

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛЯТАЦИИ ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

А. А. ЩЕДРОВ, проф. И. Ю. КУЗЬМИНА

Харьковский национальный медицинский университет

Проведена оценка функции эндотелия при аномалиях родовой деятельности путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения. Показано, что степень выраженности дисфункции эндотелия у беременных накануне родов является прогностическим тестом развития возможных аномалий родовой деятельности.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, аномалии родовой деятельности.

По современным представлениям, эндотелий сосудов — это большой активный нейроэндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Основными его функциями являются регуляция проницаемости сосудов и сосудистого тонуса, участие в гемостазе, ремоделирование сосудов, контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность [1]. Важнейшим модулятором большинства основных функций эндотелия считается оксид азота, открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом гомеостазе было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. [2]. Оксид азота — самый мощный из всех известных вазодилататоров [3]. Он образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина при наличии кислорода с помощью фермента NO-синтазы [4]. Среднее время жизни оксида азота составляет всего несколько секунд, в связи с чем он осуществляет ауторегуляцию кровотока локально [5].

Именно системе «L-аргинин — оксид азота» в настоящее время отводится ведущая вазорегуляторная роль в период гестации [6]. Известно, что при нормально протекающей беременности возрастает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует увеличению плазмы и общего объема воды в организме. При этом на фоне активации РААС отмечается снижение общего периферического сопротивления (ОПСС) и АД, что объясняется снижением у беременных ответа на вазоконстрикторные пептиды и амины и способствует развитию ишемии и дисфункции плаценты. Это, в свою очередь, предопределено интенсификацией системы «L-аргинин — оксид азота» и связано с повышением уровня гормонов беременности [7]. Выделяемые ишемизированной плацентой вазопрессорные факторы усугубляют дисфункцию эндотелия [8], что может способствовать развитию аномалий сократительной деятельности матки при родах.

Оценка функции эндотелия до определенного времени также представляла собой проблему [9]. Измерение оксида азота в качестве маркера

функции эндотелия была бы наиболее простым способом [10], но нестабильность молекулы резко ограничивает применение этого метода. Изучение же стабильных метаболитов оксида азота в плазме и моче не может рутинно применяться в клинике в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию.

Инструментальные диагностические методы, используемые для оценки функции эндотелия, делятся на инвазивные и неинвазивные [11]. Из неинвазивных методов на сегодняшний день чаще всего в мире используется проба с реактивной гиперемией плечевой (бедренной) артерии и применением ультразвука высокого разрешения, предложенная в 1992 г. D. S. Celermajer и соавт. [12]. Метод основан на способности эндотелия высвободить оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемию). При сохраненной функции эндотелия это приводит к потокзависимой дилатации артерии. Для достижения постокклюзионной реактивной гиперемии было предложено сжатие сосуда манжетой сфигмоманометра на 5 мин с измерением диаметра артерии до окклюзии и на первой мин декомпрессии с помощью ультразвукового линейного датчика. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) рассчитывалась как относительный прирост диаметра сосуда и в норме составила 10% и более. При дисфункции эндотелия значения ЭЗВД снижаются. Выбор для теста плечевой или бедренной артерий не случаен, так как эти сосуды расположены поверхностно, удобны для визуализации и имеют идеальный диаметр, поскольку изменение диаметра более мелких сосудов труднее фиксировать, а дилатация более крупных артерий незначительна. Достоверность метода была подтверждена Uehata и соавт., в 1993 г. выявившими тесную связь между реакцией коронарных артерий на введение ацетилхолина и ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией [13]. В последующих работах было доказано, что средняя ошибка метода составляет всего 0,04 мм, а максимальная не превышает 0,1 мм. В 2006 г. были опубликованы современные

международные рекомендации по ультразвуковому исследованию ЭЗВД, а указанный метод признан безопасным и высокоспецифичным в оценке степени выраженности дисфункции эндотелия [14]. Задача, поставленная нами, — разработать критерии, позволяющие своевременно диагностировать степень тяжести нарушения сосудистого звена и снизить сосудистые осложнения, вызываемые беременностью, накануне родов.

Цель настоящего исследования — оценить функцию эндотелия путем изучения ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии у беременных с аномалиями родовой деятельности (АРД).

В исследование были включены 115 рожениц с АРД, которые были разделены на 3 клинические группы. 1-ю группу составили 45 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности (СРД), 2-ю группу — 30 рожениц с развившейся вторичной СРД, 3-ю группу — 20 рожениц с дискординированной родовой деятельностью (ДРД). В группу контроля вошли 20 женщин с физиологическим течением родов.

Средний возраст рожениц составил 31,5 года, сроки гестации — 38–40 нед.

Оценка ЭЗВД производилась методом триплексного ультразвукового сканирования конвексным датчиком 7,5–12 МГц ультразвуковой системы ALOKA SSD-900 путем измерения диаметра плечевой артерии до и после (через 30, 60, 90, 120 с) 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое.

ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

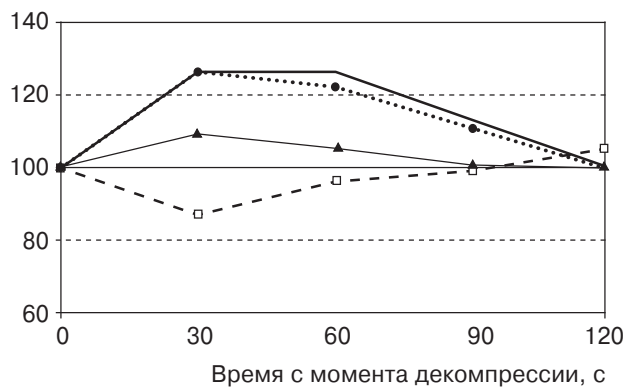
Статистический анализ производился при помощи пакета Stat Pad Prism.

Средний уровень ЭЗВД в контрольной группе составил 29,5%, что соответствует литературным данным об увеличении ЭЗВД до 18–30% у здоровых рожениц по сравнению со здоровыми небеременными женщинами.

По результатам реакции ЭЗВД у рожениц 1-й группы наблюдения с первичной СРД ЭЗВД была слегка снижена по сравнению с контрольной группой рожениц, составив в среднем $25,2 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$). У рожениц 2-й группы со вторичной СРД ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контролем, но не достигала отрицательных значений, составив $8,9 \pm 2,4\%$. В третьей группе рожениц с ДРД ЭЗВД характеризовалась парадоксальным вазоспазмом и в пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии на $-3,4 \pm 2,8\%$.

Динамика изменения диаметра плечевой артерии после проведения пробы с реактивной гиперемией у рожениц с АРД представлена на рисунке, на котором разность показателей между всеми группами, за исключением контрольной и первой, статистически достоверна ($p < 0,05$).

Изменение диаметра плечевой артерии, %



Показатели ЭЗВД в группах рожениц с АРД и в контроле:

- контрольная
- 1-я
- ▲— 2-я
- - - □ - - - 3-я

При выяснении паритета беременности обследованных женщин было установлено, что более половины рожениц с патологической ЭЗВД имели в анамнезе неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши ранних сроков или бесплодие, чаще первичное. Ни у одной роженицы с нормальной ЭЗВД в анамнезе не было ни бесплодия, ни потери беременности (различие статистически достоверно, $p < 0,01$). Все повторнородящие обследованные беременные при предыдущих беременностях страдали гестозом, чаще средней степени тяжести, хотя среди беременных со сниженной ЭЗВД преобладали первородящие (2/3).

16 рожениц (80%) из 3-й группы с ДРД, у которых наблюдался во время родов парадоксальный вазоспазм, были родоразрешены путем операции кесарево сечение, что объясняет высокую частоту данного вмешательства в этой группе. Кесарево сечение в связи с развившейся гипоксией плода на фоне имеющейся плацентарной недостаточности и ДРД было выполнено у 4 рожениц с парадоксальным вазоспазмом. Среди рожениц 2-й группы родоразрешение путем операции кесарево сечение потребовалось лишь в 8 (26,6%) случаях, однако у 28 (93,3%) пациенток было проведено родовозбуждение как следствие вторичной слабости родовой деятельности. В 1-й группе рожениц стимуляция родовой деятельности была выполнена у 45 (100%) рожениц, однако оперативное родоразрешение потребовалось лишь в 24,4% случаев (11 женщин), причем у 3 рожениц (6,7%) путем наложения акушерских щипцов и у 8 (17,7%) — путем операции кесарево сечение.

Все роды, и консервативные, и оперативные, завершились рождением живых жизнеспособных детей. У женщин с нормальной ЭЗВД вес детей

при рождении в среднем составил 3800 ± 265 г, у беременных со слегка сниженной ЭЗВД он был незначительно меньше 3300 ± 210 г ($p > 0,05$); у беременных со значительно сниженной ЭЗВД — 3017 ± 249 г ($p < 0,05$), а у беременных с вазоспазмом — 3042 ± 529 г, хотя разброс веса новорожденных в наблюдаемых группах был значительно больше — от 1220 до 4440 г. В группе рожениц с парадоксальным вазоспазмом у 3 (14,9%) женщин произошли преждевременные роды. Оценку по Апгар на первой минуте менее 6 баллов получили 11,1% детей от матерей со значительно сниженной ЭЗВД, 18,2% детей — от матерей с парадоксальным вазоспазмом и ни одного ребенка от матерей с нормальной или слегка пониженной ЭЗВД. Однако низкие оценки по Апгар объяснялись в большей степени недоношенностью детей, чем гипоксией. На пятой мин жизни оценки по Апгар менее 6 баллов не отмечено ни у одного новорожденного.

Патогенез АРД связан с нарушением структуры и функции эндотелия, поскольку при воздействии агрессивных факторов изменяются продукция, действие, происходит разрушение эндотелиальных вазоактивных факторов с одновременной аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов, в том числе и стенки матки. Основной особенностью активированного эндотелия является нарушение баланса между сосудорасширяющими (простациклин, оксид азота) и сосудосуживающими (эндотелин, тромбоксан) агентами [7–9]. Одна из главных причин повреждения эндотелия — «оксидативный стресс», возникающий вследствие истощения антиоксидантной системы организма на фоне ишемии тканей [10]. Системная эндотелиальная дисфункция приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции. Многоочаговая тканевая гипоксия, развивающаяся в матке вследствие нарушения микроциркуляции, еще более усугубляет степень повреждения микрососудов. Морфологические изменения в матке, обусловленные ишемией, приводят к дисфункции и способствуют развитию АРД [11].

Результаты настоящего исследования показывают, что развитие АРД, вероятно, связано с дисфункцией эндотелия, выражающейся в снижении ЭЗВД или в патологической вазоконстрикции. Нами доказано, что степень выраженности

нарушений ЭЗВД объясняется патологией сократительной деятельности матки. В практическом осмыслении выявить дисфункцию эндотелия позволяет довольно простая проба с реактивной гиперемией плечевой артерии, что является недорогим, неинвазивным, информативным тестом. Полученные данные совпадают с данными литературы [13].

Однако в нашей работе впервые отмечено, что дисфункция эндотелия, выявленная путем пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у рожениц с АРД, предшествует развитию патологии родового акта. На основании полученных результатов можно рекомендовать пробу с реактивной гиперемией для анализа функции эндотелия у беременных групп высокого риска по развитию АРД и прогнозирования вероятности развития первичной или вторичной СРД или ДРД.

При более выраженных нарушениях функции эндотелия отмечались и более значимые изменения репродуктивной системы в прошлом: первичное и вторичное бесплодие, спонтанные аборт, неразвивающиеся беременности имели место в анамнезе почти всех беременных с нарушенной ЭЗВД.

Учитывая различные осложнения родового акта, частоту оперативных вмешательств, состояние новорожденных и другие возможные осложнения (плацентарная дисфункция, гестозы), тест на ЭЗВД необходимо проводить регулярно в период наблюдения за беременной с целью своевременной коррекции и профилактики развития АРД.

Таким образом, проба с реактивной гиперемией плечевой артерии может быть достоверным, безопасным, простым и недорогостоящим методом оценки функции эндотелия у беременных женщин. Нарушение ЭЗВД, выявленное в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии во втором триместре беременности после 26 нед, является предиктором развития АРД.

Степень выраженности дисфункции эндотелия у беременных накануне родов является прогностическим тестом развития возможных АРД. Проба с реактивной гиперемией может стать дополнительным прогностическим тестом, позволяющим оценить риск развития таких осложнений, как первичная и вторичная СРД, ДРД, что позволит предотвратить их или сделать профилактику более целенаправленной и эффективной.

Литература

1. *Lusher T. F., Barton M.* Biology of the endothelium // Clin. Cardiol.— 1997.— Vol. 10.— P. 3–10.
2. *Ванин А. Ф.* Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия.— 1998.— № 7.— С. 867–869.
3. *Голиков П. П.* Оксид азота в клинике неотложных заболеваний.— М.: Медпрактика-М, 2004.— 180 с.
4. Дисфункция эндотелия: Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева.— СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.— 184 с.
5. *Vanhoutte P. M., Mombouli J. V.* Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovasc. Dis.— 2006.— Vol. 39.— P. 3–12.
6. *Бувальцев В. И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн.— 2001.— № 3.— С. 51–55.
7. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной

- патологии беременных.— М.: Триада, 2005.— 816 с.
8. Щедров А. А. Особенности родовой деятельности в условиях эндотелиальной дисфункции // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.— 2006.— Т. 142, Ч. II.— С. 221–222.
 9. Мозговая Е. В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика.— СПб., 2003.— 58 с.
 10. Затейщикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология.— 1998.— № 9.— С. 26–30.
 11. Шачкина С. В. Маркеры повреждения эндотелия и их роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности: дис. ... канд. мед. наук.— М., 1998.— 312 с.
 12. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // Lancet.— 1992.— Vol. 285.— P. 1111–1115.
 13. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery / A. Uehata, M. D. Gerhard, I. T. Mezerdith et al. // Circulation.— 1993.— Vol. 88.— P. 611–618.
 14. Моисеева И. В., Краснова И. А. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза // Вестн. Самарского гос. ун-та. Серия естественная.— 2006.— № 6/2.— С. 149–152.

ОЦІНКА ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛЯТАЦІЇ ПРИ АНОМАЛІЯХ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

А. О. ЩЕДРОВ, І. Ю. КУЗЬМІНА

Проведено оцінку функції ендотелію при аномаліях пологової діяльності шляхом вивчення ендотеліязалежної вазодилатації у пробі з реактивною гіперемією плечової артерії із застосуванням ультразвуку високої роздільної здатності. Показано, що ступінь виразності дисфункції ендотелію у вагітних напередодні пологів є прогностичним тестом розвитку можливих аномалій пологової діяльності.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, аномалії пологової діяльності.

ENDOTHELIAL VASODILATION ASSESSMENT AT LABOR ANOMALIES

A. A. SCHEDROV, I. Yu. KUZMINA

The function of endothelium was assessed at anomalies of labor activity by means of investigation of endothelial vasodilation in the test with reactive hyperemia of the brachial artery and ultrasound of high resolution. It is shown that the degree of endothelium dysfunction before delivery is a prognostic test of development of possible labor anomalies.

Key words: endothelium dysfunction, labor anomalies.

Поступила 24.05.2011