

# Роль вазоактивных веществ в формировании нарушений в фетоплацентарной системе у пациенток с гестозами

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

Читинская государственная медицинская академия

Целью исследования было определение уровней вазоконстрикторов (ангиотензин-1, вазопрессин) и вазодилаторов (оксид азота) в периферической крови женщин, крови пуповины плода, амниотической жидкости у беременных с гестозами и плацентарной недостаточностью. Было обследовано 50 беременных женщин с гестозами и 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 вазодилаторов – снижалось по мере утяжеления ХФПН. Изменения величин вазоактивных веществ наблюдались 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 уровня вазодилаторов во всех компонентах системы «мать–внезародышевые органы–плод» является одним из звеньев патогенеза хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами.

*Ключевые слова:* вазоактивные вещества, гестоз, фетоплацентарная недостаточность

## The role of vasoactive substances in the formation of disorders of the fetoplacental system in patients with gestoses

T.E.Belokrinskaya, Yu.A.Vitkovskiy, E.V.Kazantseva

Chita State Medical Academy

The objective of the study was to detect the levels of vasoconstrictors (angiotensin-1, vasopressin) and vasodilators (nitric oxide) in the women's peripheric blood, fetal umbilical blood, amniotic fluid of pregnant women with gestosis and placental insufficiency. The examination involved 50 pregnant women with gestosis and chronic fetoplacental insufficiency (CFPI) clinically manifested by chronic intrauterine fetal hypoxia, fetal growth retardation syndrome, or their combinations. The control group comprised 20 pregnant women with physiological gestation. The level of vasoactive substances was determined by the enzyme-linked immunoassay (angiotensin-1, vasopressin) and by the method of indirect diazoreaction (nitric oxide). The content of vasoconstrictors in target biological media was increasing and that of vasodilators decreasing with a greater severity of CFPI. Changes of vasoactive substance values were observed already in the compensated form of chronic CFPI. Maximal concentrations of angiotensin and vasopressin and minimal levels of nitric oxide were observed in chronic intrauterine fetal hypoxia and in the combination of hypoxia with fetal growth retardation syndrome. Higher vasoconstrictor contents and vasodilator levels in all components of the «mother–extraembryonic organs–fetus» system is one of the pathogenetic links of chronic fetoplacental insufficiency in pregnant women with gestosis.

*Key words:* vasoactive substances, gestosis, fetoplacental insufficiency

По данным ВОЗ (1996), гестозы являются одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота фетоплацентарной недостаточности при гестозах, по сообщениям разных авторов, составляет 40–60% [8, 9]. Медико-социальная значимость проблемы обусловлена тем, что у каждого пятого ребенка, родившегося от матери с гестозом, 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 фетоп-

лацентарного кровообращения как основного механизма обеспечения нормального течения обменных процессов в плаценте [5]. Отсутствие в плаценте иннервации сосудов является свидетельством исключительно гуморального контроля над их проницаемостью и тонусом [6]. Механизмы возникновения нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока изучаются достаточно интенсивно, однако многое в этом вопросе остается невыясненным.

Известно, что при поздних гестозах у матери в результате снижения кровотока в матке и плаценте значительно

уменьшается маточно-плацентарная перфузия [9, 11]. Однако механизмы формирования этих нарушений в фетоплацентарной системе во многом остаются невыясненными.

Целью исследования было изучение содержания вазоактивных веществ (ангиотензина-1, вазопрессина, оксида азота) в различных компонентах системы «мать–внезародышевые органы–плод» при различных клинических проявлениях фетоплацентарной недостаточности у пациенток с гестозами.

### Пациенты и методы

Для изучения роли вазоактивных веществ в развитии фетоплацентарной недостаточности у беременных с поздними гестозами нами были выделены следующие группы: первая (контрольная группа) – 15 небеременных женщин фертильного возраста во вторую фазу менструального цикла; вторая (контрольная группа) – 20 беременных женщин с неосложненным течением гестации, без клинических и морфологических признаков плацентарной недостаточности; третья – 50 беременных женщин с гестозами и фетоплацентарной недостаточностью. Все беременные находились на 38–40 нед гестации. Критерием исключения из исследования было наличие артериальной гипертензии в анамнезе и ожирения. У всех пациенток было получено информированное согласие на проведение обследования.

Определение концентрации вазоактивных 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 диазопродукт с максимумом поглощения при 496 нм в кювете толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали раствор дистиллированной воды, в качестве стандарта – растворы нитрита натрия. При расчете определяемого вещества исходили из обычного в плазме крови человека соотношения NO/NO<sup>2</sup>, которое составляет 1 : 1.

Диагноз плацентарной недостаточности устанавливался на основании клинических данных, результатов дополнительных методов исследования и во всех случаях был подтвержден гистологически.

Ультразвуковое исследование с фетометрией и плацентометрией проводили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA) конвексным (3,5 МГц) и трансвагиналь-

ным (7,5 МГц) датчиками, работающими в реальном масштабе времени. Допплерометрию с определением систолического диастолического 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 Sonicard Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания).

Морфологические исследования последов осуществляли в специализированной лаборатории эмбриофетопатологии и плацентологии областного патолого-анатомического бюро Читы.

Полученные в ходе исследований данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами был проведен анализ величин концентраций вазоактивных веществ в различных компонентах системы «мать–внезародышевые органы–плод» у беременных с гестозами в зависимости от формы и клинических проявлений хронической фетоплацентарной недостаточности.

При неосложненной беременности уровень ангиотензина-1 в периферической крови женщин составил  $0,576 \pm 0,03$  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 изменялись при всех формах плацентарной недостаточности. Максимальные величины уровней ангиотензина в периферической крови плода и околоплодных водах были при сочетании задержки развития плода с хронической внутриутробной гипоксией, минимальные значения в этих биологических средах наблюдались при компенсированной форме плацентарной недостаточности. В пуповинной крови плода самое низкое содержание ангиотензина отмечалось при задержке развития плода, а самое высокое – при хронической гипоксии плода (табл. 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 плацентарной недостаточности. 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 задержке развития плода 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 (табл. 2).

Согласно полученным нами данным, уровень оксида азота в периферической крови матери снижается при всех кли-

#### Для корреспонденции:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии

Адрес: 672090, Чита-90, ул. Горького, 39а

Телефон: (8302) 32-0085

E-mail: macadem@mail.chita.ru

Статья поступила 20.02.2005 г., принята к печати 07.07.2005 г.

нических проявлениях ХФПН по сравнению со здоровыми беременными. В группе беременных с гестозами 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 уровней оксида азота в крови пуповины по сравнению с детьми здоровых беременных. 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, задержке развития плода и при их сочетании содержание оксида азота в околоплодных водах резко снижается (табл. 3).

Состояние кровотока в системе «мать–плацента–плод», несомненно, во многом зависит от физиологического баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров у матери. В свою очередь, нарушение кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах не может не отразиться на внутриутробном состоянии плода. Исходя из этого, мы провели сопоставительный анализ между уровнями ангиотензина, вазопрессина, оксида азота в периферической кро-

ви женщин с гестозами и показателями ультразвуковой доплерографии и кардиографии их плодов.

Для оценки пуповинно-плацентарного кровотока проводили ультразвуковую доплерографию артерий пуповины с расчетом показателя систоло-диастолического отношения (СДО). Нормативным доплерометрическим показателем СДО для срока беременности 36–41 нед считали  $2,32 \pm 0,23$  [10].

По мере возрастания в крови матери концентрации вазоконстрикторов и снижения содержания вазодилататоров величина СДО увеличивалась. При этом выявлена закономерность: чем выше уровни ангиотензина и вазопрессина и ниже оксида азота, тем больше величина систоло-диастолического отношения и, соответственно, выраженнее степень нарушений плодово-плацентарного кровотока (рис. 1).

По аналогии с предыдущими исследованиями, нами был проведен сопоставительный анализ между уровнями вазоактивных веществ в крови матери и показателями сердечной деятельности плода. При оценке реактивности сердечно-сосудистой системы плода использовали балльную шкалу W.Fisher (1973), где 8 и более баллов – реактивность сердечно-сосудистой системы плода в пределах нормы; 6–7 баллов – легкое нарушение реактивности; 4–5 баллов – выраженное нарушение; 3 и менее баллов – терминальное состояние плода.

Таблица 1. Содержание ангиотензина в различных биологических средах у обследованных женщин (пкг/мл)

Биологические среды	Небеременные женщины (n = 15)	Здоровые беременные (n = 20)	компенсированная форма (n = 15)	Беременные с гестозами и ХФПН гипоксия плода (n = 12)	СЗРП (n = 12)	гипоксия + СЗРП (n = 11)
Периферическая кровь	0,400 ± 0,06	0,576 ± 0,03; $p_1 < 0,001$	0,502 ± 0,09; $p_{1,2} < 0,05$	0,674 ± 0,07; $p_{1-2} < 0,05$	0,574 ± 0,10; $p_{1,3,4} < 0,05$ , $p_2 > 0,05$	0,698 ± 0,08; $p_{1,2,3,5} < 0,05$ , $p_4 > 0,05$
Пуповинная кровь плода		0,427 ± 0,01	0,420 ± 0,01; $p_2 > 0,05$	0,642 ± 0,07; $p_{2-3} < 0,05$	0,397 ± 0,03; $p_{2-4} < 0,05$	0,480 ± 0,09; $p_{2-5} < 0,05$
Околоплодные воды		0,453 ± 0,04	0,501 ± 0,04; $p_2 < 0,05$	0,758 ± 0,1; $p_{2-3} < 0,05$	0,612 ± 0,05; $p_{2-4} < 0,05$	0,792 ± 0,05; $p_{2,3,5} < 0,05$ , $p_4 > 0,05$

Здесь и в табл. 2, 3:  
 $p_1$  – достоверность по сравнению с показателями небеременных женщин;  
 $p_2$  – достоверность по сравнению со здоровыми беременными;  
 $p_3$  – достоверность по сравнению с компенсированной формой ХФПН;  
 $p_4$  – достоверность по сравнению с беременными с гипоксией плода;  
 $p_5$  – достоверность по сравнению с беременными с гипоксией и задержкой развития плода.

Таблица 2. Содержание вазопрессина в различных биологических средах у обследованных женщин (пкг/мл)

Биологические среды	Небеременные женщины (n = 15)	Здоровые беременные (n = 20)	компенсированная форма (n = 15)	Беременные с гестозами и ХФПН гипоксия плода (n = 12)	СЗРП (n = 12)	гипоксия + СЗРП (n = 11)
Периферическая кровь	8,8 ± 0,4	10,1 ± 0,7; $p_1 < 0,05$	9,7 ± 0,7; $p_1 > 0,05$ , $p_2 > 0,05$	12,1 ± 0,3; $p_{1,3} < 0,05$ , $p_2 > 0,05$	10,7 ± 0,4; $p_{1-4} > 0,05$	12,0 ± 0,4; $p_{1,2} < 0,05$ , $p_{3,4,5} > 0,05$
Пуповинная кровь плода		8,8 ± 0,4	5,7 ± 0,6; $p_2 < 0,05$	10,7 ± 0,7; $p_2 > 0,05$ , $p_3 < 0,05$	13,3 ± 0,7; $p_{2,3} < 0,05$ , $p_4 > 0,05$	13,5 ± 0,3; $p_{2,3} < 0,05$ , $p_{4,5} > 0,05$
Околоплодные воды		16,0 ± 0,5	16,6 ± 0,6; $p_2 > 0,05$	17,3 ± 0,5; $p_{2,3} > 0,05$	17,9 ± 0,4; $p_{2-4} > 0,05$	14,6 ± 0,5; $p_{2,3} > 0,05$ , $p_{4,5} < 0,05$

Таблица 3. Содержание оксида азота в различных биологических средах у обследованных женщин (мкг/мл)

Биологические среды	Небеременные женщины (n = 15)	Здоровые беременные (n = 20)	компенсированная форма (n = 15)	Беременные с гестозами и ХФПН гипоксия плода (n = 12)	СЗРП (n = 12)	гипоксия + СЗРП (n = 11)
Периферическая кровь	72 ± 1,4	78 ± 2,5; $p_1 > 0,05$	75 ± 2,3; $p_1 > 0,05$ , $p_2 > 0,05$	62 ± 1,5; $p_{1,2} < 0,05$ , $p_{3,4,5} > 0,05$	64 ± 2,2; $p_{1,2} < 0,05$ , $p_{3,4,5} > 0,05$	61 ± 1,6; $p_{1,2} < 0,05$ , $p_{3,4,5} > 0,05$
Пуповинная кровь плода		75 ± 2,3	70 ± 2,2; $p_2 > 0,05$	61 ± 1,1; $p_2 < 0,05$	64 ± 2,5; $p_2 < 0,05$ , $p_{3,4} > 0,05$	60 ± 1,9; $p_2 < 0,01$ , $p_{3,4,5} > 0,05$
Околоплодные воды		270 ± 8,6	270 ± 9,6; $p_2 > 0,05$	200 ± 10,1; $p_2 < 0,05$	200 ± 9,4; $p_2 < 0,05$ , $p_{3,4} > 0,05$	181 ± 8,7; $p_2 < 0,05$ , $p_{3,4,5} > 0,05$

Роль вазоактивных веществ в формировании нарушений в фетоплацентарной системе у пациенток с гестозами

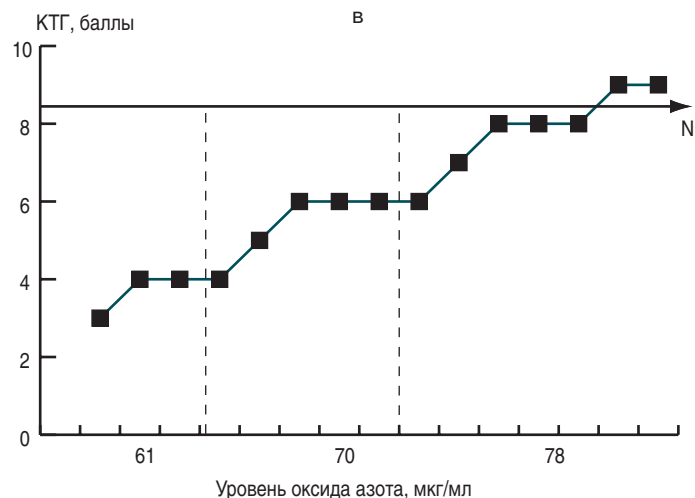
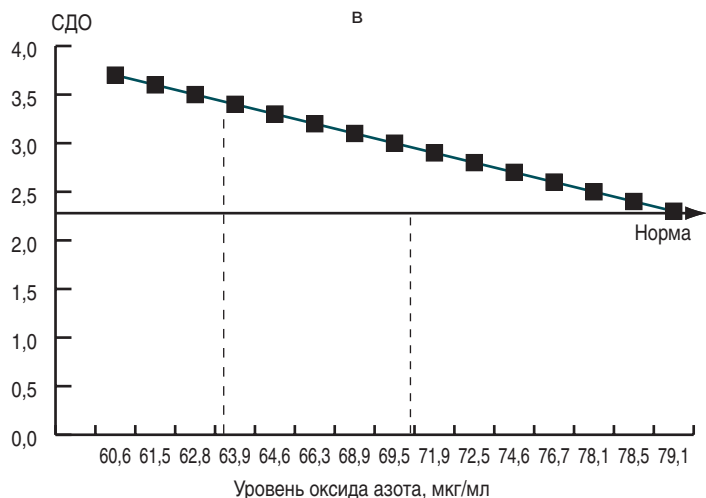
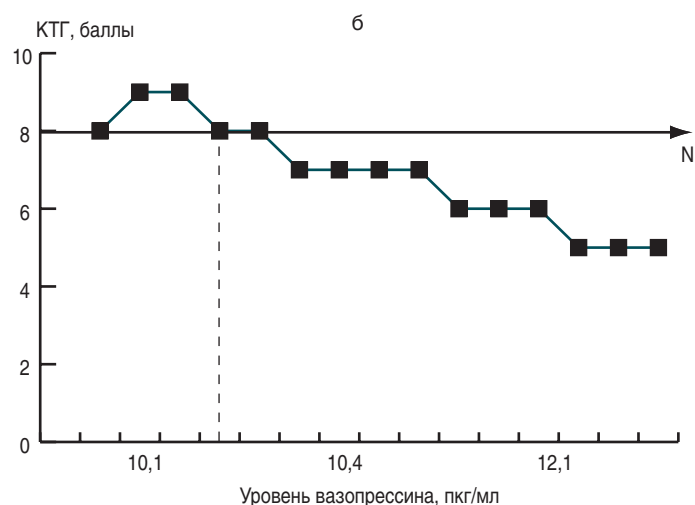
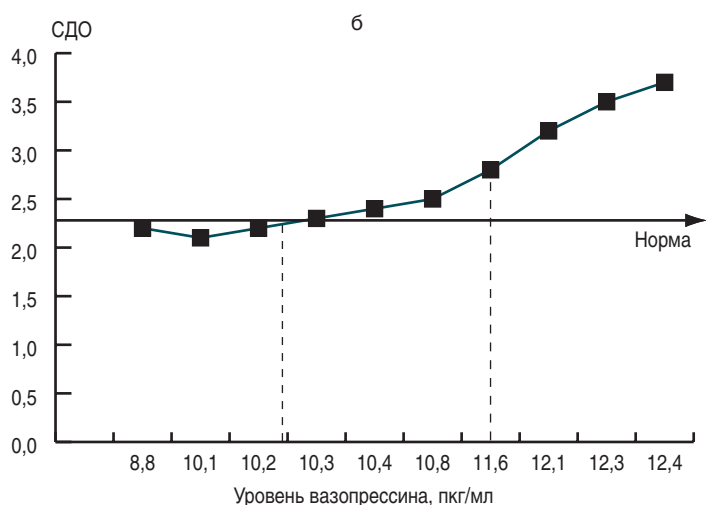
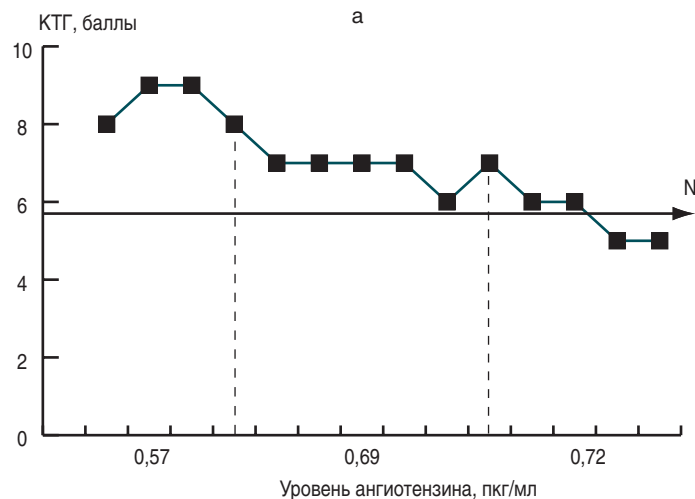
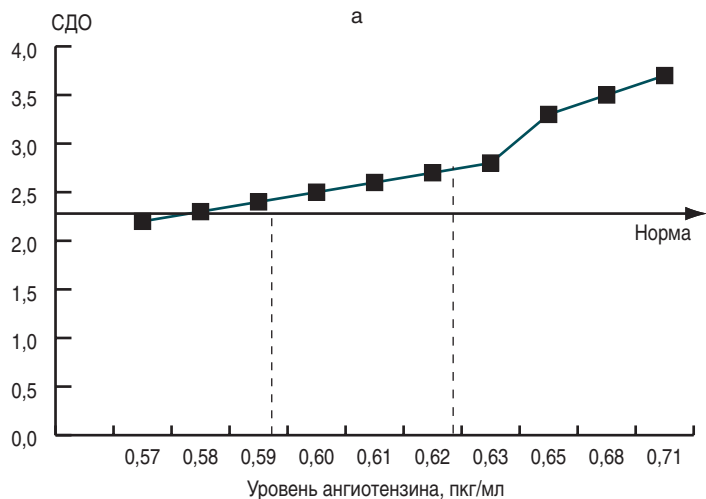


Рис. 1. Соотношения концентраций вазоактивных веществ в периферической крови матери и показателей систолидиастолического отношения (СДО) по артериям пуповины.

Рис. 2. Соотношения уровней вазоактивных веществ в периферической крови матери и показателей кардиотокографии плода.

На этом этапе исследования нами выявлена закономерность, что по мере увеличения концентрации ангиотензина и вазопрессина, а также снижения содержания оксида азота в периферической крови матери прогрессивно ухудшается реактивность сердечно-сосудистой системы плода, обусловленная, как было показано ранее, нарушениями плодово-плацентарного кровотока (рис. 2).

### Заключение

Исследования концентраций вазоконстрикторов (ангиотензина, вазопрессина) и вазодилататоров (оксида азота) в компонентах системы «мать–внзародышевые органы–плод» выявили, что в крови здоровых беременных по сравнению с небеременными женщинами повышается содержание ангиотензина, вазопрессина и оксида азота. Беременность 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, 13]. Для создания равновесия между вазоактивными веществами, необходимого для нормального течения гестации, происходит увеличение продукции оксида азота [12].

Обнаруженные различия в содержании вазоактивных веществ в изучаемых компонентах системы «мать–внзародышевые органы–плод» при различных клинко-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 эндоте-

лиальных клеток из-за синтеза внутриклеточного глутатиона, увеличиваются 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.: Видар-М, 2000; 112.
2. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г. Перинатальная патология у новорожденных. Акушерство и гинекология 1994; 4: 26–31.
3. Блощинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М. Вазорегулирующая функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе. Акушерство и женские болезни 2003; 1: 26–32.
4. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. Российский кардиологический журнал 2000; 5: 55–63.
5. Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Клименко П.А. и соавт. Особенности гемодинамики в системе «мать–плацента–плод» в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология 2003; 2: 14–7.
6. Побединский Н.М., Волощук И.Н., Ляшко Е.С., Ковганг П.А. и соавт. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока. Акушерство и гинекология 1999; 2: 7–9.
7. Сафронова Л.А. Актуальные проблемы перинатальной патологии. М: АНМИ, 2003; 46.
8. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов. Русский медицинский журнал 2003; 11(16): 889–93.
9. Сидорова И.С., Макаров И.О. Современная диагностика, профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности при патологической беременности. Новые технологии в акушерстве и гинекологии. М.: Морга Экспо, 1999; 29–32.
10. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Черкезова Э.И. Новые подходы к оценке плодово-го кровотока при физиологической беременности. Роль венозного протока и нижней полой вены. Акушерство и гинекология 2002; 5: 11–5.
11. Fagette S., Somody L., Blanc S., et al. Regional blood flow in conscious rats after head-down suspension. Eur J Appl Physiol 1998; 78(4): 296–302.
12. Kidde M., Billiar T., Tzend E. Inducible nitric oxide synthesis and vascular injury. Cardiovasc Res 1999; 43(3): 650–700.
13. Yoneyama Y., Suzuki S., Savoia R., et al. Plasma adenosine levels and P-selective expression on platelets in preeclampsia. Obstet Gynecol 2001; 97: 366–70.

## НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

### Аллергия, аллергическое воспаление и астма

6–11 апреля 2006 г.

Breckenridge, USA

Оргкомитет: Meeting Organiser

Телефон: 800-253-0685/

970-262-1230

Факс: 970-262-1525

E-mail: info@keystonesymposia.org

### VII Европейский конгресс по заболеваниям шейки матки и кольпоскопии

24–27 мая 2006 г.

Маратеа, Италия

Оргкомитет: Roberto Piccoli

Телефон: 00-390-815-585-090

Факс: 00-390-815-568-502

E-mail: rpiccoli@unina.it

### 22-й Ежегодный съезд Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

18–21 июня 2006

Прага, Чешская Республика

Оргкомитет: Karen Maris

Телефон: 32-02-269-0969

Факс: 32-02-269-5600

E-mail: karen.maris@eshre.com