



Зенько Л.И. ✉, Сидоренко В.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гипотетическая модель патогенеза преэклампсии: современные представления

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.02.2022

Принята: 18.04.2022

Контакты: lilia-zenko@mail.ru

Резюме

С современных позиций дисфункция сосудистого эндотелия является главным звеном в патогенезе преэклампсии, проявляясь дисбалансом между выделяемыми эндотелием вазоактивными веществами – вазодилататорами и вазоконстрикторами, что лежит в основе перфузионных нарушений в органах-мишенях беременной. Понимание механизмов развития эндотелиальной дисфункции и факторов, на них влияющих, позволит разработать критерии ранней диагностики и дифференцированного подхода к профилактическому лечению.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, патогенез, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, органы-мишени

Zenko L. ✉, Sidorenko V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hypothetical Model of the Pathogenesis of Preeclampsia: Modern Concepts

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.02.2022

Accepted: 18.04.2022

Contacts: lilia-zenko@mail.ru

Abstract

From the modern point of view, vascular endothelial dysfunction is the main link in the pathogenesis of preeclampsia, manifested by an imbalance between vasoactive substances released by the endothelium – vasodilators and vasoconstrictors, which underlies perfusion disorders in the target organs of a pregnant woman. Understanding the mechanisms of endothelial dysfunction development and the factors influencing them will allow us to develop criteria for early diagnosis and a differentiated approach to preventive treatment.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, pathogenesis, endothelial dysfunction, nitric oxide, target organs

Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия являются одной из актуальнейших проблем современного акушерства и занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, а в ряде стран – и материнской смертности. Несмотря на большое количество исследований и достижений в изучении их этиологии, патогенеза, разработке новых методов профилактики и лечения, частота этих осложнений беременности продолжает оставаться высокой – от 7,5 до 25% (Сидорова И.С., 2006 г., Сидоренко В.Н., 2007 г.). Остаются неизвестными некоторые первопричины и механизмы возникновения преэклампсии, отсутствуют достоверные лабораторные маркеры на доклинической стадии ее развития.

Преэклампсия не является самостоятельным заболеванием, это одно из клинических проявлений неспособности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода, которая проявляется различной степенью выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности в жизненно важных органах беременной и в системе «мать – плацента – плод» [1]. Многие ученые из Европы, США, Японии и эксперты ВОЗ, согласно современным представлениям, рассматривают преэклампсию как синдром, относящийся к проявлению гипертонической болезни у беременных женщин и являющийся ранней разновидностью осложнений артериальной гипертензии (АГ) у них [2–5]. А результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтверждают концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием и/или прогрессированием АГ [6–8].

Сегодня известно более 30 различных теорий этиопатогенеза преэклампсии, но практически ни одна из них полностью не объясняет весь симптомокомплекс, развивающийся при данном осложнении беременности. Достоверно известно лишь то, что пусковые механизмы в развитии преэклампсии связаны с плацентой.

Адаптация маточного кровотока к возрастающим потребностям плода осуществляется за счет развития новых сосудов, трансформации сосудов и вазодилатации. На ранних сроках гестации из заднего конца первичной кишки зародыша образуется вырост – аллантоис, по которому идут сосуды из тела зародыша к ворсинчатой оболочке. В каждую ворсину хориона врастает сосуд под влиянием различных ангиогенных субстанций, в результате чего происходит превращение вторичных (бессосудистых) ворсин в третичные. К основным регуляторам ангиогенеза, вырабатываемым в плаценте, относятся: ангиопоэтины 1 и 2 (Ang-1, Ang-2), плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor, PGF), который является одним из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). При физиологической беременности наблюдается баланс проангиогенных и антиангиогенных факторов. При беременности, осложненной преэклампсией, этот баланс нарушен, что начинает проявляться еще до развития клинических симптомов заболевания [9–11].

Следующим процессом, обеспечивающим адаптацию плацентарного кровотока, является проникновение трофобласта в спонгиозный слой эндометрия и спиральные артерии. В результате просвет сосудов вскрывается, кровь матери изливается между ворсинами, формируется межворсинчатое пространство. При физиологическом течении беременности спиральные артерии подвергаются значительным морфологическим изменениям: эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки замещаются клетками трофобласта. Вначале перестройка

происходит в децидуальном сегменте маточных артерий, затем распространяется на сегмент маточных артерий, расположенных в миометрии. В результате спиральные артерии с небольшим диаметром трансформируются в крупные объемные сосуды с низкой резистентностью, обеспечивающие адекватный приток крови к плоду и плаценте. При преэклампсии 30–50% маточных артерий не подвергается трансформации [12], что приводит к развитию ишемии ткани плаценты [13, 14] и усилению в ней апоптоза. Клетки трофобласта и микрочастицы мембраны цитотрофобласта попадают в системный кровоток матери, образуя так называемые микрочастицы плацентарного происхождения (MPs, micro-particles) [15]. При физиологической беременности MPs приводят к воспалительной реакции и способствуют обновлению синцитиотрофобласта. У беременных с преэклампсией уровень апоптоза в синцитиотрофобласте значительно выше, что и приводит к более высокому высвобождению MPs в кровоток матери [16–18], что, по мнению многих авторов, вызывает нарушение функционирования эндотелия – эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [15]. Дальнейшие исследования подтвердили, что искусственно созданные MPs in vitro нарушают структуру и индуцируют гибель клеток в культуре монослоя эндотелиоцитов [16, 19], а также вызывают вазоконстрикцию артерий подкожной жировой клетчатки [20].

Развивающаяся эндотелиальная дисфункция характеризуется дисбалансом между веществами с сосудорасширяющим, антитромбогенным и антимитогенными свойствами (эндотелийзависимые релаксирующие факторы) [21] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелийзависимые суживающие факторы; см. таблицу) [22].

Вещества, синтезируемые с участием эндотелиоцитов
Substances synthesised with the participation of endotheliocytes

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TxA2) Простагландин H ₂	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI2) Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF) Эндотелин (низкие концентрации)
Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Эндотелин-I Ангиотензин-IV Тромбоксан A2 (TxA2) Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Фактор активации тромбоцитов (PAF) Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2) Тканевой фактор (TF) Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI2) Тканевой активатор плазминогена (TPA) Тромбомодулин (TM) Ингибитор тканевого пути свертывания крови / ингибитор тканевого фактора (TFPI)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-I Ангиотензин-II Ангиопэтины-I, II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI2) С-натрийуретический пептид

В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза релаксирующих факторов, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатацию, ингибирующий адгезию и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антитромботическое, антипролиферативное и антиапоптотическое действие [23, 24]. Вазоактивные характеристики эндотелиоцитов не ограничиваются высвобождением медиаторов с релаксирующими свойствами. Эндотелий способен высвобождать вещества, индуцирующие или усиливающие сократительные реакции ГМК. Самым мощным из известных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающим эффективность ангиотензина-2, является эндотелин-1 (ЭТ-1). Уникально, что при физиологически низкой концентрации в организме ЭТ-1 выступает как релаксирующий, а не констрикторный фактор, предпочтительно связывающийся с рецепторами соседних клеток эндотелия, а не с ГМК. Кроме того, эндотелий характеризуется более высокой чувствительностью к эндотелину, чем ГМК. При низких концентрациях ЭТ-1 (10^{-10} – 10^{-9} моль/л) стимулирует рецепторы эндотелия, и выделяющийся NO вызывает расслабление ГМК, но при более высоких концентрациях (более 10^{-9} моль/л) ЭТ-1 связывается с рецепторами ГМК и вызывает их сокращение [25, 26]. Следовательно, функциональная полноценность эндотелия способствует снижению вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1, а его дисфункция приводит к увеличению тонуса ГМК.

Активированные клетки эндотелия также начинают секретировать в значительных количествах биологически активные вещества межклеточного взаимодействия, которые практически не синтезируются в физиологических условиях, – ICAM (Inter-Cellular Adhesion Molecule – молекула межклеточной адгезии), VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule – васкулярная молекула клеточной адгезии). Под влиянием медиаторов воспаления (TNF- α (Tumor Necrosis Factor – фактор некроза опухоли альфа), интерлейкина-1, интерферона- γ) происходит активация экспрессии эндотелиальными клетками ICAM, VCAM, которые играют важную роль в адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, формировании иммунного воспаления (развитие васкулопатии) [27–29], а также адгезии тромбоцитов, с последующим запуском каскада сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза (развитие коагулопатии). Таким образом, развившаяся дисфункция эндотелия, вызванная MPs, характеризуется вазоконстрикцией, приводящей к повышению сосудистого сопротивления – одного из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ, усилением процессов иммунной адгезии, гиперагрегацией форменных элементов крови, активацией факторов свертывания крови, что, в свою очередь, приводит к образованию внутрисосудистых тромбов и нарушению микроциркуляции в органах и тканях. Длительное воздействие на стенку сосудов повышенного артериального давления, имеющего хроническое или гестационное течение, приводит к еще большему усугублению ЭД, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов и запускается процесс сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение меди – мышечного слоя сосудов и, соответственно, уменьшение диаметра просвета с нарушением микроциркуляции. Как известно, артериолы, основной функцией которых является поддержание периферического сосудистого сопротивления, имеют мощную медию и относительно небольшой просвет, и за счет этого даже незначительное сужение

просвета приводит к существенному росту периферического сопротивления и перфузионным нарушениям в органах и тканях.

Преэклампсия – это первоначальный признак нарушения почечной перфузии, проявляющийся протеинурией и отеками как результат ухудшения почечного кровотока и снижения скорости клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению продукции ренина юкстагломерулярными клетками почечных клубочков и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости сосудов почечных клубочков и стенок почечных канальцев для макромолекул (в т. ч. белка) при одновременном нарушении их реабсорбции, вследствие чего развиваются клинические симптомы заболевания – гипертензия, протеинурия – и могут быть отеки [30]. Симптоматический комплекс преэклампсии может сочетаться с другими симптомами, свидетельствующими о нарушении органной перфузии в органах с развитой кровеносной системой, с формированием специфических клинических проявлений осложнений АГ [31–34]. При вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) появляются неврологические симптомы – головная боль, нарушение зрения, повышенная возбудимость и др., определяющие высокий риск возникновения эклампсии. Печень как орган с развитой капиллярной системой также в большей или меньшей степени вовлекается в процесс перфузионных нарушений и последующего развития тканевой гипоксии с нарушением функциональной активности органа [35, 36]. Наблюдается повышение активности печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и синтеза коагуляционных факторов с развитием коагулопатии, клинически появляется болезненность в правом подреберье при пальпации, желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек, зуд кожи. Перфузионные нарушения в плаценте приводят к изменению проницаемости сосудистой стенки, развитию гипоксии, ишемии в ткани плаценты, нарушению адаптации маточного кровотока к возрастающим потребностям растущего плода, которые являются причиной осложнений беременности – фетоплацентарной недостаточности, задержки роста, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [37]. Степень тяжести органных поражений зависит от степени нарушения микроциркуляции и возникшей в результате этого степени тканевой гипоксии, от начальных дистрофических поражений вплоть до некроза [38, 39].

В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, заболевание почек, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия) реализуется через дисфункцию эндотелия, причем риск ее развития повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [40]. Поэтому в настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования ПЭ, АГ и ее осложнений [41, 42]. Развивающаяся дисфункция эндотелия складывается из структурных и функциональных нарушений, причем изменения функции эндотелия предшествуют структурным изменениям сосудистой стенки с последующим развитием перфузионных нарушений в почках и в других органах и тканях.

Таким образом, функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки ССЗ и ПЭ. Сочетание материнских и плацентарных причин является особенно неблагоприятным и приводит к выраженной



Гипотетическая схема патогенеза преэклампсии (Сидоренко В.Н., Зенько Л.И.)
Hypothetical scheme of the pathogenesis of preeclampsia (Sidorenko V., Zenko L.)

эндотелиальной дисфункции, вызывающей раннюю манифестацию и более тяжелое течение преэклампсии [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ, по нашему мнению, является проявлением осложнений сердечно-сосудистых заболеваний беременной (наиболее часто АГ, имеющей хроническую или гестационную форму), с вовлечением в патологический процесс почек и других органов-мишеней. А главным патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании гипертензивных осложнений беременности является ЭД, развивающаяся при наличии плацентарных и/или материнских причин, с первоначальным поражением эндотелия сосудов почек. Такой подход предполагает прогностическую значимость оценки состояния эндотелия в развитии преэклампсии, а также дает возможность разработать дифференцированные схемы лечения с учетом преимущественных перфузионных нарушений в органах и тканях беременной.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aleshkin V.A., Lozhkina A.N., Zagorodnaya E.D. *Immunology of Reproduction*. Chita. 2004; 79 p. (in Russian)
2. *Hypertensive disorders in pregnancy: report of the WHO Study group*. Geneva: WHO. 1989; 121 p. (in Russian)
3. *Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorder during pregnancy*. NICE Clinical Guideline. PROG. 2010; 296 p.
4. Pristrom A.M. *Arterial hypertension of pregnant women: diagnosis, classification, clinical forms*. Textbook, Minsk. 2011; 103 p. (in Russian)
5. Nasedkina A.K. *Eclampsia and preeclampsia of pregnant women – causes, symptoms, principles of treatment, emergency care*. *Childbirth with eclampsia*. Available at: <https://www.tiensmed.ru/news/eklampsia-preeklampsia-fb 1.html> (12.09.2014). (in Russian)
6. Babak O.Y., Shaposhnikova Y.N., Nemtsova V.D. *Ukrainian therapeutic journal*. 2004;1:14–21. (in Russian)
7. Petrishchev N.N. Functional state of the endothelium in ischemia-reperfusion (literature review). *Russian journal of physiology named after I.M. Sechenov*. 2000;2:148–163. (in Russian)
8. Pepine C.J. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clinical cardiol*. 1998;11:795–797.
9. Granger J.P., Alexander B.T., Linas M.T. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38:718–22.
10. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R. Potential markers of preeclampsia – a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7:70.
11. Gilbert J.S., Ryan M.J., LaMarca B.B. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:541.
12. Hladunewich M., Karumanchi S.A., Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:543–9.
13. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31:33–46.
14. Lok C.A.R., Böing A.N., Sargent I.L. Circulating platelet-derived and placenta-derived microparticles expose Flt-1 in preeclampsia. *Reproductive Science*. 2008;15(10):1002–10.
15. Gupta A.K., Rusterholz C., Huppertz B. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast microparticles preparations on endothelial cells. *Placenta*. 2005;26:59–66.
16. Meziani F., Tesse A., David E. Shed membrane particles from preclampsic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(4):1473–83.
17. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological Reports*. 2006;58:69–74.
18. Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W.G. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclampsic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:943–9.
19. Cockell A.P., Larmont J.G., Smarason A.K. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:235–40.
20. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflügers Arch*. 2010;459:1005–13.
21. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflügers Arch*. 2010;459:1005–2.
22. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997;20:3–10.
23. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546.
24. Masaki T. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1995;35:235–255.
25. Mehta J.L., Lawson D.L., Yang B.C. *Brit. J. Pharmacol*. 1992;106:127–132.
26. Petukhov V.A. Endothelial dysfunction: the current state of the issue (based on the materials of the scientific symposium). *Surgery, appendix to the journal Consilium Medicum*. 2008;1:3–11. (in Russian)
27. Fomina M.P., Divakova T.S., Rzhеusskaya L.D. Endothelial dysfunction and the balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. *Medical news*. 2014;3:63–7. (in Russian)
28. Chen X., Scholl T.O. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLOS One*. 2014;9(1):1–8.
29. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2014;12(2):e14098.
30. Savelyeva G.M., Krasnopolsky V.I., Strizhakov A.N. What classification of gestosis (preeclampsia) should the doctor follow in his daily work. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013;62(1):5–9. (in Russian)
31. Gerasimovich G.I. Preeclampsia as complication of hypertension in pregnancy. *Healthcare*. 2019;5:16–28. (in Russian)
32. Belinda J. Hypertension in pregnancy: A comprehensive update. *Cardiol. Rev*. 2010;18(4):178–89.
33. Volchkova N.S., Subhankulova S.F., Subhankulova A.F. Arterial hypertension in pregnant women: pathogenesis, classification, treatment approaches. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2010;3(2):16–20. (in Russian)
34. Tskhai V.B., Ametov N.M., Domracheva M.J. The Modern theory of the pathogenesis of preeclampsia. The problem of functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017;11(1):49–55. (in Russian)
35. Zakharova T.G., Petrova M.M. *Arterial hypertension in pregnant women*. Moscow: Ognі. 2015; 112 p. (in Russian)
36. Sidorenko V.N., Lobanok L.M., Mozheyko L.F. Constrictor effects of placental vessels in pregnancy complicated by gestosis. *Reports of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2007;51(5):110–113. (in Russian)
37. Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurzer M.A. Eclampsia in early obstetrics. *Obstetrics and gynecology*. 2010;6:4–9. (in Russian)
38. Dobrokhotova Yu.E., Makarova O.V. (ed.) *Clinical lectures on obstetrics*. Moscow: GEOTAR-Media. 2017; 544 p. (in Russian)
39. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99:1465–1472.
40. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol*. 2002;90:40–48.
41. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27–32.
42. Shiman E.M. *Preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome*. Petrozavodsk: IntelTek Publishing house. 2003; 432 p. (in Russian)