

БИОРИТМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Профессор В.Е. ДАШКЕВИЧ

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев

Рассматриваются суточные биологические ритмы метаболического гомеостаза системы мать–плод и их значение в диагностике и терапии преэклампсии беременных.

Беременность развивается на фоне перестройки и мобилизации адаптационных и компенсаторных механизмов, направленных на создание оптимальных условий для вынашивания плода. С наступлением беременности происходит быстрое изменение гормонального статуса женщины, являющееся сигналом для начала глубокой перестройки высшей нервной деятельности. Поддержание гомеостаза как динамического процесса требует функционирования многих органов и систем, в том числе системы координации, обеспечивающей их гармоничное взаимодействие. Такую интеграцию осуществляют нервная и гуморальная системы, объединенные в нейроэндокринную систему, для которой характерны ритмичность работы в целом, а также автономность ритмов отдельных ее субсистем и их иерархическая подчиненность центральной нервной системе [1–3].

Нейроэндокринная регуляция обеспечивает суточные и связанные со сном колебания различных физиологических переменных: температуры тела, артериального давления, экскреции гормонов гипофиза и др. Эти динамические процессы являются свойством гипоталамического образования — супрахиазматического ядра [1; 4; 5]. Непрерывное определение гормонов в крови позволило авторам сделать заключение о том, что большинство из них выделяется эпизодически, некоторым присущ циркадианный ритм, колебания уровня других обусловлены сном и есть гормоны, выделение которых происходит одновременно с приемом пищи. Нарушение ритмичности работы нейроэндокринной системы является патогенетическим звеном развития многих заболеваний.

В последние годы все большее внимание привлекают вопросы биоритмологической организации физиологических функций организма. Известно, что биологические ритмы модулируются разнообразными экзо- и эндогенными факторами (синхронизаторами). Ритмы, формирующиеся под влиянием внешних синхронизаторов, называются экзогенными, а не зависящие от внешних — эндогенными. К экзогенным синхронизаторам относятся смена света и темноты, прием пищи, различные факторы внешней среды (температура, атмосферное давление и др.), а также социально-экологические факторы. Поскольку в процессе онтогенеза все виды обмена веществ, функции органов и систем испытывают количественные и качественные изменения, правомочно предположить, что и структура хроноритмов может существенно меняться.

В любом организме наблюдается огромное количество биологических ритмов, которым присущи неодинаковые периоды. При этом разные биоритмы отлича-

ются своими параметрами, функциональной принадлежностью, значением для организма, определенной соподчиненностью [6].

Признано, что биоритмы выполняют важную роль в саморегуляции организма, так как являются универсальным показателем его функционального состояния. Оценка последнего предусматривает учет цикличности течения процессов жизнедеятельности, что обеспечивает организму стабильность и устойчивость. Ведь периодичность — неотъемлемое свойство материи, а феномен ритмичности — универсальный [7]. Биологический смысл суточных колебаний складывается в генетически определенном направлении организма на поддержание максимально высокого уровня деятельности нервной, эндокринной и других физиологических систем. Обязательным условием для нормального существования организма является согласование во времени физиологических процессов, тогда как потеря их упорядоченности во времени (десинхроноз) ухудшает сопротивляемость к неблагоприятным влияниям внешней среды и понижает эффективность лечения.

Определение хронобиологической мотивации большинства процессов жизнедеятельности детерминирует поиск новых объяснений особенностей развития патологических состояний целостного организма. Знание динамики изменений физиологических функций организма человека позволяет верно понять его состояние в определенный момент времени и применить более целесообразный и эффективный метод лечения при различных заболеваниях.

Беременность связана с целым рядом ритмических процессов, так как специфика функциональной системы мать–плацента–плод определяется сложным характером процесса взаимной адаптации матери и плода, испытывающих постоянные изменения на протяжении беременности. Поэтому результаты исследования циркадианных ритмов физиологических функций организма матери и плода дают возможность не только судить о течении беременности, но и понять процессы взаимной адаптации. Циркадианная организация физиологических функций организма является наиболее чувствительным механизмом, и минимальные отклонения от общепринятых показателей считаются ранним признаком возможного развития патологического процесса [2; 8].

Особое место в работах, касающихся хронобиологических исследований в акушерстве, отводится вопросам циркадианных особенностей артериальной гипертензии различного генеза, в том числе гестоза беременных — преэклампсии, определяющей высокие показатели материнской и перинатальной заболе-

ваемости и смертности [9]. Представляют интерес данные суточной динамики содержания гормонов при беременности, осложненной преэклампсией.

На основании многочисленных экспериментальных и клинических работ складывается мнение, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система является наиболее мобильной и оперативно реагирует на действие экстремальных факторов [1; 3; 10]. Однако это ситуационная реакция данной системы, циркадианная ритмичность которой достаточно стойка и связана с естественным режимом фотопериодизма, а не с режимом сон-бодрствование. Суточная ритмичность секреции половых стероидов во время беременности сохраняется с одновременным повышением среднесуточной концентрации этих гормонов в крови. Так, в отличие от небеременных у беременных женщин появляется циркадианный ритм секреции прогестерона с максимумом в 16:00 и минимумом в 8:00 [11; 12]. Авторами установлены циркадианные колебания концентрации эстриола в крови здоровых беременных. Отсутствие ритмичного характера данного показателя при беременности, осложненной преэклампсией, дает право, по мнению авторов, сделать заключение о важном значении динамики концентрации эстриола для прогнозирования формирующейся плацентарной недостаточности. Авторы отмечают также суточную цикличность эстрадиола и пролактина в крови как здоровых беременных, так и при преэклампсии с акрофазой 08:00–12:00 — для эстрадиола и 04:00–08:00 — для пролактина и мини-фазой 24:00–04:00 — для эстрадиола, 16:00–20:00 для пролактина.

В наших исследованиях [13; 14] отмечено уменьшение как среднерулевых показателей, так и значений мезоров (уровень среднего значения изучаемого показателя) прогестерона в зависимости от тяжести заболевания и смены характера амплитуд (степень отклонения исследуемого показателя от среднесуточного). Циркадианный профиль прогестерона у беременных с преэклампсией имеет суточный период (24 ч), т.е. сохраняется его циркадианная структура с достаточной достоверностью аппроксимации. Смещение акрофазы (определенный момент периода с максимальным значением изучаемого параметра) составляет 8 ч: с 18:00 — у здоровых до 2:00 — у беременных с преэклампсией легкой и средней степени тяжести. При сравнении биоритмологических характеристик эстрадиола и прогестерона у беременных с преэклампсией наблюдается совпадение фазности функций, которые не являются синхронными для неосложненной беременности. Достаточная степень достоверности аппроксимации в обоих случаях дает основание рассматривать это явление не как случайное, а как признак адаптированной перестройки фетоплацентарного комплекса в условиях патологии. Характер кривой эстрадиола при преэклампсии тяжелой степени свидетельствует об отсутствии ее ритмических признаков, что может быть объяснено тяжестью нарушений в фетоплацентарном комплексе, с одной стороны, и высокой частотой оперативного родоразрешения — с другой. Характер динамики плацентарного лактогена, по нашему мнению, можно объяснить отсутствием собственных циркадианных осцилляторов этого гормона в гипоталамусе в связи с временным (беременность) функционированием фе-

топлацентарного комплекса — единственного источника плацентарного лактогена.

Учитывая отсутствие прямой нервной регуляции данного комплекса, можно утверждать, что циркадианная структура его функционирования реализуется через гуморальные стимулы. То, что характер ритма является циркадианным, наводит на мысль о роли фотопериодизма в регуляции фетоплацентарной системы. В пользу такого предположения свидетельствует сезонность частоты развития преэклампсии (январь—март — максимальная частота, июнь—август — минимальная), обусловленная адаптированной перестройкой центральных циркадианных осцилляторов в связи со сменой светового дня. Нужно принимать во внимание и тот факт, что эндокринная деятельность фетоплацентарной системы в суточном режиме обеспечивается центральными циркадианными механизмами.

О хронобиологических особенностях функциональной перестройки гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы во время беременности и лактации сообщается в ряде экспериментальных работ [4; 5; 10].

Установление нормальной циркадианной ритмичности деятельности гипофиза, эпифиза и коры надпочечников наряду с повышением уровня АКТГ, тиреотропного гормона, мелатонина, кортизола и снижением уровня секреции некоторых других субстанций свидетельствует о том, что во время беременности, в связи с включением фетоплацентарного комплекса, функциональные связи в системе эпифиз-гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников претерпевают значительные изменения. Поэтому роль синхронизаторов циркадианного контроля репродуктивной функции во время беременности отходит от супрахиазматических ядер гипоталамуса к гипофизу и эпифизу [1; 8; 10].

Исследованию хронобиологических аспектов состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посвящен ряд работ [5; 15; 16]. Авторы выявили повышение среднесуточных показателей предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и альдостерона у здоровых беременных по сравнению с небеременными женщинами. Циркадианной ритмичности показателей ПНП в этих группах не было выявлено, однако была отмечена ритмичность альдостерона. В тяжелых случаях преэклампсии зарегистрирован циркадианный ритм ПНП и синхронный ритм артериального давления (АД) с акрофазой в 24:00, в то время как характерная ритмичность альдостерона исчезала.

L.J. Beilin с соавт. установили суточную цикличность показателей АД, активности ренина, ангиотензина II и катехоламинов для различных клинических групп: здоровых беременных, беременных с неосложненной гипертензией и беременных с преэклампсией. Так, во всех группах активность ренина, ангиотензина II была повышенной с утра (09:00) и постепенно снижалась до 24:00. Наряду с повышением АД ночью в группе беременных с преэклампсией наблюдали статистически достоверное угнетение активности указанных веществ, что, по мнению авторов, свидетельствует о существовании пока не известного механизма развития преэклампсии. Недостаточное снижение активности ангиотензина II и катехоламинов в вечернее время у больных с преэклампсией индуцирует возникновение более неблагоприятной по клиническим

признакам ночной формы гипертензии при условии наличия склонности в виде повышенной сосудистой реактивности [15; 17].

Анализ динамики показателей кортизола и серотонина свидетельствует о постепенном истощении компенсаторных резервов в зависимости от тяжести преэклампсии, проявлением которого является десинхронизация различной степени выраженности. Идентичность циркадианного характера кортизола у беременных и небеременных женщин свидетельствует об общем ритмрегулирующем механизме, который не изменяется в связи с беременностью [13; 14]. Это дает право рассматривать нарушение ритма кортизола при преэклампсии как специфическое проявление данной патологии, а не результат метаболических изменений, связанных с беременностью.

Несмотря на то что ритм серотонина считается постоянным хронобиологическим маркером фотопериодизма, у здоровых беременных установлен не 24-, а 20-часовой период ритма серотонина, в то время как при преэклампсии он характеризуется вариабельностью мезоров и смещением акрофаз.

Исследование хронобиологических особенностей электролитного обмена у беременных с преэклампсией показали циркадианный ритм колебаний Mg, Ca, P у здоровых беременных [13; 14]. У беременных с преэклампсией наблюдается сокращение периода колебаний Mg и Ca с трансформацией циркадианного ритма в ультрадианный (0,5–20 ч). Выявленное интенсивное проявление ультрадианных составляющих на фоне циркадианного ритма и трансформацию циркадианного в высокочастотный ультрадианный мы склонны расценивать как признак доминирования низших звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в иерархической системе регуляции электролитного обмена.

При преэклампсии легкой и средней тяжести наблюдается прогрессивное уменьшение концентрации магния в крови на протяжении от 24:00 до 10:00 и интенсивное возрастание от 12:00 до 22:00. Поэтому относительную гипомagneмию в период мини-фазы следует компенсировать назначением препарата с опережением депрессии кривой концентрации магния, учитывая фармакокинетические свойства $MgSO_4$, т. е. распределять суточную дозу препарата таким образом, чтобы достичь его максимальной концентрации в крови в промежутке с 08:00 до 12:00. При преэклампсии тяжелой степени в связи с сокращением периода и наличием двух акрофаз (03:00 и 19:00) и мини-фаз (11:00 и 01:00) с целью компенсации относительной гипомagneмии большую часть суточной дозы сульфата магния целесообразно вводить в промежутках 06:00–11:00 и 22:00–02:00. Это также касается препаратов кальция.

Таким образом, циркадианная ритмичность у здоровых беременных является адаптивным процессом, направленным на адекватное обеспечение жизнедеятельности плода путем образования новых стойких регуляторных связей между центральными циркадианными осцилляторами нейроэндокринной системы и ее периферическими звеньями. В свою очередь, преэклампсия возникает как реакция организма женщины на «стрессовую» беременность и сопровождается развитием дезадаптации, которая проявляется десинхро-

ном, обусловленным нарушением механизмов обратной связи между упомянутыми звеньями нейроэндокринной системы.

Большинство публикаций, касающихся проблемы преэклампсии беременных в хронобиологическом аспекте, посвящены изучению диагностической ценности тонометрии при данной патологии [9; 13; 17]. Авторы пришли к заключению, что общепринятые в акушерской практике показатели, такие как среднее АД, систолическое и диастолическое АД, не в полной мере отображают степень гемодинамических нарушений при преэклампсии беременных. В этом свете анализ циркадианных колебаний показателей АД дает возможность без дополнительных нагрузок на организм беременной получить информацию о состоянии гемодинамики и в полной мере судить об адаптивных резервах организма. Так, у беременных с преэклампсией [17] наблюдали отсутствие циркадианной ритмичности АД у 70% больных или подъем систолического давления с акрофазой в 6:00, особенно при тяжелых формах заболевания, когда, несмотря на проведенную вечером гипотензивную терапию, ночью отмечалось повышение АД.

О неблагоприятном влиянии реверсии систолического АД на последующий прогноз беременности при преэклампсии сообщают и P. Olofsson с соавт. Введение авторами [17] параметра «гипербарический индекс», определяемого путем сопоставления профиля АД с величиной, отображающей зависимость допустимых колебаний циркадианных ритмов от срока гестации, открыло возможности комплексного подхода в оценке состояния беременной с преэклампсией. У здоровых беременных гипербарический индекс не достигал значения 15 мм рт. ст., тогда как у женщин, у которых впоследствии была диагностирована преэклампсия, этот показатель был несколько выше. Патогномичные признаки по этому методу выявляются за 20 нед до проявлений клинической симптоматики преэклампсии. Прогностическая чувствительность этого теста, по данным авторов, составляет 93% при его проведении в первой половине беременности и возрастает до 99% в третьем триместре.

Примером формирования эндогенных ритмов под влиянием внешних синхронизаторов является влияние окружающей среды на плод и новорожденного с их собственными эндогенными ритмами. Внутриутробное поведение плода характеризуется непостоянством таких показателей, как двигательная активность, частота сердечных сокращений, параметры гемодинамики, метаболизма, а также реакции на внешний раздражитель. Связь между частотой сердечных сокращений и двигательной активностью устанавливается в 26–28 нед беременности [11; 18]. Функциональное состояние плода в течение суток проявляется значительной вариабельностью. Циклические изменения в организме плода приводят к чередованию периодов активности и покоя. При этом, как отмечают авторы, плод активен в период уменьшения интенсивности физиологических функций у матери и наоборот. Вариабельность сердечного ритма двигательной активности в цикле жизнедеятельности плода «покой—активное состояние» свидетельствует о формировании центральных механизмов регуляции данных процессов, после-

довательность которых регулируется на генетическом уровне. Плод способен поддерживать циркадианный ритм, являющийся генетической детерминантой. В целом продолжительность цикла «покой–активное состояние» у плода составляет 72–92 мин, при этом 22% занимает период относительно стабильного сердечного ритма.

J. Patrick et al. [19] установили, что максимальное количество движений плода при доношенной беременности наблюдается между 21:00 и 01:00 часами. Многие авторы считают, что единственным значимым показателем суточных колебаний поведения плода является продолжительность периода покоя [11; 15]. Сравнивая поведение новорожденных, появившихся на свет естественным путем и оперативным, пришли к заключению, что нарушение суточного ритма сна может быть результатом абдоминального родоразрешения.

После рождения суточный ритм в какой-то мере похож на ритм у плода, затем постепенно изменяется на новый. Антенатальная хронодиагностика не только

позволяет разработать объективные показатели контроля за состоянием плода с учетом гестационной зрелости и периодичности фаз его жизнедеятельности, но и расширяет возможность оценки его функционального состояния. Поэтому изучение процессов адаптационной перестройки организма беременной и плода для ранней диагностики возможных акушерских и перинатальных осложнений при помощи исследования суточных ритмов обменных процессов приобретает особое значение.

Таким образом, хронобиологический подход является новым направлением в изучении патогенеза преэклампсии. Полученные результаты в современной интерпретации открывают дополнительные возможности ранней диагностики преэклампсии и создают предпосылки коррекции терапии с учетом хронобиологических особенностей метаболического гомеостаза, что позволяет избежать неблагоприятного влияния фармакологических препаратов на организм матери и плода.

Литература

1. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов.— М.: Медицина, 1992.— 256 с.
2. Ефимов М.Л. Биологические ритмы в норме и патологии.— Алма-Ата: Казахстан, 1981.— С.38–145.
3. Меерсон Ф.Э., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.— М.: Медицина, 1988.— С. 74–107.
4. Багдасарян Р.А., Бурштейн Г.Е., Бадалян А.Г. Циркадианные колебания двухвалентных электролитов, кальцитонина и паратгормона в сыворотке здоровых людей // Физиол. человека.— 1991.— № 1.— С. 145–149.
5. Комаров Ф.И., Яковлев В.А., Шустов С.Б. Суточный ритм ангиотензин-альдостероновой системы в норме и при патологии // Клин. мед.— 1990.— № 8.— С. 41–45.
6. Романов Ю.А. Хронобиология: прошлое, настоящее и будущее // Буков. мед. вісн.— 2002.— № 3–4.— С. 7–10.
7. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Месяц Л.Л. Пространственно-временная организация биологической системы и проблема количества здоровья // Тез. докл. I Рос. конгресса по патофизиологии.— М., 1996.— С. 251.
8. Комаров Ф.И., Ратпопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина — М.: Триада-Х., 2000.— С. 197–240.
9. Венцовский Б.М., Ходак А.А. Поздние токсикозы беременных // Неотложное акушерство.— К.: Здоров'я, 1994.— С. 164–195.
10. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy / M.A. Magiakou, G. Mastorakos, D. Rabin et al. // Clin. Endocrinol.— 1996.— № 4.— P. 419–428.
11. Atkinson H.C., Waddell B.J. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rat pregnancy and lactation: circadian variation and interrelationship of plasma adrenocorticotropin and corticosterone // Endocrinol.— 1995.— № 2.— P. 512–520.
12. Lindberg B.S., Nilsson B.A., Johansson E.D. Plasma progesterone levels in normal and abnormal pregnancies // Acta Obstet. Gynecol. Scand.— 1974.— V. 53, № 4.— P. 329–335.
13. Герзанич С.О. Корекція клініко-параклінічних зрушень при преєклампсії вагітних з урахуванням їх добової динаміки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2001.— 20 с.
14. Дашкевич В.Е., Герзанич С.О. Нові підходи до хронотерапії преєклампсії вагітних // ПАГ.— 2000.— № 5.— С. 75–78.
15. Delemarre F.M., Didden M.A., de Jong P. A. Diurnal variation in angiotensin sensitivity in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1996.— № 1.— P. 259–261.
16. Kerkhoff G.A., van Dongen H.P. A., Bobbert A.S. Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? // Am. J. Hypertens.— 1998.— № 3.— P. 373–377.
17. Ayala D.E., Hermida R.C. Circadian time structure of cardiovascular characteristics in human pregnancy // Chronobiol. Int.— 1993.— № 4.— P.128–136.
18. Айламазян Э.К., Нуаури Д.А. Структура биологических ритмов плода человека // Акуш. и гинек.— 1988.— № 7.— С. 3–5.
19. Patrick J. Circadian rhythms in maternal plasma cortisol and estriol concentrations at 30 to 31, 34 to 35, and 38 to 39 weeks gestational age // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— V. 36, № 2.— P. 136–142.

Поступила 05.06.2003

BIORHYTHMICAL ISSUES OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT

V.E. Dashkevich

Summary

Circadian biological rhythms of metabolic homeostasis in the system «mother-fetus» and their significance for diagnosis and treatment of preeclampsia are discussed.