

УДК 618.214-005-008.6-02:616.12-008.331.1

**КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ***ГЕРЯК С.М., ГУМЕННА І.Є.*

м. Тернопіль

За даними ВООЗ з артеріальною гіпертензією під час вагітності пов'язано 20-33% випадків материнської смертності внаслідок екстрагенітальної патології. Ускладнення з боку плода та новонародженого, пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ), виникають вже при рівні АТ 140/90 мм рт. і вище [1, 5, 7]. Механізми підвищення артеріального тиску, що призводять до АГ та/або посилення симптомів захворювання в період вагітності дуже різноманітні. В останні роки визначено важливу роль в розвитку АГ ендотеліальної дисфункції (ЕД), що характеризується зниженням синтезу оксиду азоту як основного вазодилататора [3, 8, 9]. На жаль, постійна антигіпертензивна терапія не поліпшує наслідки вагітності для плода, а інколи призводить до збільшення частоти народження дітей з малою масою для даного гестаційного віку. Тому вважають, що зниження АТ завдяки медикаментозній терапії може покращувати наслідки вагітності для матері, але не для плода [4, 6]. Препаратом вибору антигіпертензивної терапії під час вагітності є метилдопа через доведену безпечність для плода. До препаратів другої лінії відносяться антагоністи кальцію. Їх рекомендують застосовувати для лікування АТ вагітних тоді, коли АГ рефрактерна до терапії метилдопою [2, 10]. До препаратів другої лінії також відносяться β-адреноблокатори, проте їх застосування також обмежено часом у зв'язку з розвитком негативних побічних ефектів для плода [1, 2, 10]. Враховуючи необхідність вибору оптимального комплексу тривалої антигіпертензивної терапії для вагітних, який би не мав негативної дії на плід, ми провели порівняльний детальний аналіз впливу диференційованих програм корекції АГ на перебіг вагітності та частоту перинатальних ускладнень.

Метою роботи є дослідити роль порушень функції ендотелію у вагітних з артеріальною гіпертензією за допомогою неінвазивних інструментальних методик та оцінити різних програм лікування для мінімізації негативного впливу на плід антигіпертензивних препаратів.

Матеріали і методи дослідження

Нами обстежено 63 вагітні жінки з артеріальною гіпертензією II ступеня, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина» у відділенні екстрагенітальної патології вагітних. Усім вагітним виконані необхідні клінічні дослідження, затверджені протоколами МОЗ України: клінічний аналіз сечі і крові, біохімічне дослідження крові, оцінка рівня екскреції альбуміну з сечею для виявлення мікроальбумінурії, а також ЕКГ, ЕхоКГ, ультразвукове дослідження нирок і периферичних судин. Для оцінки функції ендотелію і його впливу на гемодинаміку в системі мати-плацента-плід використовувалась модифікована методика за Dietz N. M. (1996) [6, 10], заснована на вимірюванні діаметра судини (за допомогою ультразвуку) і периферичного судинного опору (окклюзійна плетизмографія). Спочатку вимірювався діаметр плечової артерії (відстань між протилежними стінками артерії) у фазу систоли за допомогою лінійного датчика 7 МГц. Потім аускультативним способом вимірювався артеріальний тиск. У манжеті нагнітався тиск, рівний систолічному + 50 мм рт.ст., на 5 хвилин. Рівно через 5 хвилин манжета знімалась. Вимірювання діаметра артерії проводилось відразу ж і повторно через 10 хвилин.

Для оцінки функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) з оцінкою за шкалою Fisher та біофізичний профіль. Розвиток плода оцінювали за допомогою ультразвукової фетометрії з порівнянням відповідно до перцентильних таблиць у динаміці через 4 тижні після попереднього обстеження. За допомогою ультразвукової доплерографії оцінювався стан кровоплину в артерії пуповини і середній мозковій артерії плода.

Методом випадкового вибору жінки розподілені на три групи: контрольну групу (I група - 20 вагітних), у яку ввійшли вагітні жінки з АГ, що отримували базову антигіпертензивну терапію згідно рекомендацій протоколів МОЗ України (метилдопа і ніфедипін); II група - 21 вагітна, які отримували метилдопу і метопрололу сукцинат, і III група - 22 вагітні, які отримували метилдопу і небіволол. Вагітні усіх трьох груп отримували малі дози аспірину (175 мг/добу), препарати кальцію та магнію перорально для профілактики розвитку прееклампсії згідно наказів МОЗ України.

Статистичну обробку отриманих даних виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення

Базова антигіпертензивна терапія для усіх груп включала допегіт 4 рази на добу. Вагітні I групи для стабілізації АТ приймали ніфедипін у дозі 20 мг на добу в 4 прийоми. Вагітні II групи приймали метопрололу сукцинат в дозі 25 мг на добу в 2 прийоми. Вагітним III групи призначався небівололу гідрохлорид у дозі 5 мг 1 раз на добу як високоселективний бета-блокатор III покоління з вазодилатуючими властивостями і здатністю модулювати синтез оксиду азоту ендотелієм судин. Враховуючи, що корекцію ЕД слід розглядати як стратегічну лінію ефективного попередження серцево-судинних ускладнень при лікуванні АГ вагітним II та III груп окрім гіпотензивного лікування додатково призначався L-аргініну аспартат (Тівортін) по 1 г (5 мл) 14 днів перорально 6 разів на добу.

Критерієм включення в дослідження були вагітність терміном 28-32 тижні і наявність АГ II ступеня. Групи дослідження були однорідні за віком, акушерським анамнезом, перебігом основного захворювання. Критерії виключення: АГ III стадії, супутня важка екстрагенітальна патологія (цукровий, діабет, захворювання щитоподібної залози, інша серцево-судинна патологія).

При аналізі показників АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у вагітних обстежених груп в динаміці лікування відзначали різну динаміку нормалізації та стабільності показників АТ (табл. 1).

Таблиця 1

Показники АТ і ЧСС у жінок обстежених груп в динаміці лікування, (M±m)

Група жінок	Термін обстеження	САТ, мм рт. ст	ДАТ, мм рт. ст	ЧСС, уд/хв
I група, n = 20	До лікування	156,2±0,39	108,8±1,08	92,0±0,81
	Після лікування	137,2±1,42 [□]	91,4±1,24 [□]	92,0±0,94
II група, n = 21	До лікування	154,8±0,32	106,4±0,59	91,0±0,81
	Після лікування	138,2±0,98 [□]	92,2±1,43 [□]	68,0±1,50 [□]
III група, n = 22	До лікування	156,8±0,52	108,8±0,92	90,0±0,88
	Після лікування	130,2±1,26 [□]	82,6±1,12 [□]	80,0±1,56 [□]

Примітка. $p < 0,01$ - дані достовірні порівняно з показниками до лікування.

Так, вагітні I групи відзначали погану переносимість препарату, зокрема у 3 вагітних були різкі перепади АТ (епізоди гіпотензії нижче 100/60 мм рт.ст. або гіпертензивних кризів (АТ понад 160/110 мм рт.ст), 4 вагітні вказували на появу набряків та гіперемії обличчя, 7 жінок скаржились на серцебиття, головокружіння і слабкість.

В той же час, у 8 пацієток II групи відзначалась брадикардія (менше 60 уд/хв), ще 5 скаржились на погіршення сну, головокружіння, слабкість, наростання набряків.

Найкраща переносимість терапії була в III групі, лише 2 вагітних відзначали слабкість і головний біль, у 2 спостерігалось сповільнення ЧСС, не досягаючи позначки менше 60 уд/хв. Також, як видно з таблиці 1, клінічно найефективнішою схемою нормалізації тиску виявилось застосування комбінації метилдопи і небівололу гідрохлориду на фоні курсу L-аргініну.

У 44 (70,9 %) обстежуваних жінок до початку лікування спостерігались зміни на ЕКГ: відхилення електричної осі серця вліво, депресії сегмента ST, інверсія або сплюснення зубця Т у відведеннях II, III і aVF. У вагітних I групи спостерігалась тахіаритмія, з них у 7 жінок (36,8%) - порушення ритму. Брадиаритмія та порушення провідності (різні ступені блоkad) спостерігались у 9 вагітних II групи (42,9%). Порушення провідності і сповільнення серцевого ритму спостерігалось у 6 жінок III групи (27,2%).

За результатами ЕхоКГ: фракція викиду у всіх трьох групах до лікування була $63,3 \pm 3,4$ (%), після лікування недостовірно зменшувалась тільки в II групі. У 38 (62,1%) вагітних рівномірно в усіх трьох групах спостерігали збільшення кінцевого діастолічного розміру правого шлуночка, і збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на 10-15%. У 10 вагітних (16,1%) підвищення ІММЛШ було від 15,1 і до 27,8%, що можна оцінити як надмірне. У 7 з цих вагітних перебіг їх захворювання ускладнився поєднаним гестозом (2 вагітні з I, 3 – з II і 2 вагітні з III групи).

Дані про показники функції ендотелію представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники функції ендотелію, $M \pm m$

Групи жінок	Термін обстеження	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	Ендотелій залежна вазодилатація (ЕЗВД), %
I група	До лікування	$3,41 \pm 0,04$	$8,0 \pm 0,31$
	Після лікування	$4,14 \pm 0,04^*$	$22,4 \pm 0,51^*$
II група	До лікування	$3,33 \pm 0,05$	$8,2 \pm 0,32$
	Після лікування	$3,38 \pm 0,05^*$	$5,0 \pm 0,47^*$
III група	До лікування	$3,37 \pm 0,04$	$8,1 \pm 0,29$
	Після лікування	$3,80 \pm 0,03^*$	$18,4 \pm 0,47^*$

Примітка. * $p < 0,01$ – дані достовірні порівняно з показниками до лікування.

В усіх трьох групах діаметр плечової артерії слід до лікування оцінювати як звужений. Тобто у вагітних жінок з артеріальною гіпертензією має місце ендотеліальна дисфункція, яка проявляється спазмом артерій. Після лікування у вагітних I групи мала місце достовірна дилатація плечової артерії, із сповільненою нормалізацією тону (діаметр $4,4 \pm 0,2$ мм, а ендотелій-залежна дилатація становила понад 22%, що перевищує показники відносно здорових вагітних). У вагітних другої групи превалював спазм артерій, який не корегувався. У жінок третьої групи діаметр плечової артерії достовірно відновлювався до значень, близьких до показників відносно здорових вагітних, і ендотелій-залежна вазодилатація 18,4 % свідчила про нормальний тонус артерій, їх здатність нормотонічно реагувати на подразнення.

Отже, найкраще функція ендотелію відновлювалась у вагітних I та III групи з тенденцією до кращих показників у III групі.

На підставі проведених обстежень ми встановили залежність між фетометричними показниками плода відносно гестаційного віку і варіантом антигіпертензивної терапії (табл. 3).

Таблиця 3

Основні фетометричні параметри плода в динаміці лікування вагітних з АГ в терміні 32-34 тижні, $M \pm m$

Група жінок	Термін обстеження	БПР, мм	СДЖ, мм	ДС, мм
I група, n = 20	До лікування	$79,06 \pm 0,17$	$79,64 \pm 0,89$	$48,56 \pm 0,48$
	Після лікування	$84,42 \pm 0,95$	$87,36 \pm 1,19$	$62,05 \pm 0,99$
II група, n = 21	До лікування	$78,27 \pm 0,21$	$79,15 \pm 0,38$	$48,16 \pm 0,28$
	Після лікування	$82,30 \pm 0,86$	$84,24 \pm 0,90$	$60,03 \pm 1,23$

Продовження табл. 3

Група жінок	Термін обстеження	БПР, мм	СДЖ, мм	ДС, мм
III група, n = 22	До лікування	78,01±0,22	79,10±0,19	48,30±0,45
	Після лікування	86,30±0,74	91,20±0,84	65,24±0,77

У жінок з АГ часто внаслідок порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, розміри і маса плодів є меншими від середніх в популяції відповідно до гестаційного віку. Так, за даними УЗД, біпаріетальний розмір голівки плода до лікування у всіх групах був зменшеним розміром для даного гестаційного віку і свідчить про порушення матково-плацентарної гемодинаміки; після лікування максимальний біпаріетальний розмір був і вагітних III групи, дещо менший показник був у I групі і у II групі. Показовими є такі параметри, як середній діаметр живота та довжина стегна: найкращі параметри були в третій групі, що свідчить про нормальну вгодованість плода і розвиток кісткового скелету, а отже, й про оптимальну нормалізацію показників матково-плацентарної гемодинаміки, що корелювало з показниками функції ендотелію. Дещо менші показники були в I та в II групах вагітних. Отже, максимальна нормалізація біометричних показників спостерігалась у вагітних III групи.

Доплерівське УЗД дозволяє оцінити стан кровообігу в плаценті і виявити ранні ознаки порушення кровообігу і функції плаценти.

Для оцінки стану кровообігу використовували такі основні показники (індекси): систоло-діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ) та індекс резистентності (ІР), що відображено у табл. 4.

Ступінь порушення гемодинаміки в системі мати - плацента - плід оцінюється згідно класифікації М.В.Медведева, 1996. Для оцінки використовували наступні ступені порушень: ІА - ізольоване порушення матково-плацентарного кровообігу; ІБ - ізольоване порушення фето-плацентарного кровообігу; ІІ - порушення матково-плацентарного і фето-плацентарного кровообігу, яке не досягає критичних змін, і ІІІ - декомпенсоване порушення з централізацією кровообігу.

Таблиця 4

Результати доплерографії обстежених груп вагітних після лікування в 30 тижнів, М±m

	Показники	Маткові артерії	Артерія пуповини	Середня мозкова артерія плода
I група, n = 20	СДС	2,10 ± 0,011	2,98 ± 0,017	5,6 ± 0,017
	ПІ	0,93 ± 0,008	0,84 ± 0,015	1,68 ± 0,020
	ІР	0,68 ± 0,004	0,57 ± 0,006	0,62 ± 0,006
II група, n = 21	СДС	1,78 ± 0,016	2,88 ± 0,016	5,41 ± 0,030
	ПІ	0,83 ± 0,015	0,72 ± 0,016	1,46 ± 0,020
	ІР	0,78 ± 0,006	0,67 ± 0,006	0,72 ± 0,005
III група, n = 22	СДС	1,76 ± 0,001	2,82 ± 0,006	5,40 ± 0,024
	ПІ	0,81 ± 0,015	0,72 ± 0,015	1,44 ± 0,020
	ІР	0,54 ± 0,006	0,55 ± 0,006	0,64 ± 0,006

Проаналізувавши дані таблиці, можна зробити висновок, що у вагітних I групи на фоні призначеної їм антигіпертензивної терапії було незначне покращення параметрів кровообігу в маткових артеріях, достовірного покращення кровообігу в артеріях пуповини і середній мозковій артерії плода не було. У вагітних II групи було недостовірне погіршення кровообігу в маткових артеріях, артерії пуповини та середній мозковій артерії. У вагітних III групи було незначне покращення кровообігу в матковій артерії і недостовірне покращення в пуповинній артерії та середній мозковій артерії плода.

Підсумовуючи результати вищенаведених обстежень можна зробити висновок, що з метою мінімізації побічних ефектів в період гестації перевагу слід надавати кардіоселективному α -адреноблокатору з властивостями вазодилатації, що дозволяє запобігти підвищенню загального периферичного судинного опору і може попередити негативні ефекти низько- та неселективних β -блокаторів (затримки внутрішньоутробного розвитку, брадикардії, гіпотензії, гіперглікемії, пригнічення дихання плода).

Висновки

1. Реєстрація кровоплину у плечовій артерії лінійним ультразвуковим датчиком та окклюзійна плетизмографія за методикою Dietz є раннім і безпечним методом діагностики ЕД у вагітних з АГ, а доплерографія кровоплину у маткових артеріях, артерії пуповини та середній мозковій артерії плода дозволяє своєчасно встановити вплив антигіпертензивних засобів на плід.
2. При виборі антигіпертензивних препаратів у вагітних з АГ II ст. слід застосовувати комбіновану антигіпертензивну терапію на базі метилдопи у поєднанні з антагоністами кальцієвих каналів або селективними β -блокаторами.
3. При застосуванні високоселективного β -блокатору з вазодилатуючим ефектом (небівололу гідрохлориду) та L-аргініну (Тівортину) досягається корекція гемодинамічних порушень у вагітних з АГ, відновлення функції ендотелію та попередження перинатальних побічних ефектів антигіпертензивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клінічний протокол «Гіпертензивні розлади під час вагітності» // Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.
2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії // Наказ від 24.05.2012 р. № 384
3. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних // Київ. - 2010. – 240 с.
4. Пристром А.М., Пацеев С.В., Примакова А.М., Фомин О.Ю. Место небиволола среди бета-адреноблокаторов в лечении мягкой (умеренной) артериальной гипертензии у беременных // Медицинские новости. – 2013. – №2. – С. 70-75.
5. Авраменко Т.В., Коломійченко Т.В., Янюта Саар М. Застосування Тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією // Здоровье женщины. – №4 (70). – 2012. – С. 62-65.
6. Запорожан В. М., Луцкер О. Л., Коньков Д. Г., Галич С. Р. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності // Патенти України. Номер патенту: 77984. Заявлено: 19.06.2012. Опубліковано: 11.03.2013.
7. Henriques Ana C.P.T., Francisco H.C. Carvalho, Helvicio N. Feitosa, Raimunda H.M. Macena, Rosa M.S. Mota, Júlio C.G. Alencar. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. // International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 124, Issue 3. – 2014, March. – P. 230-234.
8. Guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women. АНА / Mosca L. [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1243–1262.
9. Morton J.S., Davidge S.T. Arterial endothelium-derived hyperpolarization: potential role in pregnancy adaptations and complications. // Journal Cardiovasc. Pharmacol. – 2013. - Mar; 61(3). – P.197-203.
10. Dietz N.M., Engelke K.A., Halliwill J.R., Proctor D.N., Joyner M.J. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. // J. Appl. Physiol. – 1996. – Oct;81(4). – P. 1807-1814.