

УДК 616-092:618.36:618.3-06:616-009.12

Т.Е. Белокриницкая, Е.В. Казанцева, Ю.А. Витковский

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ
В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЕ У ПАЦИЕНТОК
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Целью исследования было определение уровней вазоконстрикторов (ангиотензин-1, вазопрессин) и вазодилататоров (оксид азота) в периферической крови женщин, крови пуповины плода, амниотической жидкости у беременных с артериальной гипертензией и плацентарной недостаточностью. Было обследовано 50 беременных женщин с хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН), клиническими проявлениями которой были хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки развития плода или их сочетание. Контрольную группу составили 20 беременных женщин с физиологическим течением гестации. Уровень вазоактивных веществ определяли методом иммуноферментного анализа (ангиотензин-1, вазопрессин) и методом непрямой диазореакции (оксид азота). Содержание вазоконстрикторов в изучаемых биологических средах увеличивалось, а вазодилататоров – снижалось по мере утяжеления ХФПН. Изменения величин вазоактивных веществ наблюдалось уже при компенсированной форме хронической ХФПН. Максимальные концентрации ангиотензина и вазопрессина и минимальные уровни оксида азота мы наблюдали при хронической внутриутробной гипоксии плода и сочетании гипоксии с синдромом задержки развития плода. Повышение содержания вазоконстрикторов и снижение уровня вазодилататоров во всех компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» является одним из звеньев патогенеза хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, вазоактивные вещества

SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF FETOPLACENTAL SYSTEM DISORDERS IN PREGNANTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T.Ye. Belokrinitskaya, E.V. Kazantseva, A.P. Filiov

Chita State Medical Academy, Chita

The aim of the present research was to determine the level of vasoconstrictors (angiotensin-1, vasopressin) and vasodilators (nitric oxide) in women's peripheral blood, fetal umbilical blood and amniotic fluid in pregnant with arterial hypertension and chronic placental failure.

50 pregnant with arterial hypertension and various clinical of fetoplacental failure were studied. The latter had the following clinical manifestations: chronic intrauterine fetal hypoxia, the syndrome of fetal retardation or their combination. The control group consisted of 20 pregnant with normal gestation. The methods of immunofluorescent analysis and indirect diastereaction were used to determine the level of vasoactive substances.

The level of vasoconstrictors in the studied biological fluids increased, while that of vasodilators decreased with fetoplacental failure getting worse. Changes in the values of vasoactive substances were registered in compensatory chronic fetoplacental failure. Maximal concentration of angiotensin-1 and vasopressin and minimal levels of nitric oxide were observed in chronic intrauterine fetal hypoxia, and in hypoxia combined with the syndrome of fetal retardation.

The data obtained testify to increased levels of vasoconstrictors and decreased levels of vasodilators already at the initial stages of the disease and in all the components of the system «mother-placenta-fetus» is the evidence of their active role in the pathogenesis of chronic fetoplacental failure in pregnant with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, gestation, vasoactive substances

По данным ВОЗ (1996), артериальная гипертензия, возникающая при беременности, является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота фетоплацентарной недостаточности при гестозах, по данным разных авторов, составляет 40 – 60 % [8, 9]. У каждого пятого ребенка, родившегося от матери с гестационной гипертензией, имеются нарушения физического и психоэмоционального развития, значительно возрастает заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте [2, 7].

В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к изучению механизмов регуляции фетоплацентарного кровообращения, как основного механизма обеспечения нормального течения обменных процессов в плаценте [6]. Отсутствие в плаценте иннервации сосудов является свидетельством исключительно гуморального контроля над их проницаемостью и тонусом [5]. Механизмы возникновения нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока изучаются достаточно интенсивно, однако многое в этом вопросе остается невыясненным.

Известно, что при артериальной гипертензии у матери в результате снижения кровотока в матке и плаценте уменьшается маточно-плацентарная перфузия [9, 11]. Однако механизмы формирования этих нарушений в фетоплацентарной системе во многом остаются невыясненными.

Целью исследования было изучить содержание vasoактивных веществ (ангиотензина-1, вазопрессина, оксида азота) в различных компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» при различных клинических проявлениях фетоплацентарной недостаточности у пациенток с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения роли vasoактивных веществ в развитии фетоплацентарной недостаточности у бере-

менных с артериальной гипертензией нами были выделены следующие группы: 1 (контрольная группа) – 15 небеременных женщин фертильного возраста во вторую фазу менструального цикла; 2 (контрольная группа) – 20 беременных женщин с неосложненным течением гестации, без клинических и морфологических признаков плацентарной недостаточности; 3 – 50 беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью и артериальной гипертензией, возникшей на фоне беременности. Все беременные находились на 38 – 40 неделях гестации. Критерием исключения из исследования было наличие артериальной гипертензии в анамнезе. У всех пациенток было получено информированное согласие на проведение обследования.

Определение концентрации vasoактивных веществ производили в лаборатории иммунитета и гемостаза НИИ экологии ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия. Средами для изучения служили периферическая кровь женщин, пуповинная кровь плода и амниотическая жидкость.

Ангиотензин-1 и вазопрессин определяли методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных тест-систем ELISA компании «DRG Biomedical» (Германия). Для определения концентрации оксида азота использовали метод, основанный на реакции выявления нитрит-аниона с использованием сульфаниламида и N-нафтил-этилендиамина в ортофосфорной кислоте. Реакция дает окрашенный диазопроduct с максимумом поглощения при 496 нм в кювете толщиной 1 см. В качестве раствора сравнения использовали раствор дистиллированной воды. В качестве стандарта использовали растворы нитрита натрия. При расчете определяемого вещества исходили из обычного в плазме крови человека соотношения NO/NOI, которое составляет 1:1.

Диагноз плацентарной недостаточности устанавливался на основании клинических данных, ре-

зультатов дополнительных методов исследования и во всех случаях был подтвержден гистологически.

Ультразвуковое исследование с фето- и плацентометрией производили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA) конвексным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7,5 МГц) датчиками, работающими в реальном масштабе времени. Допплерометрию с определением систолидиастолического отношения в артериях пуповины (СДО) выполняли на этом же аппарате конвексным датчиком [1].

Оценка реактивности сердечно-сосудистой системы плода проводилась при записи кардиотокограмм на аппарате Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Great Britain).

Морфологические исследования последов производили в специализированной лаборатории эмбриофетопатологии и плацентологии областного патологоанатомического бюро г. Чита (начальник – к.м.н. Чарторижская Н.Н.).

Обработка полученных в ходе исследований данных производилась методом вариационной статистики с использованием Т-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами был проведен анализ величин концентраций вазоактивных веществ в различных компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» в зависимости от формы и клинических проявлений ХФПН у беременных с гестационной артериальной гипертензией.

При неосложненной беременности уровень ангиотензина-1 в периферической крови женщин составил $0,576 \pm 0,03$ пкг/мл против $0,400 \pm 0,06$ пкг/мл у здоровых небеременных женщин ($p_1 < 0,001$), в пуповинной крови плода – $0,427 \pm 0,01$ пкг/мл, в околоплодных водах – $0,453 \pm 0,04$ пкг/мл.

Исследования показали, что концентрации ангиотензина изменяются при всех формах ХФПН. Максимальных цифр достигал уровень ангиотензина в периферической крови плода и околоплодных водах при сочетании СЗРП с хронической внутриутробной гипоксией, минимальные значения в этих биологических средах наблюдались при компенсированной форме ХФПН. В пуповинной крови плода самое низкое содержание ангиотензина было при СЗРП, а самое высокое – при хронической гипоксии плода (рис. 1).

В периферической крови беременных концентрации вазопрессина были максимальными при хронической внутриутробной гипоксии и сочетании ее с синдромом задержки развития плода. Самый низкий уровень вазоконстриктора в этой биологической среде зарегистрирован при компенсированной форме ХФПН. В крови пуповины наибольшими величины вазопрессина были при задержке развития плода и ее сочетании с хронической внутриутробной гипоксией. При компенсированной форме ХФПН содержание вазопрессина было меньше, чем при физиологически протекающей беременности, что расценено нами как адаптивная реакция фетоплацентарного комплекса. В околоплодных водах уровни вазопрессина увеличивались при гипоксии плода и СЗРП по сравнению с контрольной группой, при компенсированной форме – не отличались от таковых у здоровых беременных, а при сочетании задержки развития с хронической внутриутробной гипоксией плода – резко снижались (рис. 2).

Согласно полученным нами данным, уровень оксида азота снижается при всех клинических

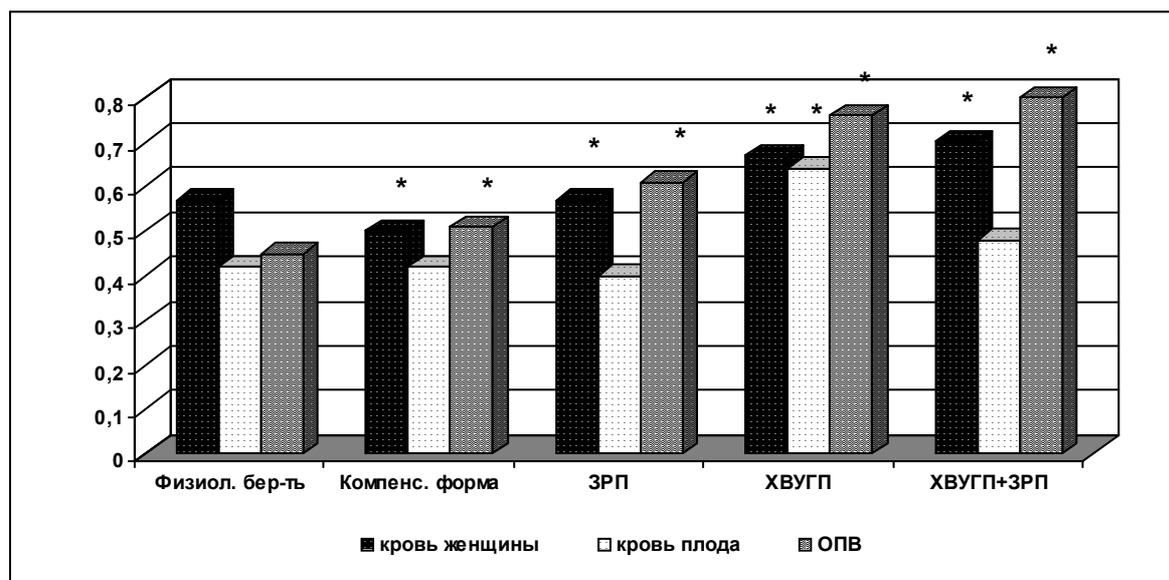


Рис. 1. Содержание ангиотензина в компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» при различных клинических проявлениях ХФПН (пкг/мл).

Примечание (здесь и на рисунках 2, 3): **Компенс. форма** – компенсированная форма плацентарной недостаточности; **ЗРП** – задержка развития плода; **ХВУГП** – хроническая внутриутробная гипоксия плода.

формах ХФПН по сравнению со здоровыми беременными. В группе беременных с артериальной гипертензией самое высокое содержание оксида азота зарегистрировано при компенсированной форме ХФПН, а самое низкое – при сочетании задержки развития плода с его хронической гипоксией. При всех формах ХФПН происходит снижение уровня оксида азота в крови пуповины по сравнению с детьми от здоровых беременных. Некоторая тенденция к уменьшению концентрации оксида азота по сравнению с показателями здоровых беременных выявлена уже при компенсированной форме ХФПН. Самые низкие величины содержания оксида азота в крови пуповины отмечены при хронической гипоксии и ее сочетании с синдромом задержки развития плода. Содержания оксида азота в амниотической жидкости

при компенсированной форме ХФПН и у здоровых беременных не имели статистически значимых отличий. При хронической гипоксии плода, СЗРП и при их сочетании, содержание оксида в околоплодных водах резко снижается. Наименьшие величины концентраций оксида азота зарегистрированы нами при задержке развития плода и его гипоксии, т.е. при наиболее выраженных клинических признаках плацентарной недостаточности (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования концентраций вазоконстрикторов (ангиотензина, вазопрессина) и вазодилататоров (оксида азота) в компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» выявили, что в крови здоровых беременных по срав-

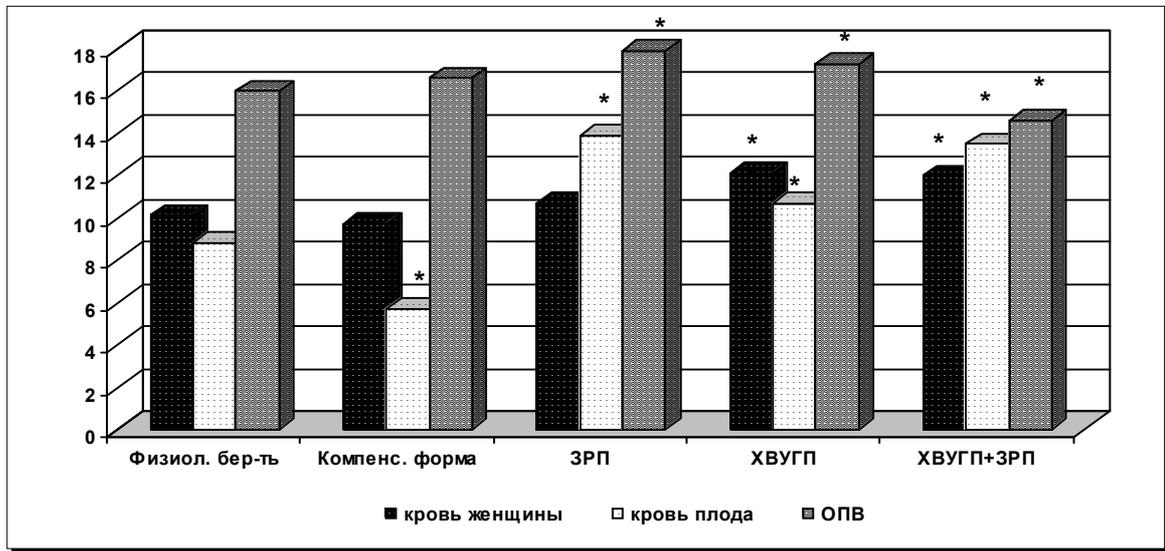


Рис. 2. Концентрации вазопрессина в компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» при различных клинических проявлениях ХФПН (пкг/мл).

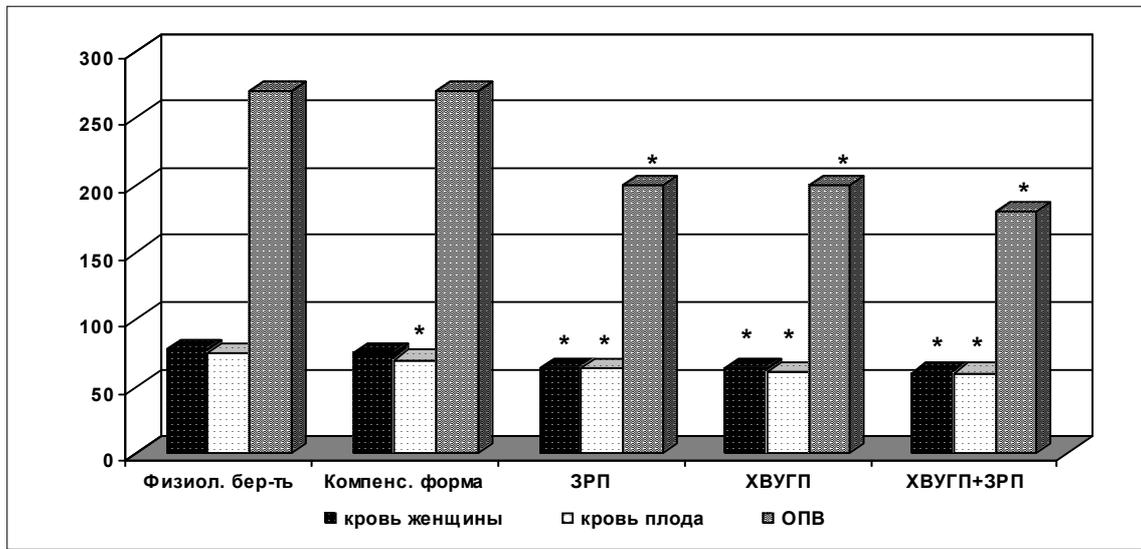


Рис. 3. Содержание оксида азота в компонентах системы «мать – внезародышевые органы – плод» при различных клинических проявлениях ХФПН (мкг/мл).

нению с небеременными женщинами происходит повышение содержания ангиотензина, вазопрессина и оксида азота. Беременность всегда является своеобразным биологическим и социальным стрессом для организма женщины, поэтому увеличение концентрации вазоконстрикторов при физиологически протекающей беременности может быть связано с активацией нервной симпатической системы, в результате чего повышается синтез катехоламинов, и других периферических вазоконстрикторов [3, 11]. Для создания равновесия между вазоактивными веществами, что необходимо для нормального течения гестации, происходит увеличение продукции оксида азота [10].

Выявленные нами различия в содержании вазоактивных веществ в изучаемых компонентах системы «мать — внезародышевые органы — плод» при различных клинико-морфологических формах плацентарной недостаточности подтверждают их патогенетическую роль. Так наиболее низкие уровни вазоконстрикторов (ангиотензина и вазопрессина) в крови матери, плода и амниотической жидкости зарегистрированы при компенсированной форме ХФПН, а наиболее высокие — при хронической внутриутробной гипоксии плода и при ее сочетании с задержкой развития плода. Динамика концентраций оксида азота была противоположной: наибольшие величины отмечены при компенсированной форме плацентарной недостаточности, а наименьшие — при хронической внутриутробной гипоксии плода и ее сочетании с задержкой развития плода. С позиции биологической роли оксида азота этот факт закономерен. В условиях сниженного синтеза оксида азота происходит оксидантное повреждение эндотелиальных клеток, из-за синтеза внутриклеточного глутатиона, увеличивается адгезия и агрегация тромбоцитов и лейкоцитов, повышается активность ангиотензина, что в совокупности приводит к нарушению микроциркуляции, возникновению многоочаговой тканевой гипоксии, которая еще более усугубляет степень повреждения сосудов и сопряженных с этим осложнений [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике / М.И. Агеева. — М.: Издательский дом Видар, 2000. — 112 с.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная патология у новорожденных / Ю.И. Барашнев, А.Г. Антонов // Акуш. и гинекол. — 1994. — № 4. — С. 26—31.
3. Блощинская И.А. Вазорегулирующая функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе / И.А. Блощинская, Т.А. Петричко, И.М. Давидович // Журн. акушерства и женских болезней. — 2003. — Вып. 1. — С. 26—32.
4. Манухина Е.Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 5. — С. 55—63.
5. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока / Н.М. Побединский, И.Н. Волощук, Е.С. Ляшко, П.А. Ковганго и др. // Акуш. и гинекол. — 1999. — № 2. — С. 7—9.
6. Особенности гемодинамики в системе «мать — плацента — плод» в ранние сроки беременности / О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, П.А. Клименко и др. // Акуш. и гинекол. — 2003. — № 2. — С. 14—17.
7. Сафронова Л.А. Актуальные проблемы перинатальной патологии / Л.А. Сафронова. — М.: АНМИ, 2003. — 46 с.
8. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов / В.Н. Серов // Русский мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 16. — С. 889—893.
9. Сидорова И.С. Современная диагностика, профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности при патологической беременности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. — М.: Морга Экспо, 1999. — С. 29—32.
10. Plasma adenosine levels and P-selective expression on platelets in preeclampsia / Y. Yoneyama, S. Suzuki, R. Savoia et al. // Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 97. — P. 366—370.
11. Re-gional blood flow in conscious rats after head-down suspension / L. Somody, S. Fagette, S. Blanc et al. // Eur. J. Appl. Physiol. — 1998. — Vol. 78, N 4. — P. 296—302.