

**ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

КРУТЬ ЮРІЙ ЯКОВИЧ

УДК 618.3-008.6-06:616.12-008.331.1]-036-039.3

**ПРЕЕКЛАМПСІЯ У ВАГІТНИХ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
(ПРОГНОЗУВАННЯ, КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
ТА ТЕРАПІЇ)**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

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

Київ - 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор ДАШКЕВИЧ ВАЛЕНТИНА ЄВДОКИМІВНА, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (м.Київ), завідувач акушерського відділення екстрагенітальних захворювань вагітних

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН та АМН України СТЕПАНКІВСЬКА ГАЛИНА КОНСТЯНТИНІВНА, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м.Київ), професор кафедри акушерства та гінекології № 1

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України ЧАЙКА ВОЛОДИМИР КИРИЛОВИЧ, Донецький державний медичний університет МОЗ України (м.Донецьк), завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор, СЕНЧУК АНАТОЛІЙ ЯКОВИЧ, Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології

Провідна установа: Одеський державний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології

Захист дисертації відбудеться " 25" січня 2005 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями "Педіатрія", "Акушерство та гінекологія" при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий "16" грудня 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Квашніна Л.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Артеріальна гіпертензія є найбільш розповсюдженою патологією в групі серцево-судинних захворювань, яка істотно впливає на такі основні показники здоров'я населення, як захворюваність, тимчасова і стійка втрата працездатності, тривалість життя, смертність, демографічна структура та інші. В усьому світі вона в значній мірі визначає материнську та перинатальну захворюваність і смертність. За даними ВООЗ, з нею пов'язано до 40% випадків материнської смертності [Н.Г.Гойда, 1996; З.З.Токова, 1998; Л.Б.Гутман, В.Є.Дашкевич, 2000; М.А.Репина, 2000]. Крім того, гіпертензію вагітних розглядають як основну причину затримки розвитку плода та народження дітей з низькою масою тіла.

Проблема вагітності при артеріальній гіпертензії є дуже важливою в акушерстві. Її актуальність визначається високою частотою як самої гіпертонії за останні роки, так і кількістю тяжких ускладнень вагітності, в першу чергу прееклампсії, яка знижує адаптаційні можливості організму вагітної. Виношування вагітності та пологи на фоні артеріальної гіпертензії, значно погіршують стан здоров'я жінки, призводячи до прогресування захворювання. Не дивлячись на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу та розробці нових методів профілактики та лікування, частота прееклампсії складає 7-16% серед усіх вагітних і не має тенденції до зниження за останнє десятиліття [А.Н.Иванян, 1998; А.Г.Коломійцева, 2000; В.Н.Кустаров, 2000; Б.М.Венцківський, В.М.Запорожан, А.Я.Сенчук, 2002]. Все це зумовлює підвищений інтерес щодо дослідження патогенетичних механізмів даної патології. Необхідним є подальше удосконалення методів прогнозування виникнення прееклампсії, її профілактики та лікування.

Поліетіологічність прееклампсії робить актуальним як вивчення факторів, які призводять до її виникнення, так і пошук нових шляхів підвищення адаптаційних можливостей організмів матері та плода. Відсутність чітких уявлень про особливості патогенезу прееклампсії, адаптації різних систем життєзабезпечення в материнсько-плодовому комплексі у разі цього ускладнення призводить до неузгодженості в тактиці ведення таких вагітних, що перешкоджає проведенню своєчасних та адекватних лікувально-профілактичних заходів.

Систематизація літературних даних дозволяє зробити висновок про необхідність вивчення ролі імунних змін у формуванні генезу фізіологічного та патологічного перебігу вагітності, зокрема, прееклампсії [О.П.Ліпко, 1997; Ю.А.Витковский, 1998; С.W.Redman, 1999; G.P.Sacks, 1999]. Однією з найважливіших систем життєдіяльності організму, системи, що забезпечує нормальний перебіг вагітності, є імунна система. Саме порушенню її функціонування надається значна роль в розвитку прееклампсії. До тепер особливості імунного статусу у вагітних з АГ були невизначені. Проведення досліджень з урахуванням місця та ролі імунних змін у генезі основних ускладнень вагітності, зокрема вивчення системи імуноцитокінів та їх ролі в патогенезі прееклампсії, дозволили б в подальшому не тільки підійти до створення концепції її розвитку, але й розробці патогенетично

обґрунтованих методів прогнозу та профілактики даної патології [Г.Н.Дранник, 1999; Р.Эрккола,2001; I.L.Sargent,1999].

Суттєве значення у виникненні прееклампсії має порушення кровообігу, у тому числі зміни мікроциркуляції в плаценті. Розвиток прееклампсії, в свою чергу значно порушує мікроциркуляцію різних судинних басейнів. Стан гемодинаміки великою мірою залежить від судинних ендотелійзалежних факторів вазодилатації та вазоконстрикції, виробка яких тісно пов'язана із імунним станом.

Сучасна діагностика та раціональна терапія, засновані на розумінні основних механізмів розвитку прееклампсії, визначення оптимальної патогенетично обґрунтованої тактики ведення вагітності, способів та термінів проведення пологів дозволить у значній мірі знизити материнську та перинатальну захворюваність та смертність при цій тяжкій акушерській патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Вибраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідних робіт Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України та є фрагментом НДР "Прогнозування, профілактика та лікування ускладнень вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпертензією", (№ державної реєстрації 01.03U000665) затвердженою Координаційною Радою з керівництва державної програми "Профілактика та лікування артеріальної гіпертензії в Україні", а також фрагментом планової НДР кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету "Адаптація, імунітет та ендокринна регуляція організму жінки під час вагітності при екстрагенітальній патології, ускладнень вагітності та пологів" (№ державної реєстрації 01.02U002858).

Мета дослідження - зниження частоти, тяжкості прееклампсії шляхом обґрунтування і вдосконалення методів її профілактики та терапії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією на підставі використання сучасних технологій прогнозування, діагностики, а також розробки концепції патогенезу імунологічних, судинних та гемодинамічних механізмів її розвитку.

Задачі дослідження:

1. Визначити частоту, структуру ускладнень та основні причини акушерської і перинатальної патології у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією.
2. Вивчити стан та зміни імунного гомеостазу у вагітних з поєднаною прееклампсією, визначити діагностичні, прогностичні критерії розвитку даної патології та її тяжкості.
3. Оцінити стан цитокінового профілю (фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни 2, 6, 10) та його роль у виникненні прееклампсії.
4. Визначити стан судинних факторів вазодилатації та вазоконстрикції, зокрема дослідити особливості функціонування системи L – аргінін/оксид азоту у вагітних з артеріальною гіпертензією та прееклампсією.

5. Встановити особливості центральної гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією та преєклампсією протягом вагітності.

6. Визначити функціональний стан матково-плацентарно-плодового кровообігу у хворих з поєднаною преєклампсією для вирішення питання щодо стану плода та тактики ведення вагітності.

7. Визначити імунологічні і гемодинамічні критерії ранньої діагностики преєклампсії та розробити алгоритм прогнозування її розвитку.

8. Обґрунтувати принципи профілактики та терапії преєклампсії, вдосконалити акушерську тактику ведення вагітності, пологів, вибір терміну та методу розродження при преєклампсії.

9. Запровадити систему організаційних, профілактично-лікувальних заходів, спрямованих на зниження частоти та тяжкості преєклампсії, перинатальної захворюваності та смертності.

Об'єкт дослідження - перебіг вагітності та пологів у жінок з первинною артеріальною гіпертензією та поєднаною з нею преєклампсією.

Предмет дослідження - частота, структура поєднаної преєклампсії, фактори ризику, функціональний стан імунної, серцево-судинної системи та фето-плацентарного комплексу.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, імунологічні, доплерометричні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі результатів комплексного обстеження в динаміці вагітності показано особливості функціонального стану основних систем адаптації і визначено характер імунних змін, функціонування системи оксиду азоту та їх становлення при первинній артеріальній гіпертензії та поєднаної з нею преєклампсією в залежності від їх ступеня тяжкості. Вперше визначені зміни та роль системи цитокінів в патогенезі розвитку преєклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією, запропоновані прогностичні критерії даних цитокінового профілю по розвитку гестозу у вагітних з артеріальною гіпертензією. Вперше, методом кореляційного аналізу, виявлено зв'язок між рівнем цитокінів та частотою виникнення преєклампсії.

Визначені особливості функціонування імунної системи та системи L-аргінін - оксид азоту та їх роль в патогенезі судинних порушень при розвитку преєклампсії, що дало можливість обґрунтувати нові підходи до профілактики та терапії цього ускладнення вагітності.

Вперше встановлена діагностична цінність деяких імунологічних та судинних ознак у прогнозуванні преєклампсії, що дозволило якісно оцінити ризик виникнення цього ускладнення вагітності, а також вирішувати питання про необхідність та терміни проведення профілактичних заходів.

За допомогою ультразвукового доплерометричного дослідження вивчено зміни матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу при преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією. Запропоновано критерії ранньої діагностики порушень

плодово-плацентарного кровообігу та прогностичні критерії щодо виникнення прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією, розроблена тактика ведення вагітності при виявленні критичних значень таких порушень.

Практичне значення одержаних результатів. На основі поглибленого комплексного дослідження системи імуногенезу, матково-плодово-плацентарного кровообігу визначено імунологічні та ультразвукові критерії ранньої діагностики прееклампсії, критерії прогнозування можливості розвитку даного ускладнення у вагітних при артеріальній гіпертензії. Удосконалена система ведення вагітності, пологів, профілактики та лікування прееклампсії у жінок з первинною артеріальною гіпертензією.

Визначено та впроваджено лікувально-профілактичні заходи в залежності від характеру імунологічних порушень у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією, які сприяють позитивним змінам в імунному статусі, що забезпечує нормальний перебіг вагітності, попереджає розвиток прееклампсії, обумовлює корекцію реологічних властивостей крові, судинних та метаболічних порушень.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження увійшли в посібник для лікарів “Інтегративна медицина та охорона здоров’я”, Запоріжжя 2002 рік. Запропоновано критерії прогнозування, принципи профілактики, лікування та акушерської тактики при прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією, які впроваджено в практику роботи акушерських клінік Інституту педіатрії, акушерства та гінекології, лікувальних закладів м. Києва, Київської, Харківської, Запорізької та Луганської областей.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі на кафедрах акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, Луганського державного медичного університету, на курсах інформації та стажування при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Внесок автора в отриманні наукових даних є основним. Особисто автором обрано тему, визначено мету, завдання та напрямки проведення досліджень. Особисто проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження і спостереження 250 вагітних з первинною артеріальною гіпертензією та прееклампсією. Розроблено критерії прогнозування можливості виникнення прееклампсії в ранніх термінах вагітності у даного контингенту хворих. Самостійно проведено всю статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано усі положення та висновки роботи. Науково обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, виступи.

Апробація роботи. Матеріали дисертація докладались на міжнародному конгресі акушерів-гінекологів (Чилі, 2003), XI з’їзді акушерів-гінекологів України (Київ, 2001), Пленумах

акушерів-гінекологів України (1999, 2000, 2003), на наукових конференціях Інституту педіатрії акушерства та гінекології АМН України (2002,2003), науково-практичних конференціях (Тернопіль, 2003; Запоріжжя, 2004).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 30 наукових робіт. Основні фрагменти досліджень викладено в 21 статті, які опубліковані в наукових фахових виданнях (з них 9 самостійних), 8 статтях в журналах та збірниках наукових праць, у тезах доповіді на Всесвітньому конгресі. В авторефераті наведено 26 наукових праць.

За матеріалами наукової роботи отримано патент на винахід: "Спосіб прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією" (№ 70857А, Київ, 2003).

Структура і об'єм роботи. Дисертація викладена на 342 сторінках тексту, складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 49 рисунками та 62 таблицями, які займають 64 сторінки. Список літератури містить 511 джерел (із них 198 зарубіжних) на 48 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого, а також комплексне клініко-параклінічне обстеження в динаміці вагітності у 250 хворих на первинну артеріальну гіпертензію (основна група) та 50 соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що склали контрольну групу.

З метою виявлення впливу диференційованої тактики ведення вагітних обстежено 149 хворих з первинною артеріальною гіпертензією, яким проводилась патогенетично обгрунтована профілактика та терапія преєклампсії з урахуванням типу гемодинаміки вагітної, змін системи імунітету матері та стану плода. В групу порівняння включено 87 хворих з артеріальною гіпертензією та преєклампсією, яким проводились загальноприйняті профілактичні та лікувальні заходи.

З метою вивчення імунного статусу визначали активність натуральних кіллерних клітин - НК (CD16), кількість Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8) та В-клітин (CD22), а також цитокінів - інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- α). Визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферійній крові проводилось за методом непрямой імунофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами до поверхневих диференціовальних антигенів. Імунорегуляторний індекс вираховували по співвідношенню CD4 до CD8 Т-клітин (Т-хелпери/Т-супресори). Визначення показників

гуморальної ланки імунітету – рівня сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA – проводилось за допомогою методу простої радіальної імунодифузії за Manchini E.A. Визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферійній крові проводилось за методом непрямой імунофлюоресценції. В роботі використані кластери диференціювання CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 (виробництво “Сорбент. Лтд”., Москва). Концентрацію цитокінів визначали імуноферментним методом. Для визначення вмісту сироваткових цитокінів ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-6 та ФНП-α були використані тест системи “IMMUNOTECH”, Франція. Дослідження проводились за методиками виробника.

З метою вивчення стану системи L - аргінін / оксиду азоту проводилось визначення вільного L-аргініну, сумарних нітритів та нітратів в сироватці крові, а також дослідження нітритредуктазної активності в крові. Вміст вільного L-аргініну визначали класичним методом Санагучі, в основу якого покладено механізм утворення кольорового комплексу аргініну з нафтолом в присутності окислювача. Фотометрування досліджуваної проби в порівнянні з контрольною проводили в кюветі товщиною слою 1 см при $d = 500$ нм на спектрофотометрі СФ - 26. Кількість аргініну розраховували користуючись калібровочним графіком, складеним у відповідності з умовами проведення досліду і який представляє собою криву залежності оптичної щільності від кількості аргініну. Кількість вільного аргініну в сироватці крові виражали в мкмоль/л. Про вміст оксиду азоту (NO) в сироватці крові судили по рівню його продуктів метаболізму - сумарних нітритів (NO_2^-) та нітратів (NO_3^-) за методом Гресса (1989).

Для вивчення параметрів центральної гемодинаміки проведено доплеровське дослідження кровотоку серця та магістральних судин у постійно-хвильовому режимі на апараті "Аloka SSD-2000", який оснащено блоком пульсуєючої хвилі і функцією кольорового доплеровського картирування. Протягом дослідження були проаналізовані наступні показники гемодинаміки: частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв; систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ), мм.рт.ст; кінцево-систолічний (КСО) та кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка, мл; ударний об'єм кровообігу (УО), мл; хвилинний об'єм кровообігу (ХО), мл/хв; загальний периферичний опір (ЗПО), $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$; фракція викиду крові (ФВ), %; ступінь скорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночку у систолу (ΔS), %. При проведенні доплерографічного дослідження автоматично розраховувалися ударний індекс (ударний об'єм кровообігу, приведений до одиниці площі поверхні тіла, мл/м²) та серцевий індекс.

Ультразвукове і доплерометричне дослідження здійснювали за допомогою апарату "Аloka SSD-2000". В теперішній час найбільше розповсюдження в акушерській практиці отримав аналіз кутнезалежних показників. Для оцінки кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях, артерії пуповини, аорті і внутрішній сонній артерії плода вираховували систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), індекс резистентності (PI) і пульсаційний індекс (PII).

Усі отримані дані клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень оброблені статистичними методами, прийнятими в медико-біологічних дослідженнях. Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel. Вірогідність розходжень порівнюваних показників оцінювалася за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Використано також корелятивний метод аналізу.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Про тяжкість перебігу артеріальної гіпертензії судили з урахуванням рівня артеріального тиску (АТ) та критеріїв, покладених в основу класифікації артеріальної гіпертензії (АГ) згідно рекомендацій ВООЗ та Міжнародного Товариства Гіпертензії (МТГ) 1999 року, а також Європейського Товариства Гіпертензії та Європейського Товариства Кардіологів 2003 року по діагностиці, лікуванню та профілактиці артеріальної гіпертензії. У 128 (51,2%) жінок мала місце АГ 1 ступеня (м'яка). У 94 (37,6%) хворих була діагностована АГ 2 ступеня. Артеріальна гіпертензія 3 ступеня спостерігалася в 28 (11,2%) жінок.

Тривалість захворювання на гіпертензію до теперішньої вагітності у жінок, що перебували під спостереженням, складала від півроку до 25 років. У 19 (7,6%) вагітних захворювання на АГ було діагностовано вперше під час вагітності. При аналізі виявлено, що із збільшенням тривалості захворювання зростає число більш важких форм хвороби, спостерігається підвищення і стабілізація АТ. Звертає на себе увагу той факт, що в багатьох жінок з АГ з пубертатного віку мали місце надмірна вага та нерідко порушення менструальної функції. Діагноз - ожиріння I - III ступеня - був встановлений у 142 (56,8%) хворих на АГ. Надлишкову масу тіла на початку вагітності мали 44 (34,3%) вагітних з АГ 1 ступеня, 50 (53,2%) вагітних з АГ 2 ступеня та 25 (89,3%) хворих, які страждали на АГ 3 ступеня. Майже усі хворі (90,5%) мали обтяжену спадковість по гіпертонії. У 38 (15,2%) вагітних причиною розвитку АГ була перенесена під час попередньої вагітності тяжка прееклампсія. При теперішній вагітності це важке ускладнення мало місце у 151 (63,9%) хворої з АГ, що більш ніж в 10 разів перевищує показник у соматично здорових вагітних.

Серед симптомів прееклампсії вагітних підвищення АТ є, у більшості випадків, ведучою ознакою даного ускладнення. У першу чергу відзначається підвищення діастолічного АТ, особливо у жінок з тяжкими проявами захворювання. Набряки, як ознака поєднаної прееклампсії, спостерігається в переважній більшості випадків - у 141(93,3%) жінки, протеїнурія - у 87 (57,6%) вагітних. Наші спостереження показали, що тяжкість прееклампсії, її клінічні прояви в певній мірі залежать від вихідного перебігу захворювання. Так, при АГ 1 ступеня прееклампсія відзначалася в 49,6% (з них – 3,3% тяжка), при АГ 2 ступеня – в 73,8% (35,2% - тяжка), при АГ 3 ступеня в 100% (з них 92% - тяжка). Загалом, прееклампсія середньої важкості була виявлена у 93 (39,4%) хворих, тяжка прееклампсія - у 58 (24,5%) вагітних з АГ.

Особливістю прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією є її раннє виникнення (в 22 -23 тижні вагітності). Прееклампсія, яка виникла до 28 тижнів спостерігалася у 7 (2,9%) вагітних з АГ, в терміни 28-32 тижні - у 24 (10,2%), в 32-36 тижнів - у 66 (27,9%) і після 36 тижнів вагітності - у 54 (22,9%). Таким чином, у 58 (24,5%) випадках прееклампсія мала місце до 32 тижнів вагітності.

Серед інших ускладнень вагітності у хворих з АГ характерним є невиношування. Частота загрози переривання вагітності спостерігалася у 82 (32,8%) жінок з АГ. За даними наших досліджень, пізні аборти мали місце в 4 (1,6%) хворих з АГ, передчасні пологи - у 22 (9,5%), що достовірно більше, ніж у здорових вагітних ($p < 0,01$). Частота передчасних пологів зростає по мірі збільшення тяжкості АГ. Так, якщо при АГ 1 ступеня передчасних пологів не було взагалі, то при АГ 2 ступеня у 15,3% жінок пологи були передчасними, а при АГ 3 ступеня - у 37,5% ($p < 0,05$). Усі випадки пізніх викиднів та передчасних пологів спостерігалися на фоні раннього приєднання тяжкої прееклампсії.

Звертає на себе увагу часте застосування оперативного розродження у вагітних з артеріальною гіпертензією, яке корелює з тяжкістю захворювання. Шляхом операції кесаревого розтину було розроджено 65 (28,1%) вагітних з АГ в порівнянні з 4 (8%) соматично здоровими вагітними ($p < 0,001$). Якщо при АГ 1 ступеня частота кесаревого розтину склала 12,2% і суттєво не відрізнялася від такої у здорових (8%, $p > 0,05$), то при АГ 2 та 3 ступеня вона склала, відповідно, 35,3% та 91,6% ($p < 0,001$).

Артеріальна гіпертензія у вагітних негативно впливає і на розвиток плода, особливо у випадках приєднання прееклампсії. Так, затримка розвитку плода (ЗРП) спостерігається у 34 (14,6%) вагітних, з них майже у 90% з проявами прееклампсії. При АГ 1 ступеня без проявів прееклампсії ЗРП спостерігалася у 5 (4,1%) вагітних, при приєднанні прееклампсії - в 13 (21,3%) вагітних ($p < 0,01$). При АГ 2 ступеня без прееклампсії ЗРП склала 18,8% випадків, при приєднанні прееклампсії 35,5% ($p < 0,05$).

У результаті 232 пологів народилося 233 дітей (одна двійня). Доношених дітей було 211 (90,6%), недоношених - 22 (9,5%). Відзначалось зростання частоти народження недоношених немовлят при збільшенні ступеня тяжкості АГ. У 84 дітей (39,8%) від матерів з АГ при народженні мала місце асфіксія. Як асфіксія, так і недоношеність та низька маса при народженні дітей визначалися тяжкістю АГ і приєднанням прееклампсії. Перинатальна смертність склала 25,7‰ (6 випадків на 232 пологи). На долю антенатальної загибелі прийшлося 4 (17,1‰) випадки та 2 (8,5‰) дітей загинуло у ранньому неонатальному періоді. Втрата дітей спостерігалася тим частіше, чим важчі були прояви артеріальної гіпертензії при ранньому розвитку тяжкої прееклампсії. Причинами втрати дітей з'явилися, у першу чергу, гіпоксія і гіпотрофія плода, а також невиношування вагітності у жінок з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, приєднання преєклампсії у вагітних з АГ суттєво впливає на стан плода. Зростає частота затримки розвитку плода, збільшується відсоток передчасних пологів та народження недоношених дітей, частішими стають випадки асфіксії новонароджених. Як підсумок, це призводить до зростання перинатальних втрат.

З'ясування ролі імунних змін у формуванні фізіологічного та патологічного перебігу вагітності, зокрема, преєклампсії, дозволили в подальшому не тільки підійти до створення концепції її розвитку, але й розробити патогенетично обґрунтовані методи прогнозу та профілактики даної патології. Останніми роками основну увагу було сфокусовано на клітинно-опосередкованих імунних механізмах, як можливих етіологічних факторах зазначеної патології. Вважають, що цитокіни Т-хелперів 2 типу (Th2) - ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 - стимулюють потужну гуморальну імунну відповідь та забезпечують успішний перебіг вагітності, а цитокіни Т-хелперів 1 типу (Th1) - ІЛ-1, ІЛ-2, гамма-інтерферон, ФНП- α - забезпечують, головним чином, клітинну імунну відповідь та сприяють патологічному перебігу та перериванню вагітності [Ю.А.Витковский, 1998; Г.Н.Дранник, 1999; С.W.Redman, 1999].

Провівши аналіз стану клітинної ланки імунітету у здорових вагітних та з АГ в I та II другій половині вагітності було відзначено, що відбувається зростання Т-клітинної ланки імунітету за рахунок Т-лімфоцитів хелперів, а також гуморальної ланки – В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Рівень кіллерних клітин (CD16) залишається невисоким. У вагітних з АГ навпаки, протягом вагітності рівень Т-лімфоцитів знижується, в першу чергу за рахунок Т-хелперів (CD4), зменшується відповідно й імунорегуляторний індекс ($p < 0,05$). Рівень натуральних кіллерних клітин (CD16) навпаки зростає в порівнянні зі здоровими, особливо в II половині вагітності ($p < 0,05$).

Суттєві зміни клітинної ланки імунітету відбуваються при приєднанні преєклампсії у вагітних з АГ. Якщо при преєклампсії середньої тяжкості відзначається незначне зростання Т-клітинної активності (CD3), то при тяжкій преєклампсії відбувається зрив компенсаторних можливостей цієї ланки імунітету – активність Т-лімфоцитів зменшується від $60,67 \pm 1,17\%$ при середній до $56,28 \pm 1,27\%$ при тяжкій преєклампсії ($p < 0,05$). Зростає і співвідношення CD4/CD8 (IPI) із збільшенням тяжкості преєклампсії ($p < 0,05$). При тяжкій преєклампсії відбувається зниження Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) в порівнянні з вагітними без преєклампсії та преєклампсією середньої тяжкості ($p < 0,05$), а також зростання кіллерних клітин CD16 ($p < 0,05$). В той же час достовірної відмінності в активності CD16 у вагітних без проявів преєклампсії та здоровими вагітними не відзначається ($p > 0,05$) (табл.1).

Таким чином, у вагітних з поєднаною преєклампсією стан клітинної ланки імунітету залежить від тяжкості преєклампсії. При тяжкій преєклампсії відбувається зрив певних ланок клітинного імунітету – зниження Т-лімфоцитів (CD3) та Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) в порівнянні з вагітними без преєклампсії або при нетяжкому її перебігу. Рівень кіллерної активності (CD16)

збільшується пропорціонально зростанню тяжкості преєклампсії ($r = 0,82$, $p < 0,05$). Активність же В-клітин (CD22) при гестозі залишається низькою.

Суттєві зміни у вагітних з АГ та поєднаною преєклампсією відбуваються в стані гуморальної ланки імунітету. У вагітних з АГ без проявів преєклампсії рівень IgG зростає і є вищим, ніж у здорових вагітних (відповідно $8,97 \pm 0,22$ г/л та $7,79 \pm 0,38$ г/л, $p < 0,05$). У випадку ж приєднання преєклампсії рівень IgG знижується. Якщо при преєклампсії середньої тяжкості він зменшується не суттєво, то при тяжкій преєклампсії – в значній мірі - до $7,98 \pm 0,32$ г/л ($r = -0,58$, $p < 0,05$). Подібна тенденція спостерігається і при визначенні стану IgM та IgA, а саме значне падіння їх рівня при тяжких проявах преєклампсії в порівнянні, як у вагітних без преєклампсії, так і при преєклампсії середньої тяжкості. Зокрема рівень IgM при нетяжкому гестозі складає $1,35 \pm 0,14$ г/л, а при тяжкій преєклампсії знижується до $0,87 \pm 0,12$ г/л ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігається і при визначенні IgA ($1,60 \pm 0,25$ – при преєклампсії середньої тяжкості та $0,77 \pm 0,2$ при тяжкій преєклампсії, $p < 0,05$) (рис.1). Зазначені зміни свідчать, що при гестозі, особливо тяжкому його перебігу відбувається значне зниження функції гуморальної складової імунітету.

При більш детальному вивченні стану гуморального імунітету при виникненні преєклампсії у вагітних з АГ було виявлено, що визначальний вплив на показники імунної системи має не стільки сама артеріальна гіпертензія, а наявність гестозу, особливо тяжких його проявів. Дослідження були проведені після 28 тижнів вагітності у жінок з АГ без проявів гестозу та преєклампсією середнього та тяжкого ступеня. Визначено, що у вагітних з АГ 1 ступеня без проявів гестозу показники IgG були достовірно вищими, ніж при АГ 1 ступеня з поєднаною преєклампсією середньої тяжкості ($9,82 \pm 0,21$ г/л та $8,03 \pm 0,29$ г/л, $p < 0,05$). При тяжкій преєклампсії відбувається зрив компенсаторних можливостей, що проявляється в значному зниженні рівнів IgA та IgM. Якщо у вагітних з АГ 2 ступеня без гестозу та у таких же жінок з преєклампсією середньої тяжкості показники досить високі, то при тяжкій преєклампсії рівень IgA та IgM знижується в порівнянні з вагітними без преєклампсії (IgA – $1,87 \pm 0,18$ г/л при АГ 2 ступеня без преєклампсії та $0,92 \pm 0,33$ г/л – при тяжкій преєклампсії, $p < 0,01$; IgM - $1,85 \pm 0,12$ г/л у випадках без преєклампсії та $0,90 \pm 0,13$ г/л при тяжкій преєклампсії, $p < 0,01$).

Таким чином, підсумовуючи отримані дані слід зазначити, що у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією відбувається певна перебудова гуморального імунітету, яка спрямована на підтримку вагітності. Із зростанням тяжкості АГ поступово відбуваються гуморальні порушення імунного статусу, але не надто суттєві, якщо не приєднується преєклампсія або вона носить нетяжкий характер. Приєднання тяжкої преєклампсії у вагітних з АГ призводить до зриву всього ланцюга гуморального імунітету.

Для встановлення ролі та значення системи цитокінів в розвитку прееклампсії, характеру змін цитокінового профілю у вагітних з АГ були проведені дослідження стану прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) та фактору некрозу пухлини – альфа (ФНП- α), а також інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) – медіатора доімунного запалення та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), який відноситься до антизапальних цитокінів і являється супресорним фактором.

Так, протягом вагітності, як у здорових вагітних, так і у хворих з АГ, відбуваються суттєві та показові зміни цитокінового профілю. У жінок з АГ відбувається збільшення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-2 ($34,43 \pm 3,18$ пкг/мг в І-й половині вагітності та $76,53 \pm 8,89$ пкг/мл в ІІ-й, $p < 0,05$) та досить високий рівень ФНП- α у хворих з АГ протягом усієї вагітності в порівнянні зі здоровими вагітними, що свідчить про поступовий запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції. В той же час, відбувається зниження активності протягом вагітності цитокінів супресорної дії – протизапальних ІЛ-10 (з $36,33 \pm 3,71$ пкг/мл в І половині до $20,13 \pm 2,67$ пкг/мл в ІІ половині вагітності, $p < 0,01$) та ІЛ-6 ($33,23 \pm 4,93$ пкг/мл та $22,84 \pm 2,97$ пкг/мл, $p < 0,05$). Зміщення співвідношення опозиційних пулів цитокінів (прозапальних та протизапальних) в бік клітинно-опосередкованої запальної реакції свідчить про те, що артеріальна гіпертензія являється несприятливим фоном для перебігу вагітності.

Зміни рівня, як запальних цитокінів (ІЛ-2, ФНП- α) так і протизапальних (ІЛ-10) залежать певною мірою від тяжкості артеріальної гіпертензії. Якщо запальні цитокіни прогресивно збільшуються із зростанням тяжкості АГ, то протизапальні цитокіни зазнають суттєвих змін лише у випадках з АГ 3 ступеня. У здорових вагітних та у хворих з АГ 1 та 2 ступеня без прееклампсії рівень ІЛ-10 є досить стабільний та високий, що свідчить про його супресорну активність у цих жінок. У вагітних з АГ 3 ступеня рівень ІЛ-10 різко зменшується і складає $9,42 \pm 0,31$ пкг/мл, що достовірно нижче ніж у хворих з АГ 1 та 2 ступеня ($35,66 \pm 9,81$ пкг/мл, $p < 0,01$). Це свідчить про те, що імунний супресорний механізм у здорових вагітних та жінок з нетяжкою АГ протягом вагітності забезпечує захист плода від руйнівного впливу імунної системи матері, а саме прозапальних цитокінів.

При дослідженні характеру змін цитокінового профілю при прееклампсії виявлені наступні закономірності: зростаюча активність клітинної імунної відповіді у вигляді поступового збільшення рівня запальних цитокінів (ІЛ-2 та ФНП- α) та зрив функціонування гуморальної, супресорної ланки імунної системи - інтерлейкіну-10 (табл.2).

Так, при виникненні тяжкої прееклампсії у вагітних з АГ відбувається ще більш значне збільшення рівня ІЛ-2, інколи до рівня 1800 пкг/мл. В середньому ж ІЛ-2 при тяжкій прееклампсії майже в 4 рази перевищує показники при прееклампсії середньої тяжкості ($p < 0,001$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-2 та частотою розвитку прееклампсії ($r = 0,72$, $p < 0,05$).

При визначенні рівня іншого запального цитокіну ФНП- α виявлені дещо інші результати. Спочатку рівень ФНП- α зростає у вагітних з АГ без преєклампсії, $p < 0,05$). При преєклампсії середньої тяжкості ФНП- α зростає ще більше і складає в середньому $189,21 \pm 22,78$ пкг/мл ($p < 0,001$), а при тяжкій преєклампсії відбувається різке зниження цього показника, що свідчить про зрив певної ланки клітинного імунітету (рис.2).

Характерні зміни відбуваються з цитокінами, що виробляються при активації Т-хелперів 2 типу (Тх 2) – ІЛ-10 та ІЛ-6, які стимулюють потужну гуморальну імунну відповідь. Так, рівень ІЛ-10 у вагітних з АГ без проявів преєклампсії не відрізняється від такого ж у здорових ($26,93 \pm 3,07$ пкг/мл та $24,64 \pm 3,84$ пкг/мл, $p > 0,05$). При преєклампсії середньої тяжкості рівень ІЛ-10 дещо знижується, але залишається досить високим ($21,75 \pm 2,46$ пкг/мл). І лише при розвитку тяжкої преєклампсії рівень його зменшується вдвічі ($21,75 \pm 2,46$ пкг/мл – при середній преєклампсії та $11,3 \pm 2,05$ пкг/мл – при тяжкій преєклампсії, $r = -0,48$, $p < 0,05$). Подібна картина спостерігається з ІЛ-6, а саме якщо при відсутності преєклампсії його рівень складає $33,56 \pm 3,95$ пкг/мл, то при виникненні тяжкої преєклампсії він знижується до $8,37 \pm 1,02$ пкг/мл ($p < 0,001$). Таким чином, навіть сама нормальна вагітність характеризується запальною імунною відповіддю, що виявилось досить несподіваним. У випадках же виникнення преєклампсії відбувається невідповідність активації материнських системних запальних відповідей, що проявляється збільшенням випуску прозапальних цитокінів ІЛ-2 та ФНП- α .

Підсумовуючи дослідження цитокінового профілю слід відзначити суттєві зміни, які відбуваються в імунній системі хворих з АГ протягом всієї вагітності. У випадках відсутності преєклампсії або нетяжкому її перебігу зміни рівня про- та протизапальних цитокінів, а саме зростання ІЛ-2 та ФНП- α , зниження ІЛ-10 та ІЛ-6, носять компенсаторний характер, змінюючись до певного рівня. У випадках розвитку тяжкої преєклампсії відбувається зрив компенсаторних імунних механізмів. Імунна система матері, певною мірою, перестає контролювати патологічні зміни, які відбуваються при тяжкому гестозі. Рівні ІЛ-10 та ІЛ-6 значно знижуються. Це ознака того, що організм вагітної самостійно не може компенсувати або змінити патологічні умови, що відбуваються.

На наш погляд, саме ІЛ-10 та ІЛ-6 стримують, в певній мірі, розвиток преєклампсії залишаючись протягом довгого терміну вагітності на досить високому рівні. Навіть при розвитку преєклампсії середньої тяжкості вплив протизапальних інтерлейкінів виявляється досить суттєвим, що запобігає зриву компенсаторних імунних механізмів протягом вагітності і тим самим попереджує розвиток преєклампсії – основного ускладнення вагітності у жінок з первинною артеріальною гіпертензією.

При дослідженні стану цитокінового профілю у вагітних з АГ нами були виявлені певні критерії показників про- та протизапальних цитокінів, які свідчили про можливий розвиток преєклампсії. Як

показали дослідження, визначення цитокінового профілю та співвідношення конкурентних пулів цитокінів (про- та протизапальних) є достатньо інформативною та ранньою ознакою розвитку преєклампсії у жінок з артеріальною гіпертензією. Отримані дані про стан цитокінів та їх зміни протягом вагітності дозволяють прослідкувати динаміку розвитку преєклампсії при АГ від ранніх її проявів до тяжких.

Дослідження рівня інтерлейкіну-2, фактору некрозу пухлини- α та інтерлейкіну-10 (ІЛ-2, ФНП- α та ІЛ-10) були проведені у 36 вагітних з АГ в II триместрі вагітності, з наступним контролем їх рівня в II половині вагітності та оцінкою перебігу вагітності. Визначено, що якщо рівень ІЛ-2 в термінах 16-24 тижня вагітності складає більше ніж 30 пкг/мл, то у таких вагітних з АГ досить висока вірогідність розвитку преєклампсії. При чому, чим вищим є рівень ІЛ-2 в зазначені терміни, тим більша вірогідність розвитку тяжкої преєклампсії. Було визначено, що у випадках, коли мали місце високі показники ІЛ-2 (більше 50 пкг/мл) майже у 80% вагітних виникла преєклампсія, яка була ранньою (в 28-30 тижнів) та носила тяжкий перебіг. Згідно отриманих даних, якщо рівень ІЛ-2 складає до 30 пкг/мл в термінах вагітності 16-24 тижня, то в 78,5% випадків в пізні терміни вагітності проявів преєклампсії не відзначалось або вона носила нетяжкий характер. При рівні ІЛ-2 від 30 до 50 пкг/мл в ранні терміни вагітності, преєклампсія середньої тяжкості після 28-32 тижнів виникла в 16,7%, а тяжка преєклампсії – в 75% випадків. У випадках коли рівень ІЛ-2 був вище 50 пкг/мл тяжка преєклампсія в пізні терміни вагітності (після 28-32 тижнів) розвивається в 80% вагітних з АГ (рис.3).

Не менш достовірним прогностичним критерієм ніж ІЛ-2, є рівень іншого прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлини - α (ФНП- α). Було виявлено, що якщо показники ФНП- α в терміні 16-24 тижні вагітності невисокі – до 50 пкг/мл, то і частота виникнення преєклампсії в подальшому теж незначна. У випадках, коли рівень ФНП- α складає більше 50 пкг/мл – значно зростає і частота розвитку преєклампсії після 28-32 тижнів вагітності. Зокрема, при рівні ФНП- α більше 50 пкг/мл тяжка преєклампсія в подальшому розвинулась в 86,4% випадків, преєклампсія середньої тяжкості - в 13,6%.

Важливе значення в прогнозі розвитку преєклампсії у вагітних з АГ має рівень протизапального супресорного цитокіна – інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Визначено, що при високих показниках ІЛ-10 вагітність протікає більш сприятливо, з меншою частотою ускладнень, зокрема, преєклампсії. При визначально низькому рівні ІЛ-10 частота виникнення преєклампсії зростає. Так, при рівні ІЛ-10 більше 20-30 пкг/мл у термінах 16-24 тижнів вагітності частота розвитку в подальшому преєклампсії невисока – до 25%, а тяжкі прояви гестозу у таких вагітних взагалі не виникають. При показниках ІЛ-10 менше 20 пкг/мл в зазначені терміни вагітності у жінок з АГ частота виникнення преєклампсії значно зростає - тяжка преєклампсія складає до 83,3%. При визначально високих показниках ІЛ-10 (більше 20-30 пкг/мл) в термінах 16-24 тижнів вагітності частота розвитку тяжкої

пreeкламписії в пізні терміни вагітності була невисокою - до 12,5%, а без пreeкламписії вагітність протікала в 62,5% хворих з АГ.

Велике значення для прогнозування розвитку пreeкламписії має не лише визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів, а їх співвідношення між собою. Особливо це наглядно на прикладі співвідношення ІЛ-2 (прозапального цитокіна) та ІЛ-10 (протизапального цитокіна). Так, згідно наших досліджень, якщо показник співвідношення ІЛ-2/ІЛ-10 близький до 1,5, то ризик виникнення пreeкламписії мінімальний. Якщо показник співвідношення складає від 1,6 до 2,5 - то можливий розвиток пreeкламписії середньої тяжкості. І на кінець, якщо співвідношення ІЛ-2/ІЛ-10 більше - 2,6, то ризик виникнення тяжкої пreeкламписії стає досить високим.

Таким чином, визначення цитокінового профілю у вагітних з АГ дає можливість прогнозувати вірогідність розвитку пreeкламписії. Своєчасне виявлення критеріїв можливого розвитку пreeкламписії у вагітних з АГ, дає змогу провести ранні патогенетично обґрунтовані профілактичні заходи, забезпечити нормальне виношування вагітності та народження здорової, доношеної дитини.

При дослідженні функціонування системи оксиду азоту виявлено, що у здорових вагітних рівень L-аргініну в I половині вагітності досить високий, тобто він не використовується для синтезу оксиду азоту (NO). Це може свідчити про те, що вагітність протікає нормально і вірогідність розвитку пreeкламписії у цих жінок низька. У II половині вагітності рівень L-аргініну дещо знижується, що свідчить про його використання для продукції NO з метою запобігання розвитку різних ускладнень вагітності у жінок з АГ. Показники L-аргініну у здорових жінок в I половині вагітності складають $192,22 \pm 12,14$ мкмоль/л, в II половині – $158,22 \pm 11,38$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У вагітних з АГ спостерігається інша картина. В I половині вагітності у хворих з АГ уже спостерігається значне зниження L-аргініну по відношенню з показником у здорових у ті ж терміни вагітності ($192,22 \pm 12,14$ мкмоль/л у здорових та $145,44 \pm 9,73$ мкмоль/л у хворих з АГ, $p < 0,05$). Це свідчить про те, що при АГ починаючи з I половини вагітності відбуваються патофізіологічні процеси, які направлені на запобігання розвитку ускладнень вагітності, зокрема пreeкламписії, та які сприяють нормальному перебігу вагітності. Зниження рівня L-аргініну в цих випадках свідчить про його активне використання для продукції оксиду азоту. Якщо у здорових жінок в II половині вагітності рівень L-аргініну зменшується, він потрібен для синтезу NO, то у хворих з АГ рівень L-аргініну залишається високим. Це свідчить про те, що L-аргінін у II половині вагітності при АГ уже не використовується. Відбувається це тому, що доволі часто такі ускладнення, як пreeкламписія, уже виникли. Тому рівень L-аргініну у вагітних з АГ в I половині вагітності низький – $145,4 \pm 9,73$ мкмоль/л, а в II половині вагітності високий - $198,79 \pm 13,82$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Важливою складовою функціонування системи L-аргінін / оксид азоту являється показник нітритредуктазної активності, тобто ферментативної складової синтезу оксиду азоту –

нітритредуктази. Було визначено, що рівень нітритредуктази також змінюється під час вагітності у здорових жінок та хворих на артеріальну гіпертензію. Нітритредуктазна активність зростає у здорових жінок в II-й половині вагітності в порівнянні з I-ю ($1,07 \pm 0,19$ мкмоль/хв.г Нв – в I половині та $1,59 \pm 0,08$ мкмоль/хв.г Нв в II половині вагітності, $p < 0,05$). У хворих з АГ високий рівень нітритредуктази спостерігається уже в I половині вагітності ($1,9 \pm 0,12$ мкмоль/хв.г Нв.), що свідчить про посилений синтез оксиду азоту з метою запобігання в подальшому виникнення різних патологічних змін та ускладнень вагітності. В II половині вагітності у хворих з АГ, на відміну від здорових, спостерігається зниження нітритредуктазної активності (до $1,46 \pm \pm 0,16$ мкмоль/хв.г Нв), що достовірно нижче в порівнянні з I половиною ($p < 0,05$).

Показники сумарних нітритів та нітратів ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) у здорових жінок в I половині вагітності невисокі та зростають в II половині ($26,91 \pm 1,18$ мкмоль/л та $41,65 \pm 4,08$ мкмоль/л, $p < 0,01$). У вагітних з АГ навпаки рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в II половині вагітності знижується (відповідно $33,09 \pm 2,11$ мкмоль/л – в I половині та $24,54 \pm 1,66$ мкмоль/л – в II половині вагітності, $p < 0,05$). Тобто, спостерігається картина, коли система оксида азоту у здорових вагітних на повну потужність починає функціонувати в II половині вагітності, в той час як у вагітних з АГ вона включається уже в I половині.

При артеріальній гіпертензії знижується рівень показників L-аргініну в порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0,05$). Зміни у функціонуванні системи L-аргінін / NO залежать, в певній мірі, від тяжкості артеріальної гіпертензії. Зменшується рівень L-аргініну і зростає нітритредуктазна активність із збільшенням тяжкості АГ та в порівнянні зі здоровими вагітними. Це свідчить про зростаючу активність функціонування системи NO із збільшенням тяжкості АГ (навіть при АГ 3 ступеня) з метою запобігання розвитку ускладнень вагітності і в першу чергу прееклампсії.

Велику зацікавленість викликає характер змін системи L-аргінін / NO у вагітних з АГ у випадках приєднання прееклампсії. Відзначається зменшення рівня L-аргініну у здорових вагітних та жінок з АГ без прееклампсії в порівнянні з вагітними, у яких виникла прееклампсія середньої тяжкості ($p < 0,05$), що свідчить про гальмування у функціонуванні системи оксиду азоту (табл.3).

У випадках виникнення прееклампсії середньої тяжкості та, особливо, тяжкої прееклампсії, відбувається зростання нітритредуктазної активності, як в порівнянні зі здоровими вагітними, так і хворими з АГ без проявів прееклампсії ($r = 0,62$, $p < 0,05$). Тобто, у випадках приєднання прееклампсії стан цієї ланки системи оксиду азоту значно активізується, але до певної міри, а саме поки не відбудеться її компенсаторний зрив або вона стане "непотрібною", наприклад, при розвитку тяжкої прееклампсії.

Отже, функція системи оксиду азоту полягає в тому, щоб забезпечити нормальний перебіг вагітності, попередити розвиток прееклампсії, створити такі умови, щоб гестоз не розвивався, або носив нетяжкий характер. Можна також вважати, що досить низькі показники L-аргініну (менше

150 мкмоль/л) та високі нітритредуктази (більше 1,8 мкмоль/хв.г Hb) в терміни до 28 тижнів вагітності у хворих з артеріальною гіпертензією, свідчать про високу вірогідність розвитку преєклампсії та більшу напругу компенсаторних можливостей системи оксиду азоту.

Таким чином, динаміка показників, що досліджувались в групі з фізіологічним перебігом вагітності (напруження імунного гомеостазу, гіперфункція системи NO – L-аргінін) свідчить про те, що реакція організму на вагітність, близька, або навіть ідентична, реакції на будь-який інший фактор, який ініціює виникнення “запальної, абортивної реакції”. Іншими словами, реакція організму жінки на вагітність підлягає під загально біологічний закон взаємовідношення організму з оточуючим середовищем, відомим як системна запальна імунна відповідь. В цьому відношенні фізіологічна вагітність відрізняється від вагітності, яка ускладнилася преєклампсією лише ступенем вираженості реакції, а не принциповими відмінностями в патогенетичних механізмах. Виявлений комплекс змін може розглядатися як компенсаторно-присосовна реакція організму вагітної на антигенну стимуляцію.

При розвитку преєклампсії імунна система цитокінів та оксиду азоту запускають послідовний ланцюг реакцій, які порушують функції ендотелію судин. Вивчення фізіологічних та патофізіологічних механізмів дії цитокінів та оксиду азоту являється перспективним напрямком для досліджень і дозволяє в подальшому не тільки розширити уявлення про патогенез преєклампсії, але й визначити діагностичні та прогностичні критерії її розвитку, розробити варіанти патогенетично обґрунтованої терапії, направленої на зменшення ускладнень вагітності, материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Отримані дані у вагітних з АГ дозволяють прослідкувати динаміку розвитку преєклампсії від ранніх до тяжких її проявів. Проведені дослідження та аналіз результатів свідчать про необхідність приділяти особливу увагу діагностиці доклінічних патогенетичних змін, як функціональної основи преєклампсії так і її наростання, що дозволяє переглянути традиційний підхід до профілактики та лікування преєклампсії.

В розвитку преєклампсії важливе місце займають зміни центральної та периферичної гемодинаміки, які призводять до гіповолемії, порушенню мікроциркуляції в матково-плацентарному кровотоці та функції плаценти. Проведені дослідження показали, що динаміка основних параметрів центрального кровообігу при АГ в динаміці вагітності значно відрізняється від такої у здорових жінок. Так, одна з основних гемодинамічних величин – хвилинний об’єм (ХО) в ранні терміни вагітності підвищується у жінок з АГ в порівнянні з показником у здорових ($8,3 \pm 0,8$ л/хв проти $6,0 \pm 0,2$ л/хв, $p < 0,05$). В терміні ж 21-28 тижнів вагітності ХО при АГ стає достовірно нижчим, ніж у здорових (відповідно, $5,6 \pm 0,35$ л/хв та $7,5 \pm 0,45$ л/хв, $p < 0,01$). Найменші значення ХО спостерігаються при АГ в 28-32 тижнів вагітності ($5,2 \pm 0,31$ л/хв), в той час, як у здорових рівень ХО в ці терміни найбільш високий ($8,1 \pm 0,58$ л/хв, $p < 0,001$). Зміни ХО при АГ визначаються рівнем ударного об’єму (УО), серцевого індексу (СІ) та фракцією викиду лівого шлуночка серця (ФВ).

Загальний периферичний судинний опір (ЗПО) при АГ в ранні терміни вагітності такий же, як і при нормальній вагітності. Підвищення артеріального тиску (АТ) у вагітних з АГ визначається збільшенням ХО. На відміну від здорових вагітних, по мірі зростання терміну вагітності ЗПО при АГ збільшується. В 20-24 тижня при АГ цей показник значно вищий ніж у здорових (відповідно $1324 \pm 125,2$ дин.с.см⁻⁵ та $950 \pm 64,0$ дин.с.см⁻⁵, $p < 0,01$). Максимальних значень ЗПО досягає в 28-32 тижнів (1785 ± 171 дин.с.см⁻⁵), що в 2 рази перевищує показники в ранні терміни вагітності та більш ніж в 2,5 рази вищий ЗПО при нормальній вагітності. Значно високий ЗПО зумовлює і високий АТ при гіпертензії.

В залежності від наявності та тяжкості преєклампсії визначено, що показники УО, ХО, СІ у разі відсутності гестозу або нетяжкому його перебігу у вагітних з АГ не відрізняються, в той час, як під час преєклампсії ЗПО зростає. У вагітних з тяжкою преєклампсією відзначається значне зниження УО, ХО, ФВ, при високих значеннях ЗПО (до 1800 - 2000 дин.с.см⁻⁵).

Водночас у вагітних з АГ показники ЕхоКГ варіюють в широких межах, що можна пояснити наявністю різних типів гемодинаміки. Виділяють три типи гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію: гіперкінетичний, нормо- або еукінетичний та гіпокінетичний. При гіперкінетичному типі кровообігу підвищення АТ визначається підвищенням ХО. При цьому ЗПО нормальний або знижений, але не настільки, щоб урівноважити вплив підвищеного ХО. Гіперкінетичний тип гемодинаміки характеризується, також, збільшенням КДО, УО та ФВ. При нормокінетичному типі гемодинаміки гіпертензія зумовлена дещо підвищеним ЗПО на фоні нормального ХО. Гіпокінетичний тип гемодинаміки характеризується значним підвищенням ЗПО і зниженням УО та ХО.

При нормальній вагітності переважає еукінетичний тип кровообігу (60%), гіперкінетичний мав місце у 32% пацієнток, гіпокінетичний - у 8%. При відсутності преєклампсії у вагітних з нетяжкою АГ показники гемодинаміки достовірно не відрізняються від даних у здорових вагітних в такі ж терміни вагітності. У випадку приєднання тяжкої преєклампсії, за нашими даними, спостерігається лише гіпокінетичний тип кровообігу. На відміну від неускладненої вагітності гіпокінетичний тип кровообігу при преєклампсії виявляється в 5 разів частіше (у 43%). Еукінетичний та гіперкінетичний типи гемодинаміки визначались, відповідно, в 2,5 та 3,5 рази рідше, ніж при нормальній вагітності. Найбільш несприятливим в прогностичному плані є гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, з високим ЗПО. При цьому у більшості хворих при АГ розвивається преєклампсія, зростає її тяжкість. Зміни гемодинаміки у вагітних з АГ мають важливе значення у виникненні преєклампсії. Зокрема визначено, що при низьких показниках ХО в терміни до 28 тижнів вагітності у хворих з АГ, збільшується вірогідність розвитку тяжкої преєклампсії ($r = -0,64$, $p < 0,05$). При гіперкінетичному типі центральної гемодинаміки матері (високому ХО та нормальних показниках ЗПО) нами не визначено ні єдиного випадку тяжкої преєклампсії при АГ та перинатальних втрат.

Комплексне дослідження гемодинаміки у вагітних з АГ та преєклампсією дозволяє не тільки прогнозувати ускладнення вагітності та пологів, але й об'єктивно оцінювати ефективність проведеної терапії. За нашими даними, відсутність нормалізації, або погіршення гемодинамічних показників (зменшення ХО та зростання ЗПО) на фоні терапії преєклампсії, являється прогностично несприятливим фактором для матері та плода. Виявлена гемодинамічна неоднорідність повинна являтися основою для розробки індивідуально направленої антигіпертензивної терапії при тяжких формах артеріальної гіпертензії та преєклампсії.

Зниження перинатальної патології являється однією з основних задач сучасного акушерства. Однією з головних причин порушення стану плода, перинатальної патології та смертності є плацентарна недостатність (ПН), в патогенезі якої ведучим фактором є порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід. Первинною ланкою при цьому вважається система мікроциркуляції плаценти, оцінка показників кровотоку в якій дозволяє прогнозувати формування плацентарної недостатності вже на ранніх термінах вагітності.

Для дослідження особливостей гемодинаміки матково-плацентарно-плодового комплексу у вагітних з артеріальною гіпертензією та поєднаною з нею преєклампсією, використано УЗД з доплерометрією кровообігу в маткових артеріях, артеріях стінки матки, плаценти, пуповини, аорті плода та у вені пуповини. Порівняльна оцінка стану матково-плацентарного та плодового кровообігу у хворих з АГ 1 ступеня без проявів преєклампсії в термінах 28-32 тижнів вагітності не виявила суттєвих відмінностей в порівнянні з показниками у здорових вагітних. У випадку приєднання преєклампсії (при АГ 1 ст. вона складала 12%, носила легкий перебіг та виникала після 37-38 тижнів), ПН має невиражений характер, що практично не позначається на стані плода та новонародженого.

При аналізі результатів дослідження матково-плацентарного кровообігу (МПК) у вагітних з АГ та клінічними проявами преєклампсії відмічено значне підвищення резистентного та пульсового індексів (РІ, ПІ) в порівнянні зі здоровими та хворими з АГ без проявів преєклампсії. У вагітних з АГ 2-3 ступеня уже з 20 - 22 тижні вагітності спостерігається достовірне підвищення індексів судинного опору в маткових артеріях. Ця тенденція зберігається протягом решти терміну гестації, що вказує на значне порушення матково-плацентарного кровообігу. У цих вагітних порушені усі показники, що відображають гемодинаміку матки, плаценти та плода, а саме: збільшується, порівняно з показниками здорових та вагітних з АГ 1 ступеня, резистентний індекс в маткових артеріях (відповідно $0,52 \pm 0,03$ та $0,63 \pm 0,03$, $p < 0,01$) в артеріях стінки матки ($0,38 \pm 0,02$ та $0,45 \pm 0,02$, $p < 0,05$), плаценти ($0,33 \pm 0,03$ та $0,43 \pm 0,01$, $p < 0,05$), артерії пуповини ($0,60 \pm 0,03$ та $0,74 \pm 0,02$, $p < 0,01$) та аорті плода ($0,71 \pm 0,05$ та $0,88 \pm 0,05$, $p < 0,01$).

При преєклампсії виникає невідповідність можливостей адаптаційних систем організму матері адекватно забезпечити потреби плода, в результаті чого розвивається плацентарна

недостатність та гіпоксія плода. При проведенні лікування у вагітних з легкою преєклампсією, спостерігається незначна позитивна динаміка показників матково-плацентарного кровообігу, однак, вони залишаються досить високими, що свідчить про резистентність судинної стінки до дії гіпотензивних засобів. У вагітних з тяжкою преєклампсією після проведеної патогенетичної терапії позитивна динаміка показників МПК була відсутня, хоча клінічні прояви преєклампсії були зменшені. Ці дані також дозволяють вважати, що лікування при клінічно вираженій преєклампсії не усуває судинного спазму в плацентарному комплексі.

Найбільш важливим завданням в проблемі вагітності при первинній артеріальній гіпертензії є раціональне ведення та лікування вагітних з АГ, проведення профілактичних заходів, які направлені на запобігання та усунення несприятливих проявів захворювання, ускладнень вагітності та пологів. Виходячи з результатів проведених досліджень, профілактика і терапія преєклампсії повинна включати корекцію порушень системи імунітету, функції оксиду азоту, індивідуальну антигіпертензивну терапію з урахуванням типу гемодинаміки, заходи по зменшенню судинних порушень в плодово-плацентарному комплексі.

Одержані нами дані щодо суттєвої ролі імунних змін в патогенезі преєклампсії дали підстави покласти в основу лікувально-профілактичних заходів при цьому ускладненні вагітності лікарські засоби, які мають імуномодуючі властивості. Профілактика преєклампсії проводилась з ранніх термінів вагітності (12-16 тижнів). Використовувались препарати: ацетилсаліцилова кислота (60-100 мг на добу), фолієва кислота (1мг на добу), магне-В6 (300 мг на добу) та утрожестан (200 мг на добу). Враховуючи роль L-аргініну, як антигіпоксанта та донора оксиду азоту, одного з провідних регуляторів метаболічних процесів в організмі, а також виявлені нами порушення цієї системи у вагітних з преєклампсією, вважали доцільним використання дієти з підвищеним вмістом цієї амінокислоти. Немедикаментозні засоби лікування вагітних з гіпертензією включали охоронний режим, психотерапію, раціональне харчування з підвищеним вмістом L-аргініну, білка та поліненасичених жирних кислот (морські продукти, риба, яйця, бобові, м'ясо, пшоно та вівсяна крупа), обмеження тваринних жирів та холестерину. Не обмежували споживання кухонної солі та рідини, не прагнули зменшити зайву масу тіла.

Лікувальний комплекс, у разі розвитку преєклампсії у вагітних з гіпертензією, включав проведення постійної антигіпертензивної терапії, що зменшувало вираженість преєклампсії, а також частоту материнських ускладнень. Показанням до призначення постійної антигіпертензивної терапії протягом вагітності хворій з АГ є діастолічний тиск ≥ 100 мм рт.ст. Мета антигіпертензивної терапії під час вагітності – стійке підтримання діастолічного АТ на рівні 80–90 мм рт.ст. Під час преєклампсії проводили індивідуально орієнтовану антигіпертензивну терапію, з урахуванням типу гемодинаміки вагітної, у разі підвищення діастолічного тиску ≥ 110 мм рт.ст., разом з магнезіальною терапією. Прагнули довести АТ до безпечного рівня, який

забезпечує збереження адекватного мозкового та плацентарного кровотоку. Швидке і різке зменшення рівня АГ може викликати погіршення стану матері та плода.

Дослідження ефективності різних профілактичних та лікувальних заходів проведено в двох групах. Для виявлення впливу диференційованої тактики ведення вагітних нами було обстежено 149 хворих з первинною артеріальною гіпертензією - основна група, які з ранніх термінів вагітності отримували індивідуалізоване, диференційоване лікування артеріальної гіпертензії та прееклампсії з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей захворювання, типу гемодинаміки, стану системи імунітету та оксиду азоту. Проводились запропоновані нами цілеспрямовані, патогенетично обґрунтовані профілактично-лікувальні заходи для попередження розвитку ускладнень вагітності і в першу чергу прееклампсії.

До групи порівняння увійшли 87 хворих з первинною артеріальною гіпертензією, за якими проводилось спостереження та традиційні профілактичні і лікувальні заходи з використанням седативних засобів, дипіридамолу, антиоксидантів та ін.) згідно методичних рекомендацій МОЗ України "Ведення вагітності та пологів при пізніх гестозах, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика" (Київ, 1999 р.). По тяжкості захворювання, за віком, паритетом, термінами вагітності, хворі основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Проведене лікування у вагітних основної групи сприяє не тільки зменшенню тяжкості прееклампсії, але й підвищує рівень імунного захисту плода від активного впливу імунної системи матері. У випадках приєднання прееклампсії в основній групі відбувалися менш суттєві зміни в гуморальній та клітинній ланках імунітету. В групі порівняння, навпаки, показники кіллерної активності значно зростали, а гуморальної достовірно знижувались в порівнянні з вагітними з прееклампсією основної групи ($p < 0,05$). У вагітних основної групи спостерігається певна стабільність показників про- та протизапальних цитокінів. В групі порівняння із зростанням тяжкості АГ відбуваються суттєві зрушення в системі цитокінів, а саме значне зростання рівня прозапальних та зниження протизапальних цитокінів. У всіх випадках з АГ 2 та 3 ступеня відзначались достовірні відмінності в основній групі та групі порівняння, як в стані прозапальних цитокінів (значне зростання рівня ІЛ-2 та ФНП- α), так і в стані протизапальних цитокінів (суттєве зменшення ІЛ-10 та ІЛ-6).

При розвитку прееклампсії у вагітних з АГ відбуваються ще більш суттєві зміни в основній та групі порівняння. У вагітних з АГ основної групи при виникненні прееклампсії зростає рівень ІЛ-2 в порівнянні з вагітними без прееклампсії (відповідно $14,4 \pm 2,41$ пкг/мл – без прееклампсії та $94,5 \pm 10,72$ пкг/мл при прееклампсії, $p < 0,001$). Подібні зміни відбуваються і в групі порівняння, за виключенням того, що у вагітних з прееклампсією показник ІЛ-2 зростає набагато більше, ніж при

пreeкламписії в основній групі (табл.4). Так, у вагітних основної групи з пreeкламписією рівень ІЛ-2 складає $94,5 \pm 10,72$ пкг/мл, а в групі порівняння з пreeкламписією – $334,77 \pm 32,7$ пкг/мл ($p < 0,001$). У випадках же відсутності пreeкламписії у вагітних основної та групи порівняння показник ІЛ-2 залишається низький і достовірно не відрізняється.

У вагітних основної групи спостерігається досить високий рівень протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-6 та низький прозапальних ІЛ-2 та ФНП- α , що забезпечує нормальний перебіг вагітності та запобігає розвитку пreeкламписії. У вагітних групи порівняння, навіть при відсутності пreeкламписії, відбувалися зміни, в першу чергу, в стані протизапальних цитокінів (ІЛ-10), рівень яких суттєво зменшується (рис.4), а рівень прозапальних (зокрема ФНП- α) – зростає.

Подібні передумови сприяли більшій частоті розвитку в подальшому пreeкламписії. У випадках тяжкої пreeкламписії у вагітних групи порівняння відбувається зрив компенсаторних можливостей функціонування захисної системи цитокінів (значне зниження ІЛ-10) та надмірне збільшення інтерлейкіну-2.

Нами проведені дослідження стану системи L-аргінін / оксид азоту (NO), а також зміни цієї системи у вагітних основної групи та групи порівняння. Визначено, що у вагітних основної групи рівень L-аргініну достовірно нижчий, ніж у групі порівняння (відповідно $157,11 \pm 10,25$ мкмоль/л та $186,20 \pm 9,28$ мкмоль/л, $p < 0,05$). У вагітних основної групи при нетяжкій гіпертензії відбувається активне функціонування системи L-аргінін / NO для підвищеної продукції оксиду азоту та попередження розвитку ускладнень і нормального перебігу вагітності. Навіть при тяжкій артеріальній гіпертензії у хворих основної групи продовжується активне функціонування системи L-аргінін / NO, в той час як у групі порівняння система оксиду азоту "виключається" з активного процесу.

При визначенні показників нітритредуктази, ферменту необхідного для продукції NO, виявлено, що у вагітних основної групи нітритредуктаза є вищою, ніж у таких же хворих групи порівняння (відповідно $1,784 \pm 0,15$ мкмоль/хв.г Hb – в основній групі та $1,336 \pm 0,12$ мкмоль/хв.г Hb – в групі порівняння, $p < 0,05$). При аналізі показників сумарних нітритів та нітратів ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) відзначається їх зниження в групі порівняння на відміну від основної (відповідно $31,45 \pm 2,52$ мкмоль/л – в основній групі та $24,6 \pm 1,82$ мкмоль/л – в групі порівняння, $p < 0,05$). У випадках відсутності пreeкламписії показники в обох групах не відрізняються, хоча в групі порівняння система NO більш активована, що виявляється в зниженні рівня L-аргініну ($180,72 \pm 17,28$ мкмоль/л – в основній та $160,8 \pm 12,84$ мкмоль/л – в групі порівняння). Але достовірної різниці в цих показниках не має, тобто, визначальною являється не сама АГ, а наявність пreeкламписії або висока її вірогідність. Подібні зміни свідчать, що у вагітних основної групи відбувається більш активний процес функціонування системи L-аргінін / NO для продукції оксиду азоту, в той час як у групі

порівняння активність системи NO знижується. На наш погляд, це наряду з іншими факторами, сприяє більшій частоті розвитку преєклампсії у вагітних групи порівняння.

У випадках розвитку преєклампсії в основній групі спостерігається картина активної участі L-аргініну в продукції NO. Це свідчить, з одного боку про те, що цілеспрямовані профілактичні заходи сприяють активізації функціонування системи NO, а з іншого – про те, що преєклампсія в основній групі має нетяжкий характер. Показники L-аргініну в основній групі у вагітних з преєклампсією нижчі на відміну від групи порівняння ($p < 0,05$) (табл.5). Високий рівень L-аргініну у вагітних з преєклампсією в групі порівняння свідчить про зрив у функціонуванні системи оксиду азоту, L-аргінін уже не використовується для продукції NO, а преєклампсія носить тяжкий характер.

При аналізі нітритредуктазної активності у вагітних з преєклампсією виявлено, що в основній групі відбувається її зростання при гестозі в порівнянні з вагітними без преєклампсії (відповідно $1,599 \pm 0,14$ мкмоль/л – без преєклампсії та $2,275 \pm 0,26$ мкмоль/л – при преєклампсії, $p < 0,05$), що свідчить про активне залучення нітритредуктази для продукції оксиду азоту. В групі порівняння навпаки при виникненні преєклампсії відбувається різке зниження нітритредуктазної активності в порівнянні з вагітними основної групи ($p < 0,05$) (табл.5).

Таким чином, у вагітних основної групи, які отримували рекомендовані профілактичні заходи, система L-аргінін / NO активно функціонує протягом усієї вагітності для продукції оксиду азоту, навіть у випадках приєднання преєклампсії. В результаті у вагітних основної групи преєклампсія виникає більш пізніше та носить нетяжкий характер. В групі порівняння спостерігається зниження функціонування системи L-аргінін / NO, що призводить до низької продукції оксиду азоту. В результаті розвитку преєклампсії у вагітних групи порівняння відбувається зрив компенсаторних можливостей в функціонуванні системи оксиду азоту, преєклампсія виявляється частіше, в ранні терміни вагітності та носить тяжкий характер.

Проведення запропонованої терапії сприятливо впливає на перебіг вагітності та пологів, стан новонародженого. Передчасні пологи в основній групі відбулися у 15 (10,1%) вагітних, а в групі порівняння – в 25 (28,7%) хворих ($p < 0,001$). При більш детальному аналізі слід зазначити, що якщо частота передчасних пологів у вагітних з нетяжкою гіпертензією в обох групах не відрізняється, то при АГ 2 та 3 ступеня частота передчасних пологів в групі порівняння значно вища ($p < 0,001$). Частота оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в обох групах достовірно не відрізняється, складаючи в основній групі 28,2%, а в групі порівняння - 35,6% ($p > 0,05$). В той же час, при більш детальному аналізі, слід відзначити, що частота кесаревого розтину при АГ 2 ступеня в основній групі склала 24,2%, а в групі порівняння - 50% випадків ($p < 0,05$).

Преєклампсія у хворих з АГ в основній групі визначалася у 65,6% вагітних, а в групі порівняння у 80,4% ($p < 0,05$). Якщо частота преєклампсії у вагітних з АГ 1 ступеня та АГ 3 ступеня не

відрізняється в порівнювальних групах, то при АГ 2 ступеня в основній групі преєклампсія спостерігалася у 70,9% випадків, а в групі порівняння – у 100% ($p < 0,001$). Відзначено, що у вагітних групи порівняння преєклампсія розвивається раніше та носить більш тяжкий характер в порівнянні з вагітними основної групи. Тяжка преєклампсія в основній групі спостерігається в 15,4% випадків, в групі порівняння – в 42,5%, $p < 0,001$, тобто частіше ніж в 2,75 рази. Слід також зазначити, що тяжка преєклампсія до 28 тижнів вагітності не виявлялася у хворих основної групи, в той час, як в групі порівняння вона склала 14,9% ($p < 0,001$). В терміни вагітності 28-35 тижнів тяжка преєклампсія спостерігається в 2,7% вагітних основної групи та у 27,6% жінок групи порівняння ($p < 0,001$). Слід відзначити, що у вагітних основної групи тяжка преєклампсія в більшості випадків (82,6%) виникає після 36 тижнів, в той час як у хворих групи порівняння всі випадки тяжкої преєклампсії (100%) спостерігаються до 36 тижнів вагітності. Виявлено, що постійна антигіпертензивна терапія не попереджує розвиток поєднаної преєклампсії, але зменшує вираженість останньої, а також частоту материнських ускладнень.

Одним з головних критеріїв в оцінці результатів вагітності являється стан новонароджених. В основній групі 30,8% дітей народилися з масою тіла 3600 г і більше, що достовірно більше ніж в групі порівняння ($p < 0,01$). Народження дітей з низькою масою тіла – 2700 г і менше в основній групі значно менше, ніж в групі порівняння – відповідно у 16,8% та 51,7% ($p < 0,001$). Новонароджених з масою тіла менше 2000 г в основній групі не відзначалось, а в групі порівняння становило 9,6% випадків. Народження недоношених дітей в групі порівняння майже втричі більше, ніж в основній (10,1% – в основній та 28,7% – в групі порівняння, $p < 0,05$). Частота народження недоношених дітей прогресивно зростає в групі порівняння із збільшенням ступеня тяжкості АГ та преєклампсії. Народження дітей із затримкою розвитку в основній групі відзначається лише в 12,7% випадків, в той час, як в групі порівняння в значно більшому відсотку – в 40,9% випадках ($p < 0,001$). Перинатальної смертності в основній групі не було, в той час як в групі порівняння перинатальна смертність склала 59,52 %. Всі випадки перинатальних втрат в групі порівняння сталися при наявності ранньої та тяжкої преєклампсії.

Таким чином, диференційований, індивідуалізований підхід до ведення вагітних з АГ та поєднаною преєклампсією, проведення своєчасних та постійних профілактичних заходів проявляє суттєвий вплив на функціонування імунної системи матері. Зміни в клітинній та гуморальній ланках імунітету, системі цитокінів та оксида азоту у таких хворих забезпечують нормальний перебіг вагітності, запобігають розвитку тяжкої преєклампсії, дозволяють доносити вагітність до терміну пологів та народити здорову, доношену дитину. У випадках же відсутності запропонованих заходів імунна система матері не виявляє свою захистну дію у відношенні плода, відбувається зрив її компенсаторних можливостей, що призводить до розвитку ранніх та тяжких форм преєклампсії та збільшення перинатальних втрат.

Результати дослідження підтвердили високу ефективність розробленої нами системи організаційних та лікувально-профілактичних заходів, що сприяє зниженню частоти прееклампсії та інших ускладнень вагітності, покращує стан плода, знижує перинатальну захворюваність та смертність.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та представлено нове вирішення наукової проблеми, щодо, встановлення певних ланок патогенезу, удосконалення та оптимізації методів діагностики, профілактики та терапії прееклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією, спрямованих на зниження частоти цього ускладнення і покращання показників перинатальної захворюваності та смертності.

1. Вагітні з первинною артеріальною гіпертензією складають групу ризику щодо розвитку прееклампсії, невиношування, передчасного відшарування плаценти, гіпоксії плода та затримки його розвитку. Однієї з ведучих причин виникнення цих ускладнень є зміни імунної регуляції, порушення функціонування ендотеліальної системи оксиду азоту, матково-плацентарного кровообігу та гемодинаміки матері. Приєднання прееклампсії у хворой на артеріальну гіпертензію значно погіршує прогноз закінчення вагітності, збільшує ризик материнських і перинатальних ускладнень.

2. Імунні зміни у вагітних з прееклампсією при первинній артеріальній гіпертензії характеризуються підвищенням Т-клітинної активності (CD3, CD16, збільшення імунорегуляторного індексу) та зниженням супресорної гуморальної ланки імунітету (CD22, імуноглобулінів) із зростанням тяжкості прееклампсії. Визначальний вплив на показники імунної системи має не стільки сама артеріальна гіпертензія, а наявність прееклампсії, особливо тяжких її проявів. Приєднання тяжких форм прееклампсії у вагітних з АГ призводить до зриву всього ланцюга налагодженого клітинного та гуморального імунітету.

3. Зміни цитокінового профілю у вагітних з артеріальною гіпертензією носять виражений характер. У випадках відсутності прееклампсії або нетяжкому її перебігу зміни рівня цитокінів, а саме зростання прозапальних ІЛ-2, ФНП- α та зниження протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-6, носять компенсаторний характер, змінюючись до певного рівня. ІЛ-10 та ІЛ-6 стримують в певній мірі розвиток прееклампсії залишаючись протягом довгого терміну вагітності на досить високому рівні. При розвитку прееклампсії середньої тяжкості вплив прозапальних інтерлейкінів виявляється досить суттєвим, що запобігає зриву компенсаторних імунних механізмів під час вагітності і тим самим попереджує розвиток тяжкої прееклампсії. У випадках розвитку тяжкої прееклампсії відбувається зрив компенсаторних імунних механізмів. Імунна система матері певною мірою перестає контролювати патологічні зміни, які відбуваються при тяжкій прееклампсії.

4. При рівнях ІЛ-2 в термінах 16-24 тижня вагітності більше ніж 30 пкг/мл, ФНП-α більше 50 пкг/мл та ІЛ-10 менше 20 пкг/мл існує висока вірогідність розвитку преєклампсії та затримки розвитку плода. Чим вищим є рівень ІЛ-2 в зазначені терміни, тим більша вірогідність розвитку тяжкої преєклампсії. При рівні ІЛ-2 вище 50 пкг/мл, ФНП-α більше 50 пкг/мл та співвідношенні ІЛ-2 / ІЛ-10 більше 1,5 - частота виникнення тяжкої преєклампсії в пізні терміни вагітності (після 28-32 тижнів) у жінок з АГ значно зростає. Запропонований імунологічний метод прогнозування дозволяє визначити імовірність розвитку поєднаної преєклампсії до 80%, затримки розвитку плода – до 75%.

5. Вивчення патофізіологічних імунних змін та механізмів дії цитокінів являється перспективним напрямком для досліджень і дозволяє не тільки розширити уявлення про патогенез гестозу, але й визначити діагностичні та прогностичні критерії преєклампсії, розробити варіанти патогенетично обґрунтованої профілактики, терапії та оцінити її ефективність.

6. Функціонування системи оксиду азоту полягає в запобіганні розвитку преєклампсії в тих випадках коли є передумови для її розвитку, зокрема при АГ, що проявляється в зменшенні рівня L-аргініну та збільшенні нітритредуктазної активності. Низькі показники L-аргініну та висока нітритредуктазна активність, в термінах до 28 тижнів вагітності у хворих з артеріальною гіпертензією, свідчать про високу вірогідність розвитку преєклампсії та більшу напругу компенсаторних можливостей системи оксиду азоту.

7. Порушення центрального кровообігу виражені тим раніш і сильніше, чим тяжчий перебіг артеріальної гіпертензії та приєднання преєклампсії. Зміни гемодинаміки проявляються зниженням хвилинного об'єму серця і зростанням периферичного судинного опору. Антигіпертензивна терапія преєклампсії повинна бути індивідуально орієнтованою, направленою на нормалізацію кровообігу у відповідності до виявлених типів гемодинамічних порушень.

8. Важливим фактором, що сприяє розвитку преєклампсії та затримки розвитку плода при АГ є порушення матково-плацентарного кровообігу та тісно зв'язаними з ним порушеннями гемодинаміки матері. Зважаючи на важливу роль, яку відіграє плацента в регуляції імунітету у вагітних, саме порушення функції плаценти являється пусковим механізмом для розвитку преєклампсії та погіршення стану плода.

9. Розроблена система організаційних та лікувально-профілактичних заходів при поєднаній преєклампсії, яка включає диспансерний нагляд за вагітними з первинною АГ, індивідуальний підбір антигіпертензивних засобів, прогнозування ускладнень вагітності та порушень розвитку плода, використання препаратів спрямованих на корекцію імунологічних та судинних порушень в материнсько-плодовому комплексі, сприяє зниженню частоти преєклампсії в 1,5 раза, а тяжкої в 2,75 раза та перинатальних втрат, що дає підставу рекомендувати її для широкого використання в практику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Головною метою медичної допомоги вагітним із артеріальною гіпертензією є попередження поєднаної преєклампсії або якомога раннє встановлення цього діагнозу. В профілактиці преєклампсії у вагітних з АГ важливе місце займають: раннє взяття на облік (у 8-10 тижнів) та проведення профілактичних заходів та психологічної підготовки вагітної в благополучному перебігу вагітності. Вагітні з АГ відносяться до високої групи ризику розвитку преєклампсії, тому нашарування інших факторів ризику збільшують вірогідність розвитку гестозу.

2. Обов'язковою повинна бути госпіталізація хворих з АГ в термінах 12-16 тижнів вагітності, оскільки саме в ці терміни починає функціонувати плацента, котра відіграє головну роль у зміні імунного статусу вагітних. В ці терміни відбувається перша реакція материнського організму на вагітність, яка при АГ може проявлятися першим значним підйомом АТ. Саме тоді потрібно провести індивідуальний підбір антигіпертензивних засобів з метою корекції гіпертензії під час вагітності.

3. Обов'язковою повинна бути госпіталізація хворих з АГ 2 та 3 ступеня тричі за вагітність. При АГ 1 ступеня достатньо проводити амбулаторне спостереження з дотриманням принципів диференційованого індивідуального підходу до ведення таких вагітних. Показаннями до госпіталізації є: приєднання преєклампсії, неконтрольована тяжка гіпертензія, зміни на очному дні, затримка розвитку плода, загроза переривання вагітності та передчасних пологів.

4. В основі лікувально-профілактичних заходів при преєклампсії повинні бути лікарські засоби, які мають імуномодулюючі властивості. Починаючи з 16-20 тижнів вагітності для профілактики розвитку преєклампсії рекомендується: ацетилсаліцилова кислота (60-100 мг на добу), фолієва кислота (1мг на добу), магне-В6 (300 мг на добу) та утрожестан (200 мг на добу). Враховуючи роль L-аргініну, як антигіпоксанта та донора оксида азоту, а також виявлені нами порушення цієї системи у вагітних з преєклампсією, вважаємо доцільним використання дієти з підвищеним вмістом цієї амінокислоти.

5. Немедикаментозні засоби лікування вагітних з гіпертензією повинні включати охоронний режим, психотерапію, раціональне харчування з підвищеним вмістом L-аргініну, білка та поліненасичених жирних кислот (морські продукти, риба, яйця, бобові, м'ясо, пшоно та вівсяна крупа), обмеження тваринних жирів та холестерину. Не слід обмежувати споживання кухонної солі та рідини, прагнути зменшити зайву масу тіла.

6. Постійна антигіпертензивна терапія не попереджує розвиток поєднаної преєклампсії, але зменшує вираженість останньої, а також частоту материнських ускладнень. Показанням до призначення постійної антигіпертензивної терапії під час вагітності хворій з первинною АГ є діастолічний тиск ≥ 100 мм рт.ст. При проведенні антигіпертензивної терапії слід пам'ятати, що

зниження АТ повинно бути не більше 20% від вихідного, так як при більш вираженому зниженні АТ зростає ризик порушення матково-плацентарного кровообігу та гіпоксії плода.

7. Антигіпертензивна терапія преєклампсії повинна бути індивідуально орієнтованою, з урахуванням типу гемодинаміки вагітної. Антигіпертензивну терапію необхідно проводити при підвищенні діастолічного тиску ≥ 110 мм рт.ст. разом з магnezіальною терапією. Слід прагнути довести АТ до безпечного рівня, який забезпечує збереження адекватного мозкового та плацентарного кровотоку. Швидке і різке зменшення рівня АТ може викликати погіршення стану матері та плода.

8. На початкових етапах ведення і лікування вагітних з АГ та нетяжкою преєклампсією повинно бути максимально індивідуалізованим. При тяжкій преєклампсії тактика ведення і лікування повинні бути максимально уніфіковані. Надмірне медикаментозне втручання в функціонування організму порушує ті природні патофізіологічні процеси в організмі, які запускаються і направлені на захист як плода, так і матері.

9. Інтенсивну терапію при тяжкій преєклампсії слід проводити не як тривалу лікувальну, а як необхідну для зменшення загрозливих симптомів преєклампсії та, як захід підготовки до розродження. Тривала інтенсивна терапія при преєклампсії – це фактор який сприяє погіршенню перебігу вагітності. Вичікувальна тактика у випадках тяжкої преєклампсії не рекомендується.

10. У разі, якщо не розвивається преєклампсія і гіпертензія є контрольованою, вагітність продовжують до фізіологічного терміну пологів. У разі приєднання преєклампсії обирають тактику відповідно до її тяжкості. Єдиним радикальним методом лікування тяжкої поєднаної преєклампсії є розродження. Пролонгувати вагітність в інтересах плода можливо лише у разі, якщо гіпертензія медикаментозно контрольована, і немає тривожних ознак ураження ЦНС, печінки, нирок. У переважній більшості випадків преєклампсії розродження проводять через природні пологові шляхи.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Беременность при хронической артериальной гипертензии //Здоровье женщины.- 2002. - № 4(12). - С.128-130.
2. Циркадні коливання деяких показників метаболізму при преєклампсії вагітних //Буковинський медичний вісник.- 2002.- Т.6.- № 3-4.- С.18-22.(співавт.: В.Є.Дашкевич, С.О.Герзанич. – Аналіз даних, підготовка до друку).
3. Нейрогуморальні механізми адаптації організму вагітної і плода до родового стресу //Перинатологія та педіатрія. - 2001. - №4. - С.48-51. (співавт.: В.Є.Дашкевич, С.Є.Савченко, С.М.Янюта.-Аналіз даних, підготовка до друку).

4. Імунологічні аспекти в патогенезі гіпертензивних станів при вагітності //Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2003.-№ 3.-С.110-115. (співавт.: В.Є.Дашкевич, М.П.Двуліт. - Набір матеріалу, підготовка до друку).
5. Особенности иммунных реакций в системе мать-плод при нормальной беременности (обзор) // Перинатология та педіатрія.- 2003.- № 3.- С.42-46. (співавт.: В.М.Шафарчук. -Набір матеріалу, формулювання висновків, підготовка до друку).
6. Современные аспекты тактики ведения беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией. //Здоровье женщины. - 2003.- № 4.- С.26-30.
7. Роль цитокінів та оксиду азоту в розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією //Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2003.- № 6.- С.73-78.
8. Стан плода та новонародженого у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією // Перинатология та педіатрія.- 2003.- № 4.- С. 9-13.
9. Особливості функціонування імунної системи у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2004. - №1.- С. 95-100.
10. Стан системи L-аргінін/оксиду азоту та її роль в патогенезі прееклампсії при артеріальній гіпертензії у вагітних //Здоровье женщины. - 2004.- № 1.- С.48-51. (співавт.: Г.С.Янюта. - Набір матеріалу, формулювання висновків, статистична обробка даних, підготовка до друку).
11. Перинатальна патологія при прееклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією //Перинатология та педіатрія.- 2004.- № 1.- С.15-19.
12. Імунологічні аспекти в профілактиці прееклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією за допомогою препарату Магне-В6 //Вісник наукових досліджень. - 2004. - № 2. - С.225-227. (співавт.: В.Є.Дашкевич, І.М.Мелліна, Л.І.Тутченко. - Набір матеріалу, статистична обробка даних).
13. Патогенетичні аспекти профілактики та лікування прееклампсії //Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2004. - № 3. - С.74-79. (співавт.: В.Є.Дашкевич, А.Г.Ципкун. - Збір матеріалу, обробка даних, підготовка до друку).
14. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с гипертонической болезнью во время беременности // Здоровье женщины. – 2004.-№ 3. – С.47-52. (соавт.: И.М.Меллина, Т.Л.Павловская. - Набір матеріалу).
15. Особливості гемодинамічних змін у вагітних з артеріальною гіпертензією та прееклампсією // Запорізький медичний журнал.- 2004.- № 1.- С.32-34. (співавт.: С.К.Кульчицький, М.Є.Кирильчук. - Збір матеріалу, формулювання висновків, статистична обробка даних).
16. Стан матково-плацентарно-плодового кровообігу у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією та прееклампсією. // Запорізький медичний журнал.- 2004.- № 2.- С.4-6.

17. Санаторно-курортное оздоровление беременных. //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Випуск.III.- Запоріжжя.: Видавництво ЗДМУ, 1999. - С.211-213. (соавт.: Н.Г.Избицкая. - Аналіз даних, підготовка до друку).
18. Проведение индуцированных плановых родов у беременных с высоким риском развития аномалий сократительной деятельности матки // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Вип.IV.- Запоріжжя.: Видавництво ЗДМУ. - 1999. - С.195-199. (співавт.: Н.Г.Избицкая.- Збір матеріалу, формулювання висновків, статистична обробка даних).
19. Профилактика позднего гестоза при хронической артериальной гипертензии у беременных // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Вип.VII.- Запоріжжя.: Видавництво ЗДМУ. - 2001. - С.207-211.
20. Сучасні аспекти в патогенезі преєклампсії // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Вип.XI.- Запоріжжя.: Видавництво ЗДМУ, 2003.- С.260-265.
21. Современные аспекты по тактике ведения беременности и родов у женщин с поздними гестозами. //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- Київ,2000.-С.180-183. (співавт.: А.В.Жарких, Н.Г.Избицкая. - Збір матеріалу, оформлення роботи, підготовка до друку).
22. Операция кесарево сечение в родоразрешении беременных с сочетанными поздними гестозами. //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- Київ.: "Фенікс", 2001.- С.257-259. (соавт.: А.В.Жарких, Н.Г.Избицкая, М.И.Павлюченко. - Збір матеріалу, підготовка до друку).
23. Профилактика осложненной беременности у женщин с гипертонической болезнью: задачи женской консультации //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- Київ, 2003.- С.90-94. (соавт.: Л.Б.Гутман, В.Е.Дашкевич, И.М.Меллина, Л.И.Тутченко. - Статистична обробка даних, підготовка до друку).
24. Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии. //Интегративная медицина и здравоохранение: пособие для врачей.- Запорожье.: "Дикое поле", 2002.- С.89-91.
25. Спосіб прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією. Патент на винахід № 70857А. // Бюлетень "Промислова власність". - 2004. - №10. (співавт.: В.Є.Дашкевич. – Основна ідея, статистична обробка даних, оформлення роботи).
26. J.Krut, V.Dachkevich, K.Apresova, M.Dvulyt. The immunologic peculiarities of maternal – fetal interrelation in arterial hypertension.// XVII FIGO World Congress.-November 2-7, 2003.- Santiago, Chile. - International Journal of Gynecology & Obstetrics.- 2003.- Vol.83, Suppl. № 3. – P.88.

Анотація.

Круть Ю.Я. Преэклампсия у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією (прогнозування, клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та терапії). - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. — Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. Київ, 2005.

Робота присвячена проблемі нових підходів до патогенезу, прогнозування, профілактики та лікування преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією. Вперше на основі комплексного обстеження в динаміці вагітності показано особливості функціонального стану та характер імунних змін, функціонування системи оксиду азоту та їх становлення при артеріальній гіпертензії та преєклампсії в залежності від їх ступеня тяжкості. Вперше визначені зміни та роль системи цитокінів в патогенезі розвитку преєклампсії, запропоновано прогностичні критерії даних цитокінового профілю щодо розвитку гестозу у вагітних з артеріальною гіпертензією. Вперше виявлено зв'язок між рівнем цитокінів та частотою виникнення преєклампсії. За допомогою ультразвукового доплерометричного дослідження вивчено зміни матково-плацентарно-плодового кровообігу при преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією. Запропоновано критерії ранньої діагностики порушень стану плода.

На основі отриманих результатів розроблено нові методи прогнозування, профілактики і лікування поєднаної преєклампсії з включенням дієти з підвищеним вмістом L-аргініну та фармакологічних препаратів, які сприяють позитивним змінам в імунному статусі, системі оксиду азоту, що дозволяє знизити частоту виникнення преєклампсії, перинатальних втрат.

Ключові слова: вагітність, артеріальна гіпертензія, преєклампсія, патогенез, прогнозування, профілактика, тактика ведення, лікування.

Анотація.

Круть Ю.Я. Преэклампсия у беременных с первичной артериальной гипертензией (прогнозирование, клиничко-патогенетическое обоснование профилактики и терапии). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. — Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. Киев, 2005.

В работе представлено теоретическое обобщение и новое решение научной проблемы, выражающееся в определении отдельных звеньев патогенеза, усовершенствовании и оптимизации методов диагностики, профилактики и лечения преэклампсии у беременных с первичной артериальной гипертензией, направленных на снижение частоты этого осложнения и улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Впервые на основании комплексного обследования в динамике беременности показаны особенности функционального состояния основных систем адаптации и определен характер иммунных изменений, функции системы оксида азота при первичной артериальной гипертензии и сочетанной с ней преэклампсии в зависимости от их степени тяжести. Впервые определены изменения и роль системы цитокинов в патогенезе развития преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией, предложены прогностические критерии данных цитокинового профиля по развитию гестоза. Впервые выявлена связь между уровнем цитокинов и частотой развития преэклампсии. Иммунные изменения у беременных с преэклампсией при первичной артериальной гипертензии характеризуются повышением Т-клеточной активности (CD3, CD16, увеличение иммунорегуляторного индекса) и снижением супрессорного гуморального звена иммунитета при увеличении тяжести преэклампсии. Определяющее влияние на показатели иммунной системы имеет не столько сама артериальная гипертензия, а наличие преэклампсии, особенно тяжелых ее проявлений. Присоединение тяжелых форм преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией приводит к срыву всей цепи клеточного и гуморального иммунитета.

Изменения цитокинового профиля у беременных с артериальной гипертензией носят выраженный характер. В случаях отсутствия преэклампсии или нетяжелом ее течении изменения уровня цитокинов, а именно увеличение провоспалительных ИЛ-2, ФНО- α и снижение противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-6, носят компенсаторный характер, изменяясь до определенного уровня. ИЛ-10 и ИЛ-6 сдерживают, в определенной мере, развитие преэклампсии, оставаясь в течении длительного срока беременности на достаточно высоком уровне. Влияние провоспалительных интерлейкинов является достаточно существенным, что препятствует срыву компенсаторных иммунных механизмов во время беременности и тем самым предупреждает развитие тяжелой преэклампсии. В случае тяжелой преэклампсии происходит срыв компенсаторных иммунных механизмов. Иммунная система матери, в определенной мере перестает контролировать патологические изменения, которые происходят при тяжелой преэклампсии. При уровнях ИЛ-2, в сроках 16-24 недели беременности, более чем 30 пкг/мл, ФНО- α более 50 пкг/мл и ИЛ-10 менее 20 пкг/мл существует высокая вероятность развития преэклампсии. Чем выше уровень ИЛ-2 в указанные сроки, тем больше вероятность развития тяжелой преэклампсии. При уровне ИЛ-2 выше 50 пкг/мл и ФНО- α более 50 пкг/мл тяжелая преэклампсия после 28-32 недель беременности возникает в 80% случаях при АГ. В ранние сроки беременности при соотношении ИЛ-2 / ИЛ-10 более 1,5 у женщин с АГ частота возникновения преэклампсии также значительно возрастает.

Изучены особенности функционального состояния системы L-аргинин/оксид азота в зависимости от степени тяжести преэклампсии, что явилось теоретической предпосылкой для включения в комплекс терапии скорректированной диеты с повышенным содержанием L-аргинина.

Сформулированы принципы и разработана система организационных и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с артериальной гипертензией, которая включает дифференцированное наблюдение в женской консультации, индивидуальное прогнозирование возможных нарушений развития преэклампсии и, при необходимости, своевременную госпитализацию, наблюдение и лечение в условиях стационара с учетом состояния женщины и плода. Включение в лечебно-профилактический комплекс препаратов Магне-В6 (300 мг в сутки), ацетилсалициловой кислоты (60-100 мг в сутки), фолиевой кислоты (1мг в сутки) и утрожестана (200 мг в сутки) улучшает состояние иммунной системы и системы оксида азота, способствует снижению частоты осложнений беременности и перинатальных потерь.

Определение особенностей изменений иммунной системы и системы L-аргинин - оксид азота и их роли в патогенезе сосудистых нарушений при развитии преэклампсии дало возможность обосновать новые подходы к профилактике и терапии этого осложнения беременности. Предложенные профилактические и лечебные мероприятия позволили снизить частоту осложнений со стороны матери и плода в течении беременности, осложненной преэклампсией.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, преэклампсия, патогенез, профилактика, тактика ведения, лечение.

Summary.

Krut Y.J. Preeclampsia in the pregnant woman with a primary arterial hypertension (prognosing, clinical and pathogenesis ground of prophylaxis and treatment). - Manuscript.

Dissertation for degree of doctor of medical science in speciality 14.01.01 -Obstetrics and Gynecology. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv, 2005.

This thesis is dedicate to the problem of development of new approaches for the pathogenesis, prophylaxis and treatment pregnant preeclampsia with a primary arterial hypertension. For the first time based on the complex investigation there were showed the functional state peculiaritys of principal adaptation systems, determined the character of immunological changes, the function of the nitrogen oxide system in pregnant with primary arterial hypertension and preeclampsia according to the degree of gravity.

There were determined the changes cytokine system and their role in the development of preeclampsia in pregnant women with arterial hypertension, proposed the prognostic criteria of cytokine profile in the development of gestosis. For the first time, by the correlation analysis there was discovered the communication between the cytokine level and preeclampsia frequency. Based on the determing of the peculiarities changes in the immunological and L-arginin systems and their role in the pathogenesis of the development of preeclampsia were proposed the new approaches of prophylacxis and treatment this

complication of pregnancy. This prophylactic and treatment methods allowed to decrease the frequency of complications in mother and fetus during pregnancy with preeclampsia.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, preeclampsia, patogenesis, prophylaxis, tactics of management, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ЗПО	- загальний периферичний судинний опір
ЕхоКГ	- ехокардіографія
Ig	- імуноглобулін
ІЛ	- інтерлейкін
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка
КСО	- кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка
МПК	- матково-плацентарний комплекс
ПАГ	- первинна артеріальна гіпертензія
Ш	- пульсаційний індекс
ПН	- плацентарна недостатність
PI	- резистентний індекс
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СІ	- серцевий індекс
CD	- кластер диференціровки клітин
Th 1, 2	- субпопуляції CD4 ⁺ Т-лімфоцитів (хелперів)
УО	- ударний об'єм серця
ФВ	- фракція викиду
ФНП-α	- фактор некрозу пухлини - альфа
ХО	- хвилинний об'єм серця
НК	- натуральні кіллерні клітини
NO	- оксид азоту
NO₂⁻+NO₃⁻	- сумарні нітрити та нітрати