

Корекція змін функціонального стану ендотелію, системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних з артеріальною гіпертензією

І.Є. Гуменна, С.М. Геряк, М.І. Швед

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

Одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин. Недостатній контроль артеріального тиску (АТ) у вагітних і прогресування симптомів АГ супроводжуються активізацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням активності системи антиоксидантного захисту, наростанням дисфункції ендотелію.

Мета дослідження: підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у вагітних з хронічною АГ шляхом адекватної корекції активності ПОЛ та порушень функціонального стану ендотелію судин.

Матеріали та методи. Обстежено 64 вагітні з хронічною АГ II стадії та 2-го ступеня тяжкості, які перебували у відділенні екстрагенітальної патології на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина» у 2015–2017 рр.

Усі вагітні з діагностованою хронічною АГ у I, II, III триместрах отримували профілактичні дози ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу).

Вагітні I групи (22 жінки), починаючи з 20-го тижня вагітності, для стабілізації АТ призначали базову антигіпертензивну терапію, яка включала допегіт 250 мг 4 рази на добу. Пацієнткам II групи (21 жінка) додатково з 30-го тижня призначали небівололу гідрохлорид у дозі 5 мг на добу як високоселективний бета-блокатор III покоління з вазодилативними властивостями і здатністю модулювати синтез NO ендотелієм судин. У контрольну (III) групу ввійшла 21 вагітна – умовно здорові жінки з одноплідною вагітністю і без соматичної патології, зіставні за віком і термінами вагітності з пацієнтками I та II груп.

Результати. Базове лікування сприяє зниженню АТ та покращенню клінічних показників вагітної та плода, але не нормалізує системи ПОЛ, антиоксидантного захисту та функції ендотелію і тому не попереджує розвитку гемодинамічних ускладнень у вагітних і плода. Включення у комплексне лікування високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту небівололу гідрохлориду сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню захисної здатності ферментів антиоксидантної системи, що у кінцевому результаті приводить до нормалізації АТ і попереджує розвиток порушень гемодинаміки у вагітної і плода.

Заключення. 1. Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних супроводжується прогресивною дисфункцією ендотелію судин, яку спричинює суттєвий дисбаланс у функціонуванні системи прооксидантно-антиоксидантного захисту: рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) зростає на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

2. Включення у базову терапію вагітних з АГ високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню антиоксидантного захисту, що супроводжується відновленням функції ендотелію судин та нормалізацією АТ і гемодина-

міки у системі мати–плацента–плід. Це достовірно демонструють нормалізація показників біофізичного профілю плода та оцінка КТГ плода за шкалою Fisher.

Ключові слова: вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, лікування.

Виношування вагітності та пологи на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) можуть значно погіршувати стан здоров'я вагітної, а з часом спричиняти ранній розвиток та швидке прогресування гестаційних ускладнень [11]. Унаслідок АГ часто формуються тяжкі ускладнення вагітності, у першу чергу пре-еклампсія, яка знижує адаптаційні можливості організму вагітної [10]. Одним із провідних механізмів розвитку АГ та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин. Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили концепцію причинно-наслідкового взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією і прогресуванням та розвитком ускладнень АГ [1, 2, 4]. У нормі у здорових людей функціонування ендотелію сприяє регуляції гемодинамічного гомеостазу та у фізіологічних умовах забезпечує сталість і пластичність артеріального тиску (АТ) [16]. Ендотелій судин підтримує судинний гомеостаз, здійснюючи низку найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляцію транспорту розчинених речовин через судинну стінку, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне пошкодження та ін. [4, 8, 10].

Разом з тим на сьогодні встановлено, що базовими механізмами розвитку дисфункції ендотелію є зміна синтезу і вивільнення ендотеліального оксиду азоту (NO) – одного з найбільш значущих регуляторів вазодилатації, а провідною причиною дефіциту NO при АГ вважають руйнування або захоплення NO вільними радикалами [2, 6, 9]. Надлишок вільних радикалів запускає низку хімічних реакцій, у тому числі перекисне окиснення ліпідів, інтенсивність якого в біологічних системах відображає концентрація малонового діальдегіду (МДА) [5, 10]. Рівень вільних радикалів кисню в організмі знаходиться під постійним контролем ферментних і неферментних антиоксидантних систем [11]. В умовах оксидативного стресу стимулюється утворення вільних радикалів, що інактивують NO і тим самим запускають механізм дисфункції ендотелію, яка є важливою передумовою розвитку АГ. Усе це формує хибне коло, що може посилювати патологічні зміни в організмі вагітної і провокувати розвиток ускладнень як у матері, так і плода [14, 15].

Саме це припущення стало обґрунтуванням для дослідження функціонального стану ендотелію судин у вагітних з АГ та його динаміки під впливом різних програм антигіпертензивної терапії.

Мета дослідження: підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у вагітних з хронічною АГ шляхом адекватної корекції активності перекисного окиснення ліпідів та порушень функціонального стану ендотелію судин.

Характеристика показників гемодинаміки та функціонального стану плода під впливом запропонованих програм лікування, М±m

Група	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.	ЧСС, за 1 хв	Ендотеліязалежна вазодилатація (ЕЗВД), %	Середній показник оцінки КТГ за шкалою Fisher	Середній показник оцінки біофізичного профілю
I група (до лікування), n=22	156,2±2,6	108,8±3,2	86±3,0	8,0±1,4	7,68±0,9	7,00±0,7
I (після лікування), n=22	146,4±2,2*	98,6±2,4*	88±5,0*	12,4±1,6*	8,02±0,7	7,27±0,6
II (до лікування), n=21	156,8±3,6	106,4±3,2	86±3,0*	8,3±1,4	7,55±0,3	7,00±0,7
II (після лікування), n=21	132,6±2,6*	90,2±2,2*	68±4,0*	16,2±1,2	8,56±0,6	7,86±0,2
III (контрольна), n=21	118,4±2,4*	78,8±3,2	78±3,0	18,3±1,4	8,88±0,6	9,21±0,5

Примітки. 1. Підкреслені значення показників достовірно відрізняються від даних контролю; 2. * – Дані достовірно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 64 вагітні з хронічною АГ II стадії та 2-го ступеня тяжкості, які перебували у відділенні екстрагенітальної патології на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина» у 2015–2017 рр. Усім жінкам виконані необхідні клінічні дослідження, затверджені протоколами МОЗ України (№ 676 та № 384 щодо ведення вагітних з гіпертензивними розладами): клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, оцінювання рівня екскреції альбуміну з сечею для виявлення мікроальбумінурії, а також ЕКГ, ЕхоКГ, ультразвукове дослідження нирок і периферійних судин.

У дослідження були включені вагітні у II–III триместрі. Для визначення клінічної оцінки стану вагітних ураховували:

- підвищення АТ – більше 160 мм рт.ст. систолічного і понад 100 мм рт.ст. діастолічного;
- наявність гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ, ЕхоКГ;
- потовщення інтими-меді сонних артерій $\geq 0,9$ мм;
- генералізоване звуження артерій сітківки;
- і/або транзиторну мікроальбумінурію та/або креатинінемію на верхній межі норми чи збільшення концентрації креатиніну у плазмі до 107–124 ммоль/л.

Для оцінювання функції ендотелію і його впливу на гемодинаміку в системі мати-плацента-плід використовували модифіковану методику за N.M. Dietz (1996) [7, 8], засновану на вимірюванні діаметра судини (за допомогою ультразвуку) і периферійного судинного опору (оклюзійна плетизмографія). Вимірювання здійснювали на ультразвуковому апараті «Aplio-MX» (фірма «Toshiba Medical System», Японія). Спочатку вимірювали діаметр плечової артерії (відстань між протилежними стінками артерії) у фазу систоли за допомогою лінійного датчика 7 МГц. Потім аускультативним способом вимірювали АТ. У манжеті нагнітався тиск, який дорівнює систолічному + 50 мм рт.ст., на 5 хв. Рівно через 5 хв манжету знімали. Вимірювання діаметра артерії проводили відразу ж і повторно через 10 хв.

Для оцінювання функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) з оцінкою за шкалою Fisher та біофізичний профіль.

Активність процесів ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту оцінювали за допомогою показників, а саме – концентрації у плазмі крові ДМА (за допомогою реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою), глутатіону (за допомогою реакції з 25% сульфосаліциловою кислотою і формуванням тіонітрофенільного аніона), дієнових кон'югат – ДК (за допомогою реакції з сумішшю гептану з ізопропіловим спиртом і визначення оптичної щільності на спектрофотометрі СФ-46), церулоплазміну – ЦП (за допомогою реакції окиснення п-фенілендіаміну), каталази (активність вимірювали за

кількістю перекису водню, розкладеного каталазою), супероксиддисмутази – СОД (за допомогою реакції з нітросинім тетразолієм) [3].

Усі вагітні з діагностованою хронічною АГ у I, II, III триместрах отримували профілактичні дози ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу).

Вагітним I групи (22 жінки), починаючи з 20-го тижня вагітності, для стабілізації АТ призначали базову антигіпертензивну терапію, яка включала допегіт 250 мг 4 рази на добу. Пацієнткам II групи (21 жінка) додатково з 30-го тижня призначали небівололу гідрохлорид у дозі 5 мг на добу як високоселективний бета-блокатор III покоління з вазодилативними властивостями і здатністю модулювати синтез NO ендотелієм судин. У контрольну (III) групу ввійшла 21 вагітна – умовно здорові жінки з одноплідною вагітністю і без соматичної патології, зіставні за віком і термінами вагітності з пацієнтками I та II груп.

Біохімічні дослідження, КТГ та оцінювання біофізичного профілю виконували у 30 тиж вагітності. Клінічні результати лікування оцінювали через 4 тиж. Більшість жінок з II групи у зв'язку з клінічною ефективністю продовжили лікування до пологів.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно із наведених у табл. 1 даних, у вихідному стані середні показники АТ у вагітних I та II груп перевищували норму і становили відповідно 156,2–156,8 мм рт.ст. – систолічний і 108,8–106,4 мм рт.ст. – діастолічний. Одночасно у цих вагітних відзначено підвищення ЧСС до 89 ± 3 за 1 хв та достовірне зниження ендотеліальної функції периферійних судин (ЕЗВД = $8,8 \pm 1,4\%$ проти $18,13 \pm 1,4\%$ у контролі; $p < 0,05$). Зазначені гемодинамічні порушення підтверджували наявність у цих жінок II стадії АГ та ознак гіпердинамічного синдрому, що становило загрозу для фізіологічного перебігу вагітності. Так, середній показник біофізичного профілю плода у вагітних становив лише $7,00 \pm 0,12$ бала проти $9,21 \pm 0,15$ бала у контролі; одночасно відзначали стабільно низьку оцінку ритму серцебиття плода на КТГ за шкалою Fisher $7,55$ – $7,68 \pm 0,13$ бала проти $8,88 \pm 0,16$ бала; $p < 0,05$.

Використання загальноприйнятої антигіпертензивної терапії сприяло нормалізації АТ у 9 (41%) вагітних I групи, а у 6 (27%) – достовірному зниженню АТ без його нормалізації. Дане лікування не супроводжувалось відновленням ендотеліальної функції судин та ЧСС, а також не привело до покращання показників біофізичного профілю плода.

Динаміка показників ПОЛ-АОЗ під впливом запропонованих програм лікування, М±m

Показник	До лікування (I і II групи)	Після лікування		Здорові вагітні
		I група, n=22	II група, n=21	III група, n=21
ГЛ, ум.од./мл	0,198±0,005*	0,184±0,008*	0,172±0,006*	0,162±0,007*
МДА, мкмоль/л	3,56±0,12*	3,38±0,08*	3,31±0,16*	2,88±0,06*
ДК, мкмоль/л	19,65±0,67*	18,72±0,18*	17,26±0,21	17,09±0,19*
ЦП, мг/л	211,00±7,24*	224,12±8,70	296,23±9,20*	312,97±8,35**
Каталаза, кат. ОД	25,64±0,95*	25,85±0,50*	26,94±0,52*	28,21±0,35**
СОД, од./1 мл еритроц.	51,21±2,47*	52,47±0,52*	58,66±0,91**	60,51±0,60*

Примітки. 1. * – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); 2. * – Різниця показників достовірна порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$).

У вагітних II групи додаткове використання небівололу гідрохлориду вже протягом 3–4 діб приводило до нормалізації систолічного та діастолічного АТ – у 18 (86,0 %), а також до суттєвого зниження АТ у решти пацієнток.

Відзначено також, що у вагітних II групи, які отримували додатково небівололу гідрохлорид, спостерігалось зниження ЧСС та відновлення ендотеліальної функції периферійних судин. Відновлення центральної кардіогемодинаміки у вагітних даної групи супроводжувалось позитивним впливом на БПП, який становив 8,86±0,12 бала (у контролі – 9,21±0,15; $p < 0,05$).

Отже, отримані результати свідчать, що запропонована терапія приводила до нормалізації центральної гемодинаміки, позитивно впливала на функціональний стан ендотелію судин, що зумовлювало нормалізацію внутрішньоутробного стану плода.

Важливим також, на нашу думку, є оцінювання впливу лікування на активність систем ліпопероксидації та антиоксидантного захисту організму, позаяк саме декомпенсація останньої може спричиняти розвиток прееклампсії (тобто виникнення поєданого гестозу) чи злоякісний перебіг АГ з формуванням ускладнень для матері чи розвитком дистресу плода [12, 13].

Як видно з даних табл. 2, вихідні параметри показників системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у вагітних I і II груп суттєво відрізнялись від таких у контрольній групі. Так, у всіх вагітних з АГ відзначено достовірно вищий рівень глутатіону (ГЛ) окисненого (0,198 і 0,162 ум.од./мл), вміст МДА (відповідно 3,56 та 2,88 мкмоль/мл), та ДК (19,65±0,67 ммоль/л) порівняно з даними у здорових вагітних (17,09±0,19 ммоль/л). У той самий час вже до початку лікування можна було спостерігати суттєве зниження параметрів показників системи АОЗ у вагітних з АГ порівняно зі здоровими вагітними. Зокрема вміст церулоплазміну (ЦП) до лікування у вагітних з АГ становив 211,00±7,24 мг/л, а у здорових вагітних – 312,97±8,35 мг/л, вміст каталази – 25,64±0,95 кат. ОД, у здорових вагітних 28,21±0,35 кат. ОД. Активність СОД становила відповідно 51,21±2,47 та 60,51±0,60 од./1 мл еритроц.

Під впливом запропонованої програми лікування з використанням небівололу досягнуто достовірне зниження показників активності ПОЛ та підвищення параметрів АОЗ тканин та систем організму, що демонструє достовірне зниження рівня МДА та ДК і суттєве зростання активності ЦП та СОД.

Привертає увагу, що під впливом запропонованих лікувальних програм суттєвих змін зазнали рівні проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ і системи АОЗ. Однак призначення лише метилдопи не супроводжувалось їхньою нормалізацією і тільки додавання небівололу гідрохлориду приводило до їхнього зниження, близького до контрольного рівня.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників [7, 13, 16], які зазначають, що недостатній контроль рівня АГ зумовлює більш виражені порушення з боку системи ліпопероксидації. Так, у групі жінок, які не досягли цільового

рівня АТ, рівень усіх продуктів ліпопероксидації (ГЛ, окиснений МДА, ДК) достовірно перевищував не лише контрольні показники, але й параметри ПОЛ у групі жінок з контрольованим нормальним АТ. Відповідно активність основних факторів антиоксидантної системи (ЦП, СОД та каталази) у жінок з досягнутим цільовим рівнем АТ була значно вищою, ніж у вагітних з недостатньою контрольованою АГ.

Зіставлення та аналіз отриманих результатів між дослідними групами, а саме – показників активності систем ПОЛ-АОЗ зі змінами функціонального стану ендотеліальної вазодилатації та показниками біофізичного профілю плода і КТГ, дозволяє зробити заключення, що активізація системи ПОЛ та зниження АОЗ організму вагітної призводить до порушення функції ендотелію судин, що в кінцевому результаті супроводжується негативним впливом на функціональний стан організму вагітної і є прогностично несприятливим фактором для перебігу вагітності та стану плода.

Таке припущення підтверджують дані літератури [6, 10, 12], які свідчать, що накопичення продуктів ПОЛ у судинній стінці і кровоносному руслі посилює судинний дисбаланс і призводить до пошкодження ендотелію, а протидіють цьому процесу ендогенні механізми АОЗ.

За результатами даних досліджень, у вихідному стані ЕЗВД у жінок I групи становила 8,0% і зростала лише до 12,4% після лікування. У вагітних, у програму лікування яких включали небівололу гідрохлорид, що володіє ендотеліймодулювальною властивістю, ЕЗВД після лікування зростала до 16,2%, що суттєво не відрізнялось від рівня ЕЗВД здорових вагітних (18,3%). Одночасно у цих самих вагітних параметри активності показників систем ПОЛ і АОЗ також перебували у динамічній рівновазі. Можна припустити, що саме зростання активності ферментів антиоксидантної системи зумовлює зниження рівня активності ПОЛ, що забезпечує структурну та функціональну стабілізацію клітинних мембран, а отже, створюються умови для відновлення гомеостатичної функції ендотелію судин вагітної та фетоплацентарного комплексу і внаслідок цього – знижується загроза розвитку ускладнень у вагітної та цитотоксичних впливів на плід.

Отже, представлена вибірка вагітних пацієнток з АГ продемонструвала, що підвищення АТ понад 160 мм рт.ст. систолічного і 100 мм рт.ст. діастолічного супроводжується гіпертрофією лівого шлуночка, потовщенням інтими–меді сонних артерій $\geq 0,9$ мм, генералізованим звуженням артерій сітківки і/або транзитною мікроальбумінурією та/або креатинінемією до 107–124 ммоль/л. Доведено, що усі зазначені зміни можуть негативно впливати на перебіг вагітності, провокуючи ускладнення вагітності та погіршення кровообігу в системі мати–плацента–плід. Це клінічно проявляється зменшенням рухової активності плода, тенденцією до затримки внутрішнього розвитку плода чи низькою масою плода, а також погіршенням даних КТГ та зниженням кількості балів за шкалою біофізичного профілю плода.

Наявність підвищеного АТ у вагітних супроводжувалось активізацією ПОЛ та зниженням активності системи АОЗ, наростанням дисфункції ендотелію, що негативно впливало на стан плода, про що свідчили достовірно низькі показники КТГ за шкалою Fisher і низькі показники його біофізичного профілю.

Базове лікування сприяло зниженню АТ та покращанню клінічних показників вагітної та плода, але не нормалізувало системи ПОЛ, АОЗ та функції ендотелію і тому не попереджувало розвиток зниження гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. У вагітних І групи залишались достовірно вищими показники систолічного та діастолічного АТ, ЧСС та низькими показники біофізичного профілю плода і КТГ за шкалою Fisher.

Включення у комплексне лікування вагітним ІІ групи високоселективного бета-блокатора небіволула гідрохлориду з вазодилативними властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту сприяло зниженню активності ПОЛ, підвищенню захисної здатності ферментів АОС, що у кінцевому результаті приводило до

нормалізації АТ та ЧСС і попереджувало розвиток клінічних проявів порушень гемодинаміки у системі мати–плацента–плід.

ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних супроводжується прогресивною дисфункцією ендотелію судин, яку спричинює суттєвий дисбаланс у функціонуванні системи прооксидантно-антиоксидантного захисту: рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) зростає на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

2. Включення у базову терапію вагітних з АГ високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню антиоксидантного захисту, що супроводжується відновленням функції ендотелію судин та нормалізацією АТ і гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Це достовірно демонструють нормалізація показників біофізичного профілю плода та оцінка КТГ плода за шкалою Fisher.

Коррекция изменений функционального состояния эндотелия, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с артериальной гипертензией И.Е. Гуменная, С.Н. Геряк, Н.И. Швед

Одним из ведущих механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) и формирования ее осложнений является нарушение функционирования эндотелия сосудов. Недостаточный контроль артериального давления (АД) у беременных и прогрессирование симптомов АГ сопровождаются активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением активности системы антиоксидантной защиты, нарастанием дисфункции эндотелия.

Цель исследования: повышение эффективности антигипертензивного лечения у беременных с хронической АГ путем адекватной коррекции активности ПОЛ и нарушений функционального состояния эндотелия сосудов.

Материалы и методы. Обследованы 64 беременные с хронической АГ II стадии и 2-й степени тяжести, которые находились в отделении экстрагенитальной патологии на стационарном лечении в Тернопольском областном перинатальном центре «Мать и дитя» в 2015–2017 гг. Все беременные с диагностированной хронической АГ в I, II, III триместрах получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).

Беременным I группы (22 женщины), начиная с 20-й недели беременности, для стабилизации АД назначали базовую антигипертензивную терапию, которая включала дозепит 250 мг 4 раза в сутки. Пациенткам II группы (21 женщина) дополнительно с 30-й недели назначали небиволула гидрохлорид в дозе 5 мг в сутки как высокоселективный бета-блокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами и способностью модулировать синтез NO эндотелием сосудов. В контрольную (III) группу вошла 21 беременная – условно здоровые женщины с одноплодной беременностью и без соматической патологии, сопоставимые по возрасту и срокам беременности с пациентками I и II групп.

Результаты. Базовое лечение способствует снижению АД и улучшению клинических показателей у беременной и плода, но не нормализует системы ПОЛ, антиоксидантной защиты и функции эндотелия и поэтому не предупреждает развития гемодинамических осложнений у беременных и плода. Включение в комплексное лечение высокоселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота небиволула гидрохлорида способствует снижению активности ПОЛ, повышению защитной способности ферментов антиоксидантной системы, что в конечном итоге приводит к нормализации АД и предупреждению развития нарушений гемодинамики у беременной и плода.

Заключение. 1. Артериальная гипертензия (АГ) у беременных сопровождается прогрессивной дисфункцией эндотелия сосудов, которую вызывает существенный дисбаланс в функционировании системы прооксидантно-антиоксидантной защиты: уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) повышался на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты.

2. Включение в базовую терапию беременных с АГ высокоселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами способствует снижению активности ПОЛ, повышению антиоксидантной защиты, сопровождается восстановлением функции эндотелия сосудов и нормализацией АД и гемодинамики в системе мати–плацента–плод. Это достоверно демонстрирует нормализация показателей биофизического профілю плода і оцінка КТГ плода по шкале Fisher.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, лечение.

Management of endothelial, lipid peroxidation and antioxidant systems dysfunction in pregnant women with arterial hypertension I. Ye. Humenna, S. M. Heryak, M. I. Shved

One of the leading mechanisms of the development of arterial hypertension (AH) and the formation of its complications is the disruption of the functioning of the vascular endothelium. Insufficient control of blood pressure (BP) in pregnant women and progression of symptoms of AH are accompanied by activation of lipid peroxidation (LPO) and a decrease in the activity of the antioxidant defense system, the increase in endothelial dysfunction.

The objective: was to increase the effectiveness of antihypertensive treatment in pregnant women with chronic hypertension by adequate correction of lipid peroxidation activity and disturbances in the functional state of the vascular endothelium.

Materials and methods. 64 pregnant women with chronic hypertension A, II stage and 2nd degree of severity, who were in the department of extragenital pathology on inpatient treatment in the Ternopil regional perinatal center «Mother and Child» in 2015–2017 were examined.

All pregnant women with diagnosed chronic AH in I, II, III trimesters received preventive doses of acetylsalicylic acid (75 mg / day).

Pregnant Group I (22 women), starting from the 20th week of pregnancy, was prescribed basic antihypertensive therapy to stabilize blood pressure, which included dopegit 250 mg 4 times a day. Patients of group II (21 women) additionally from the 30th week were assigned nebivolol hydrochloride at a dose of 5 mg per day as a highly selective beta-blocker of the third generation with vasodilative properties and the ability to modulate the synthesis of NO endothelium of the vessels. In the control group (III), 21 pregnant women – conditionally healthy women with singleton pregnancy and without somatic pathology, comparable in age and duration of pregnancy with patients of groups I and II – entered the control group (III).

Results. Basic treatment contributes to lowering blood pressure and improving clinical parameters in pregnant and fetus, but does not normalize LPO systems, antioxidant defense and endothelial function, and therefore does not prevent the development of hemodynamic complications in pregnant women and fetuses. Inclusion of a highly selective beta-blocker with vasodilating properties into the complex treatment due to modulation of the synthesis of nitric oxide nitrogen nebivolol hydrochloride helps reduce the activity of LPO, increase the protective ability of enzymes of the antioxidant system, which ultimately leads to normalization of blood pressure and prevention of hemodynamic disorders in the pregnant and fetus.

Conclusion. 1. Arterial hypertension (AH) in pregnant women is accompanied by progressive dysfunction of the vascular endothelium, which causes a significant imbalance in the functioning of the prooxidant-antioxidant defense system: the level of lipid peroxidation (LPO) increased against the background of a decrease in the activity of antioxidant defense enzymes.

2. Inclusion of a highly selective beta-blocker with vasodilative properties in the basic therapy of pregnant women with AH promotes a decrease in lipid peroxidation activity, an increase in antioxidant protection, is accompanied by restoration of vascular endothelial function and normalization of blood pressure and hemodynamics in the mother-placenta-fetus system. This is reliably demonstrated by the normalization of the biophysical profile of the fetus and the evaluation of the CTG of the fetus according to the Fisher scale.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, lipids peroxidation, antioxidant system, treatment.

Гуменная Ирина Евгеньевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (067) 763-18-34, (050) 413-53-22. E-mail: 22_leonora@ukr.net

Геряк Светлана Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (050) 377-43-17

Швед Николай Иванович – Кафедра неотложной и экстренной медицинской помощи ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (050) 978-31-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Т.В., Коломійченко Т.В., Янюта Саар М. Застосування Тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією / Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 62–65.
2. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги // Наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. – К., 2004. – С. 4–31.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова А.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаборат. дело. – 1983. – № 3. – С. 30–33.
4. 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.
5. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних. – К., 2010. – С. 10–240.
6. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії // Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – К., 2012.
7. Пристром А.М., Пацеев С.В., Примакова А.М., Фомин О.Ю. Место небиволола среди бета-адреноблокаторов в лечении мягкой (умеренной) артериальной гипертонии у беременных / Медицинские новости № 2; 2013: 70–75.
8. 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): 1807–1814.
9. «Hypertension in Pregnancy», The American College of Obstetrician and Gynecologists, Task Force, 2013; <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.
10. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2015.
11. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Nox, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies. Ann Med. 2012; 44 (Suppl 1): S2–16. [PubMed]
12. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertens Res. 2011;34:431–40. [PubMed]
13. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: Current concepts. Curr Hypertens Rep. 2010;12:135–42. [PubMed]
14. Lowe SA, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech M, Said JM. The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand Guideline for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Sydney. SOMANZ. 2014 <https://somanz.org/documents/HTPregnancyGuidelineJuly2014.pdf>
15. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; «Hypertension in Pregnancy»; https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/AHWeb_EM_Hypertension_2013.pdf
16. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. Laura A. Magee, M.D., Peter von Dadelszen, M.B., Ch.B., D.Phil., Evelyne Rey, M.D., Susan Ross, M.B.A., Ph.D., Elizabeth Asztalos, M.D., Kellie E. Murphy, M.D., Jennifer Menzies, M.Sc., Johanna Sanchez, M.I.P.H., Joel Singer, Jan 29, 2015 – Original Article.. N Engl J Med 2015; 372:407–417 January 29, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595

Статья поступила в редакцию 06.03.2018