

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРАММИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Цыбьян П.Б., Ковтун О.П.

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,  
г. Екатеринбург

**Актуальность.** Анализ здоровья населения развитых стран за последние пятьдесят лет выявил увеличение распространенности так называемых «болезней цивилизации» человека: сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. Показана тенденция «омоложения» такой патологии, когда клиническое проявление ее отмечено во все более раннем возрасте.

В начале 80х годов прошлого века профессором Дэвидом Баркером и группой сотрудников из университета Саутхэмптона (Англия) были получены убедительные результаты эпидемиологических исследований, связывающих вероятность более раннего развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний с низким весом при рождении.

На основе большого эпидемиологического исследования, охватывающего 5654 мужчин, родившихся в 1911–1930 годах в Хартфордшире (Англия), было показано, что низкий вес при рождении коррелирует с большой вероятностью развития гипертонии, коронарных заболеваний. Затем эти результаты были подтверждены исследованием заболеваемости людей, рожденных в Хельсинки в 1934–1944 годах. Оказалось, что у мужчин и женщин, рожденных с весом менее 3000г, гипертензия выявлялась в 20,2% случаев, а у родившихся с весом более 4000 г – только в 12,3%.

В дальнейшем подобная связь была выявлена между малым весом и вероятностью развития ожирения и диабета второго типа, что положило начало формированию концепции внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых.

**Результаты** клинических и эпидемиологических исследований были подтверждены в экспериментах на животных. Было показано, что перевод беременных крыс на диету, содержащую уменьшенное количество белка, приводит к рождению потомства, демонстрирующего развитие ранней артериальной гипертензии. Несмотря на большое количество феноменологических наблюдений, связывающих характер внутриутробного развития, вес при рождении и вероятность развития гипертензии в последующей жизни, четких представлений о механизмах формирования повышенного артериального давления у человека до сих пор нет.

**Цель работы.** Исследовать параметры гемодинамики, активность ренин-ангиотензиновой системы у плодов и новорожденных детей в норме и при синдроме задержки развития плода.

**Пациенты и методы.** Исследованы 171 женщина в сроках с 22 по 40 недели беременности. Возраст женщин от 20 до 36 лет. На момент начала исследования гестационный срок составлял от 22 до 26 недель. В дальнейшем ультразвуковые исследования проводились с интервалом 2–3 недели. У 124 женщин беременность развивалась без отклонений, и они составили контрольную группу. У 47 беременных, составлявших основную группу, был выявлен синдром задержки развития плода (СЗРП) без гемодинамических нарушений (индекс резистентности - ИР артерии пуповины соответствовал гестационной норме). Длина окружности животика у плодов этой группы женщин была менее 10го перцентиля для соответствующего гестационного срока. Ультразвуковые исследования проведены с использованием диагностического прибора Aloka-1400 конвексным датчиком 3.5 МГц и частотным фильтром 100 Гц. У каждого плода был получен четырехкамерный вид сердца и подтверждено отсут-

ствии аномалий сердца и сосудов. Пробный доплеровский объем (2 мм) был установлен в полости левого желудочка непосредственно под митральным клапаном и несколько смещен в сторону выходного тракта. При регистрации трансмитрального потока время изоволюмического расслабления ВИР(мс) (показатель постнагрузки на левый желудочек) было измерено как интервал между артефактом закрытия клапана аорты и моментом начала ранней (Е) волны наполнения желудочка.

Во время родов у всех плодов из вены пуповины забирали 3 мл крови и после центрифугирования получали плазму, которую замораживали до  $-70^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию ренина и ангиотензина I в плазме плодов измеряли методом радиоиммунологического анализа при помощи системы фирмы Amersham. У всех новорожденных детей на первые и пятые сутки после рождения при помощи монитора Dinapar измеряли систолическое артериальное давление.

Для оценки связи между ВИР, гестационным сроком и частотой сердцебиений плода была использована процедура регрессионного анализа. Поскольку ВИР и ИР меняются в ходе беременности, то в качестве меры достоверного отклонения этих показателей от нормативного для данного гестационного срока использовали два стандартных отклонения – так называемая дельта оценка.

**Результаты.** Уравнение линейной регрессии для связи между ВИР и гестационным сроком для плодов с нормальным развитием выглядит следующим образом. Наилучшая линеаризация уравнения была получена в случае логарифмического представления данных ВИР.

$$\log_{10}(\text{ВИР}[\text{мс}]) = 1.44 + 0.00575\text{ГВ}$$

Где ГВ гестационный возраст (нед);

Для плодов с СЗРП это уравнение выглядит как –

$$\log_{10}(\text{ВИР}[\text{мс}]) = 1.55 + 0.00575\text{ГВ}$$

Дальнейший регрессионный анализ показал, что основной вклад в вариабельность ВИР имеет гестационный возраст. Для нормально развивающихся плодов этот вклад составляет 83.7%, а для плодов с СЗРП – 85.3%. Влияние ЧСС на вариабельность ВИР для нормально развивающихся плодов – 16.3% и 14.7% для плодов с СЗРП. В сроке доношенной беременности у плодов с СЗРП среднее значение ВИР ( $62 \pm 8$  мс) было больше ( $p < 0.01$ ), чем у нормально развивающихся плодов ( $47 \pm 6$  мс).

ИР у плодов с СЗРП начинает достоверно (на два стандартных отклонения) превышать ИР плодов контрольной группы только за две недели до срока родоразрешения, в то время как ВИР достоверно увеличено значительно раньше. В момент начала исследования плодов с СЗРП длительность ВИР у них уже превышала таковую у плодов с нормальным развитием.

Концентрации активного ренина ( $7.78 \pm 1.03$  нг/мл) и ангиотензина I ( $4.21 \pm 0.70$  нг/мл) у плодов с СЗРП были значимо ( $p < 0.001$ ) больше соответствующих значений концентраций ( $4.81 \pm 1.04$  нг/мл для ренина и  $2.69 \pm 0.44$  нг/мл для ангиотензина I) у плодов контрольной группы. При этом соотношение для концентраций ренина у плодов с СЗРП и контрольной группы составляло 1.62. Для концентраций ангиотензина I это соотношение было очень близким (1.56).

Отмечено незначительное отличие в уровне систолического АД в первые сутки у новорожденных с СЗРП ( $46 \pm 4$  мм.рт.ст.) и у детей контрольной группы ( $42 \pm 6$  мм.рт.ст.). На пятые сутки систолическое АД у детей с СЗРП было на 25% больше ( $76 \pm 5$  мм.рт.ст. против  $60 \pm 6$  мм.рт.ст.,  $p < 0.01$ ), чем у новорожденных нормальной группы.

**Заключение.** Нарушение переноса через плаценту кислорода и питательных веществ при СЗРП запускает у плода ряд компенсаторных процессов, включающих централизацию кровообращения (преимущественное перераспределение оксигенированной крови к жизненно важным органам – сердцу, головному мозгу и надпочечникам). Считается, что увеличение

ИР артерии пуповины является одним из ранних признаков повышения сопротивления сосудов плаценты и централизации кровотока. В настоящей работе мы показали, что увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка наблюдается при развитии СЗРП раньше, чем изменение ИР артерии пуповины.

Мы знаем, что наполнение желудочка может начаться только тогда, когда давление в нем снизится до нуля. Следовательно, чем с более высокой цифры конечного систолического давления начнется изоволюмическое расслабление, тем больше времени потребуется для того, чтобы достичь нулевого уровня. Таким образом, можно предположить, что увеличение ВИР у плодов с СЗРП может отражать у них повышение системного артериального давления. Дополнительным подтверждением наличия внутриутробной гипертензии у плодов с СЗРП является факт увеличения на 25% систолического артериального давления у новорожденных из этой группы.

Увеличение в 1.6 раза концентраций активного ренина и ангиотензина I в пуповинной крови говорит о том, что основным механизмом реализации такой гипертензии может быть активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) плода.

Какова может быть роль артериальной гипертензии плода при нарушении трансплацентарного переноса кислорода и питательных веществ? Вероятно, при ухудшении плацентарного транспорта точкой приложения дефицита кислорода и питательных веществ может быть юкстагломерулярный аппарат почек плода, обеспечивающий при этих условиях выброс в кровь ренина. Это, в свою очередь, через каскад известных биохимических реакций приводит к увеличению концентрации циркулирующего в крови плода ангиотензина II. Последний обладает не только мощным вазоконстрикторным эффектом, но и положительным инотропным влиянием на миокард плода, что приводит к увеличению артериального давления и улучшению перфузии кровью плаценты. Поскольку кислород и питательные вещества (глюкозу, аминокислоты и жирные кислоты) плод получает только через плаценту, то гипертензия и увеличение перфузии сосудов плаценты является единственной эффективной компенсаторной реакцией плода, направленной на максимальное извлечение кислорода и питания из самых мелких сосудов ворсин плаценты и выживание плода в условиях плацентарной недостаточности. Неудивительно, что на этом фоне увеличения артериального давления и перфузии плаценты показатели кровотока через артерию пуповины еще некоторое время удерживаются в нормальных пределах. Это состояние соответствует первой, начальной фазе СЗРП, когда отмечено отставание биометрических показателей при сохраненном ИР в артерии пуповины.

Таким образом, увеличение артериального давления (а вместе с ним и ВИР) можно рассматривать как наиболее ранние гемодинамические изменения у плода с развивающейся СЗРП и только значительно позже (по мере роста сосудистого сопротивления плаценты) к ним присоединяются изменения в артериальном, а затем и венозном сегментах кровообращения.

Возникает вопрос, а что происходит с гипертензией после рождения ребенка с СЗРП (ведь на пятые сутки жизни нами отмечено 25% увеличение систолического АД)?

Исследования, проведенные на недоношенных детях, показывают, что в первый год жизни артериальное давление у них не нормализуется и остается повышенным. Даже к пяти годам у детей с СЗРП наблюдается повышение АД, что сопровождается ремоделированием сердца (увеличением индекса его сферичности) и увеличением напряжения стенки левого желудочка.

Таким образом, можно предположить, что внутриутробная активация РАС является не только компенсаторной реакцией, направленной на выживание плода в условиях плацентарной недостаточности, но и одним из механизмов, определяющих перинатальное программирование раннего развития гипертонической болезни.