

www.tivortin.com



ТІВОРТІН[®]
аспартам

Створений для фізіологічного
перебігу вагітності!



*Фізіологічний перебіг вагітності –
ключ до народження
здорової дитини*

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, заведуюча відділенням; А.Ю. Лиманська, к. мед. н., ведучий научний співробітник; А.К. Байдер, клінічний ординатор, відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Коррекция гипоксических и метаболических нарушений у беременных с предрасполагающей соматической патологией

На сегодняшний день развитие современной медицинской науки и практики предусматривает комплексный подход к сохранению здоровья женщины в разные возрастные периоды. Актуальным является не только прекоцепционный подход с целью снижения перинатальных и репродуктивных потерь, но и внедрение принципов интеркоцепционного подхода, то есть создание условий для сохранения соматического, репродуктивного здоровья и качества жизни на протяжении всего репродуктивного периода женщины, а также профилактики возникновения тяжелой соматической патологии в период перименопаузы. В реализации данных подходов особого внимания заслуживает не только разработка рекомендаций по защите сердечно-сосудистой системы женщин, но и предупреждение возникновения ранней ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, инсультов, инфарктов с учетом возможного влияния гестационных осложнений, в частности гипертензивных, и преждевременных родов путем своевременной коррекции предикторов возникновения этих патологических состояний. Значительные функционально-метаболические изменения, происходящие даже при физиологически протекающей беременности, могут быть неблагоприятны как для возникновения определенных акушерских осложнений, соматических заболеваний матери, так и для плода, а кроме того, могут стать причиной развития беременности-ассоциированной патологии в более поздние периоды жизни женщины и потомства. Поэтому врачи, наблюдающие беременную с предрасполагающей соматической патологией, должны выработать план прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации.

На данном этапе доказано, что в группе женщин, беременность у которых осложнилась преэклампсией, риск раннего возникновения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, инсультов, инфарктов возрастал в 2,8-4,8 раза [1, 2, 3]. Также следует учитывать тот факт, что наличие предрасполагающей сердечно-сосудистой патологии, ревматических, аутоиммунных заболеваний, патологии почек ассоциируется с повышенным риском возникновения гипертензивных осложнений беременности. В ряде случаев такое сочетание может значительно ухудшить прогноз для успешного завершения беременности, сохранения здоровья и даже жизни матери [9, 11, 12]. Одной из наиболее распространенных гипотез возникновения преэклампсии является поверхностная инвазия вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода. В последнее время большое внимание приковано к ранним стадиям развития плодного яйца – строению цитотрофобласта (ЦТБ), его дифференцировке, транскрипции и экспрессии белковых субстанций, которые имеют ангиогенные и антиангиогенные свойства. Эти специфические антигены играют существенную роль в инвазии его элементов в матку и формировании иммунного взаимодействия между тканями материнского организма и антигенами плодного яйца [3, 4, 7].

Дифференцировка трофобласта является интегральным компонентом имплантации и инвазии ЦТБ (его внутреннего слоя) в матку. Через 2-3 дня после оплодотворения плодное яйцо попадает в полость матки, а через неделю начинается его взаимодействие с материнскими клетками. При нормальном течении беременности специфические антигены, продуцируемые ЦТБ, способствуют проникновению его в соответствующие сегменты миометрия и обеспечивают экстенсивное моделирование спиральных артерий, а их реканализация устанавливается до 9-12-й нед беременности, когда увеличивается оксигенация плаценты и начинается ее рост и дифференцировка [13, 14]. Установлено, что нормальный процесс развития плаценты включает важные морфологические и функциональные преобразования, происходящие в системе мать – плацента – плод. Процесс начинается с перемещения большого числа клеток плода – трофобластов – против тока крови в мелких спиральных артериях матки, а также в миометрии и плаценте. Эти клетки стимулируют синтез таких биохимических молекул, как цитокины, факторы роста и молекулы адгезии.

Эти биохимические сигналы вызывают расширение спиральных артериол, превращая их в кровеносные сосуды большого диаметра, способные обеспечить плод кислородом и необходимыми питательными веществами. Этот процесс начинается в конце I триместра беременности и завершается к 18-20 нед беременности [5, 6, 7, 8]. В случае развития преэклампсии на ранних сроках беременности начальный поток трофобластов аномально низкий, в результате чего происходит полная перестройка спиральных артерий матери, что приводит к недостаточному кровоснабжению плода. Основы фетоплацентарной недостаточности и гестоза закладываются еще в I-II триместре беременности. В качестве пускового механизма данных осложнений можно рассматривать нарушения взаимодействия инвазивного ЦТБ с миометрием, что приводит к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, расстройству кровоснабжения плаценты и проявляется в виде чередования участков ее ишемии и реперфузии, а также к генерализации и чрезмерной выраженности оксидативного стресса, вызванного воспалительным ответом. Нарушения сосудистой инвазии ЦТБ на ранних стадиях материнско-плодового взаимодействия связаны с нарушениями ангиогенеза, снижением локального кровотока, патологией гемостаза и усилением оксидативного стресса плаценты [5, 6, 8].

Развитие клинических проявлений преэклампсии связано с возникновением системной воспалительной реакции, которая, хотя и в меньшей степени, но имеет место при нормальном течении беременности. Плацентарные факторы, лежащие в основе развития в дальнейшем клинических проявлений преэклампсии, обусловлены генерализованным системным воспалением, основным компонентом которого является эндотелиальная дисфункция. При оксидативном стрессе возникают процессы, позволяющие объединить представление о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе трех основных осложнений гестации, связанных с нарушениями в плаценте: преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [7, 10]. На ранних сроках беременности физиологическая гипоксия защищает плод от повреждающих и тератогенных воздействий O_2 и свободных радикалов. При невынашивании соответствующие нарушения возникают в начале беременности, тогда как при потенциальном развитии преэклампсии инвазия ЦТБ и плацентация обеспечивают ранние стадии развития плодного яйца, но они недостаточны для полной сосудистой адаптации, необходимой для обеспечения потребностей растущего плода. Все вышеизложенное дает основание считать, что плацентарный

оксидативный стресс является одним из ключевых элементов в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступления в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических долей (некротических элементов, фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β и др.) [5, 7, 10].

При осложненной преэклампсии, с одной стороны, наблюдается увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, что способствует избыточному синтезу эндотелина-1, характеризующегося наиболее сильным сосудосуживающим действием, а с другой – снижение генерации мощного вазодилататора оксида азота. Существует предположение, что в основе выявленных патологических изменений лежит нарушение рецепции эндотелина-1, результатом чего является генерализованная вазоконстрикция.

Процессы, вызванные неполной перестройкой материнских спиральных артерий, приводят к развитию преэклампсии и, как правило, делятся на две фазы: плацентарный ответ и материнский ответ. Для компенсации недостаточного кровоснабжения клетки плаценты размножаются в местах обмена кислородом или питательными веществами, однако это не обеспечивает поступления необходимого количества питательных веществ, в результате чего плацента становится гипотрофична. Это стимулирует плаценту к высвобождению вазосупрессоров и других растворимых факторов в материнском кровотоке с целью активизации материнского организма для обеспечения более интенсивного кровоснабжения плода, однако данные факторы приводят к системной эндотелиальной дисфункции и развитию гипертензии (то есть дисфункции клеток, выстилающих кровеносные сосуды и полости органов) [11].

Что касается плода, эндотелиальная дисфункция у матери приводит к патологии обмена жиров, генетическому импринтингу метаболических нарушений, диспропорции роста, нарушениям коагуляции, появлению дистресса [1, 5, 6, 7].

На сегодня доказана роль дисфункции эндотелия как патогенетического фактора расстройств микроциркуляции при преэклампсии. Так, выявлено развитие у беременных фазных сдвигов коагуляционного потенциала крови, прогрессирующих нарушений реологических свойств крови, формирующихся на фоне выраженных патоморфологических изменений сосудов микроциркуляторного русла плаценты и ряда внутренних органов (при развитии летального исхода вследствие эклампсии), а также нарушение регуляции базального сосудистого тонуса на фоне снижения продукции и экскреции оксида азота, что, безусловно, является одним из важнейших факторов гипертензивного синдрома при преэклампсии.

Организм матери претерпевает изменения гемодинамики, чтобы обеспечить более интенсивное кровоснабжение плода. Изменения скорости кровотока, внутричерепного давления и объема плазмы вызывают гипердинамическую циркуляцию крови и активацию эндотелия кровеносных сосудов, в результате чего развиваются гипертензия и протеинурия – основные характеристики преэклампсии. Клинические симптомы преэклампсии также возникают непосредственно в результате дисфункции эндотелия. Гипертензия является результатом нарушения регуляции тонуса сосудов, а протеинурия –

Продолжение на стр. 58.

Коррекция гипоксических и метаболических нарушений у беременных с преэклампсией

Продолжение. Начало на стр. 57.

результатом нарушения регуляции проницаемости кровеносных сосудов почек. Нарушение свертываемости крови обусловлено гиперпродукцией свертывающих факторов крови патологически функционирующим эндотелием [1, 6, 7].

Несмотря на недавние результаты, которые представили возможность значительно расширить представления о патогенезе преэклампсии, за последние двадцать лет не было предложено ни одной концепции менеджмента данной патологии, кроме попыток установить контроль над гипертензией. Так, в сыворотке крови женщин с преэклампсией уровень молекулы-1 сосудистой клеточной адгезии (VCAM), молекулы-1 внутриклеточной адгезии (ICAM), Е-селектина, эндотелина-1, клеточного фибронектина значительно выше, чем у здоровых женщин. Так, некоторые из этих растворимых маркеров наблюдаются на доклиническом этапе возникновения патологии. Концентрация других маркеров (асимметричный диметиларгинин, ингибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1), тканевый активатор плазминогена (t-PA) также возрастает до появления клинических симптомов, при этом уровень t-PA коррелирует с тяжестью протеинурии [5, 12].

С целью поиска высокочувствительных и специфических маркеров преэклампсии был исследован широкий спектр биологических соединений в сыворотке крови, так или иначе связанных с поражением эндотелия, окислительным стрессом, изменениями липидного и углеводного обмена, воспалением и аномальными иммунными реакциями. В результате этих исследований установлено, что к высокочувствительным специфическим и прогностическим показателям преэклампсии относятся маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (VEGF) и растворимая fms-образная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), которая является вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов [2, 5, 6]. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации VEGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов преэклампсии и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности.

Поскольку патологические изменения функции эндотелия служат независимым предиктором неблагоприятного прогноза у большинства больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эндотелий является близкой к идеалу мишенью для превентивных вмешательств.

Пример такого терапевтического вмешательства – применение L-аргинина. В организме человека в циркуляции присутствуют как L-, так и D-энантиомеры аргинина, но только L-аргинин является субстратом для продукции NO. Имеющиеся данные указывают на то, что эффект L-аргинина зависит от колебаний его концентрации в плазме крови. В норме его концентрация в плазме находится примерно на уровне 70-110 мкмоль/л. Внутриклеточная концентрация аргинина примерно на порядок выше, но при перорально-в/в его поступлении эндотелиоциты быстро захватывают данный субстрат и метаболизируют в оксид азота.

На базе аргинина создан препарат Тивортин® («Юрия-Фарм», Украина).

Исследования, проведенные в ГУ «ИПАГ НАМНУ», показали, что у женщин, которые входили в группу риска развития эндотелиальной дисфункции и получали прекоцепционно и в ранние сроки гестации донатор оксида азота Тивортин®, плацентарные синдромы не развивались, в частности, преэклампсия и задержка развития плода, в отличие

от беременных второй группы, получавших коррекцию эндотелиальной дисфункции только во время беременности. Также мы проследили высокую корреляционную связь между показателем sFlt/VEGF и развитием преэклампсии. Показатель корреляции $r=0,48$.

Одним из объяснений полученных результатов стала гипотеза о положительном влиянии на экспрессию рецептора сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGFR), гемопоэтические стем-клетки (HSCs), эндотелиальные клетки, доменного рецептора вкладки киназы (KDR), с которыми связана концентрация sFlt, что дает возможность оптимизировать неоваскуляризацию и снизить риск возникновения гипертензивных осложнений беременности. Надлежащая терапия основного заболевания и терапия сопровождения препаратом Тивортин® способствуют адекватному созданию эндотелиальных прогениторов (ЕРС), что, в свою очередь, оптимизирует эндотелиальную функцию у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является не только фактором, обуславливающим клинические проявления патологии беременности, но и центральной точкой большинства звеньев ее патогенеза. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции при экстрагенитальной патологии во время беременности обусловлена не только характером и степенью компенсации соматической патологии, но и своевременным включением терапии сопровождения с комплексным эндотелиопротекторным действием (F. Negt et al., 2009).

На важности проблемы коррекции гипоксических и метаболических нарушений у беременных с преэклампсией акцентировала внимание профессор Юлия Владимировна Давыдова во время выступления на XIV Съезде акушеров-гинекологов Украины и Научно-практической конференции с международным участием «Проблемные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии в современных условиях» (Киев, 22-23 сентября 2016 г.) в докладе «Коррекция метаболических нарушений у беременных с исходными гипоксическими нарушениями».

В результате проведенных в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМНУ» исследований (руководитель – профессор Ю.В. Давыдова, см. выше) показано, что коррекция гипоксических и метаболических нарушений у женщин с преэклампсией должна начинаться еще в прекоцепционный период и продолжаться на протяжении всей беременности. В группе беременных высокого риска реализации гипоксических расстройств основными патогенетически обоснованными профилактическими мероприятиями являются профилактика эндотелиальной дисфункции и коррекция метаболических нарушений.

Профессор Ю.В. Давыдова также доложила результаты проведенного в институте исследования «Профилактика эндотелиальной дисфункции у беременных с гипертензивными нарушениями и сопутствующей патологией» (Prophylactics of endothelial dysfunction in pregnant with hypertensive disorders and coexisting pathology), представленного в феврале 2016 г. в Лас-Вегасе (США) на IV Международном конгрессе «Сердечно-сосудистая патология и беременность». В частности, раннее прогнозирование гипертензивных осложнений беременности с использованием таргетных биохимических маркеров позволяет своевременно проводить комплексную профилактику с использованием L-аргинина (Тивортин®). Достижение контроля над артериальной гипертензией в результате сочетания базовой гипотензивной терапии с терапией сопровождения

препаратом Тивортин® привело к снижению частоты возникновения акушерских и перинатальных осложнений (преждевременных родов, кесарева сечения, частоты проведения асистируемых вагинальных родов).

Подводя итоги, профессор Ю.В. Давыдова отметила, что в группе беременных высокого риска реализации гипоксических расстройств вследствие преэклампсии при проведении патогенетически обоснованных профилактических мероприятий большое значение уделяется профилактике эндотелиальной дисфункции. Терапия основного заболевания должна дополняться терапией сопровождения – L-аргинин (Тивортин®). Применение терапии сопровождения позволило благоприятно влиять на продукцию прогениторов эндотелиоцитов, что на сегодня является надежным маркером эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции.

Внедрение в клиническую практику представленного дифференцированного подхода (терапия основного заболевания в зависимости от нозологии экстрагенитальной патологии женщины, мониторинг таргетных маркеров метаболических нарушений, коррекция эндотелиальной дисфункции терапией сопровождения) позволило минимизировать перинатальные акушерские осложнения, а также дает надежду на снижение негативных последствий реализации фетального программирования при внутриутробной гипоксии в будущей жизни ребенка.

Украинский препарат L-аргинина – Тивортин® – разрешен и показан для применения при беременности.

Литература

1. Agatista P.K., Ness R.B., Roberts J.M. et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H1389-H1393.
2. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2007; 335: 974-977.
3. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health // *J Hypertens.* 2010; 28: 1349-1355.
4. Carr D.B., Newton K.M., Utzschneider K.M. et al. Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes // *Hypertens Pregnancy.* 2009; 28: 435-447.
5. Cordeiro A. et al. Relevance of genomic imprinting in intrauterine human growth expression of CDKN1C, H19, IGF2, KCNQ1 and PHLDA2 imprinted genes // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 07/09/2014.
6. Lampinen K.H., Ronnback M., Kaaja R.J. et al. Impaired vascular dilatation in women with a history of pre-eclampsia // *J Hypertens.* 2006; 24: 751-756.
7. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl J Med.* 2004; 350: 672-683.
8. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. et al. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort // *Diabetologia.* 2007; 50: 523-530.
9. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121: e46-e215.
10. Maynard S.E., Moore Simas T.A., Solito M.J. et al. Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies // *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 200.e1-200.e7.
11. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q. et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Am Heart J.* 2008; 156: 918-930.
12. Ramsay J.E., Stewart F., Greer I.A. et al. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease // *VJOG.* 2003; 110: 1029-1031.
13. Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010; 10: 33-52.
14. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia [published correction appears in *Nat Med.* 2006; 12: 862] // *Nat Med.* 2006; 12: 642-649.
15. Давыдова Ю.В., Лиманська А.Ю., Двудит М.П. «Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні представлення і шляхи корекції».