# ИЗМЕНЕНИЕ ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНО-МАТОЧНОГО КРОВОТОКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Ю.М. Бухонкина** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней[1]
**Р.И. Стрюк** – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней[2]

*[1] ГОУДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края,*
*[2]Московский государственный медико-стоматологический институт*

**Материалы и методы.** В обследовании участвовали 47 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в III триместре беременности.
**Результаты.** Выявлен рост общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) при увеличении степени АГ, что проявляется повышением индекса резистентности в сосудах плодово-плацентарно-маточного кровотока (ППМК).
**Выводы.** Адекватная коррекция АГ бисопрололом и нифедипином GITS позволяет не только контролировать уровень артериального давления, но и влиять на эндотелиальную дисфункцию, а также снижать ОПСС в сосудах ППМК, обеспечивая адекватный кровоток.

***Ключевые слова:*** *артериальная гипертензия, беременность, эндотелиальная дисфункция, индекс резистентности, плодово-плацентарно-маточный кровоток.*

## *Введение*

Циркуляторные расстройства у беременных с артериальной гипертензией (АГ) приводят к изменениям строения и функции плаценты. Как следствие развивается хроническая фетоплацентарная недостаточность [1–3], поэтому значительная часть младенцев, рожденных от матерей, страдающих этим заболеванием, имеют признаки задержки развития [4, 5]. Изменению морфологии плаценты при заболеваниях сердца посвящено достаточно много научных сообщений [6–10], однако для клинициста важно иметь доступный метод диагностики нарушений плодово-плацентарно-маточного кровотока (ППМК).

С практической точки зрения хорошо зарекомендовало себя допплерометрическое исследование кровотока в сосудах пуповины и артериях матки. Этот способ позволяет вовремя выявлять патологические изменения, контролировать эффективность терапии и выбирать вид родоразрешения, в том числе и в зависимости от состояния плода [11–14]. Методика основана на изучении кривых скоростей кровотока (СК) в сосудах пуповины и артериях матки. Это линии, отражающие изменение средней СК на протяжении сердечного цикла. Наиболее обоснованно для качественного анализа кривых следует использовать максимальную СК, которая графически отображается линией, очерчивающей верхний контур его спектрограммы [11, 15].

Сопротивление сосудистого русла отражается

Статья поступила в редакцию в декабре 2009 г.

отношением систолической и диастолической скоростей артериального кровотока, что доказано экспериментально и на практике [16]. Периферическое русло для артерий пуповины – капиллярная сеть плодовой части плаценты. В III триместре физиологически протекающей беременности емкость капиллярной сети начинает превышать вместимость артериальных сосудов плодовой части плаценты, что сопровождается снижением в ней давления [17].

Напротив, в артериальном русле пуповины в фазу диастолы повышается СК, что приводит к повышению перфузионного давления и улучшению обменных процессов в плаценте [18]. Как следствие происходит достоверное снижение систоло-диастолического соотношения (СДО) кривой СК в артериях матки за счет повышения ее диастолической СК. Это обусловлено инвазией трофобласта в спиральные артерии, что приводит к потере ими чувствительности к вазопрессорам [19].

Исследование ППМК у больных с заболеваниями сердца позволило выявить увеличение СДО в артериях матки и индекс резистентности (ИР), сопровождающихся постепенным снижением конечно-диастолической СК при нарастании периферического сосудистого сопротивления, особенно на стороне плацентации [20, 21]. В то же время другие авторы не отмечают каких-либо достоверных изменений периферического сопротивления сосудов (ПСС) матки [22].

Патогенез АГ, обострения и стабилизации гипертензии у беременных недостаточно выяснен. В последние годы большое значение придается эндотелиальной дисфункции (ЭД). Снижение кровотока вследствие хронической плацентарной недостаточности, наблюдаемое у беременных с АГ, приводит к включению компенсаторных механизмов, направленных на восстановление перфузии плаценты [11, 13]. Она начинает вырабатывать прессорные факторы, повреждающие сосудистый эндотелий. К ним относятся вазоактивные и прокоагулянтные гормоны эндотелия. Происходит нарушение равновесия между вазодилататорами (оксид азота, простациклин) и вазоконстрикторами (эндотелин, тромбоксан, фибронектин). Замыкая пресловутый порочный круг, развиваются дисрегуляция тонуса сосудов, дестабилизация АГ и как следствие – плацентарная недостаточность [14].

К вазопрессорам, синтезируемым эндотелием, относится в том числе VIII фактор свертывания крови (фактор Виллебранда – ФВ) [19, 20]. Несмотря на то, что он считается «суррогатным» показателем ЭД, все чаще отдается предпочтение его определению в связи с затрудненным исследованием оксида азота. Повышение уровня ФВ свидетельствует об эндотелиальном повреждении либо о повышенной активации эндотелиоцитов [21–23].

## *Материалы и методы*

В исследование были включены 47 женщин (средний возраст – 26 ± 1,4 года) в III триместре беременности с АГ разной степени. Пациенток обследовали в ГКБ № 67 Москвы и ГУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края. Их разделили на 3 группы. В 1-ю вошли 10 беременных с АГ 3-й ст., во 2-ю – 20 пациенток с АГ 2-й ст. и в 3-ю – 17 больных с АГ 1-й ст. В 4-ю (контрольную) группу включили 26 здоровых беременных.

У всех женщин АГ была диагностирована до наступления настоящей беременности и по данным клинико-инструментального обследования соответствовала гипертонической болезни II стадии (ГБ II ст.) (ВОЗ, 1998; ВНОК, 2004). Средняя длительность заболевания составила 4,6 ± 0,7 года и была сопоставима во всех группах беременных. 28 пациенток были первородящими, 19 женщин – повторнородящими. До включения в исследование все беременные получали антигипертензивную терапию: допегит (73% пациенток), верапамил (24% женщин), метопролол (20% больных), клофелин (17% пациенток). 40% больных было назначено комбинированное лечение. При этом целевые значения артериального давления (АД) достигнуты не были.

При включении в исследование женщинам назначали блокатор кальциевых каналов нифедипин GITS и $\beta$-блокатор бисопролол в индивидуальных дозах до нормализации АД. Для нивелирования побочных эффектов и соблюдения этических принципов было получено разрешение комитета по этике при ГОУДПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Препараты назначали во 2-й половине беременности в случае отсутствия результата от ранее проведенной терапии (в том числе и при неэффективности метопролола). Кроме того, не ставилась задача достижения минимальных целевых показателей АД, помня о влиянии лекарственных средств на ППМК, который

контролировали с помощью допплеровского исследования сосудов пуповины и матки. Постоянный уровень АД от 125/75 мм рт. ст. до 135/85 мм рт. ст. считался оптимальным. Допплерометрические исследования ППМК проводили на аппарате En Visor («Philips», Германия) конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц. ППМК получали по результатам исследования обеих артерий матки и сосудов пуповины плода. Для оценки кровотока был выбран ИР. Ультразвуковой показатель реактивной гиперемии плечевой артерии (ПА) – она выражается дилатацией плечевой артерии (ДПА), которая характеризует ЭД, – исследовали на аппарате ACUSON 128/XP10 м, линейный датчик 7 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм) [24]. В связи с беременностью оценку ДПА в ответ на прием нитроглицерина не проводили. Уровень ФВ определяли набором Тех-Фактор + VIII-тест (универсальный показатель повреждения эндотелия) [22, 23]. При статистической обработке результатов исследования применяли пакет программ «Biostatistics, Version 4,03» с использованием стандартных методов вариационной статистики и критерия Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

## *Результаты и обсуждение*

На фоне лечения нифедипином GITS и бисопрололом в виде монотерапии или в комбинации при индивидуально подобранных дозах отмечена достоверная динамика как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) ($p < 0,5$) АД. Во 2-й группе САД снизилось на 26,1% (со 169,8 до 132,8 мм рт. ст.), а ДАД – на 22,3% (со 105,7 до 83,3 мм рт. ст.). В 1-й группе САД уменьшилось на 23,2% (со 187,4 до 145,7 мм рт. ст.), а ДАД – на 21,2% (со 114,6 до 90,4 мм рт. ст.).

Достоверное изменение как САД, так и ДАД в группах с АГ 2-й и 3-й ст. было отмечено уже через 3,5 недели лечения. Таким образом, мы достигли «цели-минимум» – коррекции АД, как и «цели-максимум», то есть органопротекции через влияние на ЭД (табл. 1).

Нормальной реакцией ПА условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считаются патологической реакцией [20, 24].

До назначения адекватной антигипертензивной терапии по сравнению с 4-й группой в 1-й и 2-й отмечены достоверная недостаточная

*Таблица 1.*

**Характеристика реактивной гиперемии ПА и уровня ФВ у беременных с АГ**

| **Показатели** (%) | **4-я группа** (n=26) | **АГ до лечения** (n=37) | **АГ на фоне терапии** (n=37) |
|---|---|---|---|
| Дилатация ПА, вызванная током крови | 10,0 ± 1,3 | 4,3 ± 1,4* | 7,4 ± 1,1 |
| ФВ (норма 50–150%) | 76,0 ± 5,0 | 189,0 ± 6,0** | 153,0 ± 4,9*** |

***Примечания:*** ** – p < 0,01 с контролем; ** – p < 0,001 с контролем; *** – p < 0,001 с данными до лечения; ПА – плечевая артерия; ФВ – фактор Виллебранда.*

*Таблица 2.*

**Состояние ППМК у беременных с разной степенью АГ**

| **Показатели** | **3-я группа с АГ 1-й ст.** (n=17) | **2-я группа с АГ 2-й ст.** (n=20) | **1-я группа с АГ 3-й ст.** (n=10) |
|---|---|---|---|
| ИР матки артерий<br>левая<br>правая<br>(норма – до 0,62) | <br>0,47 ± 0,04<br>0,48 ± 0,03 | <br>0,55 ± 0,05<br>0,55 ± 0,04 | <br>0,63 ± 0,03*<br>0,65 ± 0,05* |
| ИР сосудов пуповины | 0,53 ± 0,02 | 0,69 ± 0,03* | 0,79 ± 0,06* |

***Примечания:*** **– p < 0,05 по сравнению с АГ 1 ст.; АГ – артериальная гипертензия;. ППМК – плодово-плацентарно-маточный кровоток; ИР – индекс резистентности; АГ – артериальная гипертензия.*

*Таблица 3.*

**Состояние ППМК у беременных с АГ до и после лечения**

| Показатели | АГ до лечения (n=47) | АГ после лечения (n=47) |
|---|---|---|
| ИР матки артерий<br>левая<br>правая<br>(норма – до 0,62) | <br>0,58 ± 0,04<br>0,56 ± 0,03 | <br>0,55 ± 0,03<br>0,53 ± 0,04 |
| ИР сосудов пуповины | 0,73 ± 0,03 | 0,64 ± 0,02* |

***Примечания:*** ** – $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения; те же, что в табл. 2.*

ДПА и повышение уровня ФВ, что свидетельствовало в пользу выраженной ЭД. Через 2 месяца на фоне лечения и нормализации АД наблюдалась достоверная динамика ФВ и тенденция к увеличению реактивной гиперемии ПА. Отсутствие достоверных изменений последнего показателя, вероятно, объясняется недолгим сроком терапии и многофакторностью ЭД.

В зависимости от степени АГ увеличивались значения ИР в сосудах матки и артериях пуповины (табл. 2), различия были достоверными. Данные изменения могут расцениваться как признаки плацентарной недостаточности и предикторы развития гестоза [25, 26].

У больных с АГ нарушение ППМК связано с повышением ОПСС в артериальном русле. Этот механизм патогенеза обусловливает варианты антигипертензивной терапии, рекомендуя назначение препаратов, влияющих на ОПСС [27–29]. Используемые в этом исследовании селективный $\beta$-адреноблокатор бисопролол и блокатор кальциевых каналов нифедипин GITS, кроме влияния на системное АД беременных, позитивно изменяли ППМК (табл. 3).

После 4 недель антигипертензивной терапии повторное исследование ППМК показало достоверное уменьшение ИР сосудов пуповины при отсутствии динамики со стороны артерий матки. Улучшение этих данных говорит о необходимости контроля за АД у беременных при помощи препаратов, влияющих на ОПСС.

## *Выводы*

Адекватная коррекция АГ у беременных бисопрололом и нифедипином GITS позволяет влиять на одно из важнейших звеньев патогенеза – ЭД, которая лежит в основе сердечно-сосудистого континуума, то есть прогредиентного течения основной сердечно-сосудистой патологии.

Чем выше степень АГ, тем больше возрастает ОПСС, что проявляется увеличением ИР в сосудах ППМК и расценивается как признак плацентарной недостаточности и предиктор развития гестоза.

Использование бисопролола и нифедипина GITS положительно влияет на ППМК, уменьшая ОПСС. Эти препараты позволяют обеспечить адекватный кровоток в системе «мать – плацента – плод». ■

## Список литературы


1. Генералов С.И. Прогнозирование, диагностика и лечение нарушений в системе мать – плацента – плод при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Киев. 1990; 54 с.
2. Милованов А.И. Патология системы мать – плацента – плод. М.: Медицина. 1999; 446 с.
3. Демченко Е. Ю. Течение и исход беременности, состояние центральной и маточно-плодово-плацентарной гемодинамики при неосложненном течении беременности и

осложнении ее ОПГ-гестозом. Дис. д-ра мед. наук. М. 1996; 477 с.
4. Hefler L.A. et al. Endothelial-derived nitric oxide and angiotensinogen. Blood pressure and metabolism during mouse pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280 (10): 174–182.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада. 2003; 816 с.
6. Николаева Е.И., Тахиян А.А. Оценка современных перинатальных технологий у беременных и рожениц высокого риска. *Вестник Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* 2003; 1: 26–28.
7. Радзинский В.Е. Фармакотерапия плацентарной недостаточности. *Клинич. фармакол. и терап.* 1998; 7 (3): 91–96.
8. Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность: дагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. Ростов-на-Дону: Феникс. 1997; 640 с.
9. Киншт Д.Н. Гестоз как системная воспалительная реакция. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск. 2000; 24 с.
10. Blatla N. et al. Cardiac disease in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2003; 82 (10): 153.
11. Стрижаков А.Н., Бунин А. Т., Медведев М.В., Григорян Г.А. Значение допплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременной и метода родоразрешения. *Акушерство и гинекология.* 1991; 3: 23–25.
12. Bracero L.A. et al. Comparison of umbilical doppler velocimetry, nonstress testing, and biophysical profile in pregnancies complicated by diabetes. *J. Ultrasound. Med.* 1996; 15: 301–308.
13. Агеева М.И. Допплерометрическое исследование в акушерской практике. М.: Медицина. 2000; 111.
14. Стрижакова М.А. Клинико-морфологическое обоснование допплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1992; 24 с.
15. Blackburn S. Maternal, fetal and neonatal physiology. A Clinical perspective. St. Louis: Saunders. 2003; 360 с.
16. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. Ed. E. Braunwald. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6-th ed. Philadelphia. 2001; 2181.
17. Abalos E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). *Coch. Datab. Syst. Rev.* 2007; 1: 53–61.
18. Perloff J.K. Pregnancy in women with congenital heart disease. Specific lesions. Режим доступа: *http://www.uptodate.com.*
19. Макацария А.Д., Султанова И.О., Смирнова Л.М. Дифференциальная диагностика и принципы профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. *Акуш. и гин.* 1991; 11: 28–33.
20. Свечников П.Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом. Автореф. дис. канд. мед. наук. С.-Пб. 2000; 50 с.
21. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. М.: Медицина. 2001; 180 с.
22. Alexander B.T. et al. Differential expression of renal nitric oxide synthase isoforms during pregnancy in rats. *Hypertension.* 1999; 33 (4): 435–439.
23. Brooks V.L. et al. Does nitric oxide contribute to the basal vasodilation of pregnancy in conscious rabbits? *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281 (12): 1624–1632.
24. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Рос. кардиол. ж.* 2005; 4: 94–98.
25. Бартош, Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М.: Деком. 2007; 148 с.
26. Захарова Т.Г., Петрова М.М. Артериальная гипертензия у беременных. Ростов-на-Дону: Феникс. 2006; 108 с.
27. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2002; 3: 3–6.
28. Hypertension. Ed. S. Mackenzie, I.B. Wilkinson, R.J. Cockcroft. Philadelphia. 2005; 390.
29. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертония и ассоциированные расстройства при беременности. Сердце. 2002; 5: 244–250.

# FETAL, PLACENTAL AND UTERINE FLOW CHANGES CAUSED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTIONS IN PREGNANT WITH ARTERIAL HYPERTENSTION

**Yu.M. Bukhonkina, R.I. Stryuk**

**Material and methods.** Study population includes 47 women with arterial hypertension (AH) in the third term of pregnancy.
**Results and conclusion.** High grade AG was shown to be associated with high resistive index and thus higher value of total peripheral vascular resistance (TPVR). Bisoprolol and Nifedipin GITS normalize blood pressure and alleviates endothelial dysfunction. Antihypertensive therapy tends to lower TPVR in fetal, placental and uterine circulation providing better flow.

***Key words**: arterial hypertension, pregnancy, endothelial dysfunction, fetal circulation, placental circulation.*

**Адрес для корреспонденции:**
Бухонкина Юлия Михайловна
680013 Хабаровск, Краснодарская, 9
Тел.: (4212) 39-05-76 (раб.);
8-914-197-63-46 (моб.);
(4212) 42-55-80 (дом.)
*e-mail: lib@ipksz.khv.ru*

**МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ЛИЗИС В ГЕПАТОЛОГИИ, МАММОЛОГИИ, УРОЛОГИИ, ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

**Под редакцией Борсукова А.В.**
М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008, 316 с.
ISBN 978-5-98803-127-7

**Предназначена для хирургов, онкологов, специалистов лучевой диагностики, интернов, клинических ординаторов, имеющих базовое образование по специальности «лечебное дело».**
В монографии впервые приведены данные о 7-летнем опыте клинического использования малоинвазивного электрохимического лизиса в локальном лечении очаговых поражений паренхиматозных органов доброкачественного и злокачественного генеза. Все методики – новые оригинальные разработки авторов, на все выданы патенты на изобретения. Принципиальным при подготовке монографии была практическая направленность в подаче материала.
Приведены примеры ведения протоколов операции, заполнения журнала мониторинга электродов и особенности технических параметров лизиса в зависимости от вида и локализации очагового поражения. Есть 3 DVD фильма-приложения к монографии, где показаны малоинвазивные вмешательства с применением электрохимического лизиса в реальном времени. Этот методологический подход эффективен для последипломного профессионального образования в интервенционной лучевой диагностике и малоинвазивной хирургии и онкологии.