

Эндотелиальная дисфункция в клинике экстрагенитальной патологии: новый взгляд на решение проблемы

Как известно, нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) относятся к наиболее значимым проблемам в клинике экстрагенитальной патологии (ЭГП), и на сегодняшний день частота их встречаемости по-прежнему высока. В группе женщин, решивших реализовать свои репродуктивные планы в зрелом возрасте, отмечается существенное увеличение распространенности заболеваний ССС (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия). При этом их наличие не только в полной мере сказывается на качестве жизни женщины, но и ассоциируется с высоким риском материнской и перинатальной смертности в случае беременности. Определяя оптимальный подход к ведению беременных с ЭГП, в частности, с нарушениями ССС, всегда следует учитывать ключевые механизмы развития данных состояний. Понимание особенностей патогенеза ЭГП, которая сопутствует беременности, обеспечивает возможность воздействовать на основные факторы ее развития, и тем самым позволяет значительно снизить вероятность возникновения осложнений, сохранить жизнь матери и ребенку.

Чтобы получить ответы на самые частые вопросы о механизмах развития, диагностике, методах профилактики и лечения беременных с ЭГП, мы провели беседу с членом-корреспондентом НАМН Украины, заведующим отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктором медицинских наук, профессором Владимиром Исааковичем Медведем и заслуженным врачом Украины, профессором кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук Светланой Ивановной Жук.

В ходе интервью подробно рассматривались наиболее актуальные проблемы, касающиеся ЭГП у беременных, при этом особое внимание было уделено профилактике состояний, лежащих в основе данных нарушений. Предлагаем нашим читателям ознакомиться с этой информацией. Итак, по порядку...

Своим клиническим опытом и особенностями ведения пациенток с ЭГП поделился доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.

? Уважаемый Владимир Исаакович, расскажите нашим читателям, с какими последствиями ассоциировано наличие ЭГП у женщин во время беременности.

— Известно, что ЭГП — это многочисленная группа отличающихся у беременных женщин болезней, синдромов и патологических состояний, объединенных лишь тем, что они не являются гинекологическими заболеваниями или классическими акушерскими осложнениями беременности.

Следует учитывать, что наличие ЭГП может привести к ухудшению исхода беременности как для матери, так и для плода, повышению частоты осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также определяет необходимость в особом способе родоразрешения. Тем не менее основной опасностью при ЭГП все еще остается высокий риск материнской смертности. Так, в нозологической структуре ЭГП наиболее распространенными причинами смерти матери являются: заболевания ССС — 40,3%, инфекционная патология — 24,7%, новообразования — 14,7%, другие заболевания — 20,3% случаев.

? Какое место в клинике ЭГП беременных занимают сердечная недостаточность и артериальная гипертензия (АГ)? Что является непосредственным предиктором этих состояний?

— По официальным данным Государственной службы статистики Украины «Распространенность заболеваний системы кровообращения у беременных» за 2015 год, заболевания ССС были зарегистрированы у 6,9% женщин, при этом у многих из них диагностирована сердечная недостаточность.

В большинстве случаев предрасполагающая сердечная недостаточность после наступления беременности может прогрессировать, тем самым повышая функциональный класс данной патологии, и поэтому требует усиленного контроля со стороны врача.

Наряду с сердечной недостаточностью к наиболее распространенным нарушениям ССС у беременных женщин также относятся различные варианты гипертензивных расстройств, составляющие 12-15% в общей структуре заболеваемости. При этом 5% занимает предрасполагающая артериальная гипертензия (зарегистрированная в анамнезе до беременности), а 6-7% — гипертензия *de novo* (возникшая на фоне беременности).

Эндотелиальная дисфункция является одним из основных факторов развития этих нарушений, ее прямые клинические проявления — гестационная гипертензия и преэклампсия. Учитывая высокую распространенность у беременных женщин гипертензивных расстройств, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, возрастает необходимость в разработке и широком применении наиболее информативных методов диагностики и своевременном ее проведении.

? Какие методы диагностики, по Вашему мнению, являются наиболее информативными на сегодняшний день? Какую диагностическую ценность при этом представляет собой циркулирующий фактор роста эндотелия сосудов?

— Определение циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов имеет существенное значение для диагностики нарушений ССС, в частности, гипертензивных расстройств и сердечной недостаточности. Однако в Украине этот метод пока что не нашел широкого применения в рутинной акушерской практике. На сегодняшний день такие нарушения ССС, как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, определяются в первую очередь по клиническим проявлениям и уровню оксида азота (NO) в крови.

? В чем заключается роль NO и какие существуют способы поддержания его на достаточном уровне?

— При дефиците NO существует высокий риск развития у беременных ряда нарушений ССС, в том числе и эндотелиальной дисфункции, наиболее распространенным осложнением которой может стать внутриутробная задержка развития плода.

В физиологических условиях NO синтезируется из условно незаменимой аминокислоты L-аргинина при помощи ферментов NO-синтетаз, поэтому наиболее частыми причинами дефицита азота являются недостаточность ферментов и нехватка самой аминокислоты. При этом восстановление синтеза необходимого количества NO-синтез является сложной задачей, в то время как для восполнения полноценного запаса L-аргинина достаточно проведения медикаментозной терапии с применением препаратов донаторов NO.

? Как Вы считаете, каким препаратам L-аргинина следует отдавать предпочтение на сегодняшний день и почему?

— Одним из наиболее качественных представителей данного класса препаратов на фармацевтическом рынке Украины является отечественный препарат Тивортин. Его преимущество заключается в наличии двух лекарственных форм: внутривенной, с которой при необходимости быстрого наступления терапевтического эффекта и следует начинать лечение, и пероральной, на которую можно перевести пациентку в дальнейшем (по принципу ступенчатой терапии). Целесообразность назначения пероральных форм препарата Тивортин обусловлена несколькими факторами: во-первых, пероральный путь введения менее травматичен; во-вторых, такая форма применения не требует присутствия квалифицированного персонала, обязательного посещения пациенткой медицинского учреждения или ее помещения в стационар.

? Владимир Исаакович, учитывая Ваш клинический опыт, какова наиболее эффективная схема назначения препарата Тивортин?

— В нашей клинической практике на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН

Украины» применяется схема назначения, описанная в большинстве научных исследований, посвященных препарату Тивортин. Согласно этой схеме, лечение начинается с внутривенного введения аргинина гидрохлорида в течение 10-14 дней с последующим переходом на 30-дневный курс приема аргинина аспартата перорально. Для таких хронических заболеваний, как артериальная или легочная гипертензия и сердечная недостаточность, не существует установленного курса лечения, и если у таких пациенток наблюдается терапевтический эффект от применения аргинина, то терапия продолжается в непрерывном режиме.

? Какое место в Вашей клинической практике занимает Тивортин и каковы перспективы его включения в современные схемы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у беременных?

— Тивортин в обязательном порядке следует назначать при гипертензивных расстройствах или легочной гипертензии. Также, опираясь на положительный опыт применения этого препарата в кардиологии при лечении сердечной недостаточности на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», мы планируем расширить показания к его применению в клинике ЭГП. Тивортин целесообразно назначать в качестве своевременной профилактики женщинам, составляющим группу риска развития дистресс-синдрома плода и синдрома внутриутробной задержки развития плода.

Таким образом, появляется возможность если и не предотвратить развитие этих патологических состояний, то как минимум выиграть время для более позднего родоразрешения, что очень важно.

Более подробно о механизмах развития эндотелиальной дисфункции, методах ее диагностики, профилактики и лечения мы поговорили с доктором медицинских наук, профессором Светланой Ивановной Жук.

? Уважаемая Светлана Ивановна, расскажите, пожалуйста, какое место занимает преэклампсия в статистике всех осложнений беременности и с какими рисками связано ее наличие.

— Преэклампсия — это одно из наиболее распространенных и опасных осложнений беременности. Ее наличие значительно повышает риск материнской и перинатальной смертности, а развившаяся на ее фоне плацентарная недостаточность, в свою очередь, чревата такими последствиями, как задержка внутриутробного развития плода. По сути, преэклампсия, как и все другие патологические состояния в акушерской практике, тесно связана с нарушением функции микроциркуляторного русла, сопровождающимся повреждением эндотелия сосудов, а значит, и эндотелиальной дисфункцией.

? Существует мнение, что за последние 20 лет концепция контроля эндотелиальной дисфункции как фактора развития основных проявлений преэклампсии — гипертензии и протеинурии — не претерпела никаких



В.И. Медведь



С.И. Жук

изменений. На сегодняшний день, кроме назначения различных способов контроля гипертензии, не существует определенного подхода к ее лечению. Так ли это?

— К сожалению, в действительности так и есть. Поэтому самым эффективным подходом к ведению беременных пациенток, составляющих группу риска развития эндотелиальной дисфункции, является своевременная и качественная диагностика с правильно спланированным курсом профилактических мероприятий.

Сегодня существует большое количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных определению эндотелиальной дисфункции по наличию ряда специфических маркеров.

? **Какие диагностические критерии, в частности специфические маркеры, следует учитывать при определении группы риска?**

— Наиболее информативным методом диагностики эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день является оценка коагулограммы. По результатам коагулограммы при учете таких специфических маркеров, как провоспалительные цитокины (интерлейкины -1 β , -8; фактор некроза опухоли), система тромбосан-простациклин, уровень NO, можно косвенно судить о наличии повреждения эндотелия. Помимо этого, состояние микроциркуляторного русла на самых ранних сроках беременности можно также оценить и при помощи инструментальных методов (инвазивных и неинвазивных). Для врача акушера-гинеколога чрезвычайно важно оценить состояние кровообращения пациентки на как можно более ранних сроках беременности, поэтому особый интерес с точки зрения диагностики представляет трофобластический кровоток, поскольку он развивается уже на 5-6 неделе гестации.

? **Как Вы считаете, какие основные меры профилактики будут наиболее эффективны в данном случае? Чем объясняется целесообразность проведения профилактики в прекоцепционном периоде?**

— Чем раньше будет определено нарушение функции эндотелия, тем раньше можно говорить о назначении профилактических мероприятий. После наступления беременности коррекция нарушений уже сформированного трофобластического кровотока представляет

собой трудную задачу. Поэтому так важна концепция прегравидарной подготовки. Именно на этом этапе профилактические и лечебные мероприятия характеризуются большей эффективностью, их проведение позволяет обеспечить хорошие показатели микроциркуляции во время беременности. Кроме того, нельзя забывать о необходимости определения и устранения первопричины развития эндотелиальной дисфункции, а именно: гормональных нарушений, заболеваний инфекционной природы, любой ЭГП, а также привычного невынашивания беременности неясной этиологии как на ранних, так и на поздних сроках в анамнезе. Так или иначе, но всем женщинам, у которых было обнаружено одно из вышеперечисленных патологических состояний, в обязательном порядке следует проводить профилактику эндотелиальной дисфункции.

? **Какая роль в профилактике данной патологии отведена донаторам оксида азота?**

— Поддержание нормальной функции эндотелия во многом зависит от достаточной продукции NO, который принимает активное участие в вазодилатации и поддержании базального тонуса сосудов. Поэтому на сегодняшний день единственным хорошо зарекомендовавшим себя методом профилактики патологических состояний, связанных с нарушением микроциркуляторного русла, является назначение донаторов NO — препаратов L-аргинина. Таким препаратом, разработанным специально для применения в акушерстве, является Тивортин. Его можно назначать как с целью профилактики на этапе прегравидарной подготовки, так и для лечения нарушений функции эндотелия, обусловленных низким уровнем NO на любых сроках беременности, поскольку потребность в указанном элементе в этот период значительно возрастает.

? **Светлана Ивановна, какое место занимает Тивортин в Вашей клинической практике?**

— Согласно существующей практике, альтернативы препарату Тивортин в качестве средства профилактики патологических состояний, связанных с нарушениями микроциркуляторного русла, в акушерстве не существует. Большое число препаратов, улучшающих реологию крови, не только не рекомендованы к применению,

но и, я бы даже сказала, запрещены в акушерской практике, поэтому они были изъяты из протоколов и руководств. Соответственно, в своей клинической практике препарат Тивортин я назначаю практически каждой третьей пациентке. Кроме того, я бы рекомендовала применять этот препарат не только в акушерстве, но и в гинекологии. К примеру, рутинное лечение такой распространенной патологии, как синдром хронической тазовой боли, при которой также имеет место эндотелиальная дисфункция, как правило, не дает положительного результата, в то время как включение препарата Тивортин в стандартные схемы лечения позволяет значительно улучшить клинический эффект терапии при данном синдроме.

? **Как Вы считаете, каковы перспективы включения препарата Тивортин в современные схемы профилактики преэклампсии и других возможных осложнений, возникающих на фоне эндотелиальной дисфункции?**

— Современные подходы к разработке протоколов и руководств имеют некоторые особенности. Прежде всего, данные нормативные документы носят рекомендательный характер и в отличие от таковых, применяемых во всем мире в рамках страховой медицины, не учитывают рекомендации к применению конкретных препаратов. Кроме того, любой протокол или руководство по оказанию медицинской помощи в Украине предусматривает назначение препаратов off label, которые не имеют показаний к применению при определенной патологии, но в то же время характеризуются клинической эффективностью в ее отношении, что подтверждено рядом исследований.

Хоть на данный момент и не существует возможности прописать в национальных рекомендациях применение препарата Тивортин в качестве стандартного средства профилактики и лечения эндотелиальных нарушений, он также и не относится к группе препаратов off label, поскольку имеет патогенетически обоснованное влияние на сосудистое русло при таких патологических состояниях. Поэтому можно сделать вывод о том, что перспективы включения этого препарата в нормативную документацию очень хорошие.

Подготовили **Антон Вовчек** и **Марина Титомир**

