

©І. Є. Гуменна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Мета дослідження – оцінка впливу різних програм антигіпертензивної терапії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Обстежено 64 вагітні жінки з хронічною артеріальною гіпертензією в терміні 30–36 тижнів вагітності. Для клінічної оцінки стану вагітних враховували: моніторинг артеріального тиску ЕхоКГ, аналіз крові і сечі, виявлення мікроальбумінурії. Для оцінки функції ендотелію використовували модифіковану методику за D. Celermajer. Для оцінки функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) та біофізичний профіль плода. Вивчення біохімічних маркерів функції ендотелію проводили за допомогою оцінки концентрації ендотеліну-1 та кількості десквамованих ендотеліоцитів у плазмі крові.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у вагітних з артеріальною гіпертензією у вихідному стані спостерігається порушення центральної і периферичної гемодинаміки, і його ступінь вираженості прямо корелює з вираженістю змін ендотеліальної функції та підвищеним ризиком розвитку гестаційних та перинатальних ускладнень.

Висновки. Жорсткий контроль артеріальної гіпертензії з нормалізацією артеріального тиску за рахунок включення у програму лікування високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючими властивостями небівололу гідрохлориду дозволяє запобігти прогресуванню дисфункції ендотелію і наростанню порушень гемоциркуляції, в тому числі в системі мати – плацента – плід, що, в кінцевому результаті, приводить до нормалізації показників біофізичного профілю плода.

Ключові слова: вагітність; артеріальна гіпертензія; ендотелін-1; десквамовані ендотеліоцити; ендотеліозалежна вазодилатація; ендотеліальна дисфункція; небівололу гідрохлорид.

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель исследования – оценка влияния различных программ антигипертензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Обследовано 64 беременные женщины с хронической артериальной гипертензией 2 стадии и II степени тяжести в сроке 30–36 недель беременности. Для клинической оценки состояния беременных учитывали: мониторинг артериального давления ЭхоКГ, анализ крови и мочи, выявления микроальбуминурии. Для оценки функции эндотелия использовали модифицированную методику по D. Celermajer; для оценки функционального состояния плода использовали кардиотокографию (КТГ) и биофизический профиль плода. Изучение биохимических маркеров функции эндотелия проводили с помощью оценки концентрации эндотелина-1 и количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у беременных с артериальной гипертензией в исходном состоянии наблюдается нарушение центральной и периферической гемодинамики, и его степень выраженности прямо коррелирует с выраженностью изменений эндотелиальной функции и повышенным риском развития гестационных и перинатальных осложнений.

Выводы. Жесткий контроль артериальной гипертензии с нормализацией артериального давления за счет включения в программу лечения високоселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами небиволола гидрохлорида позволяет предотвратить прогрессирование дисфункции эндотелия и нарастание нарушений гемомикроциркуляции, в том числе в системе мать – плацента – плод, что, в конечном итоге, приводит к нормализации показателей биофизического профиля плода.

Ключевые слова: беременность; артериальная гипертензия; эндотелин-1; десквамированные эндотелиоциты; эндотелиозависимая вазодилатация; эндотелиальная дисфункция; небиволола гидрохлорид.

PROSPECTS OF CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The aim of the study – to evaluate the effect of different antihypertensive therapy programs in pregnant women with chronic arterial hypertension.

Materials and Methods. 64 pregnant women with chronic arterial hypertension on 30–36 weeks of gestation were examined. For the clinical assessment of the pregnant women state there were considered: monitoring of the blood pressure, echocardiography, blood and urine analyses, proteinuria assessment. To evaluate the function of the endothelium, the modified D. Celermajer technique was used; to evaluate the functional state of the fetus cardiotocography (CTG) and the fetal biophysical profile (BPP) were used. Endothelin-1 concentration and the number of desquamated endotheliocytes in the blood serum were studied for the evaluation of biochemical markers of endothelial function.

Results and Discussion. It was found that, in pregnant women with arterial hypertension during the initial stage there is a central and peripheral hemodynamics disorder, and its severity directly correlates with the severity of the endothelial dysfunction and an increased risk of gestational and perinatal complications.

Conclusions. Tight control of arterial hypertension with normalization of arterial pressure due to inclusion of nebivolol hydrochloride (highly selective beta-blocker with vasodilating properties) in the management program allows preventing the progression of endothelial dysfunction and aggravation of hemocirculation disorders, including the mother-placenta-fetus system. This fact ultimately leads to normalization of Manning score (parameters of biophysical profile).

Key words: pregnancy; arterial hypertension; endothelin-1; desquamated endothelial cells; endothelium-dependent vasodilation; endothelial dysfunction; nebivolol hydrochloride.

ВСТУП. Виношування вагітності та пологи на фоні артеріальної гіпертензії можуть значно погіршувати стан здоров'я вагітної жінки і спричиняти ранній розвиток та швидке прогресування гестаційних ускладнень [1]. Одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин, що підтвердили експериментальні та клінічні дослідження [1–3]. В нормі у здорових людей функціонування ендотелію сприяє регуляції гемодинамічного гомеостазу й у фізіологічних умовах забезпечує сталість і пластичність артеріального тиску (АТ) [5, 6]. Ендотелій судин підтримує судинний гомеостаз, здійснюючи ряд найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляцію транспорту розчинених речовин через судинну стінку, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ушкодження та ін. [4, 9].

Разом з тим на сьогодні встановлено, що базовими механізмами розвитку дисфункції ендотелію є зміна синтезу і вивільнення ендотеліального оксиду азоту (NO), одного з найбільш значущих регуляторів вазодилатації, а провідною причиною дефіциту NO при АГ вважають руйнування або захоплення NO вільними радикалами, які таким чином запускають механізм дисфункції ендотелію, яка є важливою передумовою розвитку АГ [3, 4, 8]. Так, у цілому, формується хибне коло, що може підсилювати патологічні зміни в організмі вагітної жінки і провокувати розвиток ускладнень як у матері, так і плода [1, 6, 7].

Разом з тим у світі протягом останніх років і дотепер дискутуються контроверсійні концепції щодо доцільності жорсткого контролю артеріального тиску у вагітних з артеріальною гіпертензією в порівнянні з «м'яким» контролем артеріального тиску, а також вплив програм лікування різної інтенсивності у вагітних із ХАГ на такі важливі показники, як відсоток приєднання прееклампсії, кількість акушерських кровотеч, кількість випадків дистресу плода чи важкої форми СЗРП, перинатальна смертність та мертвонародження, тромбоз легеневої артерії та внутрішньомозковий крововилив чи інші інвалідизуючі ускладнення у матері [1, 2, 3, 7].

Саме ці припущення стали обґрунтуванням для дослідження функціонального стану ендотелію судин у вагітних з артеріальною гіпертензією та його динаміки під впливом різних програм антигіпертензивної терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінка впливу різних програм антигіпертензивної терапії у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією шляхом дослідження клінічного стану матері та плода, моніторингу артеріального тиску і показників гемодинаміки вагітної та їх залежності від вмісту ендотеліну-1 й кількості злуцених ендотеліоцитів в плазмі крові цих вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 64 вагітні жінки з хронічною артеріальною гіпертензією 2 стадії та II ступеня важкості, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології Тернопільського об-

ласного перинатального центру «Мати і дитина» в 2015–2017 рр. Усім вагітним виконані стандартні клінічні дослідження, затверджені протоколами МОЗ України (№ 676 та № 384 щодо ведення вагітних із гіпертензивними розладами): клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, оцінка рівня екскреції альбуміну з сечею для виявлення мікроальбумінурії, а також ЕКГ, ЕХОКГ, ультразвукове дослідження нирок і периферичних судин.

У дослідження були включені вагітні в терміні 30–36 тижнів вагітності. Для клінічної оцінки стану вагітних враховували: підвищення артеріального тиску понад 160 мм рт. ст. систолічного і 100 мм рт. ст. діастолічного; наявність гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ, ЕХОКГ, потовщення інтими-медії сонних артерій $\geq 0,9$ мм, генералізоване звуження артерій сітківки; транзиторну мікроальбумінурію та/або креатинінемію на верхній межі норми чи збільшення концентрації креатиніну в плазмі понад 107–124 ммоль/л.

Для оцінки функції ендотелію і його впливу на гемодинаміку в системі мати – плацента – плід використовували модифіковану методику за D. Celermajer [5], ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) вимірювали на ультразвуковому апараті «Aplio-MX» (фірми «Toshiba Medical System», Японія). Спочатку вимірювали діаметр плечової артерії (відстань між протилежними стінками артерії) у фазу систоли за допомогою лінійного датчика 7 МГц на 5–6 см вище за ліктьовий згин, потім із використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 МГц у доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжетою, накладеною на ділянку дистальніше місця дослідження. Потім аускультативним способом вимірювали артеріальний тиск. У манжеті нагнітався тиск, рівний систолічному + 50 мм рт. ст., на 5 хвилин. Рівно через 5 хвилин манжету знімали. Вимірювання діаметра артерії проводили протягом першої хвилини і повторно через 5 хвилин. Збільшення діаметра ПА через 60–90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Для оцінки функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) з оцінкою за шкалою Fisher та біофізичним профілем плода, як найбільш комплексні шкали оцінки внутрішньоутробного стану плода (шкала використовувалась згідно з наказом від 27.12.2006 року № 900, де враховували 5 показників: дихальні рухи плода, тону плода, рухову активність плода, реактивність серцевої діяльності, об'єм навколоплідних вод).

Вивчення біохімічних маркерів функції ендотелію проводили за допомогою оцінки концентрації ендотеліну-1 та кількості десквамованих ендотеліоцитів у плазмі крові. Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові вивчали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів

«Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія). Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н. Н. Петрищева та співавт. [9, 10].

Вагітні I групи (22 жінки), починаючи з 23 тижня вагітності, для стабілізації АТ приймали базову антигіпертензивну терапію, яка включала допегіт 250 мг 4 рази на добу. Пацієнткам II групи (21 жінка) додатково з 30-го тижня призначали небіволулу гідрохлорид у дозі 5 мг на добу (високоселективний бета-блокатор 3 покоління з вазодилатуючими властивостями і здатністю модулювати синтез оксиду азоту ендотелієм судин). У контрольну групу ввійшла 21 вагітна – умовно здорові жінки з одноплідною вагітністю і без соматичної патології, зівставні за віком і термінами вагітності з пацієнтками I та II груп.

Біохімічні дослідження, КТГ та оцінку біофізичного профілю виконували в 30 тижнів вагітності. Клінічні результати лікування оцінювали через 4 тижні. Проте жінки з II групи в зв'язку з клінічною ефективністю продовжили лікування до пологів.

Статистичну обробку отриманих даних виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statistica (Windows, v. 10).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середні показники артеріального тиску у вагітних I та II груп перевищували норму і становили, відповідно, 156,2–156,8 мм рт. ст. – систолічний і 108,8–106,4 мм рт. ст. – діастолічний (табл. 1). У цих жінок підтверджувалась артеріальна гіпертензія II ст. та ознаки гіпердинамічного синдрому, що становило загрозу для фізіологічного перебігу вагітності. Так, середній показник біофізичного профілю плода у вагітних становив лише (7,00±0,12) бала проти (9,21±0,15) бала в контролі; одночасно відмічали стабільно низьку оцінку ритму серцебиття плода на КТГ за шкалою Fisher ((7,55–7,68)±0,13) бала проти (8,88±0,16) бала, p<0,05. Одночасно у цих вагітних відмічено збільшення ЧСС до (89±3) уд./хв та достовірне зниження ендотеліальної функції периферичних судин (ЕЗВД = (8,8±1,4) % проти (18,13±1,4) % у контролі p<0,05).

Використання загальноприйнятої антигіпертензивної терапії сприяло нормалізації АТ у 9 (41 %) вагітних першої групи, а у 6 (27 %) спричиняло достовірне зниження АТ

без його нормалізації. Вказане лікування не супроводжувалось відновленням ендотеліальної функції судин та ЧСС, а також не приводило до покращення показників біофізичного профілю плода.

У вагітних другої групи додаткове використання небіволулу гідрохлориду вже протягом 3–4 діб приводило до нормалізації систолічного та діастолічного АТ у 18 (86,0 %), а також до суттєвого зниження АТ у решти пацієнток. У цих же вагітних під впливом лікування небіволулу гідрохлоридом спостерігалось помірне зниження ЧСС (до (68±4,0) уд./хв) та відновлення ендотеліальної функції периферичних судин (ЕЗВД у них під впливом лікування зросла з (8,3±1,4) % до (16,2±1,2) %). Відновлення гемодинаміки у вагітних цієї групи супроводжувалось позитивним впливом на БПП, який досяг (8,86±0,12) бала (у контролі 9,21±0,15, p<0,05).

При цьому зауважимо, що, за результатами наших досліджень, у вихідному стані ЕЗВД у жінок I групи становила (8,0±1,4) % і зростала лише до (12,4±1,6) % після лікування. У вагітних, у програму лікування яких включали небіволулу гідрохлорид, що володіє ендотеліймодулюючою властивістю, ЕЗВД після лікування зростала до (16,2±1,2) % і суттєво не відрізнялася від рівня ЕЗВД здорових вагітних ((18,3±1,4) %).

Таким чином, отримані результати свідчать, що запропонована терапія сприяла нормалізації центральної та периферичної гемодинаміки, позитивно впливала на функціональний стан ендотелію судин, що, в кінцевому результаті, приводило до нормалізації внутрішньоутробного стану плода.

Важливим також, на нашу думку, є оцінка впливу лікування на морфофункціональний стан ендотелію, бо саме структурні його зміни та декомпенсація функції ендотелію можуть спричинити розвиток прееклампсії (виникнення поєданого гестозу) чи злосливий перебіг АГ, з формуванням ускладнень для матері чи розвитком дистресу плоду [1, 3, 6, 7].

Для відповіді на це запитання нами досліджено динаміку кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів та ендотеліну-1 у сироватці крові обох досліджуваних груп (табл. 2).

Для фізіологічної вагітності характерний баланс основних вазоактивних факторів ендотеліального походження, а саме низький рівень ендотеліну-1 в плазмі,

Таблиця 1. Зміни показників гемодинаміки та функціонального стану плода під впливом запропонованих програм лікування (M±m)

Дослідні групи		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв	Ендотелій- залежна вазодилатація (ЕЗВД), %	Відновлення швидкості кро- вотоку, %	Середній показ- ник оцінки КТГ (шкала Fisher)	Середній по- казник оцінки біофізичного профілю
I група, n=22	1	156,2±2,6	108,8±3,2	86±3,0	8,0±1,4	38,4	7,68±0,9	7,00±0,7
	2	146,4±2,2*	98,6±2,4*	88±5,0*	12,4±1,6*	41,8	8,02±0,7	7,27±0,6
II група, n=21	1	156,8±3,6	106,4±3,2	86±3,0*	8,3±1,4	38,4	7,55±0,3	7,00±0,7
	2	132,6±2,6*	90,2±2,2*	68±4,0*	16,2±1,2	64,6	8,56±0,6	7,86±0,2
III група (кон- трольна), n=21		118,4±2,4*	78,8±3,2	78±3,0	18,3±1,4	74,2	8,88±0,6	9,21±0,5

Примітки:

- 1, 2 – показники до та після лікування; підкреслені значення показників достовірно відрізняються від даних контролю.
- * – різниця достовірна порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

Таблиця 2. Динаміка показників функціонального стану ендотелію у сироватці крові під впливом різних програм антигіпертензивної терапії у вагітних з АГ

Показники	До лікування		Після лікування		Здорові вагітні
	I і II група, n=43	I група, n=22	II група, n=21	III група, n=21	
Ендотелін-1, рmol/l	0,287±0,025, p<0,01	0,112±0,034, p<0,05	0,069±0,008, p<0,01	0,046±0,014	
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	13,95±2,75, p<0,05	10,08±1,33, p<0,05	7,34±1,65, p<0,05	5,85±1,22	

а також адекватна реакція плечової артерії у відповідь на оклюзію. У вагітних з артеріальною гіпертензією порушення ЕЗВД поєднується з підвищеним вмістом у них в плазмі крові ендотеліну-1 та зростанням кількості десквамованих ендотеліоцитів.

Роль ендотеліну-1 як визнаного маркера дисфункції ендотелію доведена у багатьох дослідженнях [3, 4]. Ендотелін-1 – це біологічно активний пептид, який є одним із найпотужніших вазоконстрикторних медіаторів. У реалізації вазоконстрикторного ефекту ендотеліну при перинатальній патології є безпосереднє ушкодження ендотелію та підвищена чутливість судинної стінки до норадреналіну і серотоніну [3, 9]. Існують дані про вплив ендотеліну на коронарні та церебральні судини, центральну регуляцію артеріального тиску. Крім того, встановлено, що ендотеліни відіграють важливу роль у регуляції тону судин матково-плацентарного басейну, проявляючи констрикторний вплив на плацентарні судини й судини пуповини [3, 4, 6].

При дослідженні сироваткового рівня ендотеліну-1 у вагітних 1 та 2 груп встановлено, що його рівень у вихідному стані (до лікування) був достовірно вищим порівняно з групою здорових вагітних (табл. 2). Так, концентрація ендотеліну-1 становила (0,287±0,025) рmol/l, а кількість десквамованих ендотеліоцитів – (13,95±2,75)×10⁴/л, тоді як у здорових вагітних такі показники становили (0,046±0,014) рmol/l і (5,85±1,22)×10⁴/л відповідно.

Завдяки запропонованій програмі лікування, котра довела свою клінічну ефективність (зниження артеріального тиску і покращення ББП та показників шкали Фішер), прямо пропорційно знижувався і рівень ендотеліну-1 та десквамованих циркулюючих ендотеліоцитів. Так, у пацієнток з АГ при монотерапії допегітом і помірній клінічній його ефективності було досягнуто і незначне зниження рівня ендотеліну-1, середній показник у цій групі становив 0,112±0,034, а рівень злущених ендотеліоцитів знижувався незначно (з (13,95±2,75)×10⁴/л до (10,08±1,33)×10⁴/л). У 2 пацієнток з цієї групи не вдалось досягнути клінічного ефекту, у них сформувалась поєднаний гестоз, у цих же пацієнток спостерігалась парадоксальна реакція ЕЗВД, замість розширення плечової артерії в перші 90 секунд у них спостерігався некоригований спазм (-11 %), котрий у подальшому супроводжувався вазодилатацією, але без збільшення швидкості кровотоку у плечовій артерії. Одночасно у цих же пацієнток спостерігалось подальше зростання ендотеліну-1 та наростання кількості десквамованих ендотеліоцитів.

У 22 пацієнток II групи не було випадків формування поєданого гестозу, досягнуто кращого рівня контролю артеріального тиску (САТ=(132,6±2,6) і ДАТ=(90,2±2,2) мм рт. ст.), були достовірно вищі показники шкали Фішер і БПП, а також спостерігали зниження рівнів ендотеліну-1 (з (0,287±0,025) рmol/l до (0,069±0,008) рmol/l) та кількості злущених

ендотеліоцитів (з (13,95±2,75)×10⁴/л до (7,34±1,65)×10⁴/л). Отримані результати морфофункціонального стану ендотелію у вагітних досліджуваної 2 групи наближались до показників групи здорових вагітних. Так, рівень ендотеліну-1 після лікування у вагітних II групи становив (0,069±0,008) рmol/l проти з (0,046±0,014) рmol/l у здорових вагітних, а кількість десквамованих ендотеліоцитів становила (7,34±1,65)×10⁴/л проти (5,85±1,22)×10⁴/л у здорових вагітних. Отримані нами дані підтверджують концепцію патогенетичної ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку АГ у вагітних.

Встановлено, що підвищення артеріального тиску у вагітних супроводжується наростанням дисфункції ендотелію, що негативно впливає на стан плода, про що свідчать достовірно низькі параметри шкали КТГ за Fisher і низькі показники біофізичного профілю плода.

Зіставлення та аналіз отриманих результатів між дослідними групами, а саме таких показників функції ендотелію, як десквамовані ендотеліоцити та рівень ендотеліну-1, зі змінами функціонального стану ендотеліальної вазодилатації та показниками біофізичного профілю плода і КТГ дозволяє зробити висновок, що порушення функції ендотелію судин супроводжується негативним впливом на вагітну жінку і є прогностично несприятливим фактором для перебігу вагітності та стану плода. Наведені порушення ендотеліальної функції у вагітних з нелікованою АГ провокують розвиток ускладнень вагітності та погіршення кровообігу в системі мати – плацента – плід, що клінічно відображається у зменшенні рухової активності плода, тенденцією до затримки внутрішньо-утробного розвитку плода чи малою його вагою, а також погіршенням параметрів КТГ та зниженням кількості балів шкали біофізичного профілю плода.

Базове лікування сприяє зниженню артеріального тиску та покращенню показників клінічного стану вагітної та плода, але у вагітних першої групи, які отримували лікування допегітом, залишались достовірно вищі параметри систолічного та діастолічного артеріального тиску, ЧСС та нижчі показники біофізичного профілю плода і шкали КТГ за Fisher. Включення в комплексне лікування вагітним II групи високоселективного бета-блокатора небіволулу гідрохлориду, який володіє вазодилатуючими властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту, сприяє нормалізації показників центральної та периферичної гемодинаміки у достовірно більшій кількості пацієнток, попереджує розвиток клінічних проявів порушень гемодинаміки у системі мати – плацента – плід і знижує частоту гестаційних та перинатальних ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1. Артеріальна гіпертензія у вагітних потребує жорсткого контролю АТ з його нормалізацією, що дозволяє запобігти прогресуванню дисфункції ендотелію судин і наростанню порушень центральної та периферичної гемодинаміки, у тому числі в системі мати – плацента – плід.

2. Доцільно використовувати неінвазивну методику оцінки стану ендотелію для ефективності контролю за перебігом артеріальної гіпертензії, станом гемомікроциркуляції та ефективності лікування гіпертензивних розладів у вагітної. Запропонована та апробована методика оцінки морфофункціонального стану ендотелію доцільно також використовувати для прогнозування появи гестаційних та перинатальних ускладнень.

3. Ступінь виразності ендотеліальної дисфункції в поєднанні із ступенем гемодинамічних порушень у вагітних та в системі мати – плацента – плід дозволяє прогнозувати злякисний перебіг АГ у вагітної, ризик приєднання преєклампсії та порушення внутрішньоутробного розвитку плода.

4. Включення в базову терапію вагітних з АГ високоселективного бета-блокатора з вазодилатуючими властивостями сприяє ефективному контролю АТ, що супроводжується відновленням функції ендотелію судин і нормалізацією центральної гемодинаміки та кровотоку в системі мати – плацента – плід, що, в кінцевому результаті, приводить до нормалізації показників біофізичного профілю плода.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Доцільно продовжувати дослідження кореляції гемодинамічних порушень та дисфункції ендотелію і клінічних показників у вагітних з АГ для створення оптимальної програми ведення цих вагітних із метою зниження кількості перинатальних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. "Hypertension in Pregnancy". The American College of Obstetrician and Gynecologists, Task Force, 2013; <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.

2. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization, 2015.

3. Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: Application to preeclampsia / C. Dechanet, A. lie Fort, E. Barbero-Camps [et al.] // INSERM. – 2011. – Vol. 6 (1) . – P. 637.

4. Булавенко О. В. Плазмові концентрації ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у вагітних із гестаційною гіпертензією / О. В. Булавенко, О. В. Васьків // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – Т. 1 (69). – С. 46–50.

5. Celermajer D. S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

6. Место небиволола среди бета-адреноблокаторов в лечении мягкой (умеренной) артериальной гипертензии

у беременных / А. М. Пристром, С. В. Пацев, А. М. Примакова, О. Ю. Фомин // Медицинские новости. – 2013. – № 2. – С. 70–75.

7. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy / L. A. Magee, P. von Dadelszen, M. B. Phil [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 407–417. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595.

8. Марущенко Ю. Л. Оцінка стану плода в залежності від метаболічних змін у вагітних з преєклампсією / Ю. Л. Марущенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (ч. 2 (58)). – С. 138–140.

9. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова, Е. А. Рокотьянская, Г. Н. Кузьменко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61 (10). – С. 692–696. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-10.

10. Петрищев Н. Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.

REFERENCES

1. "Hypertension in Pregnancy". (2013). The American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force. <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.

2. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. (2015). Geneva: World Health Organization; 2015.

3. Dechanet, C., Fort, A., Barbero-Camps, E., Dechaud, H., Richard, S., & Virsolvy, A. (2011). Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: Application to preeclampsia. *PLoS ONE*, 6 (1), e16540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016540>.

4. Bulavenko, O. V., & Vaskiv, O. V. (2017) Plazmovi kontsentratsii endotelinu-1 i natriiuretychnoho C-peptydy u vahitnykh iz gestatsiinoiu hipertenziieiu [Plasma concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide of pregnant women with gestational hypertension]. *Perynatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 1 (69), 46-50 [in Ukrainian].

5. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., & Gooch, V.M. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340, 1111-1115.

6. Pristrom, A.M., Patseev, S.V., Primakov, A.M., & Fomin, O.Yu. (2013). Mesto nebiivolola sredi beta-adrenoblokatorov v lechenii miahkoy (umerennoy) arterialnoy gipertenzii u beremennykh [Place of nebiivolol among beta-adrenoblockers in the treatment of mild (moderate) arterial hypertension in pregnant women]. *Meditsinskie novosti – Medical News*, 2, 70-75 [in Russian].

7. Magee, L.A., von Dadelszen, P., Phil., D., Rey, E., Ross, S, Asztalos, E., ... Singer, J. (2015). Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 372, 407-417. DOI: 10.1056 / NEJMoa1404595.

8. Marushchenko, Yu.L. (2012). Otsinka stanu ploda v zalezhnosti vid metabolichnykh zmin u vahitnykh z preeklampsieiu [Evaluation of fetal state depending on metabolic changes in preeclamptic pregnant women]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik – Taurian Medical and Biological Journal*, 15, 2, (58), 138-140 [in Ukrainian].

9. Panova, I.A., Rokotyanskaya, E.A., Kuzmenko, G.N., Kudryashova, A.V., Popova, I.G., Sitova, L.A., ... Khlipunova, D.A. (2016). Markery vospalytelnoy reaktsyy i disfunktsyi endoteliya u beremennykh s hipertenzivnymi rasstroystvami razlichnogo geneza [Markers of inflammatory reaction and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders of various genesis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* –

Clinical Laboratory Diagnostics, 61 (10), 692-696 [in Russian]. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-10.

10. Petrihchev, N.N., Berkovich, O.A., & Vlasov, T.D. (2001). Diagnosticheskaya tsennost opredeleniya deskvamirovannikh endotelialnykh kletok v krovi [The diagnostic value of the definition of desquamated endothelial cells in the blood]. *Klinich. lab. Diahnostika*. – *Clinical Lab. Diagnostics*, 1, 50-52 [in Russian].

Отримано 29.01.18