

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

КОНЬКОВ ДМИТРО ГЕННАДІЙОВИЧ

УДК 618.39-021.3: 612.133: 612.118.24

**ПАТОГЕНЕЗ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ ЩО
ОБУМОВЛЕНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І.Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант: академік НАМН України, доктор медичних наук, професор **Запорожан Валерій Миколайович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Ліхачов Володимир Костянтинович**, Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, завідувач кафедри акушерства і гінекології №2;
- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Камінський В’ячеслав Володимирович**, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ);
- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Маркін Леонід Борисович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології.

Захист відбудеться «29» травня 2015 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2015 року.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор**

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одне з головних напрямків у вирішенні проблем охорони материнства та дитинства пов'язано із зниженням перинатальних втрат (ПВ), що розглядаються як кінцевий результат впливу соціальних, медичних та біологічних факторів на здоров'я вагітної та плода (Запорожан В.Н., 2012; Жабченко І. А., 2013). Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики ПВ поки що далека від свого вирішення. Відсутність зниження частоти показників ПВ вказує на труднощі, що обумовлені поліетіологічними чинниками та певними патогенетичними механізмами вказаного ускладнення (Маркін Л.Б., 2010; Галич С.Р., 2012; Жук С.І. 2014), а також недосконалістю застосовуваних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності (Камінський В.В., 2008; Вдовиченко Ю.П., 2014). Впровадження в широку клінічну практику основних положень концепції гетерогенності перинатальної патології має забезпечити обґрунтований диференційований підхід до адекватної діагностики тактики лікування та профілактики (Камінський В.В., 2012; Evers A.C., 2012; O'Dwyer V., 2014).

Провідне місце у патогенезі перинатальної патології насамперед належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним з головних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі про- та протизапальних факторів, здійснює протекторні функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту (NO) та ендотеліну, регулюючих судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладенько-м'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових (Маркін Л.Б., 2011; Авраменко Т.В., 2013; Ліхачов В.К., 2014; Masoura S., 2014).

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) – це порушення вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних функцій ендотелію, що виникає, під час вагітності. Внаслідок чого відбуваються: дискоординація тону судин; активація проліферативних процесів судинної стінки; зміни структури та числа ендотеліоцитів; надбання внутрішньої поверхні судинної стінки адгезивних властивостей з подальшою трансміграцією лейкоцитів у периваскулярну тканину (Запорожан В.М., 2012).

Розвиток ПВ пов'язаний й з неадекватною трансформацією ендометріальних сегментів спіральних артерій, у першому триместрі вагітності, що проявляється у зниженні цитотрофобластичної інвазії та відсутності або неповному заміщенні на фібриноід гладенько-м'язових волокон та ендотелію. Гіперперфузія тканин знижує імплантаційний потенціал ендометрію, унаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові, гіперкоагуляції тощо та є незалежним чинником виникнення патологічної плацентації (Маркін Л.Б., 2007; Гриневич В.Н., 2011; Урсаки Н.О., 2015; Brandão, 2012).

Для підтримки стабільного гемодинамічного забезпечення вагітності (ГДЗВ) та оптимальних циркуляторних умов для транскapілярного обміну у

мікроциркуляторному руслі необхідні певний рівень перфузійного тиску у судинах, безперервність кровоплину, відсутність пошкоджень внутрішнього шару судин (Иванова О.Ю., 2011; Gouloroulou S., Davidge S.T., 2014). При цьому гемодинамічна стабільність циркуляторного забезпечення тканинного обміну, поряд з оптимальним станом системного кровообігу вагітної, забезпечується за участю ендотеліальної функції, у нівелювання системних вазоконстрикторних впливів.

Дослідження ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку перинатальної патології та методи профілактики клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії вельми нечисленні, украй суперечливі та містять різні погляди на вказану проблему (Закурина А.Н., 2011; Ліманська А.Ю., 2014; Shahbazian N., 2011; Karthikeyan V.J., 2012; Naas T.L., 2014).

Тому, комплексний підхід, на основі оцінки механочутливості ендотелію судин, дослідження основних вазоактивних чинників та факторів регуляції адгезивних субстанцій ендотеліального походження, особливостей циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності відкривають нові можливості у розумінні патогенетичних механізмів перинатальної патології, особливо на її ранній, доклінічній стадії. Крім того, використання в якості профілактичної терапії ендотеліотропних препаратів, дозволить знизити ризик розвитку акушерської патології. Вивчення ефективності застосування цих препаратів під час вагітності представляється вкрай цікавим та важливим для поліпшення прогнозу перебігу гестації у вагітних, як наслідок - попередити перинатальні втрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова: «Прогнозування, профілактика та лікування морфофункціональних порушень у жінок з ускладненим перебігом вагітності та обтяженим соматичним та гінекологічним анамнезом» № державної реєстрації 0106U000258. Проспект докторської дисертації було ухвалено на засіданні проблемної комісії «Акушерство і гінекологія» НАМН і МОЗ України (протокол №3, від 27.09.2012 р).

Мета дослідження - знизити показники перинатальних втрат, шляхом вдосконалення принципів доклінічної діагностики та патогенетичної профілактики патології вагітності, що була обумовлена ендотеліальною дисфункцією.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати катамнез жінок з перинатальними втратами;
2. Оцінити особливості анамнезу, перебігу вагітності у жінок з гестаційною ендотеліопатією у рамках проспективного дослідження;
3. Визначити метод скринінгу гестаційної ендотеліопатії;
4. Провести аналіз особливостей гестаційної трансформації спіральних артерій при ендотеліальній дисфункції;
5. Виявити ендотеліотропні предиктори розвитку перинатальної патології на основі оцінки вазорегуляторних та метаболічних властивостей ендотелію при гестаційній ендотеліопатії;
6. Проаналізувати оптимальність гемодинамічного забезпечення вагітності шляхом системної оцінки центрального та периферійного кровоплину при ендотеліопатії;

7. Оцінити ефективність превентивної терапії вагітних з донозологічною та маніфестованою формами гестаційної ендотеліопатії за клінічними результатами та показниками функціонального стану ендотелію.

Об'єкт дослідження – перинатальна патологія що обумовлена гестаційною ендотеліопатією.

Предмет дослідження - клінічна характеристика, показники функціонального стану ендотелію, показники гемодинамічного забезпечення вагітності при донозологічній та клінічно-маніфестованій формах ГЕ.

Методи дослідження. Аналіз одержаних анамнестичних даних та результатів клінічних досліджень згідно розроблених карт реєстрації клінічних даних пацієнта. Для визначення особливостей клінічного перебігу вагітності та оцінки ефективності профілактичного лікування використовували загально-клінічні, лабораторні (визначення факторів регуляції судинного тонуусу, дослідження тромбогенних та атромбогенних властивостей судинного ендотелію, молекул клітинної адгезії, оцінка цитокінового статусу), інструментальні (визначення центрального та периферійного кровоплину, оцінка вазорегулюючих властивостей судинного ендотелію, доплерометричне дослідження кровотоку в маткових та спіральних артеріях, морфогістометричні) методи дослідження та метод математичного статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові дані про використання показників мікроальбумінурії у якості скринінгу ендотеліальної дисфункції під час вагітності, що підтверджується високими показниками чутливості (98,5%) та специфічності (88,0%).

Уточнені наукові дані про фактори ризику виникнення гестаційної ендотеліопатії, які підтверджуються зниженою або відсутньою конверсією спіральних артерій у 44,2% та 46,5% та зниженою внутрішньосудинної інвазією цитотрофобласта до 44,2%.

Доповнено наукові дані про патологічні зміни вазорегулюючих та метаболічних властивостей ендотелію при гестаційній ендотеліопатії, свідченням чого є достовірне підвищення сироваткового рівня ендотеліну на 67,6% та 48,7% відповідно для першого та третього триместрів, показника sVCAM-1 на 57,4% у третьому триместрі, MAU на 85,2% та зниження sPECAM-1 на 27,9% у третьому триместрі.

Вперше отримано наукові дані про порушення гемодинамічного забезпечення вагітності при гестаційній ендотеліопатії. Зокрема, виявлено підвищення кількості синдромів недостатності та обмеженості черевного кровоплину у вертикальному положенні на 41% та 45%, відповідно у першому та другому триместрах і зменшення синдромів артеріальної гіперциркуляції на 47%, у першому триместрі вагітності при аналогічних умовах дослідження.

Доповнено наукові дані про те, що профілактичне застосування L-аргініну та малих доз АСК призводить до зменшення випадків перинатальної патології у вагітних з ендотеліальною дисфункцією, що проявляється зниженням випадків перинатальних втрат (ВР 0,47; 95% ДІ 0,24 - 0,91; $p = 0,03$).

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволило переглянути традиційні погляди на механізми розвитку перинатальної патології з точки зору ролі гестаційної ендотеліопатії. Розроблено та впроваджено

скринінговий метод діагностики гестаційної ендотеліопатії – визначення мікроальбумінурії, для якого характерні високі показники чутливості та специфічності. Результати дослідження дозволили сформувавши диференційний підхід моніторингу вагітності у жінок з ендотеліальною дисфункцією на основі вивчення катамнезу, достовірних змін досліджуваних вазоактивних пептидів (натрійуретичний пептид С, ендотелін-І), молекул клітинної адгезії (sVCAM-1, sPECAM-1), показників МАУ, ЕЗВД, що безсумнівно, пов'язані з основними проявами перинатальної патології, ще й на доклінічному етапі розвитку ГЕ та вимагають персоналізованого підходу до тактики спостереження та превентивного лікування. Обґрунтовано необхідність системного підходу до оцінки (ГДЗВ) з подальшою розробкою диференційованої тактики ведення вагітних з дисфункцією ендотелію. Впроваджений методологічний підхід до оцінки типологічної характеристики стану кровообігу, що дозволяє вираховувати виразність адаптаційно-компенсаторних можливостей кровоплину. Розроблено та адаптовано для практичного використання алгоритм обстеження вагітних жінок з урахуванням патогенетичної ролі ендотеліальної дисфункції. Обґрунтована профілактика із застосуванням L-аргініну та малих доз АСК у групах ризику дозволила значно поліпшити не тільки результати вагітності та перинатальні показники, але й попередити випадки перинатальних втрат.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом запропоновано нову концепцію розвитку перинатальної патології що обумовлена ендотеліальною дисфункцією та створено методологічну основу роботи, адекватну меті та завданням дисертації.

Автором особисто проаналізована науково-дослідна література з досліджуваної патології, проведено проблемно-орієнтований інформаційно-патентний пошук. Дисертант опанував існуючі та створив нові методики доклінічної діагностики перинатальної патології. Дисертантом проведено анкетування та комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок з гестаційною ендотеліопатією. На основі отриманих результатів проведено профілактичне лікування обстежених вагітних з різними формами ендотеліальної дисфункції, проведений порівняльний аналіз застосованих схем превентивної терапії. Самостійно проведений набір та статистична обробка фактичного матеріалу, написано усі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові роботи та виступи. Усі результати, що наведені у дисертації, отримані самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційного дослідження доповідались на конгресах та конференціях: науково-практичній конференції «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (Судак, 2012, 2013); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, Россия, 2012); I Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, Россия, 2013); XIX конференції молодих вчених «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, Россия, 2013); Європейському науково-практичному конгресі «Scientific resources management of countries and regions» (Копенгаген, Дания, 2014); Міжнародній меморіальній конференції «100 лет Оттовской морфологии: от рутинной гистологии до молекулярной микроскопии»

(Санкт-Петербург, Росія, 2014); II Європейській конференції по Біології та Медицині (Відень, Австрія, 2014); науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2014); XI міжнародній конференції “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches” (Штутгарт, Німеччина, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» (Чернівці, 2014); науково-практичній конференції «Основи збереження життя» (Львів, 2014); профілабі «Материнсько-плодова медицина» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Діагностика та терапія ендокринних порушень у жінок від менархе до менопаузи» (Київ, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 34 наукових праці, з них 10 статей – у фахових наукових виданнях України, що входять у перелік ДАК, матеріалах конференцій та з’їздів, в тому числі 16 зарубіжних публікацій.

Отримано патенти на корисну модель «Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії»- № 71862, 2012р., «Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності» - № 77984, 2013 р., «Спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією» - № 78207, 2013 р., «Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії» - №78208, 2013 р. та на винахід «Спосіб діагностики стану кровообігу у вагітних» - № 104940, 2014 р.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 361 сторінці комп’ютерного друку українською мовою. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методу дослідження, шести розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Список використаних джерел, що включає 326 бібліографічних описів, із них – 129 кирилицею та 197 латиною. Робота ілюстрована 45 рисунками та 47 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об’єкт, методи та методологія досліджень. Дослідження було виконане в період з 2008р по 2014р та проводилося на кафедрі акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

У відповідності з метою та завданнями дослідження першим етапом стало проведення ретроспективного аналізу 389 історій пологів та амбулаторних карток жінок з перинатальними втратами.

На другому етапі проводилися оцінка, аналіз та вибір скринінгового методу дослідження ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок, у клінічних умовах.

На третьому етапі дослідження вивчали вплив гестаційної ендотеліопатії на особливості трансформацію спіральних артерій у першому триместрі вагітності.

На четвертому етапі проводили проспективне обстеження 326 жінок, які були згруповані в основну групу (вагітні з ендотеліальною дисфункцією) (n= 226) та групи контролю (n= 100). Основна група була розділена на групи донозологічної форми гестаційної ендотеліопатії (n= 116) та клінічно-маніфестованої форми дисфункції ендотелію (n= 110). Контрольна група також була поділена на підгрупи – 58 вагітних з фізіологічним перебігом гестації та 42 соматично-здорових невагітних

жінок. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного і вибіркового аналізу. Поряд зі збором анамнестичних відомостей, акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося триместрове дослідження показників МАУ та ЕЗВД, сироваткових концентрацій ET-I, натрій-уретичного пептиду С, розчинних форм молекул клітинної адгезії (sPECAM та sVCAM), гемостазіологічних показників (тромбоцити, агрегація тромбоцитів АДФ, фібриноген, АЧТЧ та антитромбін III), та спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового-кровообігу. Також на приведеному етапі проспективного дослідження проводили триместрову системну оцінку оптимальності гемодинамічного забезпечення вагітності по мультипараметровій характеристиці стану та основних перфузійних механізмів кровообігу.

На п'ятому етапі проспективного дослідження виконувалася оцінка ефективності впливу патогенетично-зумовленої профілактичної терапії за клінічними показниками, результатами вагітності та лабораторно-інструментальними методами дослідження функціональності ендотелію, які приведені вище. Був проаналізований вплив превентивного лікування на цитокіновий профіль плацент (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α). У відповідності до поставлених задач дослідження, вагітні були розподілені на клінічні групи, у залежності від препарату та належності клінічної маніфестації.

I група - 64 жінки з безсимптомною ендотеліальною дисфункцією:

- підгрупа А, 31 вагітних отримували АСК;
- підгрупа В, 33 вагітних отримували L-аргінін.

II група – 66 вагітних з клінічно-маніфестованою гестаційною патологією (децидуальна васкулопатія), які отримували запропоновані препарати для профілактики перинатальної патології:

- підгрупа С, 32 вагітних отримували АСК;
- підгрупа D, 34 вагітних отримували L-аргінін.

III група - 44 пацієнтки з маніфестованою патологією вагітності, яким призначались тільки препарати для збереження вагітності.

IV група – 52 вагітних з доклінічною формою ендотеліальної дисфункції, які відмовились від профілактичного лікування.

Режими превентивної терапії.

При верифікації гестаційної ендотеліопатії вагітним перорально призначались АСК в дозі 75 мг на добу або L-аргінін (у циклічному порядку) в дозі 3,4 г на добу. Частина хворих не отримала лікування в зв'язку з наявністю протипоказань до застосування цих препаратів. Ефект терапії оцінювався за частотою розвитку акушерської патології та перинатальних втрат. Призначення препаратів: терапія АСК проводилась з 12-ти до 36-ти тижнів вагітності; терапія L-аргініном – 1-ший курс з 12-ти до 14-ти тижнів, 2-ий курс з 16-18-ти тижнів та 3-ій курс з 28-ти до 30-ти тижнів вагітності.

Критерії зарахування пацієнтів: I триместр вагітності; вік від 18 до 35 років; одноплодова вагітність; відсутність наявної соматичної патології; бажання та можливість брати участь в дослідженні; етнічна однорідність.

У всіх жінок вагітність була одноплодовою та завершилася народженням дітей

без вад розвитку. У досліджувані групи не включали жінок з інфекційною патологією, а також пацієток з вадами серцево-судинної системи, важкої екстрагенітальної патології та імунологічним конфліктом.

Всім пацієнткам були проведені загально-клінічні дослідження, біохімічні та гемостазіологічні дослідження за загальноприйнятими методиками.

Обстеження новонароджених включало клінічний моніторинг у ранньому неонатальному періоді.

У якості маркерів ендотеліальної дисфункції під час вагітності використовували показники мікроальбумінурії (МАУ) що визначали за допомогою напівкількісного методу (Запорожан В.М., 2012); ендотелійзалежну вазодилатацію судин (ЕЗВД), яку визначали за допомогою ультразвукового апарату фірми Toshiba Hario XG та лінійного датчика 12 МГц (Запорожан В.М., 2013); визначення ендотеліальних антитіл (ЕА) що здійснювалося ELISA - методом; підрахунок десквамованих ендотеліоцитів (ДЕЦ) (Hiadovec J., 1978); сироваткову концентрацію ендотеліну-1 (ЕТ-1) імуноферментним методом з використанням набору «Biomedica» (Німеччина) та відсотковий вміст фактора Віллебранда (ВФ) (Долгов В.В., 2005). Ступінь інформативності діагностичної процедури визначалася її чутливістю та специфічністю.

Показники С-натрійуретичного пептиду (СНП), розчинних форм молекул адгезії судинного ендотелію 1-шого типу (sVCAM-1) та тромбоцитарно-ендотеліальної адгезії 1-шого типу (sPECAM-1) були виміряні імуноферментним методом з використанням набору «Biomedica» (Німеччина).

Для оцінки перинатального ризику проводили біохімічний скринінг першого триместру вагітності: визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі (ПАПП-А) у комплексі з бета-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) та скринінг другого триместру: визначення рівнів β -ХГЛ, α -фетопротеїну (АФП) та вільного естріолу у сироватці крові, ELISA - методом.

Визначення показників коагуляційної (фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу) та антикоагуляційної (антитромбін III) ланок гемостазу проводилося з використанням апаратного методу, при допомозі чотирьох-канального коагулометра TS 4000, НТІ, (США).

Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали у реальному масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 МГц. Дослідження швидкостей кровоплину проводилися в артерії пуповини, середній мозковій артерії та аорті плода, спіральних та маткових артеріях.

З використанням комп'ютерної діагностичної системи АНТРОПОС-CAVASCREEN (Коньков Д.Г., 2001; Белканія Г.С., 2003) проводилась системна оцінка центрального та периферійного кровообігу. Синдромальний аналіз ГДЗВ проводився за трьома групами гемодинамічних синдромів: синдроми та циркуляторні стани адаптивної спрямованості, синдроми обмеження кровообігу, синдроми недостатності кровообігу. Діагностична чутливість та інформативність антропофізіологічного алгоритму дослідження визначалася типологічною

характеристикою за основними гемодинамічним механізмам (об'єм крові - насосна функція серця - тиск - судинна ємкість) у цілому по стану кровобігу та по окремих блоках та циркуляторних складовим (Коньков Д.Г., 2014).

У гомогенатах плаценти, взятих при дотриманні холодового режиму визначали концентрацію цитокінів (ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8) методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів ООО "Протеиновый контур", (Росія).

Морфо-гістометричне дослідження децидуальних сегментів СА проводили за методикою, що була запропонована В.М. Гриневичем (2011).

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента. Відповідно до особливостей числових характеристик використовувалися показники і непараметричного статистичного аналізу.

Комітетом з біоетики Винницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова встановлено, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 2 від 05.02.2015 р.).

Результати дослідження та їх аналіз. При катамнестичному дослідженні випадків перинатальної смертності по Вінницькій області у 2009 -2011 рр. вдалося встановити, що безпосередніми причинами перинатальних втрат були: глибока морфо-функціональна незрілість, антенатальна асфіксія плода (на ґрунті плацентарної недостатності та гострого дистресу). При допомозі сонографічного дослідження були встановлені ознаки плацентарної дисфункції у 71,5 %, патологія плацентації та локалізації плаценти спостерігались у 33,2 %, затримку внутрішньоутробного росту та розвитку плода визначали у 59,4 %. У 49,4 % жінок вагітність ускладнилась прееклампсією. Факторами ризику перинатальної смертності були недоліки у системі надання допомоги на амбулаторному етапі (відсутність раціональної системи оцінки перинатального ризику на основі анамнестичних даних та неадекватної пренатальної діагностики), також певну роль зіграла недооцінка клінічної ситуації, яка була пов'язана з затримкою часу щодо прийняття рішення. Крім того, на показниках перинатальної смертності позначався вплив невідворотних причин перинатальних втрат (аномалії розвитку плода, плаценти, внутрішньоутробне інфікування). При морфологічному дослідженні визначались ознаки плацентарної дисфункції (безсудинні термінальні ворсини, незрілі ворсинки без синцитіо-капілярних мембран, фіброзний склероз ворсин, тромбози судин та міжворсинчатих просторів). Таким чином на передній план патогенезу перинатальної смертності виходили патологічні зміни у плацентарних судинах, що призводили до зниження й подальшої зупинки оптимального кровоплину у системі матка-плацента-плід. Проведене дослідження показало необхідність додаткової інтерпретації персоналізованих факторів перинатального ризику, доклінічної діагностики перинатальної патології та подальшого призначення патогенетично-зумовленої профілактичної терапії. Аналіз причин перинатальної смертності сфокусував увагу на структурі пре - та інтранатальних факторів ризику,

що призвело до розвитку концепції перинатального ризику, який передбачав виділення із загальної популяції вагітних груп високого ризику та їх інтенсивне спостереження.

На наступному етапі дослідження було проспективно обстежено 226 вагітних у яких на ранніх термінах гестації (8 - 13 тижнів) була діагностована ендотеліальна дисфункція. Групи обстежених жінок були порівнянні за віком та паритетом.

Було встановлено, що серед жінок основної групи з патологією ендотелію палили 54 обстежені (23,9%), ВШ 2,72, 95% ДІ [1,11 – 6,68], $p=0,03$. На прийом алкоголю до вагітності вказували 148 жінок (65,5 %), в переважній більшості випадків це стосувались 0,3-0,5 л. слабоалкогольних напоїв на тиждень ВШ 16,44, 95% ДІ [6,76 – 39,98], $p=0,0001$ (табл. 1).

Таблиця 1

Анамнестичні фактори, що підвищували ризик виникнення гестаційної ендотеліопатії

Показник, що аналізувався	ВШ	95% ДІ	P
Захворювання серцево-судинної системи	4,10	1,57 – 10,72	0,004
Патологія шлунково-кишкового тракту	3,83	1,33 – 11,10	0,01
Спадкова патологія			
- артеріальна гіпертензія	2,86	1,29 – 6,35	0,001
- варикоз вен нижніх кінцівок	2,40	1,03 – 5,59	0,04
- обтяжливий акушерський анамнез	3,88	1,82 – 8,28	0,0005
Дисменорея	10,09	1,35 – 75,37	0,02
Обтяжливий гінекологічний анамнез	18,84	1,14 – 312,81	0,04
Обтяжливий акушерський анамнез:			
- самовільні викидні в анамнезі	2,93	1,11 – 7,74	0,03
- прееклампсія	22,42	1,36 – 370,91	0,03
Паління до вагітності	2,72	1,11 – 6,68	0,03
Прийом слабоалкогольних напоїв до вагітності	16,44	6,76 – 39,98	0,0001
Важкі умови праці	6,62	3,19 – 13,75	0,0001

Примітки:

1. ВШ – відношення шансів;
2. ДІ – довірчий інтервал.

Під час проведення оцінки умов праці вагітних, було встановлено, що у вагітних жінок з ендотеліальною дисфункцією 131 (57,9%) пацієнтка скаржились на умови праці переважно у вертикальному положенні тіла, ненормований робочий день, відсутність відпочинку на робочому місці, ВШ 6,62, 95% ДІ [3,19 – 13,75], $p=0,0001$.

При аналізі екстрагенітальної захворюваності у вагітних основної групи виявилось, що найчастіше це були захворювання серцево-судинної системи у 63 (27,9 %) обстежених, ВШ 4,10, 95% ДІ [1,57 – 10,72], $P=0,004$. Достовірно частіше вагітні основної групи мали в анамнезі патологію гастро-інтестинального тракту (ВШ 3,83, 95% ДІ [1,33 – 11,10], $p=0,01$).

Більш ніж половина обстежених (62,4 %) мала обтяжену спадковість. Частіше близькі родичі обстежених страждали на серцево-судинні та ендокринні захворювання. Так, достовірні результати були отримані по гіпертонічній хворобі (ВШ 2,86, 95% ДІ [1,29 – 6,35], $p=0,001$) та варикозній патології (ВШ 2,40, 95% ДІ [1,03 – 5,59], $p=0,04$). У 41,6 % вагітних з основної групи у близьких родичів по материнській лінії мав місце обтяжливий акушерський анамнез (ВШ 3,88, 95% ДІ [1,82 – 8,28], $p=0,0005$).

Попередні вагітності у жінок з проблемною патологією були ускладнені самовільними викиднями (ВШ 2,93, 95% ДІ [1,11 – 7,74], $p=0,03$). Крім того, анамнестична акушерська патологія була представлена завмерлою вагітністю, прееклампсією (ВШ 22,42, 95% ДІ [1,36 – 370,91], $p=0,03$), перинатальними втратами ($p > 0,05$). До того ж були отримані достовірні данні щодо скарг на кров'яні виділення у першому триместрі при попередній вагітності (ВШ 2,93, 95% ДІ [1,11 – 7,74], $p=0,03$).

У ході сонографічного дослідження, основними знахідками були наявність ретрохоріальних гематом (33,6 %), низьке розташування хоріону (49,6 %) та гіперплазія плаценти (16,8 %). Утворення ретрохоріальної гематоми може відбуватися, як внаслідок порушення імплантації, неадекватної інвазії трофобласта, неповноцінної трансформації спіральних артерій, так й за рахунок «гемодинамічного зсуву», який багатьма дослідниками вважається еквівалентом дисфункції регуляторних можливостей ендотелію (James J., 2012; Rodríguez I., 2014).

При ускладненій вагітності патологічний перебіг першої хвили інвазії трофобласта, непрямим підтвердженням якого може слугувати ехоструктура хоріона та децидуальної тканини, а також наявність ретрохоріальної гематоми призводить до збереження м'язового шару у стінці СА і порушення матково-плацентарної гемоциркуляції, що може тягнути за собою порушення локального гемостазу, мікроциркуляції та тканинної гіпоксії (Иванова О.Ю., 2011).

Об'єктивізація кількісних параметрів, що характеризують ступінь активації судинного ендотелію, що регулюють процеси ангіо- та васкулогенезу, дозволила обґрунтувати предикторну значимість тестів на гестаційну ендотеліопатію.

Розраховані чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результатів, а також відношення ймовірності показали високу прогностичну та діагностичну значимість методів діагностики гестаційної ендотеліопатії (МАУ, ЕТ-І та ДЕЦ), що, безсумнівно, дозволяє рекомендувати їх для включення у діагностичний комплекс обстеження вагітних груп високого ризику з перинатальної патології. За результатами дослідження було встановлено що серед запропонованих методик доклінічної діагностики ГЕ у першому триместрі вагітності, для показників МАУ була притаманна висока чутливість (97,2 %) та специфічність (88,0 %) (табл. 2).

Позитивне відношення імовірності (ПВІ) для тестів по визначенню МАУ становило 8,2, при негативному відношенні імовірності (НВІ) по зазначеному показнику 0,02. Показники ППЦ та НПЦ для МАУ становили 95,8 % та 95,6 %, відповідно. Отримані на даному етапі дослідження результати показали, що використання напівкількісного методу визначення МАУ у вагітних як скринінгового, дозволило достовірно діагностувати ГЕ та прогнозувати формування

перинатальної патології надалі.

Таблиця 2

Скринінг гестаційної ендотеліопатії

Методи	Чутливість, %	Специфічність, %	ПВІ	НВІ	ППЦ, %	НПЦ, %
МАУ (n=197)	98,5	88,0	8,2	0,02	95,8	95,6
ЕА (n=25)	45,0	66,7	1,3	0,8	81,8	26,7
ДЕЦ (n=75)	78,6	88,9	7,1	0,2	95,6	57,1
ЕТ-I (n=74)	76,9	90,9	8,5	0,2	95,2	62,5
ВФ (n=53)	70,6	89,5	6,7	0,3	92,3	63,0

Примітки:

1. МАУ – мікроальбумінурія;
2. ЕА - ендотеліальні антитіла у сироватці;
3. ДЕЦ – десквамовані ендотеліоцити у периферійній крові;
4. ЕТ-I - сироваткові показники ендотеліну 1;
5. ВФ - фактор Віллебранда у сироватці крові.

На думку більшості дослідників, одним з найважливіших процесів від своєчасності та повноти якого залежить подальший перебіг та результат вагітності, є гестаційна перебудова спіральних артерій (СА), а ключова роль у даному процесі відводиться інвазивному цитотрофобласту (Гриневич В.Н., 2010; Р. Kaufmann et al., 2003). Отримані результати узгоджуються з даними про те що при фізіологічній вагітності, протягом першого триместру, виразність внутрішньо-судинної цитотрофобластичної інвазії зростає, а інтерстиціальної – знижується (Gouloroulou S. et al., 2014).

У зв'язку з цим було проведено аналіз результатів гісто-морфометричного дослідження децидуальних сегментів СА при фізіологічній вагітності та ГЕ.

При фізіологічній вагітності виразність інвазії внутрішньо-судинного цитотрофобласта мала максимальний показник, проте на фоні гестаційної ендотеліопатії, у переважній кількості випадків, зустрічалися лише поодинокі клітини внутрішньо-судинного цитотрофобласту у прозорі спіральних артерій. Зниження виразності інвазії інтерстиціального цитотрофобласта призводило до майже повного заміщення стінок СА фібриноїдом при фізіологічній вагітності. У вагітних з донозологічною формою ГЕ у препаратах СА фібриноїд заміщував менше половини стінки СА, у більшості випадків (65,1 %), що призводило до часткового заміщення м'язових волокон стінки спіральних артерій. При децидуальній васкулопатії, у 51,1% спостерігалася повна відсутність фібриноїду, у 48,9 % відзначалося заміщення фібриноїдом менше половини стінки СА. При фізіологічній вагітності, трансформація ендометріальних сегментів СА супроводжувалася частішим виявленням цитотрофобластичних заторів (70,8 %), при донозологічній ГЕ кількість цитотрофобластичних заторів, сягала 26,1 %, тоді, як при клінічній маніфестації формування цитотрофобластичних заторів було встановлено лише у 2 випадках (3,9 %). Описані структурні зміни спіральних артерій матково-плацентарної області ставлять під сумнів можливість оптимального припливу у

міжворсинчатий простір артеріальної крові адекватно зростаючим потребам плода. Гістометричні показники, що враховані при клінічній маніфестації ГЕ були статистично достовірно меншими ($p < 0,05$) не тільки у групі жінок з фізіологічним перебігом гестаційного процесу, але й у вагітних, які мали донозологічну ГЕ (табл.3).

Таблиця 3

Параметри гістометричного дослідження децидуальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії, n = 210, (M ± m)

Параметри гістометричного дослідження	Умови дослідження		
	Вагітні без патології	Вагітні з доклінічною ГЕ	Вагітні з маніфестованою ГЕ
Периметр, мм	0,91 ± 0,08	0,57 ± 0,08*	0,33 ± 0,05**
Площа поперечного перетину, мм ²	0,067 ± 0,01	0,026 ± 0,007*	0,009 ± 0,002**

Примітки:

1. * - статистично вірогідний результат щодо групи вагітних без патології $p < 0,05$;
2. ** - статистично вірогідний результат щодо вагітних з донозологічною ГЕ $p < 0,05$.

При ГЕ приведені гістометричні показники відображали нездатність до збільшення матково-плацентарного кровоплину. Початкове збільшення ступеня гестаційної перебудови спіральних артерій, що збігалось за часом з піком першої хвилі інвазії позаворсинчатого трофобласту, свідчило про активні компенсаторні процеси забезпечення адекватного кровопостачання матково-плацентарної області.

Обумовлена надалі стабілізація показника на досягнутому рівні відображає фактичну нездатність компенсувати наявне відставання та наблизитися до параметрів, що дозволяли б забезпечити оптимальний матково-плацентарний кровоплин. Таким чином, неадекватна гестаційна перебудова СА при ГЕ відіграє важливу роль в патогенезі ранньої ембріон-плацентарної дисфункції. На думку деяких авторів, відсутність або неповна перебудова СА матково-плацентарної області лімітує приплив материнської крові, що супроводжується формуванням зон некрозу у децидуальній частині СА аж до повного відторгнення хоріону/плаценти (F. Lyall et al., 2013).

При аналізі отриманих результатів триместрової динаміки МАУ було виявлено, що у I триместрі вагітності, найбільший рівень визначався у жінок з децидуальною васкулопатією (28,6 мг/ммоль). При фізіологічному перебігу вагітності по результатам МАУ вбачається оптимізація метаболічних процесів. Натомість, при патологічному перебігу вагітності, спостерігалось поступове виснаження адаптивних механізмів регуляції метаболізму, який на думку дослідників безпосередньо пов'язаний з порушенням системної та ниркової гемодинаміки, незалежним тригером чого є ендотеліальна дисфункція (Volpe M., 2008; Sheikh F., 2010). У другому триместрі різниця між показниками МАУ у групах дослідження стала ще виразнішою, а показники при маніфестації перинатальної патології були у 7,5 рази вище від таких при фізіологічній вагітності (табл.4).

Триместрова динаміка МАУ при фізіологічній вагітності та на фоні ГЕ

№	Перший триместр	МАУ, мг/ммоль.
1.	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=44)	4,5±0,8**
2.	Вагітні з ГЕ без клінічної маніфестації (n=64)	9,3±1,4*
3.	Вагітні з ГЕ та загрозливим викиднем (n=42)	28,6±7,5*
4.	Соматично здорові невагітні жінки (n=32)	1,4±0,3
Другий триместр		
1.	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=32)	4,2±0,8
2.	Вагітні з донозологічною формою ГЕ (n=43)	13,5±2,5*
3.	Вагітні з клінічно-маніфестованою ГЕ (n=35)	31,6±5,3*
Третій триместр		
1.	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=24)	5,2±0,9
2.	Вагітні з донозологічною формою ГЕ (n=26)	16,9±3,6*
3.	Вагітні з клінічно-маніфестованою ГЕ (n=21)	33,5±4,0*

Примітки:

- * - статистично вірогідний результат щодо групи вагітних без патології $p < 0,05$;
- ** - статистично вірогідний результат щодо невагітних жінок $p < 0,05$.

При донозологічній ГЕ, приведений показник був у 3,2 рази вищим, ніж у вагітних з нормальним перебігом гестації. Важливим був факт, що у пацієток з ПЕ - до розвитку явних клінічних ознак, спостерігалася прихована фаза коли рівень МАУ починав різко зростати.

Це свідчило про зрив компенсаторних механізмів та як результат різке зростання ендотеліальної дисфункції, що й реєструвалося одночасним зростанням показника МАУ. До подібної думки схиляються й інші дослідники, які вважали, що МАУ була кращим прогностичним тестом на імовірність розвитку прееклампсії у гіпертензивних вагітних (Paternoster D.M., et al., 1999).

При аналізі результатів дослідження молекул клітинної адгезії (МКА) було виявлено, що рівень sVCAM-1 у вагітних при прееклампсії був майже у 2,5 рази вище ніж у жінок з фізіологічною гестацією ($p < 0,05$), тоді як при донозологічній формі ГЕ аналогічний показник не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$) (рис. 1).

Зростання концентрації sVCAM-1 при ГЕ є доказом ендотеліальної клітинної активації/дисфункції, що може бути корисним для стратифікації ризику маніфестації прееклампсії та прогнозуванні її важкості (Shin-Young Kim et al., 2004; Mehdi Farzadnia et al., 2009).

PECAM - 1 є ефективною сигнальною молекулою механочутливості ендотеліального клітинної відповіді на зміну кровонаповнення судин (напряга зсуву) та фактором інгібування цитотоксичних реакцій. Було виявлено достовірне зменшення ($p < 0,05$) сироваткової концентрації s-PECAM - 1 при клінічній маніфестації ГЕ. Безпосередню причину подібної динаміки sPECAM-1 пов'язують з плацентарною дисфункцією та зменшенням матково-плацентарної перфузії. При донозологічній ГЕ не спостерігалася зменшення сироваткового показника s-PECAM - 1 ($p > 0,05$). Отримані результати відображали попереднє неповноцінне заміщення

ендоваскулярним трофобластом ендотелію спіральних артерій та розвиток запальної відповіді.

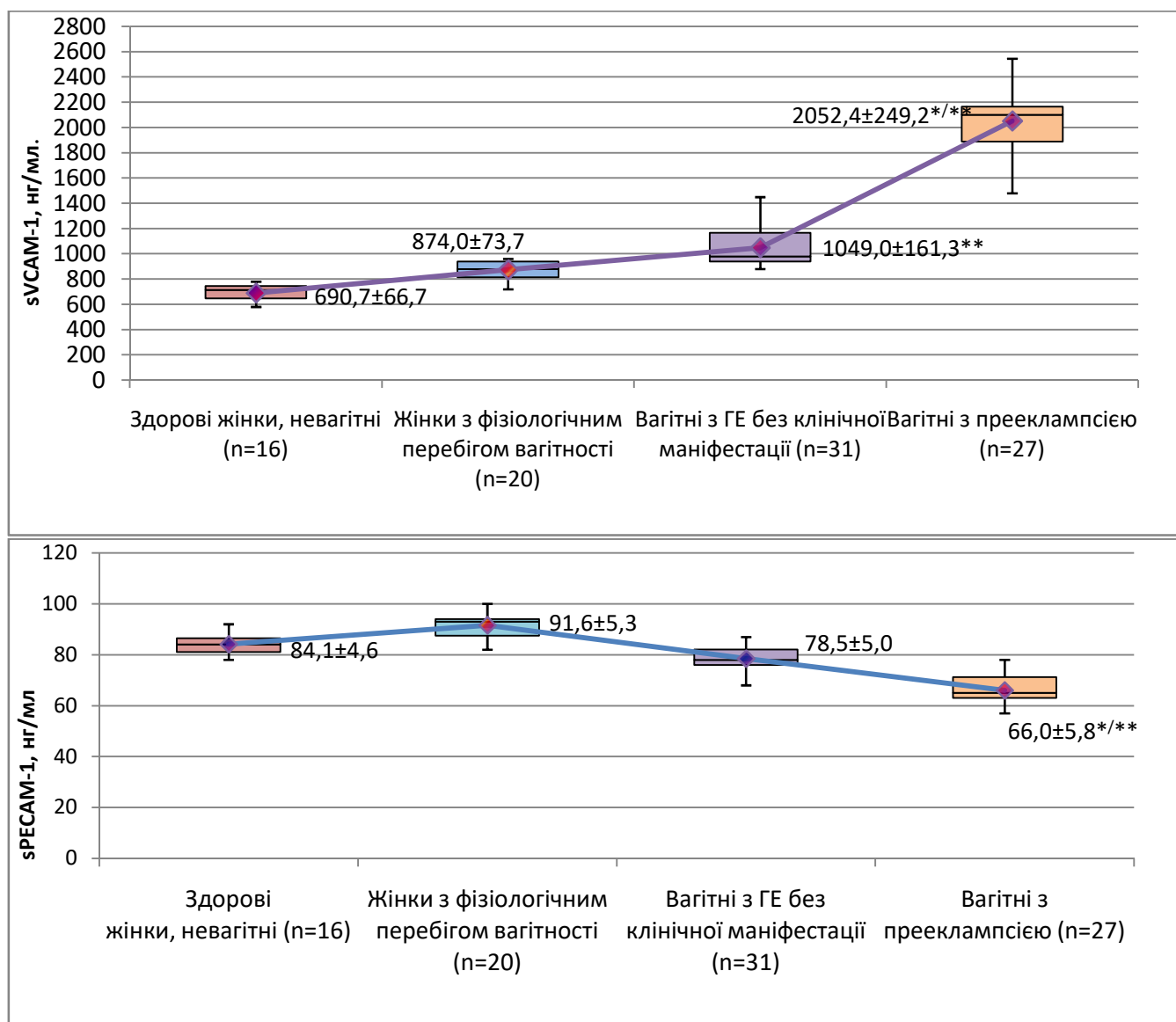


Рис. 1. Концентрація МКА у сироватці крові вагітних з гестаційною ендотеліопатією в III триместрі вагітності, n= 94.

Примітки:

1. * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;
2. ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо невагітних жінок.

При аналізі динаміки сигнальних пептидів регуляції судинного тону, було встановлено достовірне зростання сироваткового рівня вазоконстрикторного компонента (ЕТ-I), у вагітних з проблемною патологією у першому триместрі. Також, у вказаному терміні вагітності, у зазначеної категорії вагітних, спостерігалось й підвищення показників СНП, яке носило переважно компенсаторний характер. Проте, подібна компенсаторна динаміка не була оптимальною, про що свідчили інтегральні результати співвідношення ЕТ-I / СНП, у яких визначалось переважання констриктивного компонента ($p < 0,05$). ЕТ-I у

високих концентраціях проявляє цитотоксичну дію на трофобласт, пригнічує його проліферацію, сприяє дегенерації синцитіотрофобласту, розвитку інфарктів та некрозів у плаценті (Arjun J., 2012). Механізм зниження СНП, полягав у тому, що при вагітності активуються вазодилаторні ендотеліальні фактори, які впливають на тонус судин (NO, простагліцин, кініни) при непошкодженому ендотелію (Natalie G. Lumsden, 2010). До того ж, тільки для С- типу натрійуретичного пептиду доведений інгібуючий вплив на секрецію ET-1 (Старжинська О.Л., 2013).

У третьому триместрі вагітності відзначалася аналогічна динаміка підвищення рівня ET-I у вагітних з ГЕ ($p < 0,05$). Проте, компенсаторне підвищення сироваткової концентрації СНП, на відміну від I триместру, була більш виразна ($p < 0,05$) у вагітних з донозологічною ГЕ. Тому, показники співвідношення ET-1/СНП, у зазначеній групі не відрізнялися від таких при фізіологічній гестації ($2,4 \pm 0,3 \frac{\text{пг/мл}}{\text{нг/мл}}$ проти $2,5 \pm 0,4 \frac{\text{пг/мл}}{\text{нг/мл}}$), тоді як у вагітних з ПЕ наведений показник дорівнював $3,9 \pm 0,5 \frac{\text{пг/мл}}{\text{нг/мл}}$ ($p < 0,05$). Зростання відношення ET-1/СНП, у третьому триместрі, свідчило про дисрегуляторні процеси порушення гемодинамічного забезпечення вагітності.

Проведене доплерометричне порівняльне дослідження СА та МА показало, що вимірювання швидкості кровоплину, починаючи з 12 тижнів гестації були цінним інструментом для диференціації вагітних групи ризику по виникненню перинатальної патології (табл.5).

Таблиця 5

Динаміка ІІ та ІО в залежності від гестаційного віку вагітних жінок та умов дослідження, n=68 (M±δ)

Термін вагітності, тиж.	Спіральні артерії			Маткові артерії		
	<i>Індекс пульсації</i>					
	КГ	ДНГЕ	КМГЕ	КГ	ДНГЕ	КМГЕ
12 – 13+6	0,52±0,05	0,58±0,06	0,65±0,06	0,94±0,06	1,06±0,08	1,14±0,08*
14 – 17+6	0,44±0,03	0,54±0,05	0,83±0,08*	0,78±0,07	1,01±0,08*	1,18±0,09*
18 – 21+6	0,37±0,04	0,47±0,04	0,80±0,07*	0,67±0,05	0,86±0,08*	1,14±0,09*
	<i>Індекс опору</i>					
	КГ	ДНГЕ	КМГЕ	КГ	ДНГЕ	КМГЕ
12 – 13+6	0,46±0,06	0,53±0,05	0,54±0,05	0,66±0,07	0,69±0,06	0,73±0,07
14 – 17+6	0,43±0,04	0,48±0,04	0,59±0,05*	0,55±0,05	0,66±0,05	0,84±0,08*
18 – 21+6	0,40±0,05	0,45±0,04	0,56±0,05*	0,50±0,05	0,62±0,06	0,81±0,07*

Примітки:

1. КГ – контрольна група;
2. ДНГЕ – донозологічна гестаційна ендотеліопатія;
3. КМГЕ – клично-маніфестована гестаційна ендотеліопатія;
4. * - статистично вірогідний результат щодо контрольної групи $p < 0,05$.

До того ж показники індексів пульсації (ІІ) та опору (ІО) у СА та МА мали сильний корелятивний зв'язок. Зменшення або збільшення доплерівських індексів,

в залежності від умов дослідження, у СА співпадало з аналогічними змінами у МА. Це підтверджувало припущення, що кровоплин у СА знаходить своє відображення у кровоплину МА. У випадках, коли коефіцієнти кореляції були помірними, поясненням було те, що вимірювання здійснювали у СА які знаходились у стані «трофобластичної індукованої модифікації» (Tuuli M.G., 2011; Shakuntala C., 2012). Динаміка проявів на доплерограмі дикротичних виїмок (ДВ) у МА відображало циркуляторні умови розвитку плацентації, при якому МА з високим опором моделюються до судин низьким резистентним компонентом через модифікацію СА прогресуючою інвазією трофобластичних клітин. Тому, двостороння ДВ, на першому триместрі відзначалася як звичайний фізіологічний феномен при неускладненій вагітності. З огляду на часту реєстрацію ДВ, її навряд чи можна розглядати досить надійним критерієм перинатальної патології у ранні терміни вагітності, як це зазначалося деякими дослідниками (Stenczer B., 2011; Youssef A., 2011).

Дослідження тонус-регулюючої функції ендотелію було здійснено шляхом дослідження ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією плечової (ПА) та задньої великогомілкової (ЗВГА) артерій у вагітних з ГЕ.

Внаслідок проведеного дослідження виявлені зміни реакції судин, які, з урахуванням положення вагітної («лежачи-стоячи») свідчили про триместрову спрямованість до оптимізації гемодинамічного забезпечення фізіологічної вагітності. Особливо чітко така спрямованість виявлялася у вертикальному положенні тіла та проявлялася у регуляторному пригніченні системної вазоконстрикторної регуляції. Відповідно триместровій спрямованості змін системної регуляції судинного тонузу відзначалося поступове від I до III семестру зниження показників ЕЗВД. Результати ЕЗВД при доклінічній ГЕ принаймні у I та II триместрах, свідчили про певні прояви адаптаційних можливостей ендотелій-залежних компонентів судинного тонузу. Однак вони, були значно знижені (по показникам ЕЗВД у 1,5-2раза) у порівнянні з контрольною групою.

У значній мірі подібна динаміка відзначалась по показникам плечової артерії у третьому триместрі, чітко визначалась й позо-залежна реакція ЕЗВД (найнижчі показники у положенні «стоячи»). При клінічній маніфестації ГЕ, показники ЕЗВД по артеріям плеча й гомілки свідчили про прояви дизадаптивних змін регуляції судинного тонузу, з виразним вазоконстрикторним компонентом, протягом усієї вагітності, особливо, у I та III триместрах (зниження ЕЗВД у 3 та 2,7 рази відповідно до фізіологічної вагітності). Відомо, що у першому триместрі відбувається проростання якір-подібних ворсин у ендометріальні відділи СА та заміщення клітин материнського ендотелію фетальним трофобластом. Активовані ендотеліоцити сприяють формуванню нових кровоносних судин (Иванова О.Ю., 2011). Згідно отриманих нами даних, для визначення виразності порушень вазорегуляторної функції ендотелію, особливо у I триместрі, доцільно використовувати градацію ГЕ, за результатами ЕЗВД. Так, до 3% включно визначається ГЕ III ступеню, від 4% до 7% включно, діагностується ГЕ II ступеню та від 8% до 10% включно – I ступінь. У випадку отримання показників у межах - 10,1-14,9% констатується сумнівна реакція ЕЗВД, а при значеннях більше за 15% - відсутність ГЕ. На наш погляд оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД, з урахуванням

антропофізіологічного підходу, є адекватним методом оцінки характеру ендотеліальної функції у вагітних й може використовуватися як предикторний тест для порушень механізмів регуляції судинного тонуусу з метою профілактики розвитку гестаційної патології.

Слід відзначити чітку відповідність результатів по тесту ЕЗВД системним змінам гемодинаміки при фізіологічній вагітності, що на тлі загальної циркуляторної стабілізації (зменшення проявів усіх видів гемодинамічних синдромів) проявилось у зменшенні циркуляторних синдромів гіперрезистивності артеріальних судин - до повної відсутності їх (0%) у першому триместрі (рис. 2).

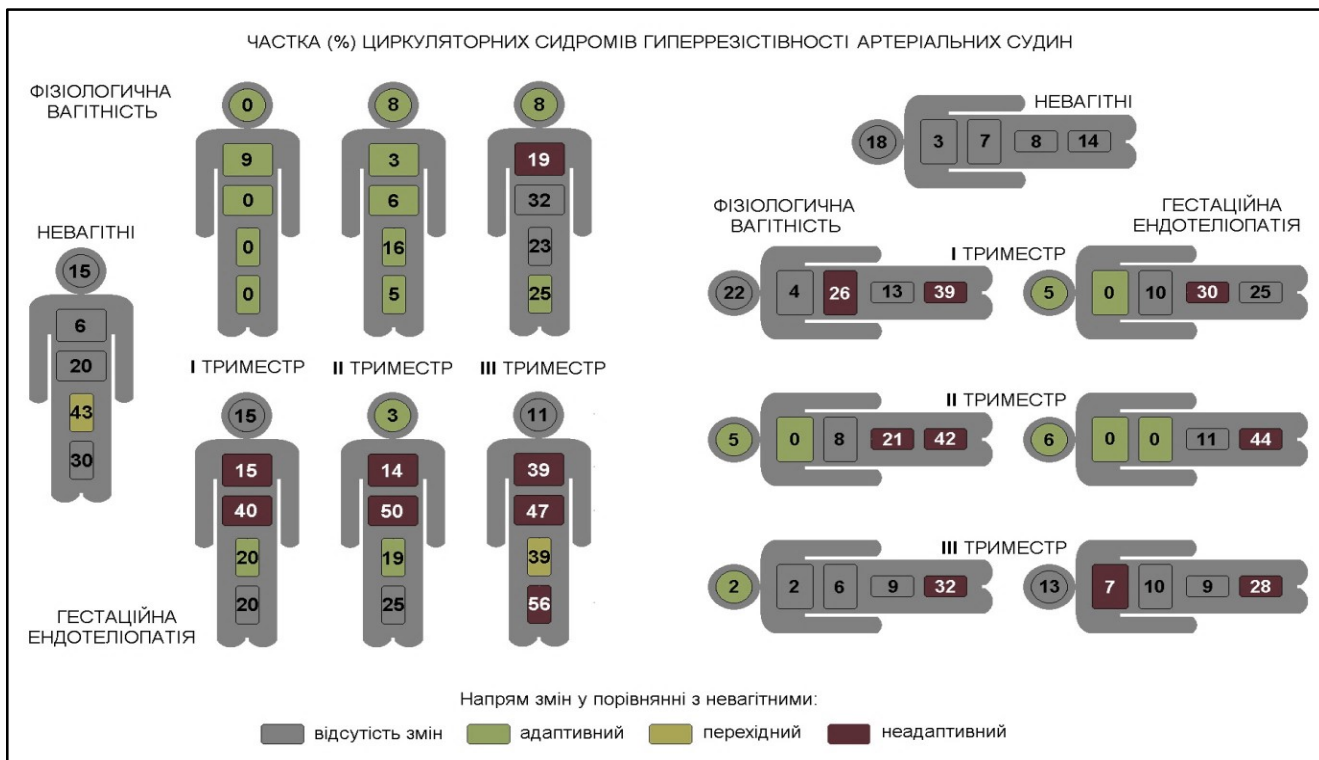


Рис. 2. Триместрова динаміка проявів циркуляторних синдромів гіперрезистивності артеріальних судин (%).

Також було відзначено достовірне та виразне зменшення проявів синдромів гіперрезистивності артеріальних судин й у II триместрі (див.рис.2). Саме таке пригнічення системної вазоконстрикторної регуляції свідчили про чіткі прояви феномену «вислизання» судин при фізіологічному перебігу вагітності. Ця регуляція особливо важлива по черевному кровообігу – блоку циркуляторної «відповідальності» за гемодинамічне забезпечення безпосередньо системи «матка – плацента – плід». Особливо важливо, що ця регуляція реалізується саме у вертикальному положенні, яке є актуальною та характерною для жінки життєвою умовою під час виношуванні вагітності. При ГЕ не тільки не проявляється феномен «вислизання» судин, як адаптивна спрямованість функціональної організації ГДЗВ, а навпаки по черевному кровообігу виразно підсилюється системна вазоконстрикція. Це проявлялося у більшій частці циркуляторних синдромів гіперрезистивності артеріальних судин, як у порівнянні з невагітними жінками, так, особливо, у порівнянні з фізіологічною вагітністю.

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжувався значними функціональними змінами у системі центрального та периферійного кровообігу, зокрема, матково-плацентарного кровоплину (рис. 3).

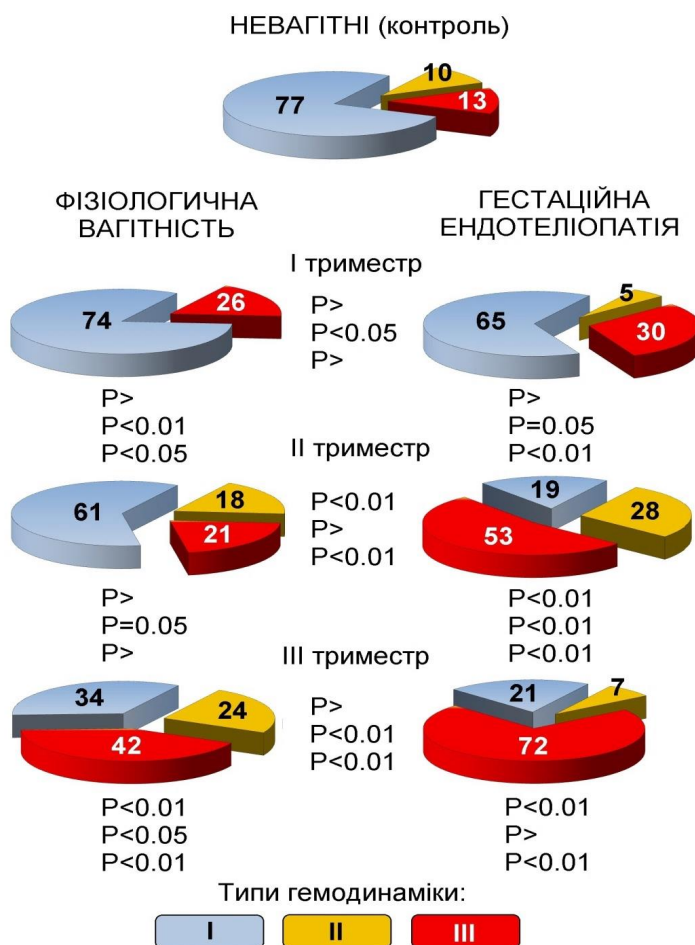


Рис. 3. Типологічна структура динамічної організації позо-залежного кровоплину по співвідношенню хвилинного об'єму крові (ХОК).

Примітка. цифрами позначена частка (%) типів по триместровим вибіркам: блакитний - I тип гемодинаміки, жовтий - II тип гемодинаміки, червоний - III тип гемодинаміки. По стовпчиках з достовірністю відмінностей (P) зверху донизу - по I, II та III типам порівняно з контролем за вибірками з ФВ (зліва); ГЕ (справа), між ФВ та ГЕ (посередині).

Подібна функціональна адаптація була необхідна для забезпечення, щонайменше, функції інтеграції швидко зростаючого материнського та плодового кровоплину в області їх «кордону» - плаценті. Такий механізм забезпечувався типологічною структурою динамічної організації кровообігу матері. При I типі кровоплину проявлявся найбільший функціональний резерв по мобілізації оптимального циркуляторного забезпечення вагітності. Збереження I типу динамічної організації кровообігу протягом вагітності є оптимальною прогностичною ознакою, перехід до II та III слід розцінювати як дезадаптивну спрямованість. Ранніми гемодинамічними змінами при ГЕ слід вважати формування III типу стану кровообігу.

При системній оцінці гемодинаміки у вагітних з ГЕ, починаючи з I триместру та протягом всієї вагітності, у положенні «стоячи» відзначалося достовірне й виражене збільшення гемодинамічних синдромів циркуляторної обмеженості і недостатності (рис.4). Навпаки, достовірне зниження рівня прояву цих синдромів у положенні «стоячи» відобразало явну оптимізацію гемодинамічного забезпечення фізіологічної вагітності.

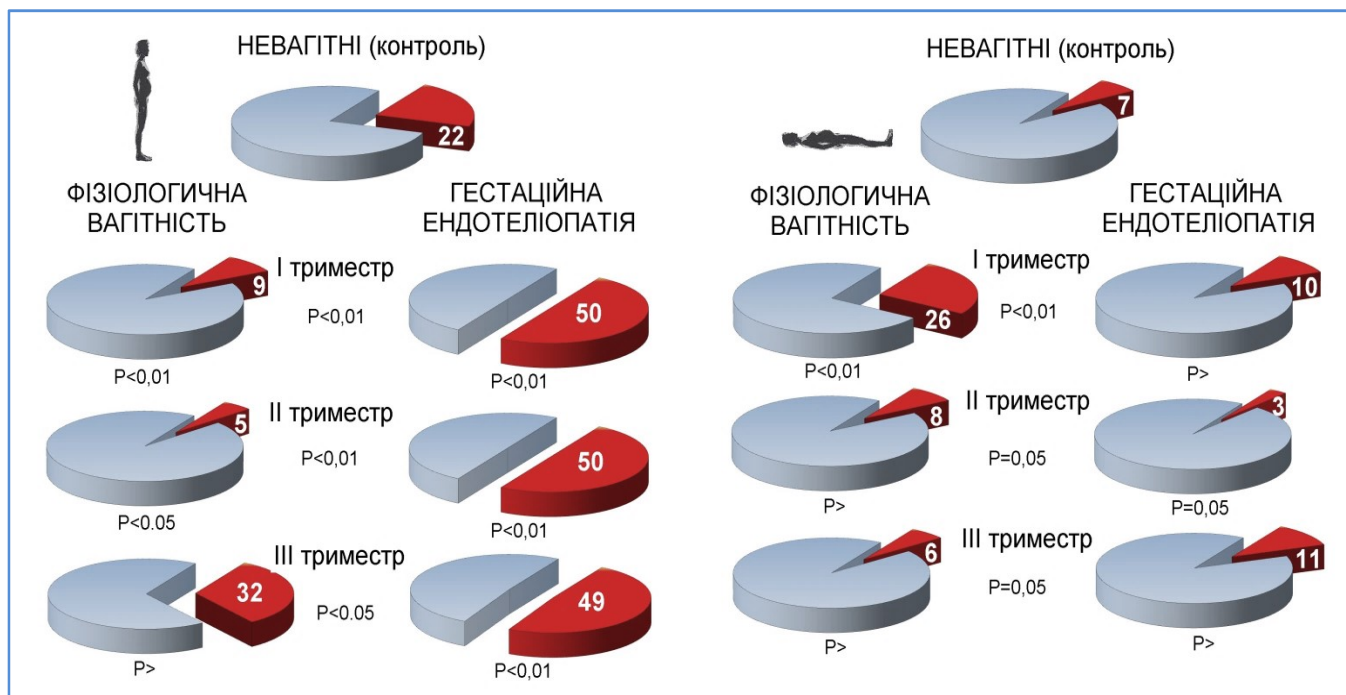


Рис. 4. Сумарні синдроми недостатності та обмеженості червоного кровоплину.

Отримані результати по оцінці центральної та периферійної гемодинаміки, продемонстрували певний тренд на оптимізацію гемодинамічного забезпечення при фізіологічній вагітності та виразне зростання неоптимальних станів, синдромів недостатності кровообігу, особливо червоного, при гестаційній ендотеліопатії.

Баланс між системними та локальними регуляціями визначали характер та спрямованість перерозподільних станів кровообігу для оптимального гемодинамічного забезпечення функціонально та метаболічно активних тканин та органів з їх відповідними судинними басейнами.

При аналізі ГДЗВ слід зазначити, що збільшення об'ємного артеріального кровотоку може бути наслідком збільшення загального об'єму циркулюючої крові при адекватному стані насосної функції серця. Також, подібні зміни можуть відбуватися за рахунок підвищення перфузійного тиску при посиленні систолічних характеристик серцевої діяльності. А це означає, що крім самостійного значення гемодинамічного синдрому, наприклад, артеріальної гіперциркуляції, саме даний синдром на регіонарному рівні може бути циркуляторним відображенням згаданого вище феномена «вислизання» судин з-під системних вазоконстрикторних впливів (рис. 5).



Рис. 5. Синдром артеріальної гіперциркуляції, як відображення «вислизання» судин з під системної вазоконстрикції.

Так, у жінок з фізіологічним перебігом вагітності у вертикальному положенні відповідно до виразного пригнічення системної вазоконстрикції відзначалось значне збільшення частки синдромів артеріальної гіперциркуляції – до 52%. Поряд з цим при ГЕ у вертикальному положенні на тлі виразної вазоконстрикції черевних артеріальних судин у I та II триместрах достовірно зменшилась частка синдромів артеріальної гіперциркуляції. У той час у горизонтальному положенні відповідно до невизначених змін у стані тонуусу судин невизначеною була й динаміка синдромів артеріальної гіперциркуляції. Лише у III триместрі її прояви по черевному кровотоку достовірно зменшились.

Є підстави вважати, що у забезпеченні пригнічення вазоконстрикторної регуляції, особливо на рівні черевного кровообігу, що проявлялася у феномені «вислизання» артеріальних судин та відповідно у артеріальній гіперциркуляції, можлива участь й циркуляторної складової ендотеліальної функції судин. Однак, слід мати на увазі, що наднормативне збільшення об'ємного навантаження на судинну стінку, особливо в умовах структурних змін у ній, може стати реальною причиною розриву такої судини та геморагії у будь-якій тканині або органі (ретрохоріальна або ретроплацентарна гематоми, відшарування плаценти).

Результати приведенного етапу проспективного дослідження свідчили про виразний циркуляторний прояв феномену «вислизання» черевних судин та посилення ауторегуляторної складової гемодинамічного забезпечення фетоплацентарного комплексу при фізіологічній вагітності, а також про достовірне обмеження цієї регуляції при ГЕ. Порушення перебігу першої хвили інвазії трофобласта замикає порочне коло, так як відбувається додатковий спазм судин,

наростає гіперперфузія плацентарної тканини, утворюється децидуальна васкулопатія, посилюється матковий гіпертонус та створюються умови для формування первинної плацентарної дисфункції.

Таким чином, тригером первинної гестаційної активації ендотеліальної функції є процеси що відбуваються у матці (імплантація та розвиток плідного яйця, ангіопластичні процеси пов'язані з формуванням плаценти). Біологічно активні елементи у матці, плаценті формують гемодинамічний запит на забезпечення метаболізму усього комплексу системи «матка - плацента - плід», насамперед, на збалансоване (артеріально-венозне) збільшення кровоплину. У реалізації такого запиту відбуваються системні регуляції (збільшення об'єму крові, збільшення ХОК), з відповідним збільшенням судинної ємності. Останнє реалізується з урахуванням регіонарної активності та системної регуляції судинного тону. Завдання системних та регіонарних регуляцій забезпечити збалансоване збільшення кровотоку в зоні «відповідальності» (живіт, матка) у нормативних співвідношеннях - оптимізоване у вагітних жінок у порівнянні з невагітними. У першу чергу, це мінімізація синдромів обмеженості недостатності по артеріальному кровообігу.

Для судинної мережі плаценти притаманна пластичність та динамічність послідовних змін протягом вагітності. Розвиток плаценти знаходиться під контролем різних цитокінів та ростових факторів, співвідношення яких змінюється у процесі вагітності. Th₂ цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9) стимулюють інвазію трофобласта, а Th₁ (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12) тип цитокінів лімітує цей процес. При дослідженні було діагностовано достовірне збільшення плацентарного вмісту ІЛ-4 для донозологічної ГЕ та зниженні при важкій ПЕ ($p < 0,05$). Подібна динаміка ІЛ-4 свідчила про порушення функціонування плаценти, внаслідок чого відбувалося пригнічення диференціювання Th₀ у Th₂ - функціонального фенотипу, якому притаманний ефект протекторного супроводження гестаційного процесу (Bertoja A.Z., 2007). При важкій ПЕ, у гомогенаті плаценти, виявлявся високий показник ІЛ-6 ($p < 0,05$), тоді, як при доклінічній формі ГЕ відмічалось зниження ІЛ-6 ($p < 0,05$). На думку деяких дослідників, ІЛ-6 будучи за своїми ефектам типовим прозапальним цитокіном, під час вагітності проявляє протизапальну дію (обмежує продукцію прозапальних цитокінів в плаценті) (Сидорова І. С., 2012).

Достовірне підвищення вмісту ІЛ-8 ($p < 0,05$), у плаценті, відзначалось нами при донозологічній та маніфестованій формах ГЕ. За результатами попередніх досліджень, вказаний інтерлейкін стимулює міграцію ендотеліальних клітин та модулює реорганізацію цитоскелету (поява стресових волокон, індукція актинових філаментів, підвищення проникності судинної стінки) (Михайлов А.В., 2013).

При дослідженні гемостазіологічних показників виявлені достовірні зміни кількості та агрегаційної активності тромбоцитів, що були стимульовані АДФ ($p < 0,05$), у першому триместрі вагітності жінок з маніфестованою формою ГЕ. З урахуванням того, що певні відмінності у гемостазіограмі спостерігалися лише при наявності децидуальної васкулопатії, ми припустили, що достовірні ознаки гіперкоагуляції при ГЕ, не пов'язані напряду з дисфункцією ендотелію, а були лише наслідком неоптимальності перебудови судин в ділянці плацентарної площадки або ускладненням іншого генезу незалежного від ендотеліопатії.

На сьогоднішній день відомо про позитивний вплив препаратів різних

фармакологічних груп на функціональний стан ендотелію. Так нітрати відновлюють дефіцит ендогенного NO, інгібітори АПФ знижують синтез АТ II та перешкоджають руйнуванню кінинів, антагоністи кальцію гальмують активність ендотеліну у гладеньких м'язах судин та посилюють вазодилаторний ефект NO, інгібітори ендотелін-перетворюючого ферменту та антагоністи рецепторів ендотеліну-I гальмують активність вказаного пептиду. Проте, більшість з цих препаратів протипоказані при вагітності, так як відсутні достовірні данні щодо їх безпечності та можливої тератогенної й ембріотоксичної дії (мексикор, фосфоглів, ресвератрол, мілдронат) (Воронков А.В., 2011). У зв'язку з чим стало актуальним вивчення ендотеліо-протективних властивостей препаратів які є природними прекурсорами оксиду азоту (L-аргінін). Препаратом порівняння була обрана АСК, найпоширеніший препарат для профілактики, як акушерської патології (пreekлампсія, ЗРП) так і перинатальної смертності, у вагітних групи ризику (Roberge S. et al., 2007; Vujold E. et al., 2012).

Проведене дослідження продемонструвало відсутність достовірної відмінності частоти перинатальних ускладнень, у пацієток, які отримували профілактичну терапію у першому триместрі вагітності. Можливо, виявлений результат, був пов'язаний з нетривалим терміном застосування профілактичного лікування.

Відзначалося достовірне зменшення кількості випадків ПЕ, у жінок які отримували превентивну терапію у другому триместрі вагітності (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18 - 0,70; $p = 0,003$). Одночасно відзначено статистично достовірне зменшення випадків загрозливих передчасних пологів (ВР 0,3; 95% ДІ 0,13 - 0,69; $p = 0,005$), аномалій розвитку та локалізації плаценти (ВР 0,41; 95% ДІ 0,22 - 0,73; $p = 0,003$) у пацієток, які отримували профілактичну терапію. Проте, достовірної залежності від виду терапії не спостерігалось. До того, визначалася досить цікава деталь, при донозологічній формі ГЕ ефективнішим, за клінічними результатами, було призначення L - аргініну (ВР 0,39; 95% ДІ 0,16 - 0,98; $p = 0,05$), ніж АСК, тоді, як при клінічній маніфестації ГЕ, ефективнішим виявилось застосування малих доз АСК (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47 - 0,85; $p = 0,002$) (табл. 6).

Визначалося достовірне зменшення випадків пreekлампсії у вагітних, які отримували профілактичну терапію у третьому триместрі (ВР 0,39; 95% ДІ 0,23 - 0,66; $p = 0,005$).

При цьому, у групі з доклінічної формою ГЕ, статистично достовірний результат спостерігався у жінок, які отримували L - аргінін (ВР 0,19; 95% ДІ 0,05 - 0,77; $p = 0,02$), тоді як у вагітних з клінічною маніфестацією, ефективнішим була АСК (ВР 0,16; 95% ДІ 0,04 - 0,66; $p = 0,01$). Подібна динаміка результатів стосувалася й випадків аномалії локалізацій плаценти, прикріплення пуповини та загрозливих передчасних пологів. Хотілося б відзначити, той факт, що призначення профілактичної терапії зменшувало ймовірність виникнення важкої ПЕ, по загальній групі вагітних з ГЕ ($p < 0,05$). Причому, у вагітних, які не отримували профілактичної терапії, спостерігалася більш рання (до 32 тижнів) маніфестація ПЕ (ВР 0,38; 95% ДІ 0,20 - 0,69; $p = 0,002$). У пацієток з донозологічною ГЕ не визначалися статистично достовірної відмінності між показниками частоти плацентарної дисфункції ($p > 0,05$). Проте у вагітних, які отримували АСК спостерігалось статистично достовірне зменшення вказаної патології ($p < 0,05$).

Аналіз клінічної ефективності профілактичного лікування

Клінічні ускладнення	ВР	95% ДІ	Р
Загрозливий викидень	0,67	0,45-0,99	0,05
Загроза передчасних пологів	0,22	0,05-0,88	0,03
Ранній розвиток прееклампсії	0,24	0,06-0,98	0,05
Аномалії розвитку та локалізації плаценти	0,30	0,1-0,94	0,04
Гіпертензивні розлади під час вагітності			
ДНГЕ (L-аргінін)	0,14	0,03-0,64	0,01
КМГЕ (АСК)	0,10	0,02-0,48	0,004
Плацентарна дисфункція			
ДНГЕ (L-аргінін)	0,45	0,21-0,98	0,04
КМГЕ (АСК)	0,25	0,08-0,77	0,01
Перинатальні втрати	0,47	0,24 - 0,91	0,03
Асфіксія новонароджених	0,25	0,13-0,47	< 0,0001
Перинатальні ураження ЦНС	0,23	0,1-0,62	0,004
Внутрішньо-шлуночкові крововиливи	0,32	0,1-0,89	0,03

Звертає на себе увагу достовірне зниження показників перинатальних втрат, на тлі прийому препаратів профілактичної терапії - ВР 0,47; 95% ДІ 0,24 - 0,91; $p = 0,03$. Проте, перевага АСК або L - аргініну по наведеному показнику, не була достовірною - ВР 0,59; 95% ДІ 0,21 - 1,67; $p = 0,32$.

При аналізі неонатальної патології, що розвинулася на тлі ГЕ, було встановлено, що у немовлят, народжених від жінок, які отримували превентивну терапію діагностувалося достовірно меншу кількість випадків асфіксії (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13 - 0,47; $p < 0,0001$), перинатальних уражень ЦНС (ВР 0,23; 95% ДІ 0,1 - 0,62; $p = 0,004$), внутрішньо-шлуночкових крововиливів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,1 - 0,89; $p = 0,03$) та випадків внутрішньоутробного інфікування (ВР 0,31; 95% ДІ 0,1-0,98; $p = 0,05$). Також було відзначено, що у новонароджених від жінок з донозологічною формою ГЕ, відзначалося достовірне зменшення випадків неонатальної патології ($p < 0,05$), незалежно від виду превентивної терапії. Тоді, як у дітей від пацієток з маніфестованою ендотеліальною дисфункцією, аналогічні показники зберігали достовірність лише при застосування вагітними АСК ($p < 0,05$).

Описана динаміка перинатальної патології на тлі застосування АСК і L-аргініну збігалася з результатами інших дослідників (Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Villa P. et al., 2013; Tessa E.R. et al., 2014). Згідно дослідження Felipe Vadillo-Ortega (2011) було показано, що у 228 вагітних, які отримували L-аргінін та вітаміни-антиоксиданти захворюваність на прееклампсію була значно меншою ($\chi^2 = 19,41$; $p < 0,001$).

Ефективність профілактичної терапії, у другому триместрі вагітності, була не лише клінічною, але й підтверджувалась валідними лабораторними показниками. Зокрема, при використанні профілактичного лікування відбувалось прогресивне

зменшення чутливого маркеру GE - МАУ та поступове зростання показників ЕЗВД, що свідчило про нормалізацію вазо регуляторної властивості ендотелію (табл. 7).

Таблиця 7

Триместрова динаміка показників МАУ та ЕЗВД при гестаційній ендотеліопатії на фоні превентивної терапії, n=261

Неонатальна патологія	МАУ (мг альбуміну/ммоль креатиніну)			ЕЗВД, ПА (%)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Групи дослідження						
Підгрупа А	8,7±1,3*	7,9±1,4**	7,4±1,7**	18,0±1,7*	23,3±5,7	21,0±3,8
Підгрупа В	8,4±1,8	7,9±1,4**	6,9±1,7**	23,1±2,5*	25,3±5,4	22,7±3,4**
Підгрупа С	10,4±2,6*	9,8±2,1**	8,1±1,9**	17,1±1,7*	20,2±4,1*	19,9±2,0**
Підгрупа D	13,9±5,5	13,7±4,0**	10,6±4,3**	19,0±2,3	20,1±4,8*	18,7±2,0**
III група	25,8±8,2*	32,8±3,8*	34,6±1,4*	14,5±1,5*	13,3±1,6*	11,5±1,5*
IV група	9,1 ±1,1*	14,1±2,4*	18,8±5,4*	16,3±2,1*	15,8±1,7*	14,7±1,3*
Контрольна група	4,5±0,8	4,3±0,8	5,4±0,9	38,5±4,1	34,3±1,6	25,8±2,3

Примітки:

- * - $p < 0,05$, щодо контрольної групи;
- ** - $p < 0,05$, щодо груп вагітних, які не отримували відповідну превентивну терапію.

Особливо, значущі зміни показників МАУ діагностувались у жінок з донозологічною формою GE, які отримували L – аргінін ($p < 0,05$) та у пацієток які мали клінічну маніфестацію GE і отримували АСК ($p < 0,05$). Хоча у жодній клінічній групі показник МАУ, під впливом превентивної терапії, не досягав меж фізіологічної норми. У зазначених клінічних групах дослідження також відзначалась найбільш виразна динаміка підвищення показників ЕЗВД ($p < 0,05$). Високі показники ЕЗВД, у всіх групах дослідження можливо пояснити призначенням протягом вагітності препаратів що впливали на судинний тонус (Дивакова Т.С., 2014).

Узагальнюючи отримані результати, слід зазначити що для використаним препаратом (АСК та L – аргінін), не притаманний безпосередній вплив на продукцію ендотеліну I та на СНП. Виходячи з результатів власного дослідження можна стверджувати, що вказані препарати не впливали безпосередньо на синтез вазоактивних сигнальних пептидів.

У вагітних з маніфестованою GE, яким призначалася АСК відзначалося зниження sVCAM-1 ($p < 0,05$) та підвищення sPECAM-1 ($p < 0,05$) (рис.6).

Вищевказана динаміка змін наближала отримані показники до аналогічних результатів у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Натомість, показники sPECAM-1 та sVCAM-1 у сироватці крові вагітних які отримували L – аргінін та вагітних з донозологічною GE, які отримували АСК, вірогідно не відрізнялися від результатів сироваткових МКА, вагітних, які не використовували превентивної

терапії ($p > 0,05$). Відмінності у динаміці сироваткових показників МКА при ГЕ у порівнянні з фізіологічною вагітністю, імовірно, пов'язані з високим ступенем ендотеліальної активації. На думку Зиганшиної М.М. (2011) високі концентрації МКА мали зв'язок з активацією імункомпетентних клітин у відповідь на розвиток напівалогеного плода. При позитивному ефекті превентивної терапії, достовірні зміни концентрації розчинних форм МКА (зниження sVCAM-1 та підвищення sPECAM-1), у нашій роботі, сигналізували про оптимальний розвиток вагітності, що підтверджувалося клінічними результатами дослідження.

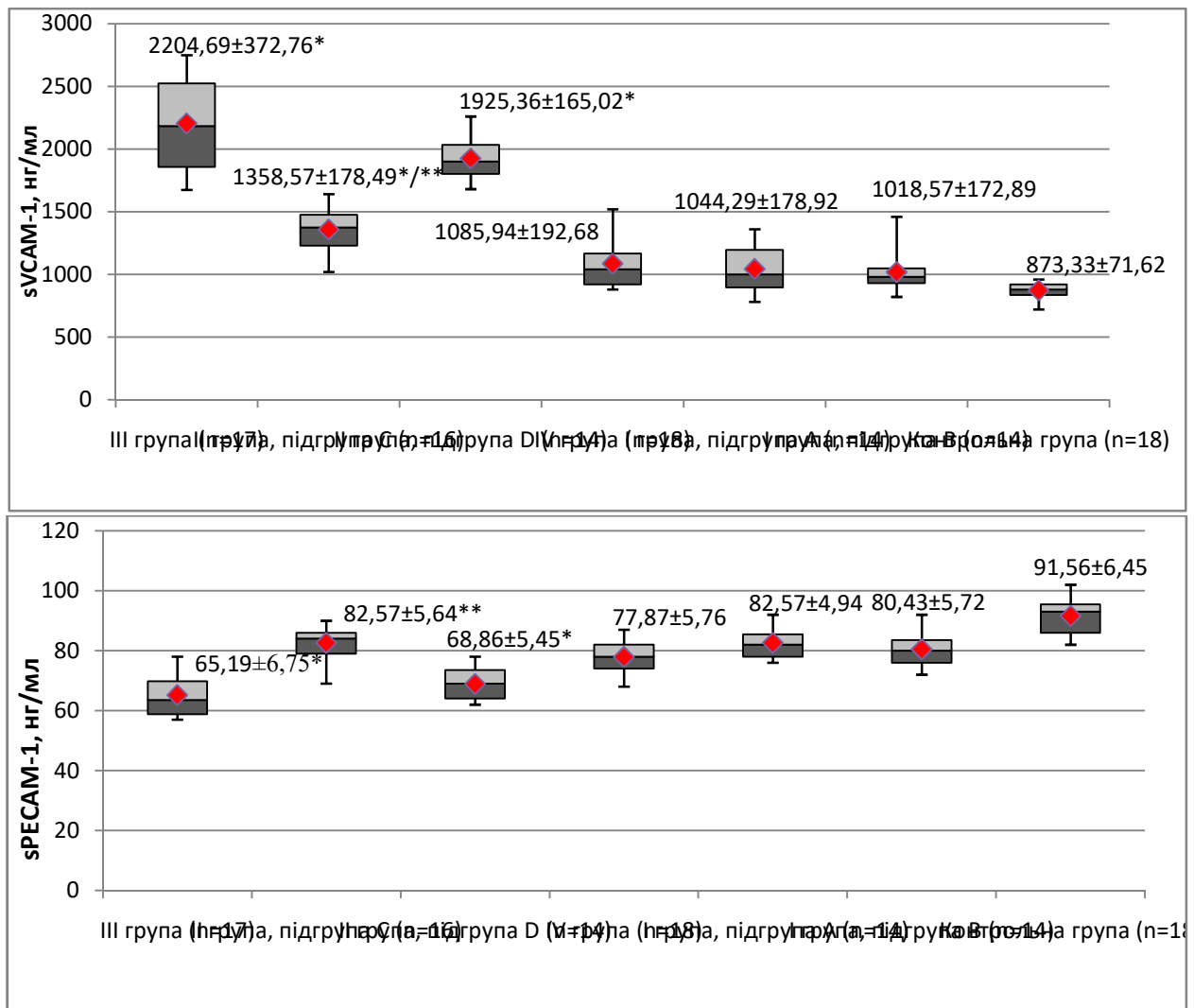


Рис. 6. Динаміка сироваткового рівня sVCAM-1 у жінок з ГЕ, на фоні проведення профілактичної терапії, III триместр, n=111.

Примітки:

- * - $p < 0,05$, щодо контрольної групи;
- ** - $p < 0,05$, щодо вагітних, які не отримували профілактичного лікування.

Результати проведеного доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину, дали змогу встановити, що у жінок з ГЕ відзначалась неоднакова ефективність профілактичного лікування, яка залежала від виду терапії та умов дослідження. Достовірні зміни матково-плацентарно-плодової гемодинаміки ($p < 0,05$), спрямовані на оптимізацію кровоплину, спостерігалися

лише у вагітних, які отримували АСК у третьому триместрі. Найбільш показовими судинними регіонами, де спостерігалися достовірні відмінності, були маткові та середня мозкова артерії ($p < 0,05$). У вагітних з донозологічною ГЕ, у незалежності від типу профілактичної терапії, спостерігалась позитивна тенденція до нормалізації матково-плодово-плацентарного кровотоку. При поєднанні результатів власних досліджень з даними світової літератури можна стверджувати, що основними процесами фізіологічного перебігу вагітності є ангіо- та васкулогенез, а також адекватна вимогам плода інтенсивність кровоплину у матково-плацентарних судинах (Иванова О.Ю., 2011; Oloyede O.A., 2013).

У результаті аналізу плацентарної концентрації проти- та прозапальних цитокінів були отримані результати, що вказували на достатньо виразну терапевтичну ефективність профілактичного лікування. Зазначена ефективність проявлялась, як в індукованому підвищенні рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6) так і в зниженні прозапальних (ФНП, ІЛ-8). Найбільша кількість статистично значимих результатів по стабілізації цитокінового профілю припадала на пацієток з децидуальною васкулопатією, які отримували АСК ($p < 0,05$). У вагітних, які отримували L-аргінін, не відзначались достовірні зміни концентрації досліджених цитокінів, у жодній з підгруп ($p > 0,05$). Отримані результати співпадають з висновками дослідження F.D. Costa (2013), який довів, що низькі дози АСК можуть поліпшити трофобластичну функцію та попередити ранній розвиток прееклампсії, збільшуючи синтез специфічних протизапальних цитокінів, а також зменшити інтенсивність апоптозу.

Під час проведення дослідження не відзначалось жодного випадку побічної дії препаратів, рекомендованих для профілактичної терапії (L-аргінін та АСК).

Таким чином, наше дослідження, засноване на комплексній оцінці функціонального стану ендотелію судин показало що наявність гестаційної ендотеліопатії є незалежним прогностичним фактором, асоційованим з несприятливими наслідками вагітності. У вагітних з різними формами ГЕ були виявлені виразні порушення вазорегуляторної інтеграції, зміни параметрів як системної так матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, що дозволяє глибше зрозуміти патогенез різних її форм, намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та розробити оптимальну тактику ведення цієї категорії пацієток. Рання профілактична терапія дозволила покращити результати акушерської підтримки вагітності. При цьому достовірно кращі результати мали місце у пацієток, які отримували превентивну терапію АСК (маніфестована форма ГЕ) та L-аргініну (донозологічна форма ГЕ), що дозволило поліпшити не тільки інструментально-лабораторні результати, але й достовірно знизити кількість випадків перинатальної патології (плацентарна дисфункція, прееклампсія, перинатальні втрати, асфіксія новонароджених, перинатальні ураження ЦНС новонароджених).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення вирішення нового напрямку проблеми перинатальних втрат шляхом оптимізації підходів до донозологічної діагностики та адекватної профілактики патології вагітності при гестаційній

ендотеліопатії.

1. Безпосередніми причинами перинатальних втрат, за результатами катамнестичного дослідження, були: глибока морфо-функціональна незрілість (58,3 %), антенатальна асфіксія плода (на ґрунті плацентарної недостатності (61,2%) та гострого дистресу (34,7 %), інтранатальна асфіксія плода (11,5 %) та вроджені вади розвитку (6,2 %). Факторами ризику підвищення показника перинатальної смертності стали недоліки в системі антенатального нагляду, низька якість діагностики, відсутність стратифікації перинатального ризику, неоптимальна тактика ведення пологів.

2. У вагітних жінок ендотеліальна дисфункція була асоційована із захворюваннями серцево-судинної системи у 27,9 % випадках, із патологією шлунково-кишкового тракту - у 22,1 %. Обтяжливий гінекологічний анамнез виявлений у 13,7 % жінок. Ранні репродуктивні втрати мали місце у 27,7 % пацієнток, анамнестична ПЕ - у 15,9%. Обтяжливий спадковий гіпертензивний та варикозний анамнез мали 31, 5% та 24,8 % відповідно. В 41,6 % випадків у жінок з ГЕ було встановлено обтяжливий спадковий акушерський анамнез. У 54,8 % вагітних з дисфункцією ендотелію, з першого триместру, діагностувались ознаки патології плацентації.

3. Для скринінгу гестаційної ендотеліопатії у вагітних доцільне використання напівкількісного методу визначення МАУ (чутливість 98,5%, специфічність 88,0%, позитивне відношення ймовірності 8,2, ППЦ 95,8% та ПНЦ 95,6%).

4. Гестаційна трансформація СА при ендотеліальній дисфункції зазвичай слабо-виражена (44,2 %) або відсутня взагалі (46,15 %), супроводжувалася незначним розширенням прозору СА (46,1 %). При цьому визначається знижена виразність внутрішньосудинної інвазії цитотрофобласту (44,2 %) та зменшення формування цитотрофобластичних заторів (3,9 %).

5. У жінок з клінічною маніфестацією ГЕ у I та III триместрах вагітності визначались критичні порушення вазорегулюючої функції ендотелію, тоді, як при донозологічній формі ГЕ, показники ЕЗВД, вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тонусу.

6. При ГЕ відбувається достовірне підвищення sVCAM-1 (при донозологічній та маніфестованій формах) та зниження ($p < 0,05$) sPECAM-1 (при маніфестованій формі) у сироватці крові. Ознаки гіперкоагуляції (збільшення стимульованої агрегації тромбоцитів, гіперфібриногенемія) визначали лише у вагітних з клінічною маніфестацією ГЕ.

7. Допплерометричні дослідження, здійснені на ранніх термінах вагітності, виявили сильний зв'язок надійності між показниками кровоплину у МА та СА. Наявність ДВ відображає розвиток плацентації, як фізіологічний феномен при неускладненій вагітності.

8. При ендотеліальній дисфункції у плаценті відбувається підвищення показників ІЛ-8 ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$) та ФНП- α ($p < 0,05$) та зниження концентрації ІЛ-4 ($p < 0,05$).

9. Показником фізіологічного перебігу вагітності є оптимізація ГДЗВ, а ранніми гемодинамічними змінами при ГЕ слід вважати формування III типу стану кровообігу, ризиковий гемодинамічний стан по кровообігу у цілому, особливо при сполученні з ризиковим станом по черевному кровообігу. Отримані показники ГДЗВ

обґрунтували визначення зменшення проявів синдрому гіперрезистивності артеріальних судин і збільшення проявів синдрому артеріальної гіперциркуляції в положенні стоячи в якості гемодинамічного еквіваленту ендотеліальної активності у забезпеченні ауторегуляторного механізму «вислизання» артеріальних судин у реалізації перерозподільних регуляцій кровоплину.

10. Ефективність патогенетичного превентивного лікування (L-аргінін та АСК) полягає у зниженні показників перинатальних втрат, зменшенням клінічних проявів прееклампсії, передчасних пологів, аномалій розвитку та локалізації плаценти, випадків асфіксії, перинатальних уражень ЦНС, ВШК у порівнянні з жінками, які отримували тільки базове лікування. При донозологічній формі ГЕ ефективнішим за клінічними показниками, було призначення L – аргініну (ВР 0,39; 95% ДІ 0,16 - 0,98; $p = 0,05$), тоді, як при маніфестації ГЕ, ефективнішим виявилось застосування 75 мг АСК (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47 - 0,85; $p = 0,002$). На тлі превентивного лікування спостерігались нормалізація вазорегуляторної властивості ендотелію за рахунок зростання ЕЗВД; зменшення показників МАУ; зменшення концентрацій ET-1 та інтегрального показника ET-1 / СНП; зниження показників sVCAM-1 та підвищення sPECAM-1; нормалізація доплерометричних показників у МА, артерії пуповини та СМА; збільшення продукції плацентарних протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-6 та зменшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-8 ($p < 0,05$) у вагітних, які отримували АСК.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні з децидуальною васкулопатією, з перинатальними втратами в анамнезі, з обтяжливим гінекологічним анамнезом, спадковими гіпертензивним та репродуктивним анамнезом складають групу ризику по перинатальній патології та повинні підлягати скринінгу на гестаційну ендотеліопатію для оптимізації ведення вагітності з подальшою персональною стратифікацією акушерського ризику у ранні терміни гестації (з 8 - 9 тижнів).

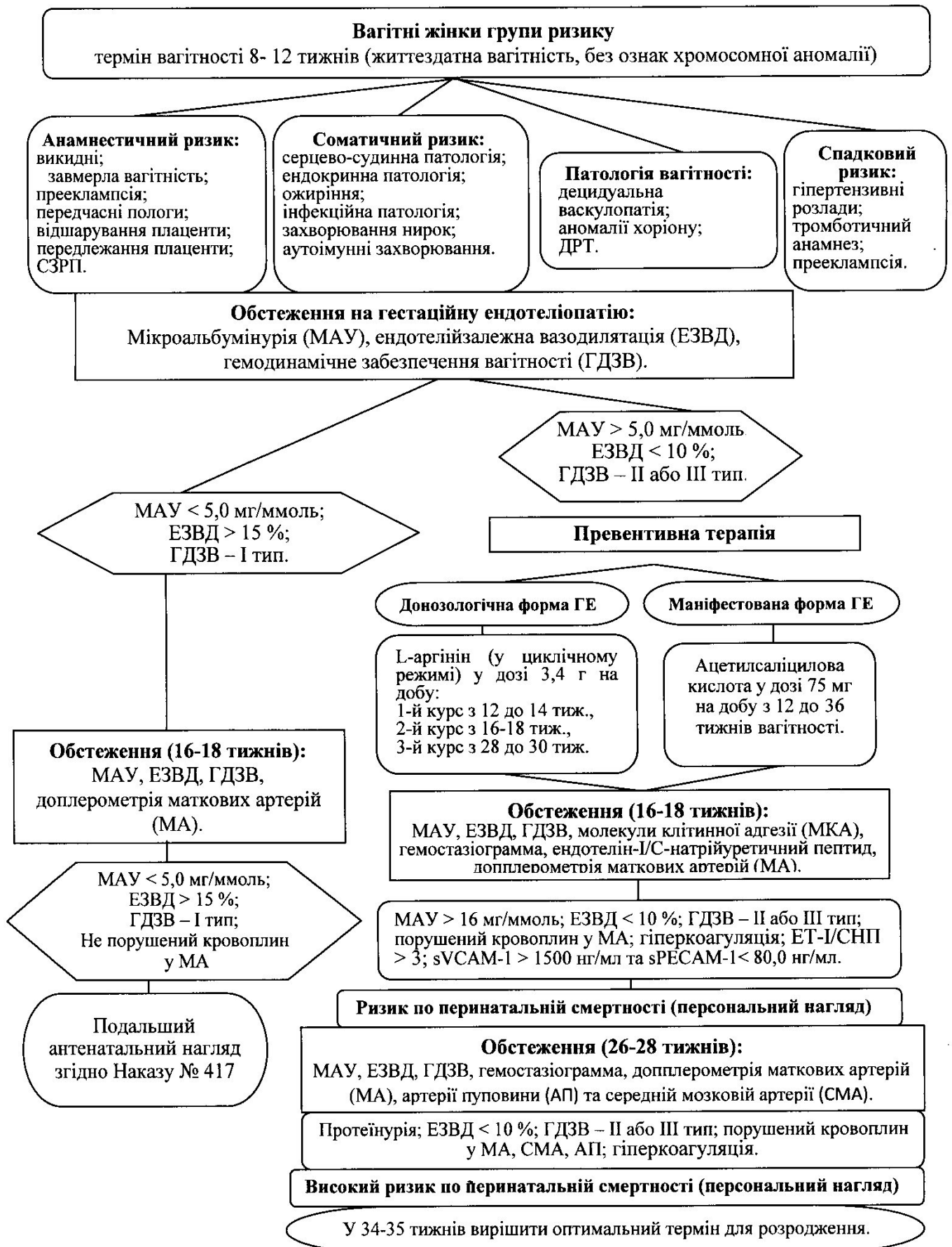
2. При підозрі на гестаційну ендотеліопатію дослідженнями «першої лінії» є: мікроальбумінурія, ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії (у вертикальному та горизонтальному положеннях), доплерометрія маткових артерій (з 14 до 18 тижнів вагітності), системна позозалежна оцінка гемодинамічного забезпечення вагітності.

Дослідження «другої лінії»: система гемостазу, сироватковий рівень вазорегулюючих пептидів (ET-1 та СНП), концентрація розчинних форм МКА (VCAM-1 та PECAM-1).

3. Раціональним є виділення двох форм гестаційної ендотеліопатії – донозологічної та клінічно-маніфестованої.

4. Вагітним жінкам з верифікованою ГЕ має бути призначена профілактична терапія. Для вагітних з донозологічною формою ГЕ доцільно використовувати L-аргінін в дозі 3,4 г на добу (1 курс з 12 до 14 тижнів, 2 курс з 16-18 тижнів та 3 курс з 28 до 30 тижнів вагітності), при відсутності протипоказів. У вагітних групи високого ризику (клінічно-маніфестована форма ГЕ) доцільно використовувати АСК в дозі 75 мг на добу (з 12 до 36 тижнів вагітності), при відсутності проти показів, під контролем показників системи гемостазу.

Алгоритм клінічного менеджменту при гестаційній ендотеліопатії



5. Критеріями ефективності профілактичної терапії є:

Клінічні: відсутність перинатальних втрат, виникнення ранніх та важких форм преєклампсії, розвитку синдрому ЗРП, зниження частоти аномалій плаценти, зменшення випадків передчасних пологів, асфіксії новонароджених, перинатальних уражень ЦНС та внутрішньо-шлуночкових крововиливів.

Інструментально-лабораторні: резорбція ретрохоріальних / ретроплацентарних гематом; перехід до I та II типів стану кровообігу; позитивна динаміка доплерометрії; зниження маркерів ендотеліопатії (МАУ, ET-1, ET-1/СНП, sVCAM-1); підвищення показників ЕЗВД та сироваткової концентрації sPESAM-1; нормалізація показників системи гемостазу.

6. За результатами дисертаційної роботи були розроблені та впроваджені в клінічну практику локальні протоколи акушерської допомоги «Передчасні пологи», «Предиктори, профілактика, діагностика та лікування гіпертензивних розладів вагітності» що надало змогу знизити показники перинатальної смертності по Вінницькій області до 7,4 %, кількість преєклампсій у 1,25 рази, випадків синдрому ЗРП у 1,48 рази, асфіксії новонародженого у 2,67 рази.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д. Г. Коньков, А. А. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. - 2009. - Т. 145, Ч. II. – С. 157-160. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено пошук та аналіз літературних джерел, підготовка до друку).*

2. Konkov D.G. The features of circulatory dynamics during physiological pregnancy / D. G. Konkov // Вісник морфології – 2012. - Т.18. - №2. – С.317-321.

3. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15, №2, Ч.1. - С.158-161.

4. Коньков Д.Г. Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в 1 триместре беременности при гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков, А. В. Старовер // Здоровье женщины. – 2012. - №9. – С. 92-96. *(Дисертанту належить ідея дослідження, особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів).*

5. Konkov D.G. The anthropological features of hemodynamics in the background of gestational endotheliopathy / D. G. Konkov // Научная дискуссия: вопросы медицины : мат. VIII междунар. науч.-практ. конф., 25 декабря 2012 г. — Москва, 2012. - Р. 104 – 111.

6. Коньков Д.Г. Роль сигнальних пептидів регуляції судинного тону в генезі гестаційної ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, №2, Ч.1. - С.142-147.

7. Коньков Д.Г. Реорганізація перинатального аудиту - реальний резерв зниження перинатальної смертності / Д. Г. Коньков // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2013. - №1. – С.179-182.

8. Коньков Д.Г. Особливості перебігу вагітності у жінок з субхоріальними

гематомами на фоні гестаційної ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Ліки України. – 2013. – №2. – С.54-60.

9. Особенности методического обеспечения антропофизиологической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы / Г. С. Белкания, Л. Р. Диленян, А. С. Багрий, Д. И. Рыжаков, Л.Г. Пухальская, Д. Г. Коньков // Медицинский альманах. – 2013. – №6. – С.208-214. *(Дисертантом запропоновано методику, проведено статистичну обробку результатів досліджень, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

10. Коньков Д.Г. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков, С. Р. Галич, Г. С. Белкания // 3 турботою про жінку. – 2013 - №2. – С. 64-67. *(Дисертантом запропоновано ідея статті, підготовка до друку).*

11. Коньков Д.Г. Роль молекул клеточной адгезии в клинической манифестации гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України . – 2013. – С.199-203.

12. Konkov D.G. Caratteristiche prevenzione dei clinici manifesti-forme endoteliopatia gestazionale / D. G. Konkov // Italian Science Review. - 2013. – Iss.8. - P. 11-15.

13. Коньков Д.Г. Анализ клинического менеджмента беременностей, осложнившихся перинатальной потерей / Д. Г. Коньков // Научная дискуссия: вопросы медицины : мат. междунар. науч.-практ. конф., 14 декабря 2013 г.) — Москва, 2013. - С. 238 – 247.

14. Коньков Д.Г. Аналіз ролі плацентарних цитокінів в етіопатогенезі преєклампсії / Д. Г. Коньков // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. - №1 (13). – С. 100-103.

15. Коньков Д.Г. Особливості доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – С. 182-186.

16. Антропофизиологическое обоснование типологического определения гемодинамического обеспечения организма / Л. Р. Диленян, Г. С. Белкания, Д. А. С. Багрий, Д. И. Рыжаков, Д. Г. Коньков, Л.Г. Пухальская // Медицинский альманах. – 2014. - №1(31). – С. 119-122. *(Дисертантом запропоновано методику, проведено статистичну обробку результатів досліджень).*

17. Konkov D.G. The comparison assessment of effectiveness of low-dose aspirin in women with gestational endotheliopathy for prevention of preeclampsia depending on beginning of treatment / D. G. Konkov // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2014. - №1. – P.46-50.

18. Антропофизиологический подход в формировании диагностической шкалы гемодинамических параметров / Л. Р. Диленян, Г. С. Белкания, А. С. Багрий, Д. И. Рыжаков, Д. Г. Коньков, Л.Г. Пухальская // Медицинский альманах. – 2014. - №2(32). – С. 152-156. *(Дисертантом запропоновано методику, проведено статистичну обробку результатів досліджень).*

19. Konkov D.G. The clinical value of changes to haemostasis in the pathogenesis of gestational endotheliopathy / D. G. Konkov // European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches, proceedings of the 11th conference. - Stuttgart, 2014. - P. 37-41.

20. Антропофизиологический подход в системном алгоритме критериального анализа состояния сердечно-сосудистой системы / Л. Р. Диленян, Г. С. Белкания, Д. А. С. Багрий, Д. И. Рыжаков, Д. Г. Коньков, Л. Г. Пухальская // Медицинский альманах. – 2014. - №5(35). – С.170-174. *(Дисертантом запропоновано методику, проведено статистичну обробку результатів досліджень).*

21. Konkov D.G. The comparison effect of preventive treatment of perinatal pathology in gestational endotheliopathy according to a level of vasoactive substances in serum / D. G. Konkov // Scientific resources management of countries and regions: The European Scientific and Practical Congress, 18 July 2014. - Copenhagen, Denmark, 2014. – P. 191-198.

22. Konkov D.G. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during gestational endotheliopathy / D. G. Konkov, V. M. Zaporozhan, V. N. Grinevich // Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. – Vienna, 2014. - P. 76-81. *(Дисертантом запропоновано методику, особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

23. Синдромальный анализ состояния сердечно-сосудистой системы / Л. Р. Диленян, Г. С. Белкания, А. С. Багрий, Д. И. Рыжаков, Д. Г. Коньков, Л. Г. Пухальская // Медицинский альманах. – 2015. - №1(36). - С. 125-130. *(Дисертантом запропоновано методику, виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів).*

24. Konkov D.G. The influence of the preventive treatment by levels of s-PECAM-1 and s-VCAM-1 among pregnant woman with gestational endotheliopathy /D. G. Konkov // Science and Innovation in the XXI Century. International Scientific-Practical Conference (13-14.04.2015, the United Kingdom, London). - 2015. – P. 6-8.

25. Пат. № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р., Коньков Д.Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14. *(Дисертантом запропоновано методику, особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

26. Пат. № 77984 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5. *(Дисертантом запропоновано методику, особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

27. Пат. № 78207 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії / Коньков Д.Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U 201210831; заявл. 17.09.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.

28. Пат. № 78208 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією / Коньков Д.Г.;

заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U 201210830; заявл. 17.09.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.

29. Пат. А Україна, МПК А61В 5/02. Спосіб діагностики стану кровообігу у вагітних / Коньков Д.Г., Белканія Г.С., Ділінян Л.Р., Пухальська Л. Г., Багрій О.С.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U А 104940; Заявл. 17.09.2012; Опубл. 25.03.2014, Бюл. №6. *(Дисертантом запропоновано методуку, особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

30. Коньков Д.Г. Структура перинатальних потерь на фоне гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков, А. В. Выгонюк, В. Э. Абдуллаев // Актуальные проблемы патофизиологии : сб. мат. XVIII межгородской конф. молодых ученых, 25-26 апреля 2012 г. - Санкт-Петербург, 2012. – С. 72-74. *(Дисертанту належить ідея статті, обробка та описання отриманих результатів, проведено статистичну обробку результатів досліджень).*

31. Коньков Д.Г. Выбор скринингового метода диагностики гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Актуальные вопросы современной медицины : междунар. науч.-практ. конф., 14 января 2013 г. : тезисы докл. - Новосибирск, 2013. – С. 9-13.

32. Коньков Д.Г., Запорожан В.Н. Особенности нарушения конверсии спиральных артерий на фоне гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков, В. Н. Запорожан // 100 лет Оттовской морфологии: От рутинной гистологии к молекулярной микроскопии : мат. междунар. мемориальной конф., 29-31 мая 2014 г. — Санкт-Петербург, 2014. - С. 22-23. *(Дисертантом особисто виконано дослідження, обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

33. Локальний клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи» / Д. Г. Коньков, І. Л. Кукуруза, С. Р. Галич, Г. В. Чайка, О. В. Булаченко, О. В. Астахова, С. Б. Чечуга, О. М. Макаруч, А. В. Чернов // . – 2012. – Вінниця. – 35с. *(Дисертантом імплементовані результати власних досліджень, проведено обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

34. Локальний клінічний протокол з акушерської допомоги «Предиктори, профілактика, діагностика та лікування гіпертензивних розладів вагітності» / Д. Г. Коньков, І. Л. Кукуруза, С. Р. Галич Г. В. Чайка, О. В. Булаченко, О. М. Макаруч, А. В. Чернов, Ю. В. Банах, П. К. Постовітенко, А. Й. Ходаковський. – Вінниця, 2012. – 96 с. *(Дисертантом імплементовані результати власних досліджень, проведено обробка та описання отриманих результатів, підготовка до друку).*

АНОТАЦІЯ

Коньков Д.Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією. – На правах рукописи.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає у розкритті патогенезу перинатальних втрат що обумовлені гестаційною ендотеліопатією та розробці системи предикторної індикації гестаційної патології та

профілактичної терапії для зниження випадків перинатальних втрат. Досліджені основні ланки порушень вазо-регуляторної та метаболічної функцій ендотелію, як важливого компоненту у генезі перинатальної патології. Були обґрунтовані причини та прогностичні фактори ризику по випадкам перинатальних втрат. Розроблений скринінг гестаційної ендотеліопатії у жінок групи ризику по виникненню перинатальної патології. Висвітлені особливості гестаційної конверсії спіральних артерій на фоні ендотеліальної дисфункції. Доведена надзвичайно важлива роль циркуляторної складової гемодинамічного забезпечення вагітності як тригерного компоненту по виникненню гестаційних ускладнень. Розроблений алгоритм клінічного менеджменту вагітних з гестаційною ендотеліопатією, що дозволив здійснити індивідуальну стратифікацію ризику по виникненню перинатальної патології. В ході клінічного дослідження науково обґрунтовані основні лабораторно-інструментальні методи дослідження, які надають змогу проводити оптимальний аудит по ранній доклінічній діагностиці перинатальній патології у контингенті вагітних групи ризику. Розроблена схема профілактики перинатальних ускладнень у залежності від форми гестаційної ендотеліопатії. При використанні препаратів L-аргініну та малих доз ацетилсаліцилової кислоти, у дослідженні було продемонстровано їх клінічну ефективність, що проявлялася у зниженні показників перинатальних втрат, зменшенню випадків акушерської та неонатальної патології.

Ключові слова: гестаційна ендотеліопатія, перинатальні втрати, патогенез, акушерська патологія, гемодинамічне забезпечення вагітності, профілактика, L-аргінін, ацетилсаліцилова кислота.

АННОТАЦІЯ

Коньков Д.Г. Патогенез и профилактика перинатальных потерь, обусловленных эндотелиальной дисфункцией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины. – Винница, 2015.

В диссертации приведено новое решение научной проблемы, которая заключается в раскрытии патогенеза перинатальных потерь обусловленных гестационной эндотелиопатией и разработке системы индикаторной предикции гестационной патологии и профилактической терапии для снижения случаев перинатальных потерь.

Исследование проводилось с разрешения комитета по биоэтике Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Ретроспективная часть исследования, была посвящена поиску причин и достоверных факторов риска по перинатальным потерям на основе катамнеза 389 случаев перинатальной смертности.

Клиническая часть диссертационной работы основана на проспективном исследовании, включавшем 326 пациенток с гестационной эндотелиопатией, которые проходили антенатальное наблюдение в клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова с 2011 по 2014 год. Всем беременным, которые были задействованы в исследовании, выполнялось полное клиничко-

инструментальное и лабораторное исследование.

Дополнительные методы диагностики включали в себя: исследования показателей микроальбуминурии и эндотелий-зависимой вазодилатации, сывороточных концентраций эндотелина-I; натрий-уретического пептида С; растворимых форм молекул клеточной адгезии (сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) и тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии 1-го типа (sPECAM-1)); гемостазиологических показателей (тромбоциты, агрегация тромбоцитов АДФ, фибриноген, АЧТВ и антитромбин III); наблюдение за состоянием плода с использованием доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового-кровообращения. Осуществлялась триместровая системная оценка оптимальности гемодинамического обеспечения беременности по характеристикам основных перфузионных механизмов. В гомогенатах плаценты, взятых при соблюдении холодового режима определяли концентрацию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8). Было проведено морфо-гистометрическое исследование спиральных артерий.

Вариационно-статистическая обработка результатов исследования была выполнена с помощью программы «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG].

Обоснованы причины и прогностические факторы риска по случаям перинатальных потерь. Разработан достоверный скрининг гестационной эндотелиопатии у женщин группы риска по возникновению перинатальной патологии. Освещены основные аспекты гестационной конверсии спиральных артерий на фоне эндотелиальной дисфункции. Доказана чрезвычайно важная роль циркуляторной составляющей гемодинамического обеспечения беременности в возникновении акушерских осложнений. Установлено, что ранними гемодинамическими изменениями при эндотелиопатии следует считать преобладание III типа состояния кровообращения (рисковое гемодинамическое состояние по кровообращению в целом), особенно при сочетании с рисковым состоянием по брюшному кровообращению. Полученные показатели гемодинамического обеспечения беременности обосновали определение синдрома артериальной гиперциркуляции в качестве гемодинамического эквивалента эндотелиальной активности на основе механизма «выскальзывания» артериальных сосудов и перераспределительных регуляций кровотока.

Разработан алгоритм клинического менеджмента беременных с гестационной эндотелиопатией, позволивший осуществить индивидуальную стратификацию риска по возникновению перинатальной патологии. В ходе клинического исследования очерчены основные лабораторно-инструментальные методы исследования, которые предоставляют возможность проводить оптимальный аудит по ранней доклинической диагностике перинатальной патологии в контингенте беременных группы риска.

При использовании препаратов L-аргинина и малых доз ацетилсалициловой кислоты, в исследовании было продемонстрировано их клиническую эффективность, которая проявлялась в снижении показателей перинатальных потерь, уменьшению случаев акушерской и неонатальной патологии.

У беременных с различными формами эндотелиальной дисфункции были обнаружены выраженные нарушения вазо-регуляторной интеграции, изменения

параметров как системной так маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, что позволяет глубже понять патогенез различных ее форм, наметить пути прогнозирования осложнений на ранних этапах и разработать оптимальную тактику ведения этой категории пациенток. При этом достоверно лучшие результаты выявлены у пациенток, с ранних сроков беременности получавших превентивную терапию, АСК (манифестированная форма гестационной эндотелиопатии) и L-аргинина (донозологическая форма), что позволило улучшить не только инструментально-лабораторные результаты, но и достоверно снизить количество случаев перинатальной патологии (плацентарной дисфункции, преэклампсии, перинатальных потерь, асфиксии новорожденных, перинатальных поражений ЦНС новорожденных).

Ключевые слова: гестационная эндотелиопатия, перинатальные потери, патогенез, акушерская патология, гемодинамические обеспечения беременности, профилактика, L-аргинин, ацетилсалициловая кислота.

SUMMARY

Konkov D. G. The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction. - Manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health Protection of the Ukraine, Vinnytsya, 2015.

This thesis has discovered a new approach to solve scientific problem that have realized in evaluation of pathogenesis of perinatal losses due to gestational endotheliopathy and development of the system of predictive indication of gestational pathology and preventive therapy to reduce cases of perinatal losses. The basic levels of violations of vaso-regulative and metabolic functions of the endothelium as an important component in the genesis of perinatal pathology were investigated. The causes and prognostic risk factors in cases of perinatal loss were proved. The screening of gestational endotheliopathy among women at risk of perinatal pathology was designed. The specific features of gestational conversion spiral arteries in the trigger of manifestation of the endothelial dysfunction were analyzed. The extremely important role circulatory hemodynamic component for supplying of pregnancy as a component to trigger the emergence gestational complications was demonstrated. The algorithm of the clinical management of pregnant women with gestational endotheliopathy, allowed to make individual risk stratification for the occurrence of perinatal pathology was elaborated. During the clinical trial evidence-based basic laboratory and instrumental methods that allow optimal conduct audits in early preclinical diagnosis of perinatal pathology cohort of pregnant women at risk were scientific proved. The scheme of prevention of perinatal complications depending on the form of gestational endotheliopathy was developed. When using L-arginine and low doses of ASA, the study demonstrated the clinical efficacy as reduction of the amount of perinatal loss, reducing rates of obstetric and neonatal pathology.

Keywords: gestational endotheliopathy, perinatal loss, pathogenesis, obstetric pathology, the system of predictive indication, circulatory hemodynamic component, L-arginine, acetylsalicylic acid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АСК	- ацетилсаліцилова кислота
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
ВР	- відносний ризик
ВФ	- фактор Віллебранда
ВШ	- відношення шансів
ВШК	- внутрішньо-шлуночкові кровотечі
ВР	- відносний ризик
ГДЗВ	- гемодинамічне забезпечення вагітності
ГЕ	- гестаційна ендотеліопатія
ДВ	- діастолічна виїмка
ДЕЦ	- десквамовані ендотеліоцити
ЕА	- ендотеліальні антитіла
ЕЗВД	- ендотелійзалежна вазодилатація
ЕТ-1	- ендотелін 1
ЗРП	- затримка розвитку плода
ІЛ	- інтерлейкіни
ІО	- індекс опору
ІП	- індекс пульсації
МА	- маткові артерії
МАУ	- мікроальбумінурія
МКА	- молекули клітинної адгезії
ПАПП	- асоційований з вагітністю протеїн-А плазми
ПВ	- перинатальні втрати
ПЕ	- прееклампсія
ПНЦ	- прогностична негативна цінність
ППЦ	- прогностична позитивна цінність
СА	- спіральні артерії
СНП	- натрійуретичний пептид – С
СП	- стандартна похибка
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФВ	- фізіологічна вагітність
ФНП- α	- фактор некрозу пухлини альфа
ХГЛ	- хоріонічний гонадотропін людини
ЦНС	- центральна нервова система
ЕСАМ-1	- тромбоцитарно-ендотеліальна молекула клітинної адгезії 1
Th ₂	- Т- хелпери 2-го порядку
Th ₁	- Т- хелпери 1-го порядку
VCAM-1	- судинна молекула клітинної адгезії 1