

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**СІЛІНА НАТАЛЯ КОСТЯНТИНІВНА**

УДК – 618.3-008.6-036-06:616.12-008.331.1]:616-018.74

**РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ  
У РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ  
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Круть Юрій Якович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України (м. Запоріжжя), професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Українська військова медична академія МО України (м. Київ), професор кафедри хірургії

доктор медичних наук, професор **Сенчук Анатолій Якович**, Медичний інститут Української асоціації народної медицини (м. Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист відбудеться 05.03.2009 р. о 13-30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (01004, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17; т. 224 60 63).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий 04.02. 2009 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія у вагітних залишається однією з найбільш актуальних проблем перинатальної медицини. Частота цього ускладнення досягає 18% і не має тенденції до зниження. В усьому світі вона в значній мірі визначає материнську та перинатальну захворюваність – від 46 до 78%, і смертність – від 10 до 30% (І.В. Латишева, І.К. Акімова, 2002; Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка, М.Є. Єнікєєва, 2004; А.А. Зелінський, Е.А. Карауш, 2005; С.Г. Solomon, E.W. Seely, 2006). Окрім того, гіпертензію вагітних розглядають як основну причину плацентарної недостатності та затримки розвитку плоду (ЗРП) і народження дітей з низькою масою тіла.

Зокрема, за останні роки її актуальність визначається підвищенням частоти як самої гіпертонії, так і кількістю важких ускладнень вагітності, в першу чергу прееклампсії, яка знижує адаптаційні можливості організму вагітної. Виношування вагітності та пологи на фоні артеріальної гіпертензії значно погіршують стан здоров'я жінки, з часом призводять до прогресування захворювання. Не дивлячись на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу та розробки нових методів профілактики та лікування, частота прееклампсії складає 7-16% від всіх вагітних і не має тенденції до зниження за останнє десятиріччя (Б.М. Венцківський, В.М. Запорожан, С.І. Жук, А.Я. Сенчук, 2002; Ю.П. Вдовиченко, Т.Г. Романенко, Е.В. Форостяная, 2005; В. J. Wilson, M.S. Watson, 2003). Все це зумовлює підвищений інтерес щодо необхідності подальшого удосконалення методів прогнозування виникнення прееклампсії, її профілактики та лікування.

Поряд з цим, в наш час відсутні чіткі уявлення про особливості патогенезу прееклампсії та адаптації різних систем життєзабезпечення в материнсько-плодовому комплексі у разі цього ускладнення. Це призводить до неузгодженості в тактиці ведення таких вагітних, що перешкоджає проведенню своєчасних та адекватних лікувально-профілактичних заходів.

Відомо, що суттєве значення у виникненні прееклампсії має порушення кровообігу, у тому числі зміни мікроциркуляції в плаценті. Розвиток прееклампсії, в свою чергу, значно порушує мікроциркуляцію різних судинних басейнів. Стан гемодинаміки в значній мірі залежить від судинних ендотеліязалежних факторів вазодилатації та

вазоконстрикції, продукція яких тісно пов'язана із гормональним забезпеченням організму.

Систематизація вітчизняних та закордонних наукових джерел вказує на необхідність з'ясування ролі маркерів ендотеліальної дисфункції у формуванні генезу фізіологічного та патологічного перебігу вагітності, зокрема, прееклампсії (Ф.Т. Агеев, 2004; Л.Е. Мурашко, О.Н. Ткаченко, И.В. Тумбаев, 2006; С.С. Solomon, E.W. Seely, 2006).

У хворих з артеріальною гіпертензією вагітність і пологи ускладнюються прееклампсією, загрозою переривання вагітності, невиношуванням і внутрішньоутробним стражданням плоду. Все це зумовлює необхідність подальшого вдосконалення заходів, спрямованих на антенатальну охорону плода та зниження частоти ускладнень з боку матері й плода у даного контингенту вагітних.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Вибраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медичного університету “Адаптація, імунітет та ендокринна регуляція організму жінки під час вагітності при екстрагенітальній патології, ускладнень вагітності та пологів” (№ державної реєстрації 01.02U002858).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Запорізького державного медичного університету (протокол №9 від 28 березня 2006 р).

**Мета дослідження** – зниження перинатальної та материнської захворюваності і смертності у вагітних з артеріальною гіпертензією і факторами ризику прееклампсії на підставі комплексного вивчення маркерів ендотеліальної дисфункції та її впливу на систему мати-плацента-плід.

#### **Задачі дослідження:**

1. Вивчити частоту та структуру ускладнень вагітності та пологів у жінок з первинною артеріальною гіпертензією та у вагітних жінок, які мали прееклампсію під час попередньої вагітності.

2. Вивчити стан ендотеліальної системи у вагітних досліджуваних груп.

3. Оцінити функціональний стан матково-плацентарно-плодового кровообігу у жінок з первинною артеріальною гіпертензією та у вагітних з прееклампсією в анамнезі.

4. На основі отриманих даних розробити критерії ендотеліальної дисфункції та визначити їх роль в ранній діагностиці прееклампсії.

*Об'єкт дослідження* – перебіг вагітності та пологів у жінок з первинною артеріальною гіпертензією та у жінок з прееклампсією в анамнезі.

*Предмет дослідження* – маркери ендотеліальної дисфункції, функціональний стан фето-плацентарного комплексу.

*Методи дослідження:* клінічні, інструментальні, імуноферментні, радіоімунні, доплерометричні, біохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчено стан ендотеліальної системи у вагітних, які мали прееклампсію під час попередньої вагітності та у жінок з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ). На основі цього теоретично обґрунтовано роль ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень вагітності: плацентарної дисфункції (ПД), ЗРП, прееклампсії.

Виявлені порушення в ендотеліальній системі у жінок з ПАГ та у жінок, які мають прееклампсію в анамнезі, дозволили розробити критерії ранньої доклінічної діагностики прееклампсії.

Доведено, що у вагітних з артеріальною гіпертензією та у жінок з прееклампсією в анамнезі має місце зниження ендотелійзалежної вазодилатації на фоні підвищення у сироватці крові рівня ендотеліну 1 та фактору Віллебрандта й зниження концентрації плацентарного лактогену і естріолу, що характеризує розвиток дисфункції ендотелію.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі поглибленого комплексного дослідження виявлені порушення стану ендотеліальної системи та матково-плацентарно-плодового кровообігу у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією та з прееклампсією в анамнезі. Проведене сучасне дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції, показників гормональної функції плаценти та функціонального стану фето-плацентарного комплексу, що дозволило визначити критерії ранньої діагностики прееклампсії, критерії прогнозування можливості розвитку даного ускладнення у вагітних з артеріальною гіпертензією та з прееклампсією в анамнезі.

**Впровадження результатів дослідження.** Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі на кафедрах акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, Запорізької академії післядипломної освіти, Харківського державного медичного університету, Ужгородського національного університету, в клінічній роботі КУ “Запорізький обласний центр реабілітації репродуктивної функції людини”, ЗКУ “Пологовий будинок №5”, ЗКУ “Пологовий будинок №4”.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Внесок автора в

отриманні наукових даних є основним. Сумісно з керівником автором обрано тему, визначено мету, завдання та напрямки проведення досліджень. Особисто проведені комплексне клініко-параклінічне обстеження і спостереження 119 вагітних з артеріальною гіпертензією, прееклампсією в анамнезі та соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Проведені статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, формування основних положень та висновків. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації обговорені на: всеукраїнській науково-практичній конференції “Санаторне оздоровлення вагітних з екстрагенітальною патологією” (Запоріжжя, 2006); міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання клінічної, експериментальної та профілактичної медицини та стоматології” (Донецьк, 2007); обласній науково-практичній конференції “Актуальні питання гінекології” (Запоріжжя, 2007); міжнародній науково-практичній конференції “Здоровий розвиток – заради майбутніх поколінь” (Запоріжжя, 2007); міжнародній науково-практичній конференції “Невиношування вагітності: новий погляд на нову проблему” (Київ, 2007); міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини (англійською мовою)” (Луганськ, 2007); всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Сучасні аспекти медицини і фармації” (Запоріжжя, 2007); XIII Міжнародному конгресі “Реабілітація в медицині і імунореабілітація” (Дубай, 2008); міжнародному симпозіумі “Перинатальна медицина та безпечне материнство” (Алушта, 2008); всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Сучасні аспекти медицини і фармації” (Запоріжжя, 2008); міжнародному конгресі “Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии” (Судак, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт. Основні фрагменти досліджень викладено в 6 статтях, які опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 2 самостійні), 7 – у тезах наукових конференцій.

**Структура і об'єм роботи.** Дисертація викладена на 150 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що

містить 275 найменувань, з яких 195 україно- та російськомовних і 120 іноземних. Робота ілюстрована 22 таблицями та 14 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань проведено дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого, а також комплексне клініко-параклінічне обстеження в динаміці вагітності у 119 вагітних, з яких – 48 вагітних з первинною артеріальною гіпертензією (1 група), 46 вагітних з прееклампсією в анамнезі (2 група) і 25 соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що склали контрольну групу (3 група).

Для вивчення стану ендотеліальної системи визначали показники ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, концентрації ендотеліну 1 (Ет-1), фактору Віллебрандта (ФВ) у плазмі крові у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією, з прееклампсією в анамнезі та у соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Ендотелійзалежну дилатацію плечової артерії розраховували як відносну зміну діаметра артерії протягом проби з реактивною гіперемією, виражену у відсотках. Стан ЕЗВД плечової артерії оцінювали за допомогою лінійного датчика 7,5 МГц ультразвукової системи “Simens Sonoline 1700”. Дослідження проводили в триплексному режимі. Діаметр плечової артерії й швидкість кровотоку в ній вимірювали початково й після 5-хвилинної оклюзії (реактивна гіперемія). Розраховували відсоток приросту зазначених показників після оклюзії.

Вміст ендотеліну 1 та фактору Віллебрандта в плазмі крові визначали радіоімунним методом за допомогою імуноферментних комерційних наборів фірми “Biomedica” і “Axis Shield” згідно з встановленими інструктивними правилами та належними протоколами. Концентрацію ендотеліну 1 та фактору Віллебрандта визначали в пікограмах на мілілітр (пг/мл) плазми крові при проведенні хроматографії.

Для оцінки внутрішньоутробного стану плода використали метод ультразвукового сканування, доплерометрію судин плаценти й плода, кардіотокографію, біофізичний профіль плода, визначення екскреції естріолу й плацентарного лактогену в сироватці крові.

Оцінку матково-плацентарного й плодово-плацентного кровообігу дослідження проводили за допомогою апарата "Аloka SSD-2000".

Усі отримані дані клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень оброблені статистичними методами, прийнятими в медико-біологічних дослідженнях. Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel та Statistica 6.1 for Windows. Вірогідність розходжень порівнюваних показників оцінювалася за допомогою критеріїв Стьюдента. Результати вважались достовірними при значеннях  $P < 0,05$ .

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Важкість перебігу артеріальної гіпертензії встановлювали за рівнем артеріального тиску (АТ) та критеріїв, покладених в основу класифікації артеріальної гіпертензії (АГ) згідно рекомендацій ВООЗ та Міжнародного Товариства Гіпертензії (МТГ) 1999 року, а також Європейського Товариства Гіпертензії та Європейського Товариства Кардіологів 2003 року по діагностиці, лікуванню та профілактиці артеріальної гіпертензії. У 22 (45,8%) жінок мала місце ПАГ I ступеня (м'яка). У 26 (54,2%) хворих була діагностована ПАГ II ступеня. Артеріальна гіпертензія 3 ступеня не спостерігалася у вагітних.

Тривалість гіпертензії до теперішньої вагітності у жінок, що перебували під спостереженням, складала від 0,5 років до 10 років. У 4 (8,3%) вагітних артеріальну гіпертензію було діагностовано вперше під час вагітності, у 18 (37,5%) тривалість захворювання була не більше 5 років, а у 26 (54,6%) – від 6 до 10 років. При аналізі виявлено, що із збільшенням тривалості захворювання зростає число більш важких форм хвороби, спостерігається підвищення і стабілізація АТ у вагітних з ПАГ. Звертає на себе увагу той факт, що в багатьох жінок з ПАГ (58,33%) з пубертатного віку мали місце надмірна вага та нерідко (у 54,17%) порушення менструальної функції. Діагноз – ожиріння I-III ступеня був встановлений у 30 (62,5%) хворих на ПАГ. Майже усі хворі (90,5%) мали обтяжену спадковість по гіпертонії. При теперішній вагітності прееклампсія мала місце у 26 (54,2%) хворих з ПАГ та у 12 (26,1%) вагітних які мали прееклампсію в анамнезі .

У першу чергу відзначається підвищення діастолічного АТ, особливо у жінок з важкими проявами захворювання. Наші спостереження показали, що тяжкість прееклампсії, її клінічні прояви в певній мірі залежать від вихідного перебігу захворювання. Загалом, прееклампсія легкого ступеня у 6 (23,07% – 1 гр.) та у 8 (17,39% – 2 гр.), середньої важкості була виявлена у 14 (25% – 1 гр.) та у 4 (8,69% – 2 гр.)



вагітних, тяжка прееклампсія – у 6 (24,5%) вагітних 1 групи. У вагітних з 2 групи тяжка прееклампсія місця не мала.

Особливістю прееклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією є її раннє виникнення. Прееклампсія, яка виникла до 28 тижнів спостерігалася у 3 (11,53%) вагітних з 1 групи, в 2 групі таких жінок не спостерігалось.

Загроза переривання вагітності у жінок 1 групи спостерігалось у 31 вагітної (65,9%) та у 19 (41,3%) вагітних 2 групи. За даними наших досліджень, передчасні пологи – у 10 (21,23%) вагітних з 1 групи та у 2 (10,87%) – з 2 групи, що достовірно більше, ніж у здорових вагітних ( $p < 0,01$ ). Частота передчасних пологів зростає по мірі збільшення важкості ПАГ. Так, якщо при ПАГ I ступеня передчасні пологи мали місце у 15% вагітних, то при ПАГ II ступеня – у 25,92% жінок ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу часте застосування оперативного розродження у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією, яке корелює з важкістю захворювання. Шляхом операції кесаревого розтину було розроджено 11 (22,92%) вагітних з ПАГ та 7 (15,21%) вагітних 2 групи. Якщо при АГ I ступеня частота кесаревого розтину склала 12,2%, то при АГ II вона склала 26% ( $p < 0,001$ ).

Затримка розвитку плода (ЗРП) спостерігається у 4 (8,5%) вагітних 1 групи та у 3 (6,5%) вагітних 2 групи. Гострий дистрес плоду мав місце у 4 (8,7%) жінок 2 групи та у 5 (10,42) жінок 1 групи.

В результаті 46 пологів (2 групи) та 48 пологів (1 групи) народилося 95 дітей (одна двійня). Доношених дітей було 77 (81,05%), недоношених – 18 (18,94%). Відзначалось зростання частоти народження недоношених немовлят при збільшенні ступеня тяжкості ПАГ. У 10 дітей (20,84%) від матерів з ПАГ та у 4 (6,7%) дітей від матерів 2 групи при народженні мала місце асфіксія легкого ступеня. Як асфіксія, так і недоношеність та низька маса при народженні дітей визначалися тяжкістю ПАГ і приєднанням прееклампсії. Перинатальна смертність та антенатальна загибель плоду у наших вагітних не спостерігались.

Таким чином, приєднання прееклампсії у вагітних суттєво впливає на стан плода. Зростає частота затримки розвитку плода, збільшується відсоток передчасних пологів та народження недоношених дітей, частіше мають місце випадки асфіксії новонароджених.

При дослідженні функціонування системи ендотелію виявлено, що у здорових вагітних концентрація ФВ та Ет-1 поступово підвищується. Але це відбувається на фоні незначного зниження показників ЕЗВД. Такі данні свідчать про баланс викиду

вазоконстрикторів та вазодилітаторів і говорить про те, що вагітність протікає нормально і вірогідність розвитку прееклампсії у цих жінок низька. За даними наших досліджень, розвитку прееклампсії передував розвиток дисфункції ендотелію ще у терміні 18-22 тижнів. У вагітних жінок 1 та 2 груп має місце порушення співвідношення вазоконстрикторів та вазодилітаторів. У жінок 1 та 2 груп підвищується рівень показників ФВ та Ет-1 в порівнянні зі здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ). Ступінь тяжкості прееклампсії напряму залежить від ступеня дисфункції ендотелію (ДЕ). Велике зацікавлення викликає характер змін в системі ендотелію у вагітних з ПАГ у випадках приєднання прееклампсії. Відзначається зменшення показників Ет-1 та ФВ у здорових вагітних та жінок з 1 та 2 груп без прееклампсії в порівнянні з вагітними, у яких виникла прееклампсія ( $p < 0,05$ ), що свідчить про поглиблення ДЕ. Ступінь ендотеліальної дисфункції є різним між жінками 1 та 2 груп. Вагітні жінки з 1 групи, вагітність яких не обтяжилась розвитком прееклампсії, також мали зміни у ендотеліальній системі вже в терміні 18-22 тижні. Так, у цих жінок спостерігалось зниження ЕЗВД на 80,43% у порівнянні зі здоровими вагітними. Концентрація ФВ на 73,38% та концентрація Ет-1 на 87,5% були вищими, ніж у здорових вагітних. У таблиці 1 представлені дані стану ендотеліальної дисфункції у жінок з ПАГ (1 група).

Таблиця 1

**Стан ендотеліальної системи у вагітних 1-ї групи з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ)**

Групи вагітних	n	ЕЗВД		Фактор Віллібрандта		Ендотелін 1	
		18-22 тижні	28-32 тижні	18-22 тижні	28-32 тижні	18-22 тижні	28-32 тижні
<b>Здорові вагітні</b>	2 5	28,00 ±1,63	27,13 ±1,54	0,41 ±0,04	0,83 ±0,09	0,04 ±0,01	0,06 ±0,01
<b>Вагітні з ПАГ</b>	4 8	5,48 ±0,42*	4,83 ±0,31*	1,54 ±0,11*	2,11 ±0,12*	0,32 ±0,05*	0,41 ±0,02*
<b>Вагітні з ПАГ з розвиненою преекламп-</b>	2 6	4,15 ±0,35*	3,73 ±0,21*	1,73 ±0,17*	2,43 ±0,18*	0,42 ±0,06*	0,54 ±0,07*

<b>сією</b>							
-------------	--	--	--	--	--	--	--

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – різниця достовірна щодо здорових вагітних

Найбільш виражений дисбаланс між релаксуючим показником (ЕЗВД) та вазоконстрикторами (ФВ та Ет-1) мав місце у жінок з ПАГ, у яких під час даної вагітності розвинулась прееклампсія. Можна вважати, що досить низькі показники ЕЗВД (менше  $4,15 \pm 0,35\%$ ) та високі ФВ (більше  $1,73 \pm 0,17$  пг/мл) в терміні 18-22 тижні вагітності у хворих з первинною артеріальною гіпертензією, свідчать про високу вірогідність розвитку прееклампсії та високий ступінь дисфункції ендотелію.

Подібна картина спостерігалась у жінок 2 групи, у яких була прееклампсія під час попередньої вагітності. Так, при виникненні прееклампсії у вагітних з 2 групи констатовано підвищення рівня ФВ до  $1,71 \pm 0,16$  пг/мл та Ет-1 до  $0,17 \pm 0,03$  пг/мл в 18-22 тижні. В середньому ФВ вже у терміні 18-22 тижні перевищує цей показник у здорових вагітних на 63,06% ( $p < 0,05$ ). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем Ет-1 та частотою розвитку прееклампсії ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ), та рівнем ФВ і частотою розвитку прееклампсії ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ). Має місце зниження ЕЗВД у жінок 2 групи без прееклампсії у порівнянні з контрольною групою на 58,22% та підвищення Ет-1 на 75%. Такі цифри свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції навіть у жінок, теперішня вагітність яких не ускладнювалась розвитком прееклампсії. Саме тому жінок, які мали прееклампсію або еклампсію під час попередньої вагітності необхідно відносити до групи ризику розвитку гіпертонічної хвороби.

Отримані дані про стан ендотеліальної системи та її зміни протягом вагітності у жінок 2 групи представлені у таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Стан ендотеліальної системи у вагітних 2-ї групи з прееклампсією в анамнезі**

Групи вагітних	n	ЕЗВД		Фактор Віллібранда		Ендотелін 1	
		18-22 тижні	28-32 тижні	18-22 тижні	28-32 тижні	18-22 тижні	28-32 тижні
Здорові вагітні	25	28,00 ±1,63	27,1 3±1,54	0,4 ±0,04	0,83 ±0,09	0,04 ±0,01	0,06± 0,01
2 група	46	11,70 ±1,15*	10,80 ±1,14*	1,11 ±0,06*	1,41 ±0,07*	0,16 ±0,02*	0,27± 0,04*
2 група з розвинутою преєклампсією	12	10,02 ±1,10*	8,83 ±0,92*	1,71 ±0,16*	2,42 ±0,12*	0,17± 0,03*	0,37± 0,05*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – різниця достовірна щодо здорових вагітних

Таким чином, динаміка показників, що досліджувались в групі з фізіологічним перебігом вагітності (незначне зниження показників ЕЗВД та підвищення ФВ та Ет-1) свідчить про те, що реакція організму на вагітність близька, або навіть ідентична реакції на будь-який інший фактор, який ініціює виникнення ендотеліальної дисфункції.

В цьому відношенні фізіологічна вагітність відрізняється від вагітності, яка ускладнилася преєклампсією лише ступенем вираженості реакції, порушенням співвідношення вазоконстрикторів та вазодилататорів. При розвитку преєклампсії дисбаланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами запускають послідовний ланцюг реакцій, які порушують функції ендотелію судин. Вивчення фізіологічних та патофізіологічних механізмів дії ФВ, Ет-1 являється перспективним напрямком для досліджень і дозволяє в подальшому не тільки розширити уявлення про патогенез преєклампсії, але й визначити діагностичні та прогностичні критерії її розвитку, розробити варіанти патогенетично обґрунтованої терапії, спрямованої на зменшення ускладнень вагітності, материнської і перинатальної захворюваності та смертності.

Порівняльна оцінка стану матково-плацентарного та плодового кровообігу у вагітних 2 групи та з ПАГ I ступеня без проявів преєклампсії в термінах 18-22 тижнів вагітності не виявила суттєвих відмінностей в порівнянні з показниками у здорових вагітних. У вагітних з ПАГ II ступеня без преєклампсії ПД має невиражений

характер, що практично не позначається на стані плода та новонародженого.

При аналізі результатів дослідження внутрішньоутробного стану плоду з оцінкою матково-плацентарно-плодового комплексу у вагітних 1-ї та 2-ї груп з клінічними проявами преєклампсії відмічено значне підвищення резистентного та пульсового індексів (РІ, ПІ) в порівнянні зі здоровими вагітними і вагітними з 1-ї та 2-ї груп без проявів преєклампсії. У вагітних, у яких у подальшому розвинулась преєклампсія вже з 18-22 тижня вагітності спостерігається достовірне підвищення індексів судинного опору в маткових артеріях. Ця тенденція зберігається протягом решти терміну гестації, що вказує на значне порушення матково-плацентарного кровообігу. У цих вагітних порушені усі показники, що відображають гемодинаміку матки, плаценти та плода, а саме: збільшується, порівняно з показниками здорових вагітних, резистентний індекс в маткових артеріях (відповідно  $0,52 \pm 0,03$  та  $0,63 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ), плаценти ( $0,33 \pm 0,03$  та  $0,43 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), артерії пуповини ( $0,60 \pm 0,03$  та  $0,74 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ) та аорті плода ( $0,71 \pm 0,05$  та  $0,88 \pm 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

При дослідженні концентрації плацентарного лактогену (Пл) та естріолу у вагітних 1 та 2 груп нами були виявлені певні критерії, які свідчили про можливий розвиток преєклампсії та ЗРП. Як показали дослідження, розвиток ДЕ обумовлює розвиток плацентарної дисфункції та передусє ЗРП.

Якщо концентрація Пл та естріолу не перевищувала відповідно  $0,96 \pm 0,18$  мг/мл та  $2,16 \pm 0,09$  нг/мл у 18-22 тижні, то в подальшому у цих жінок мала місце ЗРП. Також ми виявили прямий кореляційний зв'язок між зниженням концентрації Пл та естріолу у вагітних 1 і 2 груп та розвитком у них преєклампсії ( $r=78$ ,  $p < 0,01$ ). Показники концентрації Пл та естріолу у жінок досліджуваних груп у строках 18-22 тижні відображені у таблиці 3.

Таблиця 3

**Показники Пл та естріолу у вагітних досліджуваних груп у терміні 18-22 тижні**

Групи вагітних	Плацентарний лактоген, мг/мл	Естріол, нг/мл
Здорові вагітні	$4,25 \pm 0,24$	$10,94 \pm 0,75$
	$2,99 \pm 0,32^*$	$4,22 \pm 0,41^*$

<b>Вагітні 2 групи</b>		
<b>Вагітні з ПАГ</b>	2,46±0,23*	3,69±0,18*
<b>Вагітні з ЗРП</b>	0,96±0,18*	2,16±0,09*
<b>Вагітні з пreekлампсією</b>	1,54±0,30*	3,90±0,31*

Примітка. \*–  $p < 0,05$  – різниця достовірна щодо здорових вагітних

Таким чином, ендотеліальна дисфункція є фактором ризику розвитку патології плода.

Одним з головних критеріїв в оцінці результатів вагітності вважається стан новонароджених. В основній групі 60 (63,16%) дітей народилися з масою тіла 3600 г 4000 г, що достовірно більше, ніж в групі контролю ( $p < 0,05$ ). Народження дітей з низькою масою тіла – 2399 г і менше в основній групі значно більше, ніж в групі контролю – відповідно у 12,8% та 3,6% ( $p < 0,05$ ). Новонароджених з масою тіла менше 2000 г в контрольній групі не відзначалось, а в групі порівняння становило 3 (3,15%) випадки. Частота народження недоношених дітей прогресивно зростає по мірі збільшення ступеня тяжкості АГ та пreekлампсії. Народження дітей із затримкою розвитку в 1-й групі відзначалося в 8,8% та в 2 групі – у 6,5% випадках ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, визначення стану у вагітних з ПАГ та у вагітних з пreekлампсією в анамнезі дає можливість прогнозувати вірогідність розвитку пreekлампсії. Під час нашого дослідження було виявлено зниження показників ЕЗВД та ПЛ і естріолу на тлі підвищення концентрації Ет-1 та ФВ вже у терміні 18-22 тижні. Стан системи ендотелію та концентрація плацентарного лактогену і естріолу у обстежених вагітних відображені на рисунку 1.

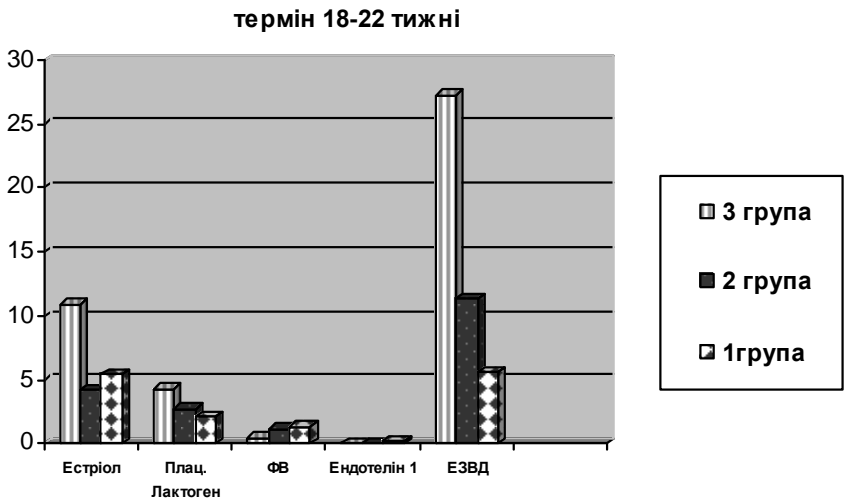


Рис. 1. Стан ендотелію та концентрація Пл та естріолу у обстежених вагітних

По мірі прогресування вагітності відбувається поглиблення дисбалансу між показниками ФВ, Ет-1 та ЕЗВД, Пл, естріолу в 1 та 2 групах. Мало місце зниження показників ЕЗВД на 67,42% (2 група) та на 86,25% (1 група) у жінок у терміні 28-32 тижні.

Таким чином в результаті проведеного дослідження виявлені доклінічні критерії розвитку прееклампсії, а також доведено, що жінки, які перенесли тяжку прееклампсію та/або еклампсію під час вагітності мають значні порушення у системі ендотелію, та входять до високої групи ризику розвитку перинатальної і материнської захворюваності та смертності.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та представлено нове вирішення актуальної задачі відносно ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку прееклампсії, удосконалення методів діагностики з метою профілактики у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією та з прееклампсією в анамнезі, спрямованих на зниження частоти цього ускладнення і зменшення показників перинатальної захворюваності та смертності.

1. Вагітні з первинною артеріальною гіпертензією та вагітні з преєклампсією в анамнезі складають групу ризику щодо розвитку преєклампсії, невиношування, передчасного відшарування плаценти, дистресу плода та затримки його розвитку. Так, у вагітних з ПАГ у 54,2% розвивається преєклампсія, у 65,9% – загроза переривання вагітності, у 21,2% – передчасні пологи, у 8% – затримка розвитку плода, у 23,4% – кесарів розтин. У вагітних з преєклампсією в анамнезі виникнення преєклампсії важкого ступеня складає 26,6%, передчасних пологів – 10,8%, затримки розвитку плоду – 6,5%.

2. У вагітних, які мали преєклампсією під час попередньої вагітності, вже в терміні 18-22 тижні мало місце збільшення ендотеліну 1 на 75%, фактору Віллебрандта – на 63,06%, зниження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії на 58% у порівнянні з соматично здоровими вагітними, що свідчить про розвиток дисфункції ендотелію.

3. Порушення ендотеліальної системи у вагітних з артеріальною гіпертензією мають більш виражений характер; так, у терміні 18-22 тижні спостерігалось зниження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії на 80,43%, приріст концентрації фактору Віллебрандта на 73,38% та ендотеліну 1 на 87,5% у порівнянні зі здоровими вагітними.

3. Зниження рівня плацентарного лактогену (нижче 0,96 мг/мл) та естріолу (нижче 2,16 нг/мл) у терміні 18-22 тижні у жінок з основної групи є прогностичним критерієм розвитку ЗРП.

4. Встановлено, що підвищення індексу резистентності в маткових артеріях більш ніж на 27,9% у вагітних з ПАГ I ступеня, на 58,3% у вагітних з ПАГ II ступеня та на 18,5% у вагітних з преєклампсією в анамнезі в строки 18-22 тижні призводить до плацентарної дисфункції (у 73,5%), затримки розвитку плоду (у 80%) та в 70% випадків розвивається преєклампсія.

5. Розроблені прогностичні критерії щодо розвитку преєклампсії у вагітних з преєклампсією в анамнезі: так, в строках 18-22 тижні при рівнях ендотеліну 1 більше ніж 0,17 пг/мл, фактору Віллебрандта більше ніж 1,75 пг/мл, та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії нижче 10,02% існує висока вірогідність розвитку (86,6%) преєклампсії у вагітних з преєклампсією в анамнезі.

6. Прогностичними критеріями розвитку преєклампсії у жінок з ПАГ є перевищення показників ендотеліну 1 ( $\geq 0,42$  пг/мл) та фактору Віллебрандта ( $\geq 1,73$  пг/мл) та зниження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії ( $\leq 4,15\%$ ) у терміні 18-22 тижні. Запропонований метод прогнозування дозволяє визначити ймовірність



розвитку прееклампсії до 80%, затримки розвитку плоду – до 75%, та плацентарної дисфункції – до 88%.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Ендотеліальна дисфункція, виявлена в терміні 18-22 тижні є фоновим станом у розвитку прееклампсії у вагітних з ПАГ та у вагітних з прееклампсією в анамнезі. Тому, для виявлення доклінічної стадії прееклампсії треба в терміні 18-22 тижні визначати концентрацію ендотеліна 1 та ФВ.

2. Рекомендовано одночасно з обов'язковим ультразвуковим скринінгом в строки 18-22 тижні вагітним з ПАГ та вагітним з прееклампсією в анамнезі проводити визначення показників ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії та гормонального профілю (Пл, естріолу) з метою своєчасного проведення профілактики розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії та затримки розвитку плода.

## **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сіліна Н.К. Роль системи L-аргенін оксиду азоту в розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією / Н.К. Сіліна, Ю.Я. Круть, І.П. Міхісор // “Запорозький медичинський журнал”. – 2006. – №4. – С. 112-114. (*Особистий внесок* – обговорення результатів, підготовка до друку).

2. Сіліна Н.К. Протеїнурія як прогностичний критерій стану новонароджених у жінок з артеріальною гіпертензією / Н.К. Сіліна, Н.О. Скачкова // Зб. наук. пр. “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XIX. – С. 157-158. (*Особистий внесок* – збір матеріалу, формулювання висновків, написання статті).

3. Сіліна Н.К. Особливості перебігу вагітності та пологів при артеріальній гіпертензії / Н.К. Сіліна, Ю.Я. Круть, О.В. Цмур [та ін.] // “Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения”. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, ч. 4. – С. 210-211. (*Особистий внесок* – збір матеріалу, статистична обробка даних, написання статті).

4. Силина Н.К. Состояние эндотелия у беременных с артериальной гипертензией / Н.К. Силина // Зб. “Актуальні питання

фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – С. 155-159.

5. Силина Н.К. Оценка состояния эндотелиальной системы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом / Н.К. Силина // “Запорожский медицинский журнал” – 2008. – №4. – С. 47-49.

6. Silina N.K. Early diagnostic criteria of preeclampsia / N.K. Silina, Y.Y. Krut // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2008. – №3. – С. 54-55. (*Особистий внесок* – Збір матеріалу, статистична обробка даних, написання статті).

7. Сіліна Н.К. Перинатальна патологія при диференційованому підході до профілактики прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією: матеріали з’їзду перинатологів України / Н.К. Сіліна, Ю.Я. Круть, О.С. Круть [та ін.]. – Київ, 2007. – С. 64-65.

8. Сіліна Н.К. Профілактика розвитку перинатальної патології у вагітних жінок з обтяженим акушерським анамнезом: мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених [“Теоретические и практические аспекты современной медицины”] / Н.К. Сіліна, С.О. Ляшенко. – Сімферополь, 2007. – С. 89.

9. Силина Н.К. Профилактика заболеваний женских репродуктивных органов как залог развития здоровой нации: материалы международной научно-практической конференции [“Школа и здоровье”] / Н.К. Силина, Т.Н. Силина, С.О. Ляшенко. – Коломна, 2007. – С. 46-49.

10. Silina N.K. Fetoplacental complex state at pregnant women with arterial hypertension: мат. міжнародної науково-практичної конференції [“Актуальні питання клінічної, експериментальної та профілактичної медицини та стоматології”] / N.K. Silina, S.O. Lyashenko, Y.Y. Krut. – Донецьк, 2007. – С. 37.

11. Силина Н.К. Реабилитация женщин, перенесших преэклампсию на фоне артериальной гипертензии / Н.К. Силина, Т.Н. Силина, Ю.Я. Круть [и др.] // International Journal on immunorehabilitation. – Дубай, 2008. – №1. – С. 77.

12. Silina N.K. Preeclampsia is an indicator of increased risk of metabolic and vascular diseases in later life?: мат. III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених [“Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини”] / N.K. Silina, S.O. Lyashenko, I.Y. Zhuchenko. – Луганськ, 2008. – С. 25-26.

13. Сіліна Н.К. Деякі аспекти профілактики перинатальної патології у вагітних з артеріальною гіпертензією: матеріали 70 ювілейної міжнародної науково-практичної конференції студентів і молодих вчених [“Актуальні проблеми клінічної, профілактичної та експери-

ментальної медицини”] / Н.К. Сіліна, І.О. Жученко, С.О. Ляшенко. – Донецьк, 2008. – С. 86.

## АНОТАЦІЯ

*Сіліна Н.К. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, 2009.

В роботі представлено теоретичне обґрунтування ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень вагітності, виявлені доклінічні критерії прееклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) та у вагітних з важкою прееклампсією або еклампсією під час попередньої вагітності.

Вперше на підставі поглибленого комплексного дослідження отримані дані щодо показників маркерів ендотеліальної дисфункції (Ет-1, ФВ, ЕЗВД) у вагітних з високим ризиком виникнення прееклампсії та визначена їх роль в розвитку цього ускладнення. За допомогою ультразвукового доплерометричного дослідження вивчені зміни матково-плацентарно-плодового кровообігу у вагітних з артеріальною гіпертензією, що дало змогу запропонувати критерії ранньої діагностики порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу та визначити прогностичні критерії щодо можливого виникнення прееклампсії в цих вагітних.

Встановлено, що вагітні з АГ складають групу ризику по виникненню у них цих ускладнень, однією з причин яких є порушення функціонування ендотеліальної системи.

Доведено, що у вагітних з ПАГ та з прееклампсією в анамнезі має місце зниження ЕЗВД на фоні підвищення рівня Ет-1, ФВ в сироватці крові та зниження концентрації плацентарного лактогену та естріолу. Отримані дані обґрунтовують доречність розробки та застосування системи організаційних та профілактично-лікувальних заходів у жінок з артеріальною гіпертензією та з прееклампсією в анамнезі.

**Ключові слова:** вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, прееклампсія, прогнозування.

## АННОТАЦИЯ

*Силина Н.К. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии*

*преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев, 2009.

В работе представлено теоретическое обоснование роли эндотелиальной дисфункции в развитии осложнений беременности, выявлены доклинические критерии развития преэклампсии у беременных с ПАГ и у беременных с тяжелой преэклампсией или эклампсией в анамнезе, Впервые на основании углубленного исследования получены данные относительно маркеров эндотелиальной дисфункции (Эт-1, ФВ, ЭЗВД плечевой артерии) у беременных с высоким риском развития преэклампсии и определена их роль в возникновении этого осложнения. С помощью ультразвукового доплерометрического исследования изучены особенности маточно-плацентарно-плодового кровообращения у беременных с ПАГ и у беременных, перенесших преэклампсию при предыдущей беременности, что позволило разработать критерии ранней диагностики нарушений фето-плацентарного кровообращения и определить прогностические критерии относительно возможности развития преэклампсии у этих беременных.

Установлено, что беременные с ПАГ и беременные с тяжелой эклампсией в анамнезе относятся к группе риска по развитию у них этих осложнений, одной из причин которых является нарушение функции эндотелиальной системы. Доказано, что у беременных с ПАГ и с преэклампсией в анамнезе происходит снижение ЭЗВД на фоне повышения уровня Эт-1, ФВ и снижения концентрации плацентарного лактогена и эстриола. Полученные данные обосновывают необходимость разработки и применения организационных и лечебно-профилактических мероприятий у этой категории для снижения материнских и перинатальных потерь.

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, прогнозирование.

#### SUMMARY

*Silina N.K. The role of the endothelial dysfunction in the development of preeclampsia at pregnant women with arterial hypertension. – Manuscript.*

Thesis for scientific degree of candidate of medical science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. National O.O. Bohomolets medical university. Ukraine, Kyiv, 2009.

In work the theoretical substantiation of the role of the endothelial dysfunction in the development of complications of pregnancy is presented, also had been found the earlier (preclinical) criteria of the preeclampsia at pregnant women with primary arterial hypertension and at pregnant women with heavy preeclampsia or eclampsia in the anamnesis. For the first time on the basis of profound research data concerning markers of the endothelial dysfunction (endothelin 1, Willybrand's factor, endothelium-dependent vasodilatation) at pregnant women with high risk of development of preeclampsia are obtained and their role in occurrence of this complication is defined. By means of ultrasonic Doppler measurements are studied features of maternal-placental-fetal blood circulation at pregnant women with primary arterial hypertension and at pregnant women with heavy preeclampsia or eclampsia in the anamnesis, that has allowed to develop criteria of early diagnostics of infringements of feto-placental blood circulation and to define prognostic criteria concerning the possibility of the development of preeclampsia at these pregnant women.

It is established, that pregnant women with primary arterial hypertension and pregnant women with heavy preeclampsia or eclampsia in the anamnesis are concerned to be at risk group on development in them of these complications, one of the reasons of this is dysfunction of endothelial system. It is proved, that pregnant women with primary arterial hypertension and pregnant women with heavy preeclampsia or eclampsia in the anamnesis have decrease of endothelium-dependent vasodilatation against the increase of level endothelin 1, Willybrand's factor, and decrease in concentration of the placental lactogen and estriol. The obtained data prove necessity of working out and application of organizational and treatment-and-prophylactic actions at that category of pregnant women in order to decrease perinatal and maternal losses.

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, endothelium dysfunction, preeclampsia, prediction.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

<b>АГ</b>	– артеріальна гіпертензія
<b>АТ</b>	– артеріальний тиск
<b>ДАТ</b>	– діастолічний артеріальний тиск
<b>ЕЗВД</b>	– ендотелійзалежна вазодилатація
<b>Ет-1</b>	– ендотелін 1
<b>ПАГ</b>	– первинна артеріальна гіпертензія
<b>ПІ</b>	– пульсаційний індекс
<b>ПД</b>	– плацентарна дисфункція
<b>Пл</b>	– плацентарний лактоген
<b>РІ</b>	– резистентний індекс
<b>САТ</b>	– систолічний артеріальний тиск
<b>ФВ</b>	– фактор Віллебрандта