

Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, О.А. Таран

## Особенности триместровой динамики вазотонической регуляции при гестационной эндотелиопатии

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):70-77; doi 10.15574/PP.2017.72.70

**Мета** — триместровая позозалежна оцінка вазотонічної функції ендотелію як важливого предикторного маркера розвитку преєклампсії.

**Пацієнти та методи.** У проспективному дослідженні щодо предикторної значущості ендотелій-залежної вазодилатації взяли участь 115 вагітних із гестаційною ендотеліопатією. Досліджено триместрову позозалежну (лежачи/стоячи) вазотонічну функціональність ендотелію.

**Результати.** Зміни реакції судин на оклюзійну пробу (ЕЗВД) з урахуванням положення вагітної (лежачи/стоячи) свідчили про триместрову спрямованість адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності при фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Показники ЕЗВД при донозологічній формі ендотеліальної дисфункції у вагітних вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону, особливо виразна динаміка спостерігалася в III триместрі. У вагітних із маніфестованим перебігом гестаційної ендотеліопатії визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію в I та III триместрах.

**Висновки.** Зниження показників ЕЗВД нижче 10% наприкінці I триместру є надійним маркером прогнозування преєклампсії. У жінок із клінічною маніфестацією гестаційної ендотеліопатії у I та III триместрах вагітності визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію, тоді як при донозологічній формі гестаційної ендотеліопатії показники ЕЗВД вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону. Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД з урахуванням антропофізіологічного підходу є адекватним неінвазивним методом оцінки характеру ендотеліальної функції у вагітних та може використовуватися як ранній тест для адекватної корекції порушень механізмів регуляції судинного тону з метою профілактики розвитку можливої перинатальної патології.

**Ключові слова:** преєклампсія, ендотеліальна дисфункція, гестаційна ендотеліопатія, ендотелій-залежна вазодилатація, мікроальбумінурія.

### Features of the trimestral dynamics of vasotonic regulation in gestational endotheliopathy

D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, O.A. Taran

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective:** to evaluate the trimestral postural-depending vasotonic function of the endothelium as an important marker for the development of preeclampsia.

**Material and methods.** In the prospective study of the predictive significance of endothelium-dependent vasodilation (EDVD), 115 pregnant women with gestational endotheliopathy (GE) were enrolled. The trimestral postural-dependent (lying-standing) vasotonic function of the endothelium was studied.

**Results.** Changes in the response of vessels to the occlusal test (EDVD), taking into account the position of the pregnant woman (lying-standing), showed the adequate hemodynamics during the physiological course of the gestational process. The EDVD indices in the preclinical form of endothelial dysfunction in pregnant women indicated the compensational adaptive changes of the endothelium-dependent component of vascular tone, especially the expressive dynamics was observed in the third trimester. In pregnant women with clinical manifestation of GE, critical violations of vasoregulative endothelial function in I and III trimesters were determined.

**Conclusions.** The decrease in EDVD values below 10% at the end of the first trimester, was a reliable marker for predicting preeclampsia. In the women with clinical manifestation of GE in I and III trimesters of pregnancy, the critical violations of the vasoregulative function of endothelium were determined, whereas in the preclinical GE, the EDVD indices indicated the compensational adaptive changes in the endothelium-dependent component of vascular tone. The functional status evaluation of the endothelium by means of EDVD, taking into account the anthropophysiological approach, is an adequate non-invasive method for assessing of the endothelial function in pregnant women and can be used as an early test for adequate correction of disturbances in vascular tone regulation mechanisms with the aim to prevent the development of possible perinatal pathology.

**Key words:** preeclampsia, endothelial dysfunction, gestational endotheliopathy, endothelium-dependent vasodilation, microalbuminuria.

### Особенности триместровой динамики вазотонической регуляции при гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, О.В. Булаченко, О.А. Таран

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

**Цель** — триместровая позозависимая оценка вазотонической функции эндотелия как важного предикторного маркера развития преэклампсии.

**Пацієнти и методи.** В проспективном исследовании по предикторной значимости эндотелий-зависимой вазодилатации принимали участие 115 беременных с гестационной эндотелиопатией. Исследована триместровая позозависимая (лежа/стоя) вазотоническая функциональность эндотелия.

**Результаты.** Изменения реакции сосудов на окклюзионную пробу (ЭЗВД) с учетом положения беременной (лежа/стоя) свидетельствовали о триместровой направленности адекватного гемодинамического обеспечения беременности при физиологическом течении гестационного процесса. Показатели ЭЗВД при донозологической форме эндотелиальной дисфункции у беременных указывали на компенсаторно-адаптивные изменения эндотелий-зависимой составляющей сосудистого тонуса, особенно выразительная динамика наблюдалась в III триместре. У беременных с манифестированной гестационной эндотелиопатией определялись критические нарушения вазорегуляторной функции эндотелия в I и III триместрах.

**Выводы.** Снижение показателей ЭЗВД ниже 10% в конце первого триместра является надежным маркером прогнозирования преэклампсии. У женщин с клинической манифестацией гестационной эндотелиопатии в I и III триместрах беременности определялись критические нарушения вазорегуляторной функции эндотелия, тогда как при донозологической форме гестационной эндотелиопатией показатели ЭЗВД указывали на компенсаторно-адаптивные изменения эндотелий-зависимой составляющей сосудистого тонуса. Оценка функционального состояния эндотелия с помощью ЭЗВД с учетом антропофизиологического подхода является адекватным неинвазивным методом оценки характера эндотелиальной функции у беременных и может использоваться как ранний тест для адекватной коррекции нарушений механизмов регуляции сосудистого тонуса с целью профилактики развития возможной перинатальной патологии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, гестационная эндотелиопатия, эндотелий-зависимая вазодилатация, микроальбуминурия.

Незважаючи на те, що прееклампсія (ПЕ) є основною причиною захворюваності для матері та плода і значним тягарем для системи охорони здоров'я, етіологія та патофізіологія ПЕ не визначені. Це ускладнює розробку ефективних підходів до профілактики та лікування, а термінація вагітності та пологи залишаються єдиним остаточним лікуванням ПЕ та запобігає його прогресуванню до більш серйозних ускладнень у матері та плода [9].

Клінічні та експериментальні дослідження показали, що дисфункція ендотелію (ДЕ) є основним механізмом розвитку ПЕ. Прееклампсія може розвинути в ранньому (<34 тижня) або пізньому (>34 тижня) гестаційному віці [7]. Рання ПЕ пов'язана з порушенням інвазії трофобласту, зниженням плацентарної перфузії та вивільненням біологічно активних факторів, які безпосередньо, за правилом «хибного кола», повторно впливають на ендотелій, тоді як пізня ПЕ пов'язана з наявними в матері станами, які також можуть впливати на ендотеліальну функціональність. При цьому ДЕ спостерігається і в ранній, і в пізній ПЕ [6]. Проте через складність проведення механістичних досліджень у вагітних жінок складно встановити остаточний зв'язок між факторами, які спричиняють порушення перфузії хоріона/плаценти, гіпоксією, циркулюючими біологічно активними факторами й ДЕ в людей.

Зміна швидкості кровотоку викликає зміну діаметра судини: артерії розширюються при збільшенні кровотоку та звужуються при його зменшенні [6]. Чутливість артерій до швидкості кровотоку пов'язана зі здатністю ендотеліальних клітин сприймати напругу зсуву на них із боку поточної крові. Механізм сприйняття ендотеліальними клітинами імпульсів, створюваних напругою зсуву або тиском крові, не цілком зрозумілий. Гемодинамічні сили можуть діяти безпосередньо на поверхню ендотеліоцитів, що викликає зміни протеїнів, частина яких представлена трансмембранними інтегринами, що зв'язують елементи цитоскелету із клітинною поверхнею. Ця дія може спричинити зміну цитоскелетної архітекτονіки з подальшим передаванням інформації на внутрішньо- та позаклітинні утворення. Будова цих структур, здатних сприймати механічні дії, вивчена недостатньо, проте досить імовірно, що функціональними властивостями механорецепторів можуть володіти адгезивні молекули мембрани ендотеліоцитів [1, 8]. Напруга

зсуву бере участь у регуляції синтезу та експресії ендотелій-залежних факторів. Порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) при ПЕ свідчить про зниження здатності ендотелію в даній категорії вагітних до синтезу вазодилаторних речовин [2].

За даними літератури, порушення ЕЗВД можуть бути пов'язані зі зниженням продукції NO на генералізованих дефектом клітинних мембранах, пошкодженням мускаринових рецепторів, із порушеннями внутрішньоклітинних механізмів регуляції, що виявляються у зменшенні експресії інгібіторних G-білків, зниженні метаболізму фосфоінозитолів, підвищенні активації протеїнкінази C. Порушення ЕЗВД також пояснюється зниженням «механочутливості» ендотеліальних клітин [5, 9, 10].

**Метою** нашого проспективного дослідження була триместрова позозалежна (лежачи/стоячи) оцінка вазотонічної функції ендотелію як важливого предикторного маркера розвитку ПЕ.

### Матеріали та методи дослідження

Тонус-регулюючу функцію ендотелію визначали шляхом дослідження ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією плечової (ПА) та задньої великогомілкової артерії (ЗВГА). За допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 Мгц визначали у поздовжньому зрізі ПА та ЗВГА на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелка та на рівні гомілкового суглоба у вертикальному положенні. Оцінювали якість візуалізації, виміряли діаметр від передньої до задньої лінії, яка розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у міліметрах у діастолу. Проводили пробу з реактивною гіперемією, перетискали артерії манжеткою манометра для вимірювання артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) фіксували швидкість кровотоку на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелій-залежна дилатація артерії викликала реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровотоку манжеткою, яку накладали проксимальніше місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровотоку оцінювали до та після компресії артерій.

Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважали їх дилатацію понад 15%. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважалися патологічною реакцією, що свідчило про ДЕ. Вихідний артеріальний тиск вимірювали в горизонтальному положенні вагітної, в якому вона мала знаходитися не менше 10 хвилин. За аналогічною схемою вимірювали артеріальний тиск у вертикальному положенні. За 48 годин до дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати, здатні впливати на судини (спазмолітики, прогестерон та магnezія).

За допомогою ультразвукової доплерографії вимірювали:

1. Діаметр ПА у стані спокою, мм (ДП1).
2. Діаметр ПА через 60 секунд після декомпресії, мм (ДП2).
3. Діаметр ЗВГА у стані спокою, мм (ДГ1).
4. Діаметр ЗВГА через 60 с після декомпресії, мм (ДГ2).
5. Швидкість кровотоку у стані спокою, Vps, см/с.
6. Пульсаційний індекс, PI.
7. Індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок формул:

$$EZVD_{п} = \frac{Дп2 - Дп1}{Дп2} \times 100\%$$

де EZVD<sub>п</sub> — ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії та

$$EZVD_{г} = \frac{Дг2 - Дг1}{Дг2} \times 100\%$$

де EZVD<sub>г</sub> — ендотелій-залежна вазодилатація задньої великогомілкової артерії [4].

В якості маркерів ДЕ використовували показник визначення мікроальбумінурії (МАУ) за допомогою діагностичних тестових смужок «МікроальбуФан». ДЕ діагностували за результатом відношення альбуміну до креатиніну >5,0 мг/ммоль [3].

На першій стадії, у I триместрі, обстежили 115 жінок, в яких діагностували гестаційну ендотеліопатію — GE (54 — з клінічною маніфестацією, 61 — з донозологічною формою), 30 вагітних із фізіологічним перебігом гестації та 22 невагітних, соматично здорових волонтерів.

На другій стадії, у II триместрі, досліджували показники EZVD у 79 вагітних із GE (38 — з

клінічною маніфестацією (загрозливий викидень, загрозливі передчасні пологи, плацентарна дисфункція, ПЕ), 41 — з донозологічною формою) та 25 жінок із фізіологічною вагітністю.

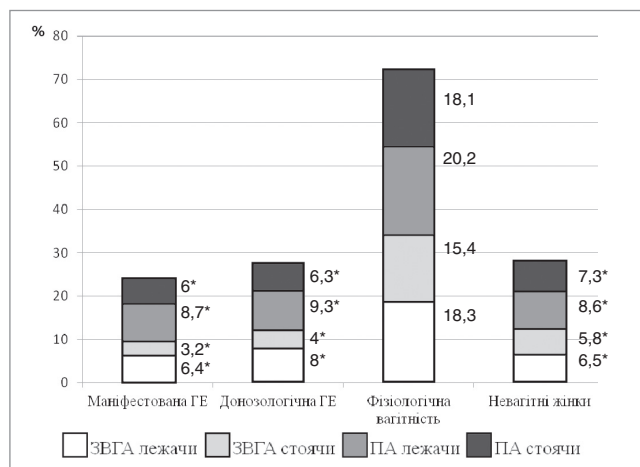
На третій стадії, у III триместрі, досліджували вазорегуляторну функцію ендотелію в 52 жінок з ДЕ (23 — з ПЕ, 29 — без клінічної маніфестації), 22 вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

Дослідження виконували на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Обстеження пацієнтів проводили на клінічних базах вищезазначеної установи — у міському клінічному пологовому будинку № 1 м. Вінниці та у Вінницькій обласній лікарні імені М.І. Пирогова. Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комітет із біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановив, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам.

Варіаційно-статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою програми STATISTICA 10 Enterprise Portable (2011, ENG) із визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу результатів виявлено, що в I триместрі вагітності при її фізіологічному перебігу показники EZVD зростали



Примітки: \* — відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА — задня великогомілкова артерія; ПА — плечова артерія; лежачи/стоячи — поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 1. Показники ендотелій-залежної вазодилатації в невагітних, вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією в I триместрі, n=167 (%)

Таблиця

Градаційний розподіл вагітних із гестаційною ендотеліопатією за показниками ендотелій-залежної вазодилатації (n=115)

Умови дослідження	ЗВГА лежачи	ЗВГА стоячи	ПА лежачи	ПА стоячи
<i>Маніфестована гестаційна ендотеліопатія, n/%</i>				
III ступінь GE	—	30/2,4±0,8	—	—
II ступінь GE	42/6,0±0,8	24/4,2±0,4	5/7,0	51/5,8±0,8
I ступінь GE	12/8,0	—	49/8,9±0,9	3/8,7±0,6
<i>Донозологічна гестаційна ендотеліопатія, n/%</i>				
III ступінь GE	—	16/2,6±0,6	—	—
II ступінь GE	20/6,4±0,7	45/4,5±0,5	1/6,0	61/6,3±0,8
I ступінь GE	41/8,8±0,7	—	60/9,3±1,0	—

Примітки: ЗВГА – задня великогомілкова артерія; ПА – плечова артерія; лежачи/стоячи – поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

у середньому в 2,6 разу порівняно з такими у невагітних жінок, задіяних у проспективному дослідженні (рис. 1). З урахуванням позо-залежної орієнтації виношування вагітності дані ЕЗВД при неускладненій вагітності для ЗВГА становили в положенні «лежачи» 18,3±2,2%, для ПА – 20,2±2,7%, у вертикальному положенні – відповідно 15,4±1,4% і 18,1±1,9%.

Серед невагітних жінок зазначені показники в положенні «лежачи» були в межах 6,5±0,8% для ЗВГА і 8,6±0,9% для ПА. Тоді як у положенні «стоячи» результати ЕЗВД також були дещо нижчими – відповідно 5,8±0,7% і 7,3±0,9%. Подібна різниця між показниками зазначених клінічних груп може обумовлюватися як зміною гормонального фону під час вагітності, процесів адекватної конверсії спіральних артерій, для якої, до речі, притаманна вазодилаторна спрямованість, так і утворення нового матково-плацентарно-плодового кола кровообігу (гестаційна гіперволемія).

Крім того, у кровеносних судинах клітини ендотелію постійно знаходяться під впливом напруги зсуву, що індукується механічними силами, необхідними для підтримки процесу оптимального кровотоку. Збільшувати напругу зсуву та, як наслідок, викликати розширення артерій може й підвищення в крові, яке спостерігається під час вагітності. Також ми звернули увагу на відмінності показників залежно від положення тіла. У вертикальному положенні більше був виражений вазопресорний ефект, пов'язаний передусім із підтриманням адекватності кровообігу в цілому. У горизонтальному положенні показники ЕЗВД для ЗВГА у вагітних із маніфестованою формою гестаційної ендотеліопатії становили 6,4±1,1%, для ПА – 8,7±1,1%, у положенні «стоячи» – відповідно 3,2±1,1% і 6,0±1,0%. Слід зазначити, що отримані результати ЕЗВД були статистично вірогідними щодо фізіологічної вагітності (p<0,05).

У вагітних жінок, які входили до клінічної групи, без нозологічної маніфестації GE результати ЕЗВД для ЗВГА у положенні «лежачи» становили 8,0±1,3%, для ПА – 9,3±1,1%, у вертикальному положенні – відповідно 4,0±1,0% і 6,3±0,8%, та мали статистичну відмінність (p<0,05) від фізіологічної вагітності.

Під час аналізу результатів дослідження показників ЕЗВД відмічалось велике значення похибки, пов'язане з достатньо широкою розбіжністю отриманих даних. Саме тому ми розробили градацію виразності GE за значеннями ЕЗВД. Таким чином, при ЕЗВД ≤3% діагностувалася DE III ступеня, при ЕЗВД 4–7% – II ступеня, при ЕЗВД 8–10% – I ступеня (табл.).

За даними таблиці, III ступінь DE виявлявся в обох групах, де вагітні мали проблемну патологію за показниками ЗВГА (2,4±0,8%) у вертикальному положенні, у 55,5% вагітних із клінічною GE та у 26,2% з донозологічною GE (2,6±0,6%).

II ступінь DE при вагітності найчастіше відмічався за результатами ЗВГА-лежачи 6,0±0,8% (77,8% жінок) та ПА-стоячи – 5,8±0,8% (94,4% жінок), у пацієток із загрозливим викиднем, а також за показниками ЕЗВД у вертикальному положенні для ЗВГА 6,4±0,7% (32,8% жінок) і ПА 6,3±0,8%, у всіх вагітних із лабораторно підтвердженою GE.

I ступінь DE частіше діагностувався при значеннях ЕЗВД 8,9±0,9% для ПА-лежачи при маніфестованій гестаційній патології у 90,7% жінок та 9,3±1,0% у вагітних з доклінічною формою GE (98,4% жінок). Таким чином, більш градаційно значущим тестом із визначенням тяжкості GE у I триместрі вагітності, за результатами ЕЗВД, були показники ЗВГА та ПА у положенні «стоячи». Зменшення виразності порушень вазорегуляторних властивостей ендотелію та оптимізація вазотонічної регуляції спостерігалися для ПА в положенні «лежачи».



Перераховані вище зміни ЕЗВД, при вагітності на фоні ДЕ, характеризувалися переважанням констрикторного компонента протягом I триместру вагітності та низьким амортизаційним резервом. Вищезазначена динаміка показників ЕЗВД також може свідчити про порушення адекватності гемодинамічного забезпечення вагітності за рахунок порушення таких ендотелій-залежних механізмів, як регуляція судинного тону. Вочевидь, у відповідь на механічне подразнення значно слабшає спонтанне та рецептор-стимульоване вивільнення вазодилатуючих речовин, активуються процеси вазоконстрикції або виникає індукований напругою зсув дисбаланс між пресорними (ендотелін та вазопресин) та дилаторними (NO та натрійуретичний пептид) субстанціями, які продукуються в ендотелії.

У II триместрі вагітності визначалося незначне динамічне зменшення показників ЕЗВД серед вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу (рис. 2).

У вертикальному положенні вихідні результати ЕЗВД становили 15,8±0,8% для ПА і 14,2±1,0% для ЗВГА, у положенні «лежачи» — відповідно 18,4±1,1% і 15,8±1,1%.

При подальшому дослідженні позозалежної динаміки ЕЗВД у жінок, вагітність яких проходила на фоні ДЕ, встановлено, що у II триместрі при клінічній маніфестації ендотеліозу показники для ПА та ЗВГА в положенні «лежачи» становили 7,7±0,9% і 6,1±0,9%. Наведені результати мали статистично-вірогідну відмінність (p<0,05) порівняно з вагітними, гестацій-

ний процес яких проходив без ускладнень. При переході у вертикальне положення показники ЕЗВД у пацієток із маніфестованою ДЕ зберігали статистичну вірогідність (p<0,05) щодо результатів при фізіологічній вагітності, як для ПА — 5,8±0,7%, так і для ЗВГА — 4,7±0,7%.

Слід наголосити, що всі вагітні з маніфестованою формою ДЕ отримували з метою лікування акушерської патології лікарські засоби (блокатори кальцієвих каналів, бета-адреномітики, магнію сульфат), які могли впливати на показники судинного тону.

Саме тому цікавими виявилися результати, отримані у вагітних у II триместрі з донозологічною формою ДЕ, які не отримували терапії, що могла впливати на показники ЕЗВД (рис. 2). Так, у положенні «лежачи» показники ЕЗВД для ПА були у межах 9,9±0,9%, для ЗВГА — 8,3±1,0%. У положенні «стоячи» зазначені результати знижувалися до 6,4±0,7% та 5,6±0,9%, що мало достовірну різницю (p<0,05) порівняно з фізіологічною вагітністю.

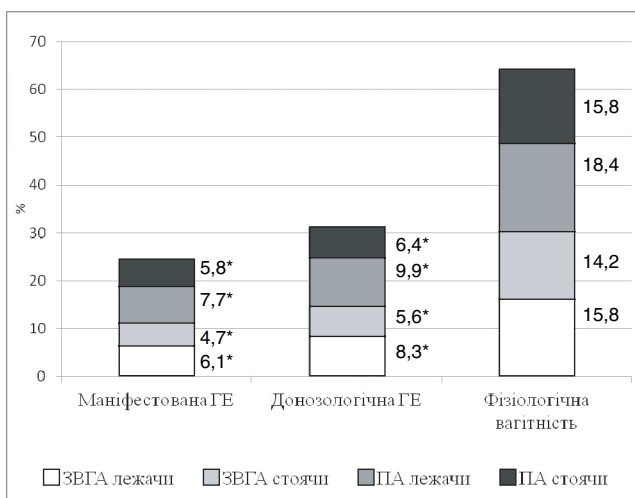
У ході дослідження ЕЗВД виявлено, що у III триместрі, при фізіологічній вагітності, показники ПА та ЗВГА дещо зменшувалися щодо результатів отриманих у II триместрі. При горизонтальному положенні вагітної вищенаведені дані становили відповідно 14,5±1,1% і 12,7±1,1%.

При переході у вертикальне положення відзначались аналогічні зміни порівняно з II триместром вагітності: динамічне зниження показників ЕЗВД для ПА до 11,3±1,0% та для ЗВГА до 10,8±1,1% (рис. 3).

При донозологічній формі ДЕ показники ЕЗВД у положенні «лежачи» по досліджуваних судинах мали статистично вірогідну відмінність щодо показників у жінок із фізіологічною вагітністю (p<0,05) та становили відповідно для ПА 8,3±0,9% та для ЗВГА 7,3±0,8%. У положенні «стоячи» зберігалася вищенаведена статистична відмінність (p<0,05), зазначені показники становили 6,6±0,6% (ПА) і 5,2±0,7% (ЗВГА).

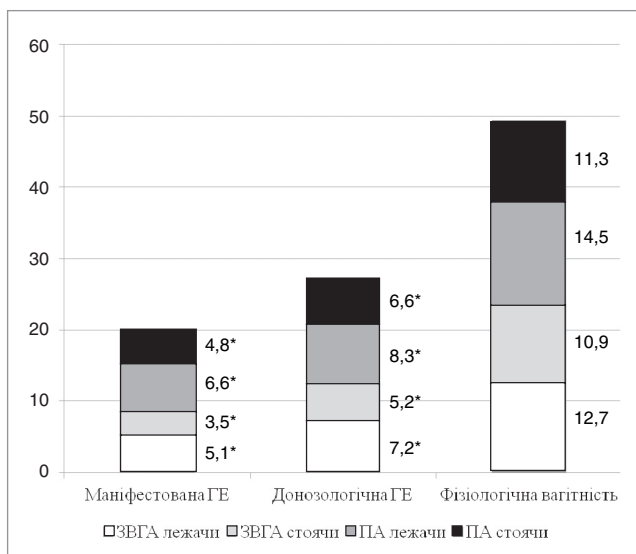
При подальшому аналізі результатів дослідження ЕЗВД у вагітних із маніфестованою формою ДЕ (переважно ПЕ) виявилось, що для ПА та ЗВГА вищенаведені показники становили 6,6±0,8% та 5,1±0,8% у горизонтальному положенні (p<0,05).

У III триместрі вагітності результати ЕЗВД свідчили про істотне зниження як для ПА (4,8±0,7%), так і для ЗВГА (3,5±0,5%) у вертикальному положенні жінки (p<0,05).



Примітки: \* — відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА — задня великогілка артерія; ПА — плечова артерія; лежачи/стоячи — поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 2. Показники ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією у II триместрі, n=104 (%)



Примітки: \* – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності; ЗВГА – задня великогомілкова артерія; ПА – плечова артерія; лежачи/стоячи – поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

**Рис. 3.** Показники ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних із фізіологічним перебігом гестації та з гестаційною ендотеліопатією в III триместрі,  $n=74$  (%)

Достатньо цікаві результати ми отримали при оцінці позозалежних характеристик за даними ЕЗВД (рис. 4). Якщо при фізіологічній вагітності у I триместрі позозалежні «лежачи/стоячи» динамічні зміни для ПА визначалися в межах 10,4% (співвідношення –  $1,1 \pm 0,1$ ) та для ЗВГА – 15,3% ( $1,2 \pm 0,1$ ), то в не вагітних показники були відповідно 15,1% ( $1,2 \pm 0,1$ ) і 10,8% ( $1,1 \pm 0,1$ ). Крім вищевикладених результатів, ми порівнювали динамічні показники ЕЗВД з урахуванням регіонарного принципу (верхні кінцівки – нижні кінцівки). Зміни у здорових вагітних жінок були більш збалансованими (ПА/ЗВГА «лежачи» – 9,4% і «стоячи» – 14,9%) порівняно як з не вагітними (24,4% та 20,5% відповідно до горизонтального та вертикального положення обстеженої пацієнтки), так і з жінками з ДЕ у I триместрі гестації.

Позозалежна динаміка співвідношення ЕЗВД у вагітних із клінічною маніфестацією ГЕ у вигляді децидуальної васкулопатії для ПА становила  $1,5 \pm 0,3$  (відхилення між середніми показниками ЕЗВД залежно від положення вагітної – 31,0%) та для ЗВГА –  $2,4 \pm 1,1$  (50,0%), у жінок із донорологічною формою ГЕ – відповідно  $1,5 \pm 0,2$  (32,2%) і  $2,1 \pm 0,6$  (50,0%). Таким чином, саме за приведеними комбінованими показниками відзначалася суттєва відмінність механочутливості досліджуваних судин у невагітних жінок,

при фізіологічній вагітності та гестаційному процесі на тлі ендотеліопатії у I триместрі. Відхилення між показниками ПА/ЗВГА у положенні «лежачи» у вагітних із маніфестованою формою ГЕ в середньому становило 26,4%, у положенні «стоячи» – 46,7%. У жінок із неманіфестованою ендотеліопатією відповідні показники були 14,0% і 36,5%.

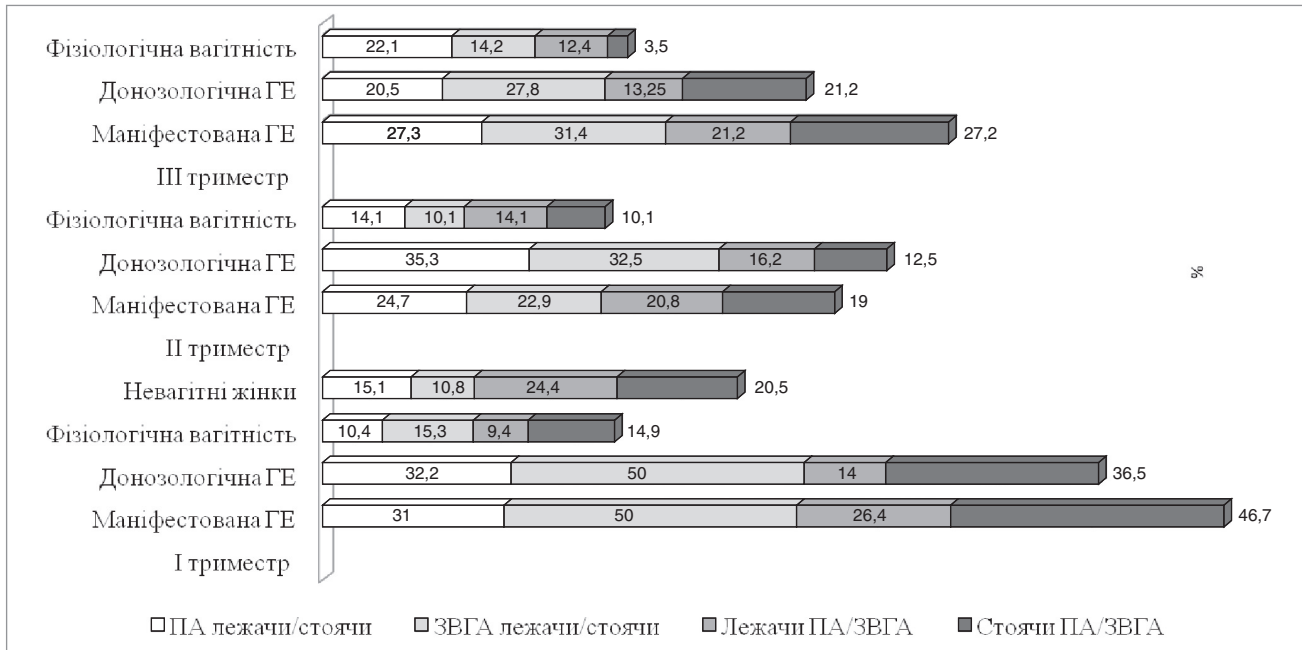
Аналіз позозалежного співвідношення діапазонів даних ЕЗВД у II триместрі по досліджуваних судинах верхніх і нижніх кінцівок за локалізацією по ПА на  $1,2 \pm 0,1$  (відхилення між середніми показниками ЕЗВД – 14,1%) і по ЗВГА на  $1,2 \pm 0,1$ , при даних відхилення – 10,1%, вказував на незначну динаміку (збільшення показників для ПА на 3,7% та зменшення для ЗВГА на 4,2%) порівняно з аналогічними результатами, отриманими нами у I триместрі (10,4% та 15,3%).

Різниця між показниками ПА/ЗВГА в горизонтальному положенні у вагітних при фізіологічній вагітності становила 14,1%, тоді як у положенні «стоячи» – 10,1%. При порівнянні середніх показників ЕЗВД по ПА/ЗВГА при гестаційній патології у II триместрі виявлено, що вищезазначений результат у горизонтальному положенні жінки становив 20,8%, а у вертикальному – 19,0%. За результатами позозалежного градієнту за динамікою ЕЗВД у II триместрі вагітності, для ПА позозалежне співвідношення «лежачи-стоячи» становило  $1,6 \pm 0,2$  (відхилення – 35,3%), для ЗВГА –  $1,5 \pm 0,2$  (відхилення – 32,5%).

За динамікою відхилень середніх значень ЕЗВД залежно від регіонів визначення, показник ПА/ЗВГА в положенні «лежачи» становив 16,2%, у вертикальному положенні – 12,5% (рис. 4).

За індивідуалізованими показниками (для ПА та ЗВГА) спостерігалось порівняльне зростання результатів ЕЗВД у II триместрі у вагітних із донорологічно значущою ГЕ щодо аналогічних показників при маніфестованих формах ДЕ. Проте з урахуванням даних позозалежного співвідношення результатів ЕЗВД відзначалася цілком протилежна картина. Можливо, така ситуація пов'язана з ендотеліотропними властивостями призначених лікарських засобів вагітним із маніфестованою ГЕ.

У III триместрі вагітності позозалежне відхилення для ПА визначалося в межах 22,1%, для ЗВГА – 14,2%, що відповідало позозалежному відношенню  $1,3 \pm 0,1$  для ПА та  $1,2 \pm 0,1$  для



Примітки: ЗВГА – задня великогомілкова артерія; ПА – плечова артерія; лежачи / стоячи – поза жінок, в якій виконувалося дослідження.

Рис. 4. Триместрова динаміка відхилень показників ендотелій-залежної вазодилатації у вагітних залежно від умов дослідження

ЗВГА. Під час аналізу результатів міжрегіонального позозалежного відхилення ЕЗВД за показниками ПА/ЗВГА встановлено, що в горизонтальному положенні вагітної зазначений результат був 12,4%, при вертикальному – 3,5%. Позозалежні відхилення в клінічній групі жінок із донозологічною формою ГЕ у III триместрі вагітності знаходилися в межах 20,5% для ПА та 27,8% для ЗВГА, що відповідали позозалежним відношенням  $1,25 \pm 0,1$  і  $1,4 \pm 0,1$ . За динамікою змін середніх показників ЕЗВД залежно від локалізації досліджуваних судин, зокрема, для ПА/ЗВГА, встановлено, що в положенні «лежачи» зазначений показник становив 13,25%, у положенні «стоячи» – 21,2%. Показники відхилення залежно від положення тіла «лежачи/стоячи» становили 27,3% для ПА та 31,4% для ЗВГА. Відношення отриманих показників залежно від зміни пози становили для ПА  $1,4 \pm 0,2$ , для ЗВГА  $1,5 \pm 0,2$ . Щодо різниці між показниками ЕЗВД серед вагітних із ПЕ виявлено, що середнє відхилення ПА/ЗВГА в положенні «лежачи» мало значення 21,2%, у положенні «стоячи» – 27,1% (рис. 4).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлені нами зміни реакції судин (ПА та ЗВГА) на оклюзійну пробу (ЕЗВД) з урахуванням положення вагітної (лежачи/стоячи) свідчили про триместрову спрямованість адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності при фізіологічному перебігу

гестаційного процесу. Показники ЕЗВД при донозологічній формі ДЕ у вагітних вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону, особливо виразна динаміка спостерігалася у III триместрі. У вагітних із маніфестованим перебігом ГЕ визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію в I та III триместрах. Для визначення виразності порушень вазорегуляторної функції ендотелію, особливо у I триместрі, доцільно використовувати градацію ДЕ за результатами ЕЗВД: при значенні до 3% – ДЕ III ступеня, 4–7% – II ступеня, 8–10% – I ступеня, 10,1–14,9% – сумнівна реакція ендотелій-залежної вазодилатації, а при значенні понад 15% – відсутність ГЕ.

### Висновки

Зниження показників ЕЗВД нижче 10% наприкінці I триместру є надійним маркером прогнозування ПЕ.

У жінок із клінічною маніфестацією ГЕ у I та III триместрах вагітності визначалися критичні порушення вазорегуляторної функції ендотелію, тоді як при донозологічній формі ГЕ показники ЕЗВД вказували на компенсаторно-адаптивні зміни ендотелій-залежної складової судинного тону.

Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД з урахуванням антропологічного підходу є адекватним неінва-

живним методом оцінки характеру ендотеліальної функції у вагітних та може використовуватися як ранній тест для адекватної корекції порушень механізмів регуляції судинного

тону з метою профілактики розвитку можливої перинатальної патології.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коньков Д.Г. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков, С. Р. Галич, Г. С. Белканиа // 3 турботою про жінку. — 2013. — № 2. — С. 64—67.
2. Коньков Д.Г. Особливості доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. — 2014. — С. 182—186.
3. Пат. № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р., Коньков Д.Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. — № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.
4. Пат. № 77984 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. — № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.
5. Ali S.M. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.M. Ali, R.A. Khalil // Expert Opinion on Therapeutic Targets. — 2015. — Vol. 19. — P. 1495—1515.
6. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women / Z.B. Tuzcu, E. Ascioglu, M. Sunbul [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 213 (533). — P. e531—e537.
7. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? / L. L. Jardim, D.R. Rios, L.O. Perucci [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2015. — Vol. 447. — P. 34—38.
8. Konkov D. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy [Electronic resource] / D. Konkov // The abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction, (Rome, Italy. 15—18 March 2017). — Access mode: <http://hr2017.humanreproducademy.org/abstractbook/pdf/abs5679.pdf>. — Title from screen.
9. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J.S. Possomato-Vieira, R.A. Khalil // Advances in Pharmacology. — 2016. — Vol. 77. — P. 361—431.
10. Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery / A.H.F. Brandro, A.A. Evangelista, R.M.F. Martins [et al.] // Radiol Bras. — 2014. — Vol. 47 (4). — P. 206—209.

## Сведения об авторах:

**Коньков Дмитрий Геннадьевич** — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

**Булаченко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

**Таран Оксана Анатольевна** — д.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 20.08.2017 г.