

©І.М. Маланчин

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ТЯЖКИХ ФОРМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ***ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»*

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ТЯЖКИХ ФОРМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ. Стаття присвячена проблемі профілактики тяжких форм преєклампсії на основі ранньої діагностики та розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ. Стаття посвящена проблеме профилактики тяжелых форм преэклампсии на основе ранней диагностики и разработки патогенетически обоснованных подходов.

EARLY DIAGNOSIS AND PROPHYLAXIS OF SEVERE PREECLAMPSIA. The thesis is devoted problem to prophylaxis of severe preeclampsia due to new pathogenetic well-grounded approaches.

**Ключові слова:** преєклампсія, діагностика, профілактика, нормодипін, дипіридамо́л.

**Ключевые слова:** преэклампсия, диагностика, профилактика, нормодипин, дипиридамо́л.

**Key words:** preeclampsia, diagnosis, prophylaxis, normodipin, dipiridamol.

**ВСТУП.** Преєклампсія – ускладнення вагітності, яке виникає у другій її половині, і проявляється розладом усіх видів обміну, зміною діяльності судинної та нервової систем, порушенням функції плаценти, нирок, печінки й інших життєво важливих органів. Частота преєклампсії складає від 2 до 17 % і не має тенденції до зниження, незважаючи на істотні досягнення у вивченні етіології, патогенезу і розробку нових методів профілактики та лікування цього ускладнення вагітності [1].

Преєклампсія була, є і буде в певних визначених ситуаціях закономірним варіантом перебігу вагітності. Тому мова повинна йти в першу чергу про ранню діагностику та профілактику важких форм преєклампсії, що допоможе знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень [7].

Нас зацікавили повідомлення про роль та значення вірусних інфекцій у виникненні есенціальної артеріальної гіпертензії [8]. На сьогоднішній день, в літературі недостатньо даних щодо особливостей впливу вірусних інфекцій на перебіг вагітності, родів, післяродового періоду, стану плода та новонародженого у пацієнток з преєклампсією. Все це свідчить про необхідність проведення досліджень в даному науковому напрямку.

Мета нашого дослідження – зниження частоти тяжких форм преєклампсії шляхом пошуку нових методів ранньої діагностики та профілактики.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Відповідно до поставленої мети обстежено 120 жінок репродуктивного віку із преєклампсією. Вони були поділені на дві групи: 1 група – 60 жінок із преєклампсією (ПЕ). Дана група була розділена на дві підгрупи: 1.1. – група вагітних, що приймали традиційне лікування, 1.2. – обстежені, які отримували комплексну медикаментозну терапію. 2 група – 60 жінок із преєклампсією у поєднанні з герпетичною інфекцією (ГІ). Ця група в свою чергу була розділена на дві підгрупи: 2.1. – 30 вагітних, які отримували стандартну терапію; 2.2. – 30 пацієнток, що отримували запропоновану нами схему лікування. Контрольну групу склали 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Класифікацію преєклампсії у вагітних проводили згідно МКХ 10-го перегляду (1995), наказу МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 та Рекомендацій по артеріальній гіпертензії Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2007) [5,6]. Першим етапом виконання роботи було збирання анамнезу, проведення об'єктивного обстеження органів і систем з визначенням загального та біохімічного аналізу крові, загального та біохімічного аналізу сечі, реологічних та коагуляційних властивостей крові, електрокардіографії в 12-ти стандартних відведеннях, добового моніторингу АТ, визначення діагностичних показників центральної гемодинаміки проводили ехокардіографічним методом, а показників периферичної гемодинаміки – методом реовазографії. На другому етапі визначали імунний статус організму людини (CD3, CD4, CD8, CD22, NK) за допомогою моноклональних та поліклональних антитіл методом імунофлюоресценції (набір «Статус», реєстраційне свідоцтво № 29/26091196/110402 від 27 вересня 2000 р.). Визначення гуморального імунітету (IgA, IgM, IgG) проводилось за допомогою радикальної імунодифузії в агаровому гелі по Мансіні (1965). Вміст цитокінів (ІЛ2, ІЛ4, ІЛ10, ТНФ- $\alpha$ ) визначали методом ІФА на спектрофотометрі «Anthos 2020» (Австрія) при довжині хвилі 450 нм з допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ) – ІЛ4 і ТНФ- $\alpha$  і НВО «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург) – ІЛ2, ІЛ10. Для визначення якісного та кількісного аналізу сироватки або плазми крові людини на наявність антитіл класу IgG, IgA та IgM до Herpes simplex до 1 та II типів використовували тест-системи імуноферментні АТЗТ НВК «Діапроф-Мед». У нашому дослідженні для встановлення типу інфікування застосовувалися два методи ідентифікації збудника та серологічна діагностика з дослідженням парних сироваток хворої. При інтерпретації даних серологічного дослідження ми враховували, що при первинній інфекції діагностичне значення має виявлення IgM та/чи 4-кратне підвищення IgG у парних сироватках, взятих з інтервалом 10–14 днів. Рецидивуюча герпесвірусна інфекція розвивається звичайно на тлі достатньо високих рівнів ан-

титіл IgG, що свідчить про постійну стимуляцію імунної системи хворої. Поява антитіл класу IgM у особи, інфікованої ВПГ, свідчить про загострення хвороби [3].

Первинне інфікування діагностоване лише у 5 (8,3 %) вагітних 2 групи, підтверджене клінічними проявами та ПЛР, рецидив захворювання у 42 (70%) жінки. Латентна форма герпетичної інфекції виявлена у 15 (25 %) вагітних, атипична форма – у 1 (1,7%).

Лікування та профілактика обстеженими 1.1 та 2.1 підгруп проводилось відповідно до загальноприйнятої методики. Вагітні підгрупи 1.2 та 2.2., крім традиційної схеми, додатково отримували нормодипін (амлодипін) та дипіридабол. Саме нормодипін володіє антигіпертензивним ефектом, який продовжується більше доби, завдяки повільному початку дії рідко викликає побічні реакції, на відміну від короткодіючих антагоністів кальцію [2]. Пацієнтки отримували препарат один раз на добу 5 мг протягом 2–3 тижнів. Дипіридабол – антиагрегант, який має антивірусну активність, пов'язану з індукцією вироблення інтерферону [4]. Препарат призначали 5 днів по 2,0 мл в/в крапельно на 200 фізіологічного розчину NaCl, далі протягом 14–30 днів по 25 мг тричі на добу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** При вивченні показників клітинного імунітету до лікування встановили, що у пацієнток 1 групи відзначається незначне зниження Т-клітинної активності (CD3), а у пацієнток 2 групи відбувається зрив компенсаторних можливостей цієї ланки імунітету – активність Т-лімфоцитів зменшується від  $58,30 \pm 2,1$  у вагітних з прееклампсією 1 групи до  $45,28 \pm 1,27\%$  у вагітних 2 групи ( $p < 0,05$ ). У вагітних з прееклампсією на тлі герпетичної інфекції відбувається зниження Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) в порівнянні із контрольною групою ( $23,48 \pm 1,28\%$  в контролі, а у обстежених 2 групи –  $19,92 \pm 1,15\%$ ,  $p < 0,05$ ). У пацієнток 2 групи також відбувається збільшення кілерних клітин (CD16) в порівнянні з вагітними 1 групи та контролем ( $12,67 \pm 1,06\%$  здорові вагітні та  $19,26 \pm 1,23\%$  при ПЕ з ГІ,  $p < 0,05$ ).

Ми проаналізували параметри клітинного імунітету у обстежених обох груп в залежності від тяжкості прееклампсії. Відбувається зрив певних ланок клітинного імунітету – зниження Т-лімфоцитів (CD3), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) в порівнянні з пацієнтками з легкою прееклампсією. Рівень кілерної активності (CD16) збільшується при зростанні тяжкості прееклампсії, активність же В-клітин (CD22) при цьому знижується. Це демонструє хронічну імунну відповідь на наявність герпетичної інфекції та вторинний імунodefіцитний стан.

У вагітних обох груп з прееклампсією тяжкого ступеня виявлено зниження IgA та зростання IgM та IgG в порівнянні з вагітними з легкою прееклампсією.

Прививченні цитокінового профілю у вагітних 1 групи були виявлені наступні закономірності: зростаюча активність клітинної імунної відповіді у вигляді поступового збільшення рівня запальних цитокінів (ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ ) та зрив функціонування гуморальної, супресорної ланки імунної системи на прикладі інтерлейкіну-10. У вагітних 2 групи відбувається зростання вмісту ІЛ-2 у сироватці крові у вагітних з ПЕ легкою в 14 разів у порівнянні з здоровими вагітними ( $p < 0,001$ ), а ПЕ тяж-

кої в 2,15 раз у порівнянні з ПЕ середнього ступеня ( $p < 0,05$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  достовірно зростає з урахуванням важкості гестозу, в 9 разів показник при ПЕ легкого ступеня вищий у порівнянні з контролем. При розвитку тяжкої прееклампсії відбувається своєрідний зрив в стані цитокіну ФНП- $\alpha$ , рівень якого при цьому ускладненні вагітності різко зменшується – до  $47,93 \pm 8,31$  пкг/мл в порівнянні з середньою прееклампсією ( $p < 0,001$ ). Тобто, тяжка прееклампсія викликає порушення навіть у функціонуванні окремих ланок клітинного імунітету, що проявляється в зриві продукції ФНП- $\alpha$ . Проте запальний характер імунної відповіді при прееклампсії продовжує підтримуватись за рахунок продукції ІЛ-2. Рівні ІЛ-10 та ІЛ-4 значно знижуються. Це ознака того, що організм вагітної самостійно не може компенсувати або змінити патологічні умови, що відбуваються. У вагітних з хронічною рецидивуючою інфекцією виявлено більш виражене зростання вмісту ТНФ- $\alpha$  і ІЛ2 ( $p < 0,05$ ). При хронічній латентній герпетичній інфекції цитокінового дисбалансу не спостерігали.

Після отриманого лікування у вагітних 1.1 та 2.2 підгруп достовірно знижувався рівень ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ , відповідно на 32 % та 28 % та зріс вміст ІЛ-10 та ІЛ-4 (відповідно на 34 % та 37 %)

У 47 пацієнток (78,3 %), які отримували запропоноване нами лікування нормалізувався АТ. Оптимального антигіпертензивного ефекту у обстежених було досягнуто упродовж 5–10-денного регулярного прийому нормодипіну.

Безпосередні результати родорозрішення пацієнток є реальним підтвердженням ефективності запропонованого нами лікування. У жінок 1.1 та 2.2 підгрупи знизилася частота аномалій пологової діяльності, передчасних пологів, оперативних втручань, дистреса-плода і високої гіпертензії в пологах.

**ВИСНОВКИ.** До групи ризику виникнення тяжких форм прееклампсії доцільно відносити вагітних з вірусними інфекціями, особливо з рецидивуючим перебігом. Для ранньої діагностики прееклампсії потрібно вивчати цитокіновий профіль пацієнток.

Нормодипін (амлодипін) можна застосовувати при лікуванні прееклампсії у вагітних, оскільки поступове зниження АТ, попередження надмірних його коливань добре впливає на плід, позитивно сприймається вагітними.

Включення дипіридаболу та нормодипіну до стандартної схеми профілактики прееклампсії сприяло нормалізації та корекції показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також цитокінового профілю, попередженню важкості перебігу та прогресування гестозу.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** У подальших дослідженнях плануємо розробити математичну модель прогнозування прееклампсії і використати її для оцінки ефективності ранньої діагностики та профілактики тяжких форм даного ускладнення вагітності. Плануємо ввести показники імунологічного статусу вагітних у алгоритм ведення пацієнток з прееклампсією. Пошук нових етіологічних факторів розвитку пізніх гестозів дозволить удосконалити схеми лікування та профілактики даного ускладнення вагітності та попередити акушерські та перинатальні втрати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М. Гестозивагітних: навч. посібник / Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. – К.: Аконт, 2002. – 112 с.
2. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петриченко Т.А. Гестационная артериальная гипертензия. Механизмы формирования. Лечение нормодипином. // Терапевтический архив. – 2003. – №10. – С. 5–54.
3. Иммунология / [ Алешкин В.А., Макаров О.В., Шайков К.А. и др. ]. – М, 2000. –458 с.
4. Морфометрия ворсин плаценты как критерий эффективности использования Курантила на ранних сроках беременности при аутоиммунном невынашивании / А.П. Милованов, В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенков [ и др. ] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 4. – С. 21–23.
5. Наказ № 676 МОЗ України “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”. – Київ, 2004. – 177 с.
6. Рекомендации 2007 года по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии. Европейское Общество Гипертензии и Европейское Общество Кардиологов //JournalofHypertension. – 2007, Vol.21, P.1011–1053.
7. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, В.Н. Серов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – № 3(5). – С. 66–72.
8. Zhang J. Cytomegalovirus Infection Causes an Increase of Arterial Blood Pressure// J. Ppath. – 2009. – V.2 (4). – P. 427–429.

Отримано 01.02.12 р.