

ВЛИЯНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В СОСУДАХ И РИСКИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ РОДОВ

Н. Р. Рябоконь, Л. В. Кузнецова, И. Е. Зазерская

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Рябоконь Никита Романович — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории антенатальной патологии плода научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» (ФМИЦ им. В. А. Алмазова) Минздрава России; *Кузнецова Любовь Владимировна* — к. м. н., заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — д. м. н., заместитель директора научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru (Рябоконь Никита Романович), zazera@mail.ru (Зазерская Ирина Евгеньевна).

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные представления о функции сосудов, методиках оценки сосудистой стенки, адаптивных изменений, протекающих в ней на протяжении физиологической беременности и преэклампсии. Особое внимание уделено характерным изменениям сердечно-сосудистой системы, происходящим на фоне преэклампсии, а также поиску оптимально подходящего метода оценки сосудов при беременности и его прогностической ценности.

Ключевые слова: оценка жесткости сосудов, сосудистая стенка, физиологическая беременность, преэклампсия, пульсовая волна.

INFLUENCE OF PREECLAMPSIA INTO PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES IN THE VESSELS AND THE RISK OF HEART DISEASE AFTER BIRTH

N. R. Ryabokon, L. V. Kuznetsova, I. E. Zazerskaya

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru (Nikita R. Ryabokon, Researcher at the Research Laboratory of Antenatal Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

This review summarizes current understanding of the function of blood vessels, valuation methodologies the vascular wall, the adaptive changes that occur in it during normal pregnancy.

Keywords: evaluation of the stiffness of blood vessels, vascular wall, the physiological pregnancy, pre-eclampsia, pulse wave.

Статья поступила в редакцию 08.06.14 и принята к печати 04.08.14.

Влияние преэклампсии на ангиогенез

Ангиогенез состоит из взаимосвязанных между собой процессов пролиферации, миграции эндотелиальных клеток и формирования каркаса. У мелких сосудов, лишенных гладкомышечного слоя, основные взаимодействия происходят между эндотелиоцитами и внеклеточным матриксом. С этими процессами напрямую связаны нормальная имплантация эмбриона и последующий рост плацентарной ткани. Именно нарушения в формировании сосудистой сети выступают основным компонентом в патогенезе серьезных акушерских осложнений, таких как преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода [1, 2].

Образование новых сосудов можно разделить на два процесса:

- васкулогенез — формирование кровеносных сосудов из клеток-предшественников мезодермального происхождения;
- ангиогенез — формирование новых сосудов из ранее существовавших, когда новые сосуды либо распространяются вдоль существующих в новом направлении, либо прорастают внутри существующих с образованием разветвлений [3].

Эти процессы требуют достаточно тонкой клеточной регуляции, так как эндотелиоциты, потерявшие между собой связь или обнаруживающие друг друга в несоответствующих условиях, подвергаются апоптозу. Во время беременности быстрый рост плаценты вынужден обеспечивать возрастающие потребности плода, ее сосуды должны быть достаточно эластичными и постоянно меняться в течение беременности [4].

Сейчас известно 20 факторов, стимулирующих рост сосудов, и 30 факторов, подавляющих его. Белковые соединения из семейства сосудисто-эндотелиальных факторов, такие как фактор роста плаценты (ФРП, PlGF) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, VEGF), являются ключевыми факторами регуляции ангиогенеза в тканях всего организма [5, 6]. Эти семейства включают множество белков близкой структуры, часто связывающиеся с одними и теми же или очень близкими рецепторами. Некоторые из веществ, подавляющих ангиогенез, являются результатом протеолиза более крупных молекул, таких как коллаген VIII, анти-тромбин III и плазминоген. Сигнальными механизмами связи клеток между собой и определения их функций являются интегрины, молекулы адгезии (кадгерины сосудистых эндотелиоцитов, рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР, VEGF), KDR и бета-катенин).

Существующие взаимодействия между эндотелиоцитами, перипитами и гладкомышечными клет-

ками осуществляются частично за счет ростовых факторов, а также за счет семейства ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 высвобождается перипитами (мезенхимальными клетками, поддерживающими эндотелий) и повышает активность ангиогенеза. Ангиопоэтин-2 связывается с тем же рецептором, что и ангиопоэтин-1, однако является его антагонистом, и под его влиянием происходит атрофия сосудов; однако в присутствии эпидермального фактора роста происходит стимуляция ангиогенеза [7]. Также доказана роль других факторов, контролирующих ангиогенез, в том числе фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста α и β , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-8, фактора роста гепатоцитов, ангиогенина [8].

Провоспалительные цитокины играют как отрицательную, так и положительную роль в регуляции ангиогенеза на ранних сроках беременности [9]. Фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерферон- γ — важнейшие медиаторы ангиогенеза на ранних сроках физиологически протекающей беременности [10]. Известно, что стероидные гормоны и иммунные клетки способны влиять на васкуляризацию через ангиогенные факторы при имплантации, прямо или косвенно [11].

В фиксированные сроки мезенхимальные клетки плода, мигрирующие в трабекулы формирующейся плаценты, превращаются в ангиобласты, которые, в свою очередь, дифференцируются в гемопоэтические клетки и эндотелиоциты. Самыми ранними индикаторами этих клеток являются рецепторы семейства VEGF. Формирование плаценты или более ранний этап роста ворсин определяется капиллярным ангиогенезом в ворсинах. Происходит прорастание якоревидных ворсин в спиральные артериолы, в клетках эндотелия сосудов беременной женщины происходит апоптоз, они замещаются клетками фетального трофобласта. Эти клетки экспрессируют фенотип эндотелиоцитов и берут на себя их функцию. В это же время спиральные артериолы регрессируют при нормальной беременности, что приводит к высокой проницаемости сосудов низкого давления в плацентарном ложе. Нарушение какого-либо из звеньев в этих процессах может привести к угрозе прерывания беременности [12–14].

Длительное время ученые полагали, что для наступления беременности необходима быстрая инвазия плаценты в децидуальную оболочку и быстрое включение сосудов матки. Ультразвуковое и иммуногистохимические исследования полностью опровергли эту теорию. Инвазия трофобласта и снижение кровотока в сосудах матки в области имплантации в первые недели беременности явля-

ются важными моментами. Допплерографические исследования на этих сроках регистрируют сохраненный изолированный эмбриональный кровоток, кровоток в спиральных артериях и отсутствие кровотока в плаценте; в других случаях происходит выкидыш. Только на сроке 10–11 недель беременности определяется циркуляция крови в плаценте [15, 16].

Преэклампсия характеризуется состоянием активированного эндотелия, приводящего к внутрисосудистому свертыванию [17, 18]. Известно, что повышение уровня эпидермального фактора роста может вызывать похожий процесс, активируя эндотелиоциты и внутрисосудистое свертывание аналогично ситуации с преэклампсией [19, 20]. Отмечается повышение уровня VEGF в сыворотке крови женщин с преэклампсией. Другой фактор VEGF семейства, плацентарный ростовой фактор, значительно снижен в сыворотке крови у женщин с высоким риском развития преэклампсии [21, 22]. Возможно снижение продукции данного фактора связано с нарушениями инвазии трофобласта.

В то же время нельзя исключать и другие причины, существуют установленные генетические факторы, участвующие в развитии преэклампсии. У женщин, имеющих в семейном анамнезе (у матери или сестры) преэклампсию, почти в 3 раза выше риск развития данного состояния по сравнению с такой же группой с неотягощенным семейным анамнезом [23]. Роль генов по отцовской линии остается неопределенной. В шведском исследовании было изучено более 700 000 беременностей у 240 000 пар. Как выяснилось, в 35 % случаев влияние на развитие преэклампсии оказывали материнские гены [24]. В дополнительном исследовании шведских семей, где 2,8 % исследуемых женщин имели преэклампсию, риск развития данного заболевания для их сестер составил 3,3 (95 % ДИ 3,0–3,6) и 2,6 (95 % ДИ 1,6–4,3) для дочерей [25].

Преэклампсия и здоровье женщин в перспективе

Данные исследований за последние годы показывают, что преэклампсия — это не просто заболевание, вызванное беременностью, а состояние, приводящее к существенным изменениям в организме женщины в будущем, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы. Помимо преэклампсии, факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы являются такие заболевания, как диабет, ожирение и артериальная гипертензия. Помимо этого, патологические механизмы, такие как окислительный стресс, дисфункция эндотелия и инсулинрезистентность,

являются общими для развития как преэклампсии, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако неизвестно, является ли преэклампсия самостоятельным заболеванием, или лежащие в основе генетические и патофизиологические факторы риска либо их сочетание вносят вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [26–29].

Жесткость артерий, как показывают исследования, является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у здоровых людей вне беременности [30]. Имеются данные, что у беременных с ПЭ в дополнение к оценке сосудистых изменений в маточно-плацентарном кровотоке имеет смысл оценивать также артериальную жесткость простым, проверенным и выполняемым методом апplanationной тонометрии с регистрацией таких показателей, как центральное АД, показатели характера пульсовой волны (индекс аугментации (ИА) AIx, скорость пульсовой волны (СПВ)) в разных частях артериального дерева [31].

В ряде исследований наблюдается повышение жесткости сосудов при преэклампсии, однако сравнение этих исследований затруднительно из-за отсутствия унифицированных методик. Так, Robb A. O. et al. (2009) указывают на увеличение СПВ и ИА у женщин с ПЭ по сравнению с нормотензивными беременными, тогда как Elvan-Taşpınar A. et al. (2011) не отмечают подобных изменений. Работы Kaihura C. et al. (2009) свидетельствуют о достоверном увеличении показателей СПВ при сохранном ИА, однако Rönnback M, et al. (2005), Spasojevic M. et al. (2009), Khalil A. et al. (2010) подтверждают рост ИА, не оценивая другие показатели.

К перспективным неинвазивным способам оценки жесткости сосудов относится метод апplanationной тонометрии, безопасный для матери и плода, позволяющий изучать скорость распространения пульсовой волны по сосудам и оценивать состояние сосудистой стенки. При применении данного метода об изменениях жесткости сосудистой стенки и ее адаптивных возможностях судят по изменению эластических свойств таких артерий, как сонная, лучевая и бедренная. Каротидно-бедренная скорость распространения пульсовой волны наиболее точно характеризует жесткость аорты и считается «золотым стандартом» оценки артериальной жесткости с доказанным прогностическим значением [32]. Однако в доступной нам литературе данных о применении вышеописанных методик у беременных с преэклампсией не обнаружено.

Кроме изменения жесткости сосудов, к известным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся и изменения геометрии левого желудочка, выявляемые с помощью эхокардио-

графического исследования. По данным Vasapolo B. et al. (2005), Llurba E. et al. (2009), к факторам неблагоприятных исходов беременности, а именно формирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, относятся: сочетание увеличения резистентности в маточно-плацентарном кровотоке, изменения ригидности крупных артерий и геометрии левого желудочка.

Таким образом, данные научной литературы подтверждают актуальность изучения факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток, перенесших преэклампсию, учитывая высокую распространенность данного заболевания и выраженность сосудистых изменений при осложненной беременности. Однако сведения по сохранению повышенной жесткости сосудов у женщин после родов недостаточны и не позволяют сформировать группу наблюдения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Остается актуальным вопросом прогнозирование и предупреждение развития у женщин сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих на фоне предрасполагающих факторов, к которым относится и преэклампсия.

Литература

1. Mayhew T. M. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells // *Placenta*. — 2002. — Vol. 23. — P. 742–750.
2. Jaffe R., Jauniaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first-trimester human placenta — myth or reality? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176, № 3. — P. 699–705.
3. Risau W., Flamme I. Vasculogenesis // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 73–91.
4. Charnock-Jones D. S., Kaufmann P., Mayhew T. M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis I. Molecular regulation // *Placenta*. — 2004. — Vol. 25, № 2–3. — P. 103–113.
5. Никитина Л. А., Демидова Е. И., Радзинский В. Е. и др. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации // *Акушерство и гинекология*. — 2007. — Т. 3. — С. 5–10.
6. Yancopoulos G. D., Davis S., Gale N. W. et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation // *Nature*. — 2000. — Vol. 407, № 6801. — P. 242–248.
7. Smith S. K. *Angiogenesis and reproduction* // *Br. J. Obstetr. and Gyn.* — 2001. — Vol. 108. — P. 777–783.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocrin. Rev.* — 2004. — Vol. 25. — P. 581–611.
9. Naldini A., Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. — 2005. — Vol. 4. — P. 3–18.
10. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. — *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1065–1074.
11. Hayashi T., Matsuoka K., Saitoh M. et al. Influence of alpha-tumor necrosis factor and beta-interleukin-1 on production of angiogenetic factors and thymidine phosphorylase activity in immortalized human decidual fibroblasts in vitro // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2006. — Vol. 32. — P. 15–22.
12. Beck Jr. L., D'Amore P. A. Vascular development: cellular and molecular regulation. — *FASEB. J.* — 2011. — Vol. 11. — P. 365–373.
13. Ortega N., L'Faqihi FE, Plouet J. Control of vascular endothelial growth factor angiogenic activity by the extracellular matrix // *Biol. Cell*. — 1998. — Vol. 90. — P. 381–390.
14. Breier G., Damert A., Plate K. H., Risau W. Angiogenesis in embryos and ischemic diseases // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 78. — P. 678–683.
15. Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T. P. et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice // *Nature*. — 1995. — Vol. 376. — P. 62–66.
16. Zhou Y., Fisher S. J., Janatpour M. et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 99. — P. 2139–2151.
17. Roberts J. M. Endothelial dysfunction in preeclampsia // *Sem. Reprod. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 16. — P. 5–15.
18. Johnston R. W. Toxaemias of pregnancy. A Textbook of Midwifery. — London: A&C Black, 1989. — P. 237–259.
19. Baker P. N., Krasnow J., Roberts J. M. et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 86. — P. 815–821.
20. Sharkey A. M., Cooper J. C., Balmforth J. R. et al. Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia // *Europ. J. Clin. Investig.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1182–1185.
21. Brockelsby J., Hayman R., Ahmed A. et al. VEGF via VEGF receptor-1 (Flt-1) mimics preeclamptic plasma in inhibiting uterine blood vessel relaxation in pregnancy: implications in the pathogenesis of preeclampsia // *Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 79. — P. 1101–1111.
22. Torry D. S., Wang H. S., Wang T. H., et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 179. — P. 1539–1544.
23. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. — *BMJ*. — 2005. — Vol. 330. — P. 565.
24. Cnattingius S., Reilly M., Pawitan Y., et al. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish

cohort study // *Am. J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 130A. — P. 365–371.

25. *Nilsson E., Salonen R. H., Cnattingius S. et al.* The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. — *BJOG.* — 2004. — Vol. 111. — P. 200–206.

26. *Haukkamaa L., Moilanen L., Kattainen A. et al.* Pre-eclampsia is a risk factor of carotid artery atherosclerosis // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27. — P. 599–607.

27. *Versen-Hoeynck F. M., Hubel C. A., Gallaher M. J. et al.* Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid, and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22. — P. 687–692.

28. *Jantos-Siwy J., Schiffer E., Brand K. et al.* Quantitative urinary proteome analysis for biomarker evaluation in chronic kidney disease // *J. Proteome Res.* — 2009. — Vol. 8. — P. 268–281.

29. *Verlohren S., Galindo A., Schlembach D. et al.* An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 202. — P. 161.

30. *Mitchell G. F. et al.* Arterial swiftness and cardiovascular events, the Framingham Heart Study. *Circulation* — 2010. — Vol. 121, №4. — P. 505–11 2010

31. *O'Rourke M. F., et. al* The pulse of cardiology // *Journal of American college of cardiology* — 2009. — Vol. 54. — P. 714–717

32. *Кобалава Ж. Д., и др.* Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России // *Кардиология* — 2007. — Vol. 3. — С. 38–47.