

УДК

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, Л.П. Бутенко
Роль ендотеліальної дисфункції
в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її
виникнення в наступній вагітності

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.1(77):52-57; doi 10.15574/PP.2019.77.52

Мета — вивчити ефективність профілактики розвитку тяжкої прееклампсії при запланованій вагітності шляхом корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням L-аргініну прекоцепційно та у I триместрі вагітності в жінок із тяжкою прееклампсією в анамнезі.

Пацієнти та методи. Вивчено ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, вплив цієї корекції на профілактику виникнення прееклампсії та зменшення ураження органів-мішеней, зокрема, вираженої гіпертензії (застосування двокомпонентної гіпотензивної терапії). Використано препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») прекоцепційно та в період ранньої гестації в жінок із тяжкою прееклампсією під час попередньої вагітності. Жінок розподілено на дві групи: перша (I) — 9 жінок, розроджених у 28–32 тижні попередньої вагітності; друга (II) — 18 жінок, розроджених у 32–34 тижні попередньої вагітності.

Враховуючи, що ризик виникнення повторної прееклампсії в першій групі жінок становить 50%, а в другій — 25%, абсолютно обґрунтовано є корекція ендотеліальної дисфункції шляхом застосування L-аргініну для профілактики прееклампсії. Жінки отримували прекоцепційно (за 3 місяці до теперішньої вагітності) та в ранні терміни гестації (до 12 тижнів) препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргініну) на добу. Ефективність терапії оцінено за кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів та акушерськими наслідками цієї вагітності. Профілактику прееклампсії у II та III триместрах вагітності проведено відповідно до вимог діючих клінічних рекомендацій.

Результати. Досягнення контролю над артеріальною гіпертензією в результаті поєднання базової гіпотензивної терапії з ефективною терапією препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє зниженню частоти виникнення акушерських ускладнень (ятрогенних передчасних пологів, відшарування плаценти). Зниження частоти гіпертензивних ускладнень доведене тривалістю гестації в терміні понад 37 тижнів у 77,7% жінок I групи та у 94,4% жінок II групи, а також зменшенням уживання кількості двох груп гіпотензивних препаратів для отримання контролю над гіпертензією. Це вказує на ефективність контролю над гіпертензією одним препаратом і дає змогу уникнути поліпрагмазії. Належна корекція ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє адекватному збільшенню клітин-попередників ендотеліоцитів, що, своєю чергою, оптимізує ендотеліальну функцію в жінок із прееклампсією в анамнезі та високим ризиком її повторення і на сьогодні є надійним маркером ефективності корекції.

Висновки. Неінвазивний характер застосування препарату Тівортін аспартат (перорально), зручність у застосуванні, висока ефективність у вагітних, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати зазначену схему терапії для корекції ендотеліальної дисфункції в жінок групи високого ризику виникнення прееклампсії.

Ключові слова: прееклампсія, вагітність, ендотеліальна дисфункція, профілактика, L-аргінін.

Роль эндотелиальной дисфункции в генезе преэклампсии и пути профилактики ее возникновения при следующей беременности

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, А.А. Огородник, Л.П. Бутенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — изучить эффективность профилактики развития тяжелой преэклампсии при планируемой беременности путем коррекции эндотелиальной дисфункции с применением L-аргинина прекоцепционно и в I триместре беременности у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе.

Пациенты и методы. Изучена эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции, влияние этой коррекции на профилактику возникновения преэклампсии и уменьшение поражения органов-мишеней, в частности, выраженной гипертензии (применение двухкомпонентной гипотензивной терапии). Использован препарат Тивортин аспаратат (производства «Юрия-Фарм») прекоцепционно и в период ранней гестации у женщин с тяжелой преэклампсией во время предыдущей беременности. Женщины разделены на две группы: первая (I) — 9 женщин, родоразрешенных в 28–32 недели предыдущей беременности; вторая (II) — 18 женщин, родоразрешенных в 32–34 недели предыдущей беременности.

Учитывая, что риск возникновения повторной преэклампсии в I группе женщин составляет 50%, а во II группе — 25%, абсолютно обоснованной является коррекция эндотелиальной дисфункции путем применения L-аргинина для профилактики преэклампсии. Женщины получали прекоцепционно (за 3 месяца до настоящей беременности) и в ранние сроки гестации (до 12 недель) препарат Тивортин аспаратат (производства «Юрия-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргинина) в сутки. Эффективность терапии оценена по количеству клеток-предшественников эндотелиоцитов и акушерским последствиям этой беременности. Профилактика преэклампсии во II и III триместрах беременности проведена в соответствии с требованиями действующих клинических рекомендаций.

Результаты. Достижения контроля над артериальной гипертензией в результате сочетания базовой гипотензивной терапии с эффективной терапией препаратом Тивортин аспаратат (производства «Юрия-Фарм») способствует снижению частоты акушерских осложнений (ятрогенных преждевременных родов, отслойки плаценты). Снижение частоты гипертензивных осложнений доказано продолжительностью гестации в сроке более 37 недель у 77,7% женщин I группы и у 94,4% женщин II группы, а также уменьшением применения количества двух групп гипотензивных препаратов для получения контроля над гипертензией. Это указывает на эффективность контроля над гипертензией одним препаратом и позволяет избежать полипрагмазии. Надлежащая коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом Тивортин аспаратат (производства «Юрия-Фарм») способствует адекватному увеличению клеток-предшественников эндотелиоцитов, в свою очередь, оптимизирует эндотелиальную функцию у женщин с преэклампсией в анамнезе и высоким риском ее повторения и на сегодня является надежным маркером эффективности коррекции.

Выводы. Неинвазивный характер применения препарата Тивортин аспаратат (перорально), удобство в применении, высокая эффективность у беременных, высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать указанную схему терапии для коррекции эндотелиальной дисфункции у женщин группы высокого риска возникновения преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, эндотелиальная дисфункция, профилактика, L-аргинин.

Актуальність

Виявлення зв'язку між плацентарною ішемією/гіпоксією та материнськими серцево-судинними порушеннями залишається важливою сферою дослідження, оскільки пре-еклампсія, HELLP або еклампсія є основною причиною материнської та перинатальної захворюваності і смертності [1, 2, 4–7].

Преэклампсія в анамнезі на сьогодні вважається фактором, що не тільки підвищує частоту акушерських та перинатальних ускладнень, але й спричиняє ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у майбутньому. Доведено, що в жінок із тяжкими гіпертензивними ускладненнями в анамнезі підвищується ризик гіпертонії, ожиріння, метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, зокрема, у випадку дострокового розродження, передчасних пологів. З огляду на відсутність тенденції до зниження частоти гіпертензивних ускладнень у світі, профілактика преэклампсії має суттєве медичне та соціальне значення, а пошук новітніх профілактичних методів має базуватися на нових патофізіологічних підходах [1, 2, 4–7].

За останні десять років з'явилися нові гіпотези щодо вивчення потенційних механізмів, покладених в основу патогенезу гіпертонії та локальної ендотеліальної дисфункції при розвитку преэклампсії. На сьогодні доведено, що патофізіологічні процеси, що зумовлюють

розвиток преэклампсії, поділяються на дві стадії. Перша стадія — знижена плацентарна перфузія, друга стадія — клінічний синдром матері, причому на першій стадії плацентарна ішемія/гіпоксія призводить до вивільнення різноманітних факторів, що глибоко впливають на функцію ендотелію, артеріальний кровотік і регуляцію артеріального тиску, на другій стадії величезна роль належить відповіді материнського організму та його компенсаторного потенціалу (рис. 1) [1, 2, 6–8].

Материнська ендотеліальна дисфункція погіршує інвазію екстравільозного трофобласту в спіральні артерії, тому перешкоджає створенню матково-плацентарного комплексу, судинна система якого характеризується високою текучістю, низькою резистентністю, щоб забезпечити адекватне кровопостачання плоду. Більш того, недавні дослідження свідчать, що ендотеліальна дисфункція відбувається набагато раніше за розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, а наслідки цієї дисфункції спричиняють у новонароджених від матерів із преэклампсією схильність до раннього виникнення гіпертензії та ССЗ [6, 10, 11]. З 2018 р. Канадське товариство акушерів-гінекологів ввело препарат L-аргініну до складу профілактичних заходів у жінок групи високого ризику розвитку преэклампсії [5].

Зменшення секреції ендотелієм простагліцину, ендотеліального релаксуючого фактора

і збільшення продукції тромбоксану А2 та ендотеліну є провідними факторами в патогенезі прееклампсії. Своєю чергою, клітини-попередники ендотеліоцитів (ЕРС) відіграють важливу роль у підтримці ендотеліальної цілісності та постнатальної неоваскуляризації тканин дорослого організму [9–11].

Відновлення ендотеліального моношару клітинами-попередниками ендотеліоцитів є вирішальним для підтримки безперешкодної ендотеліальної цілісності. Вихід клітин-попередників ендотеліоцитів із кісткового мозку пов'язаний з продукцією NO, а зменшення їх кількості призводить до порушень еластичності артерій у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією (рис. 2) [5, 9].

На сьогодні існує консенсус, що клітини-попередники ендотеліоцитів походять із кісткового мозку, і клітини CD133/VEGFR2 є особливою популяцією, здатною стати клітинами-попередниками ендотеліоцитів. Однак все більше доказів свідчить про наявність додаткових клітинних популяцій, що походять із кісткового мозку (наприклад, мієлоїдні клітини, клітини побічної популяції і мезенхімальні клітини), і про існування клітин, отриманих без кісткового мозку, що також можуть спричинити ріст ендотеліальних клітин [9].

Більше того, рекрутинг і включення клітин-попередників ендотеліоцитів потребує скоординованої послідовності багатовікових адгезивних і сигнальних подій, включаючи адгезію і міграцію (наприклад, під контролем інтегринів), хемоатракцію (наприклад, під контролем SDF-1/CXCR4) і, нарешті, диференціювання в ендотеліальні клітини, тобто необхідний збалансований процес регуляції неоваскуляризації та реендотелізації, які медіуються клітинами-попередниками ендотеліоцитів (рис. 2) [5].

Раніше вважали, що диференціація мезодермальних клітин до ангіобластів та їх подальша ендотеліальна диференціація відбуваються

виключно в період ембріонального розвитку. Але в 1997 р. [3] довели, що очищені CD34+ гемопоетичні клітини-попередники в дорослих можуть диференціювати *ex vivo* до ендотеліального фенотипу. Ці клітини назвали «ендотеліальними прогеніторними клітинами» (ЕРС), у них виявили експресію різних ендотеліальних маркерів, вони вбудовуються в неосудини в місцях ішемії [9].

Циркулюючі клітини-попередники ендотеліоцитів є сучасним діагностичним і прогностичним біомаркером ССЗ, а динаміка їх кількості — маркером ефективності профілактики і лікування.

З огляду на ризик повторного виникнення прееклампсії 17–50%, до схеми преекспозиційної підготовки та в ранній термін вагітності жінкам групи високого ризику виникнення прееклампсії доцільно включити препарат L-аргініну (Тівортін аспартат, виробництва «Юрія-Фарм») як донатор NO для корекції ендотеліальної дисфункції і профілактики розвитку прееклампсії.

Мета дослідження — вивчити ефективність профілактики розвитку тяжкої прееклампсії при запланованій вагітності шляхом корекції ендотеліальної дисфункції із застосуванням L-аргініну преекспозиційно та у I триместрі вагітності в жінок із тяжкою прееклампсією в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, вплив цієї корекції на профілактику виникнення прееклампсії та зменшення ураження органів-мішеней, зокрема, вираженої гіпертензії (застосування двокомпонентної гіпотензивної терапії). Використано препарат Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») преекспозиційно та в період ранньої гестації в жінок із тяжкою прееклампсією під час попередньої вагітності. Жінок розподілено на дві групи: перша (I) — 9 жінок, розроджених

Таблиця 1

Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції L-аргініном у жінок із тяжкою прееклампсією під час попередньої вагітності

Група	Кількість ЕРС до початку лікування	Кількість ЕРС через 1,5 місяця після початку лікування	Кількість ЕРС у I триместрі теперішньої вагітності	Розродження після 37 тижнів, абс. (%)	Наявність відшарування нормально розташованої плаценти, абс. (%)	Необхідність застосування 2-компонентної гіпотензивної терапії, абс. (%)
I	2,24±0,03	4,93±0,03*	4,91±0,03	7 (77,7)	0	6 (66,6)
II	2,26±0,01	5,64±0,02*	5,66±0,04	17 (94,4)	0	5 (27,7)

Примітка: * — порівняння показників до лікування та через 1,5 місяця (p<0,05)

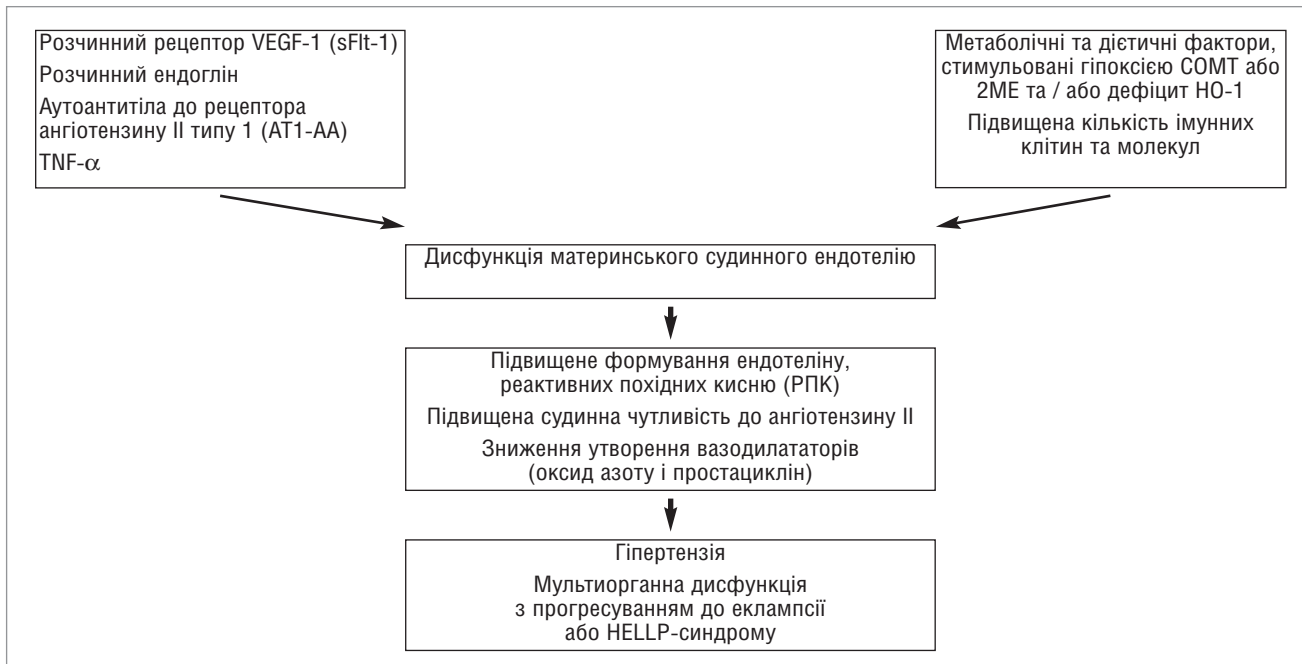


Рис. 1. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку преєклампсії

у 28–32 тижні попередньої вагітності; друга (II) — 18 жінок, розроджених у 32–34 тижні попередньої вагітності.

Враховуючи, що ризик виникнення повторної преєклампсії в першій групі жінок становить 50%, а в другій — 25%, абсолютно обґрунтовано є корекція ендотеліальної дисфункції шляхом застосування L-аргініну для профілактики преєклампсії. Жінки отримували прекоцепційно (за 3 місяці до теперішньої вагітності) та в ранні терміни гестації (до 12 тижнів) препарат Тівортін аспарат (виробництва «Юрія-Фарм») перорально по 5 г (2,85 L-аргініну) на добу. Ефективність терапії оцінено за кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів та акушерськими наслідками цієї вагітності. Профілактику преєклампсії у II та III триместрах вагітності проведено відповідно до вимог діючих клінічних рекомендацій.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

У I та II групі вагітних спостерігається суттєво низький висхідний рівень клітин-попередників ендотеліоцитів, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію в жінок до вагітності (табл. 1). Після призначення L-аргініну протягом 6 тижнів відмічається достовірне підвищення клітин-

попередників ендотеліоцитів в обох групах жінок. Майже незмінно високою залишається кількість клітин-попередників ендотеліоцитів у I триместрі вагітності за умови безперервного вживання L-аргініну за 2–3 місяці до вагітності та протягом I триместру теперішньої вагітності.

Слід зазначити, що патогенетична корекція дисфункції ендотелію донатором NO до настання вагітності дає змогу запобігти преєклампсії та пролонгувати вагітність до строкових пологів у 77,7% жінок I групи і у 94,4% вагітних II групи. Відсутність відшарування нормально розташованої плаценти (плацентарного синдрому, зумовленого ендотеліальною дисфункцією) також доводить ефективність корекції ендотелію. Слід зазначити, що в II групі вагітних необхідність у двокомпонентній гіпотензивній терапії була лише у 27,7% жінок, що вказує на ефективність такого підходу для попередження плодового та материнського генезу преєклампсії.

Дискусія

За результатами дослідження, корекція ендотеліальної дисфункції до настання та в ранній термін вагітності може попередити акушерські ускладнення, що виникають унаслідок розладів, пов'язаних із плацентациєю, та призводять до гіпертензивних ускладнень під час наступної вагітності, а в кінцевому підсумку — до раннього виникнення ССЗ у подальшому житті. У дослідженні [8] показано, що в пацієток з ендотеліальною дисфункцією, виявленою до настання

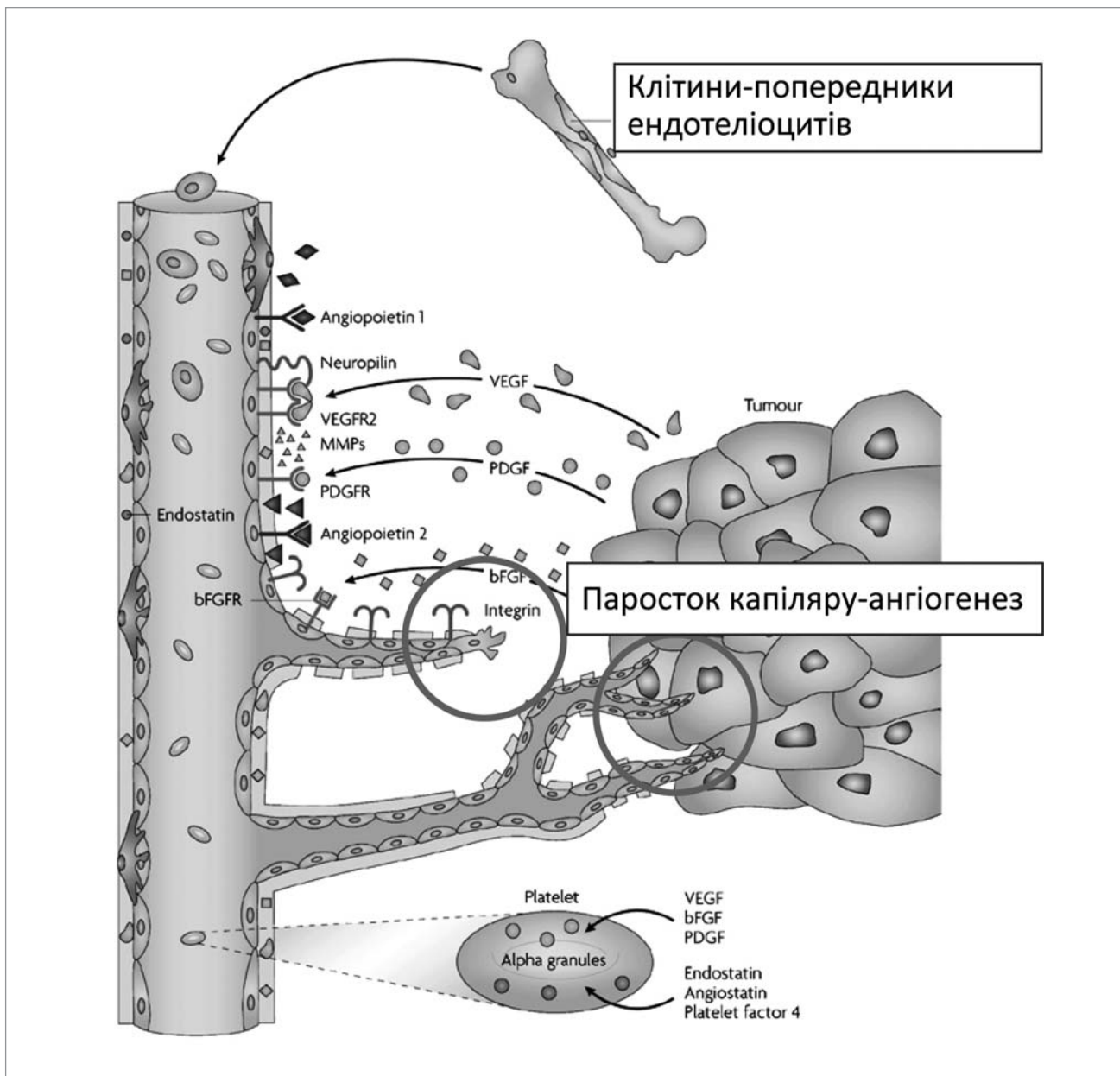


Рис.2. Формування нової судини за участю клітин-попередників ендотеліоцитів

або на початку вагітності, значно поліпшується репродуктивний результат за умов застосування L-аргініну під час вагітності. Однак у пацієнок, в яких відбулися повторні втрати вагітності, передчасні пологи, народження дітей з малою вагою для терміну гестації, і, безумовно, з преєклампсією, доцільно продовжити дослідження щодо профілактики дефектної плацентації за рахунок судинного компоненту.

Висновки

Ендотеліальна дисфункція є фактором, що обумовлює клінічні прояви патології вагітності, та центральною точкою патогенезу преєклампсії. Відомо, що жінки з преєклампсією та їхні нащадки становлять групу ризику раннього

виникнення ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу. Тому корекція ендотеліальної дисфункції шляхом призначення препаратів з ендотеліопротекторною дією, зокрема L-аргініну, має не лише медичне, але й соціальне значення.

Досягнення контролю над артеріальною гіпертензією в результаті поєднання базової гіпотензивної терапії з ефективною терапією препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє зниженню частоти виникнення акушерських ускладнень (ятрогенних передчасних пологів, відшарування плаценти). Зниження частоти гіпертензивних ускладнень доведене тривалістю гестації в терміні понад 37 тижнів у 77,7% жінок I групи та у 94,4% жінок

II групи, а також зменшенням уживання кількох груп двох груп гіпотензивних препаратів для отримання контролю над гіпертензією. Це вказує на ефективність контролю над гіпертензією одним препаратом і дає змогу уникнути поліпрагмазії. Належна корекція ендотеліальної дисфункції препаратом Тівортін аспартат (виробництва «Юрія-Фарм») сприяє адекватному збільшенню клітин-попередників ендотеліоцитів, що, своєю чергою, оптимізує ендотеліальну функцію в жінок із преєклампсією в анамнезі

та високим ризиком її повторення і на сьогодні є надійним маркером ефективності корекції.

Неінвазивний характер застосування препарату Тівортін аспартат (перорально), зручність у використанні, висока ефективність у вагітних, високий профіль безпеки дають змогу рекомендувати зазначену схему терапії для корекції ендотеліальної дисфункції в жінок групи високого ризику виникнення преєклампсії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двудіт МП, Огородник ОО. (2015). Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоров'я жінчини*. 5: 83–86.
2. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО. (2015). Дисбаланс ангиогенезу як причина розвитку преєклампсії у вагітних із вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності. *Діагностика та прогнозування. Український Медичний Часопис*. 1/2: 83–85.
3. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM. (1997). Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 275: 964–967.
4. Barker DJ. (2000). In utero programming of cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 78: 5–13.
5. Butalia S, Audibert F, Cifuentes AM et al. (2018). Hypertension Canada's Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*. 34 (5): 526–531.
6. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, Dechend R, Luft FC. (2004). New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 2440–2448.
7. Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, Price K, Karumanchi SA, Valdes G. (2007). Endothelial Dysfunction A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? *Hypertension*. 49: 90–95.
8. Germain AM, Valdés G, Romanik MC, Reyes MS. (2004). Evidence supporting a beneficial role for long-term L-arginine supplementation in high-risk pregnancies. *Hypertension*. 44: e1.
9. Urbich C, Dimmeler S. (2004). Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ. Res.* 95: 343–353.
10. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. (2002). Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 105: 213–217.
11. Yang Z, Chen L, Su C, Xia WH, Wang Y, Wang JM, Chen F, Zhang YY, Wu F, Xu SY, Zhang XL, Tao J. (2010). Impaired endothelial progenitor cell activity is associated with reduced arterial elasticity in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 32: 444–452.

Сведения об авторах:

Безруков Леонід Олексійович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. orcid.org/0000-0002-8843-9266

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. orcid.org/0000-0002-4402-8756

Власова О.В. — докторант, к.мед.н. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Статья поступила в редакцию