыделительной функции почек, обусловленное канальцевой нефропатией.

Наиболее качественная и количественная степень изменений парциальных почечных функций наблюдалась у беременных с норморениновой АГ.

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморениновой, n=107	низкорениновой, n=22	высокорениновой n=43	
УО, мл	72,41±1,76^{cc}	71,56±3,45	69,91±2,06^{c}	64,30±2,01
ЧСС, уд/мин	84,17±1,40^{cc}	99,09±3,43^{aaac}	83,61±2,0^{bbbc}	90,46±1,73
МОК, л/мин	6,07±0,17	6,99±0,35^{acc}	5,85±0,21^{bb}	5,67±0,15
ОПС, дин·с·см^5	1757,9±63,1^{ccc}	1451,6±92,2^{aa}	1606,7±67,8^{cc}	1364,6±32,9
СИ, л/мин/м^2	3,29±0,08	3,77±0,20^{ac}	3,34±0,10	3,31±0,09
УИ, мл/мин/м^2	39,36±0,88	39,59±1,99	40,03±1,02	37,64±1,30
АДсист., мм рт. ст.	155,4±2,4^{ccc}	153,4±4,9^{ccc}	145,4±2,4^{aaccc}	120,5±1,6
АДдиаст., мм рт. ст.	96,9±1,5^{ccc}	96,4±3,5^{ccc}	87,8±1,7^{aaabccc}	74,9±1,3
АДср., мм рт. ст.	121,4±1,7^{ccc}	119,4±4,0^{ccc}	112,1±1,7^{aaaccc}	93,7±1,3
Общий импеданс, Ом	223,1±3,5^{ccc}	257,4±3,0^{aaac}	249,3±5,0^{aaacc}	272,0±5,4

Примечания: $^{aa, aaa}$ — достоверное отличие от группы с норморениновой гипертензией, соответственно для $p<0,01$ и $p<0,001$; $^{b, bb, bbb}$ — достоверное отличие от группы с низкорениновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; $^{c, cc, ccc}$ — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из проведенных исследований, развитие АГ коснулось целого ряда жизненно важных и взаимосвязанных систем в организме беременной женщины. У беременных с низкоренинновой, норморенинновой, высокоренинновой АГ наблюдались различные реакции прессорных гуморальных систем, участвующих в регуляции почечного транспорта натрия и воды.

Каждая из этих групп имела свои патогенетические особенности.

Гипонатриемия у беременных с низкоренинновой АГ обусловлена самой гипертензией, что подтверждалось наличием корреляций натрия плазмы с АДср. ($r=-0,37$; $p<0,05$), АДдиаст. ($r=-0,50$; $p<0,05$).

Гипопротеинемия (развившаяся, в том числе и вследствие протеинурии), гипонатриемия приводили к уменьшению «эффективного» объема циркулирующей крови, в то время как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной, что подтверждалось корреляционной зависимостью между натрием крови и общим импедансом ($r=0,30$; $p<0,05$), общим белком ($r=0,31$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,33$; $p<0,05$), ее реабсорбцией ($r=0,34$; $p<0,05$).

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 низким уровнями А-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 ($r=-0,54$; $p<0,05$), ЧСС ($r=-0,64$; $p<0,05$), ОПС ($r=0,67$; $p<0,05$), АДср. ($r=0,64$; $p<0,05$), АДсист. ($r=-0,65$; $p<0,05$), АДдиаст. ($r=0,63$; $p<0,05$).

Артериальная гипертензия способствовала развитию ретенции натрия, что подтверждалось наличием корреляций между АДсист. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,61$; $p<0,05$), МД ($r=-0,71$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,70$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,60$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,69$; $p<0,05$), реабсорбцией натрия ($r=0,47$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,56$; $p<0,05$), реабсорбцией воды ($r=0,44$; $p<0,05$).

Таблица 3

Показатели парциальных почечных функций у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморенинновой, n=107	низкоренинновой, n=22	высокоренинновой, n=43	
Относительная плотность мочи	1018,3±0,6^{ccc}	1011,0±1,4^{aaa}	1009,6±0,9^{aaac}	1013,0±1,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	63,7±3,7^{ccc}	202,8±12,2^{aaac}	139,0±6,1^{aaabbbcc}	172,5±8,0
МД, мл/мин	0,94±0,05^{ccc}	4,30±0,07^{aaa}	2,83±0,08^{aaabbbccc}	3,88±0,25
Калий мочи, ммоль/л	51,41±2,32^{ccc}	50,59±3,23^{a}	55,77±2,96^{aa}	65,69±2,25
Натрий мочи, ммоль/л	120,9±1,0^{ccc}	121,3±4,5^{accc}	101,7±2,9^{aaaccc}	142,6±2,2
Мочевина мочи, ммоль/л	332,6±8,9	316,5±11,5^{ccc}	321,2±10,5^{ccc}	355,3±8,7
Креатинин мочи, мкмоль/л	6784,2±222,3^{ccc}	4311,5±264,6^{aaa}	4493,6±221,5^{aaa}	4432,6±163,7
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	8,09±0,45^{ccc}	22,35±0,78^{aaac}	17,56±0,81^{aaabbbccc}	25,73±1,06
Почечный клиренс натрия, мл/мин	0,89±0,05^{ccc}	3,66±0,16^{aaa}	2,18±0,10^{aaabbbccc}	4,10±0,29
Почечный клиренс калия, мл/мин	13,24±0,83^{ccc}	48,39±3,76^{aaaccc}	42,76±2,40^{aaaccc}	65,40±2,78
Экскреция натрия, ммоль/мин	0,115±0,006^{ccc}	0,505±0,02^{aaa}	0,287±0,013^{aaabbbccc}	0,513±0,023
Реабсорбция натрия, %	98,53±0,06^{ccc}	97,84±0,12^{aaa}	98,18±0,11^{aabcc}	97,67±0,13
Натрий: калий мочи	2,89±0,13^{ccc}	2,34±0,14^{aa}	2,27±0,19^{aa}	2,31±0,09
Экскреция воды, %	1,60±0,05^{ccc}	2,32±0,14^{aaa}	2,20±,010^{aaa}	2,27±0,11
Реабсорбция воды, %	98,37±0,05^{ccc}	97,68±0,14^{aaa}	97,80±0,10^{aaa}	97,73±0,11
Осмолярность мочи, мосмоль/л	597,3±19,0^{ccc}	391,6±43,9^{aaa}	320,3±30,2^{aaa}	326,9±21,1
Осмотический клиренс, мл/мин	2,26±0,14^{ccc}	5,88±0,87^{aaa}	3,02±0,27^{abbcc}	4,24±0,27

Примечания: $^{a, aa, aaa}$ — достоверное отличие от группы с норморенинновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; $^{b, bb, bbb}$ — достоверное отличие от группы с низкоренинновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; $^{c, cc, ccc}$ — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$.

Тесная корреляционная зависимость существовала между АДср. и скоростью клубочковой фильтрации (r=−0,57; p<0,05), МД (r=−0,56; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,57; p<0,05), экскрецией натрия (r=−0,45; p<0,05), клиренсом натрия (r=−0,45; p<0,05), экскрецией воды (r=−0,46; p<0,05). Увеличение АДдиаст. способствовало уменьшению скорости клубочковой фильтрации (r=−0,40; p<0,05) и фильтрационного заряда натрия (r=−0,42; p<0,05).

У беременных с низкорениновой АГ нельзя исключить ранее имеющиеся заболевания почек, вследствие чего почки не способны задерживать натрий или максимально концентрировать мочу даже при наличии преренальных факторов. Вследствие снижения осмолярности плазмы почками выводилось значительное количество разведенной гипотоничной мочи, уменьшающее внеклеточный объем с восстановлением уровня осмолярности.

Характерной особенностью гомеостаза у беременных с низкорениновым вариантом АГ было уменьшение по сравнению с контролем содержания прессорных веществ, что обусловлено наличием корреляционных зависимостей между ними. Так, низкая АРП связана с низким А-2 (r=0,46; p<0,05). Подтверждением отсутствия преренальных факторов и увеличения объема внеклеточной жидкости являлась низкая АРП.

Таким образом, прессорными механизмами в патогенезе низкорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды, увеличение АД за счет МОК.

Артериальная гипертензия у беременных с высокорениновым вариантом (увеличение систолического, диастолического, среднединамического АД вследствие увеличения ОПС), была обусловлена другими механизмами.

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 увеличение его реабсорбции по сравнению с группой здоровых беременных. Осмолярность плазмы оставалась стабильной, несмотря на гипопротеинемию и гипонатрийплазмию.

Гипонатриемия приводила к уменьшению «эффективного» объема циркулирующей крови, в то время, как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной. 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 АДср и А-2 (r=0,54; p<0,05), АДдиаст. 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).

Поиск стимула, вызывающего гиперпродукцию ренина, выявил следующее. С точки зрения патофизиологии, АГ с высокой АРП развивалась вследствие поражения сосудов с последующей ишемией почек. Увеличенная АРП рассматривалась нами как отражение активности юкстагломерулярного аппарата ишемизированной почки, компенсаторный фактор, направленный на поддержание гомеостаза и улучшение почечного кровообращения. По-видимому, сочетание таких противодействующих в отношении влияния на сосудистый тонус факторов, как высокая АРП и стабильные показатели реномедулярных ПГ объяснило уменьшение скорости клубочковой фильтрации.

Увеличение уровня кортизола способствовало и повышению реактивности сосудистого тонуса. Не являясь основным фактором гипертензии у беременных с высокорениновой АГ, гиперкортизолемия способствовала ее поддержанию. 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). Артериальная гипертензия, в свою очередь, способствовала ретенции натрия и воды. Это подтверждалось наличием корреляции между АДсист. 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), экскрецией натрия (r=−0,69; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,60; p<0,05), АДср. и скоростью клубочковой фильтрации (r=−0,57; p<0,05), МД (r=−0,56; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,57; p<0,05), экскрецией натрия (r=−0,45; p<0,05), экскрецией воды (r=−0,46; p<0,05), ОПС и скоростью клубочковой фильтрации (r=−0,48; p<0,05), МД (r=−0,45; p<0,05),

клиренсом натрия (r=−0,50; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,49; p<0,05), экскрецией натрия (r=−0,51; p<0,05).

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), АДср. (r=−0,53; p<0,05), АДсист. (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), натрием мочи (r=−0,60; p<0,05), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,36; p<0,05), экскрецией натрия (r=−0,52; p<0,05), реабсорбцией натрия (r=0,66; p<0,05).

Таким образом, в развитии АГ у беременных с высокоренииновым вариантом участвовали прессорная внепочечная (увеличение кортизола, А-2), прессорная почечная системы (АРП). За счет активации прессорных систем (почечной и внепочечной) у беременных наблюдалась ретенция натрия и воды, которая, увеличивая сосудистую реактивность и усиливая прессорную реакцию на А-2, наряду с АРП, увеличивала ОПС.

Что касается депрессорной почечной системы, то ее функция у беременных с высокоренииновым вариантом истощена или утрачена, что поддерживало АГ. Причиной утраты функции депрессорной почечной системы являлся усиленный синтез прессорных гормонов (кортизола, АРП, А-2), который мы рассматривали как свидетельство ишемии почек, развивавшейся на фоне подавления продукции реномедулярных ПГ.

Изменение гормонального фона способствовало и изменению качественного состава соединительнотканного матрикса сосудистой стенки (увеличение содержания сульфатированных мукополисахаридов и снижение доли гиалуроновой кислоты), что придавало соединительнотканным структурам значительную жесткость с повышением чувствительности к вазоактивным импульсам и нарушало синтез ПГ. Такое предположение правомочно в связи с гиперкортизолемией у беременных с высокоренииновой АГ. Известно, что одним из факторов, стимулирующих биосинтез сульфатированных мукополисахаридов, являлись глюкокортикоиды. Это создавало предпосылки для повышения сосудистого тонуса.

Таким образом, основу патогенеза высокоренииновой АГ составляла ренальная нефропатия с нарушением функции клубочков и канальцев, очевидно, вследствие ишемии почек. Таким образом, важнейшим звеном патогенеза высокоренииновой АГ является истощение депрессорной системы почек с утратой специфической функции простагландинсинтезирующих клеток. Почечными механизмами регуляции АД у беременных с высокоренииновым вариантом являлась стимуляция прессорных систем (АРП, А-2) и натрий-объемзависимого механизма регуляции АД.

У беременных с норморенииновой 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 норморенииновой 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 реабсорбция в канальцах. Дефицит натрия в моче компенсировался повышенным содержанием в ней креатинина.

Наличие белка в моче свидетельствовало как о повреждении гломерулярного фильтра почки, так и об истощении ферментных систем проксимального сегмента, осуществляющего реабсорбцию белка.

В результате у беременных с норморенииновой АГ наблюдалась гипопротеинемия. Низкий белок в плазме, гипонатриемия объясняли гипоосмию, несмотря на задержку шлаков (мочевины и креатинина).

Ретенция натрия и воды была обусловлена АГ, что подтверждалось наличием корреляционной зависимости между АДсист. 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), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,60; p<0,05), реабсорбцией натрия (r=0,47; p<0,05), экскрецией воды (r=−0,46; p<0,05), клиренсом натрия (r=−0,45; 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). Увеличение АДдиаст. сопровождалось уменьшением скорости клубочковой фильтрации (r=−0,40; p<0,05) и фильтрационным зарядом натрия (r=−0,42; p<0,05). Между показателями гемоди-

намики: ОПС и АДсист. (r=0,77; p<0,05), АДср. (r=0,74; p<0,05), АДдиаст. (r=0,55; p<0,05) обнаружена корреляционная зависимость.

Несмотря на нормальные показатели, АРП являлась, очевидно, неадекватно высокой для данной степени увеличения объема внеклеточной жидкости: норморенинновая 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.

Кортизол поддерживал АГ за счет ОПС, что подтверждалось его корреляциями с ОПС (r=0,38; p<0,05), АДср. (r=−0,53; p<0,05), АДсист. (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), фильтрационным зарядом натрия (r=−0,36; p<0,05), экскрецией натрия (r=−0,52; p<0,05), реабсорбцией натрия (r=0,66; 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.

Таким образом, компенсаторная по своей сути реакция почек, направленная на увеличение сосудистого объема в изменившихся условиях водно-солевого обмена, приводила к еще большему нарастанию гиповолемии и интерстициальному отеку, то есть возникал порочный круг. Однако выведение натрия у беременных с норморенинновой АГ, несмотря на повышение АД, не увеличивалось, что вело к еще большему повышению АД. Это в свою очередь, уменьшало почечный кровоток с дальнейшим уменьшением фильтрации и усилением реабсорбции натрия и дальнейшим повышением АД. Несмотря на увеличение внеклеточного пространства, включая интерстиций, усиления натрийуреза не происходило. Патогенетической особенностью АГ у беременных с норморенинновым вариантом является ретенция натрия с тенденцией к перемещению его во внутриклеточное пространство на фоне гипонатриемии, в том числе в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывало отек сосудистой стенки, уменьшение просвета сосуда и увеличение АД.

Таким образом, прессорным механизмом сосудистой регуляции АД являлось увеличение содержания натрия в клетке (сосудистой стенке), что извращало реактивность сосудов и усиливало сосудистые реакции на прессорные агенты (А-2). Такие изменения сосудистой стенки способны поддерживать АГ, а также усиливать резистентность сосудов почек. Это, в свою очередь, ограничивало выведение натрия, и как следствие, повышало внутрисосудистый объем и АД.

Таким образом, норморенинновая АГ характеризовалась сочетанием вазоспастического и объемного (натрийзависимого, с ретенцией натрия и воды) компонентов АГ, основу патогенеза норморенинновой АГ составляла преренальная нефропатия с нарушением функции клубочков и канальцев, развивавшаяся вследствие уменьшения почечной перфузии. Таким образом, прессорными механизмами в патогенезе норморенинновой АГ являлись ретенция натрия и воды (в том числе внутриклеточно) и увеличение АД за счет ОПС, что обусловлено активацией прессорной внепочечной системы: увеличением кортизола.

Наряду с различиями, у беременных с АГ были и общие изменения гомеостаза. Так, у беременных с АГ не было четких, общепринятых взаимоотношений между компонентами РААС. АРП являлась неглавным стимулом для секреции альдостерона. Низкий (у беременных с норморенинновой), равный с контролем (у беременных с низкоренинновой АГ) и стабильный (у беременных с высокоренинновой АГ) по сравнению с контролем показатели активности А-2 свидетельствовали, по-видимому, о сосудистой рефрактерности к А-2.

Гипопротеинемию объясняли нарушением синтеза белка, стимуляцией катаболизма, повышенной проницаемостью сосудов, а также недостаточной реабсорбционной и транспортной функцией лимфатической системы. Протеинурия свидетельствовала как об изменениях в гломерулярных базальных мембранах, так и об истощении ферментных систем проксимального сегмента, осуществляющего реабсорбцию белка. Гипергидратация тканей сопровождалась изменением их электропроводности вследствие нарушения электрического потенциала клеток в результате нарушения баланса катионов и анионов. Подтверждением этого явилось уменьшение общего импеданса тела у беременных с норморенинновой и высокоренинновой АГ.

Изменившаяся величина электропроводности оказывала генерализованное влияние на ангиорецепторы, рецепцию тканей по отношению к гормонам, биологически активным веществам, сопровождаясь извращенной сосудистой реактивностью и развитием гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляторная роль почек у беременных с АГ состояла в поддержании постоянства ионного состава и объема внеклеточной жидкости. В зависимости от состава и объема внеклеточной жидкости менялось выделение воды и солей почками. Почечная экскреция натрия и воды контролировалась гормонами, а почки являлись единственным эффекторным органом в системе многочисленных механизмов поддержания АД.

Наличие в клинической картине беременных с АГ признаков нарушения водно-натриевого баланса наводило на мысль о недостаточной функции почек, связанной или с их заболеваниями, или с нарушением регуляции их функций.

У беременных с АГ наблюдали дефект, почечной экскреции натрия и воды, уменьшение «эффективного объема» циркулирующей крови, не обеспечивавшего фильтрацию, необходимую для адекватного выведения жидкости (пренальный механизм).

Таким образом, АГ у беременных представляла собой синдром, объединяющий патогенетически различные варианты: низкорениновый, нормальный, высокорениновый. Механизмы реализации АД были разными в зависимости от варианта АГ. Так, прессорными механизмами в патогенезе высокорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличение АД за счет ОПС, что обусловлено активацией внепочечной (увеличение кортизола и А-2) и почечной (увеличение АРП) прессорных систем, ренальная нефропатия, в сохранении натрия и воды участвовали и клубочки, и канальцы.

Прессорными механизмами в патогенезе нормальной АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличения АД за счет ОПС, что обусловлено активацией внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола), в сохранении натрия и воды участвовали и клубочки, и канальцы. Прессорными механизмами в патогенезе низкорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличения АД за счет МОК, что обусловлено активацией внепочечной прессорной системы: плацентарным гормональным дисбалансом: ренальная нефропатия, в сохранении натрия и воды участвовали клубочки.

Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования АГ у беременных, является основанием для разработки дифференцированной программы интенсивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валленберг Х.С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это // Акуш. и гин.—1998.—№ 5.—С. 52–54.

2. Василенко Л.В., Лернер Л.А. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов // Весн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.—1999.—№ 2.—С. 99–101.

3. Ветров В.В. Гомеостаз у беременных с гестозом (обзор) // Акуш. и гин.—1998.—№ 2.—С. 12–14.

4. Вихляева Е.М., Супряга О.М. Артериальная гипертония у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование // Тер. арх.—1998.—Т. 70, № 10.—С. 29–32.

5. Гусейнов Б.А., Шишин В.И. Тетраполярный вариант интегральной реографии тела // Анест. и реаниматол.—1989.—№ 3.—С. 68–70.

6. Де Лиюв П.В. Ренин — ангиотензиновая система // Тер. арх.—1997.—№ 8.—С. 69–72.

7. Дзяк Т.В., Васильева Л.И. Артериальная гипертензия. Современные представления о патогенезе и лечении.—Днепропетровск, 1998.—151 с.

8. Заманская Т.А., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Кутьин Е.И. К вопросу о патогенезе гестационного пиелонефрита // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.—1999.—№ 2.—С. 96–98.

9. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога.—Петрозаводск: изд-во Петрозаводского ун-та, 1997.—397 с.

10. Нааури Д.А. Почечные механизмы адаптации к беременности при позднем токсикозе (ПТБ) // Пробл. ОПГ-гестозов.—Чебоксары, 1996.—С. 66.

11. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.—Л.: Медицина, 1982.—208 с.

12. Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. С.Клара.—М.: Медицина, 1987.—448 с.

13. Филатов В.И., Волобуев А.И., Красильников А.Я., Ляшко Е.С. Состояние центральной, периферической гемодинамики и функции почек // Акуш. и гин.—1996.—№ 1.—С. 18–22.

14. Шейман А.А. Патофизиология почки.—М.: Бином, 1997.—224 с.

15. Шехтман М.М. Применение диуретиков у беременных // Акуш. и гин.—1991.—№ 5.—С. 8–11.

16. Шюк О. Функциональное использование почек.—Прага: Авиценум, 1975.—333 с.

17. Beaufils M. Arterial hypertensiom of the pregnant woman // Ann. Med. Interne (Paris).—1999.—Vol. 150, № 5.—P. 425–431.

18. Btown M.A. The physiology of pre-eclampsia // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.—1995.—Vol. 22, № 11.—P. 781–791.

19. Lafayette R.A., Druzi M., Sibley R. et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia // Ledmey Int.—1998.—Vol. 54, № 4. P. 1240–1249.

20. Merlet– Beniohovi C. Influence of fetal environment on Lidney development // Int. J. Dev. Biol.—Vol. 43, № 5 (Spec.).—P. 453–456.

21. Paller M.S. Hypertension in pregnancy // J. Amer. Soc. Nephrol.—1998.—№ 92.—P. 314–321

22. Youmbissi T.J., Tedong F., Tapster S., Nash B.T. The level of plasma renin and plasma aldosterone activity in normotensive women and in pregnancy—induced arterial hypertension in a group of women from Camecoow // J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod. (Paris).—1991.—Vol. 20, № 6.—P. 802–804.

Поступила в редакцию 17.09.2001 г.