

УДК 618.39-021.3: 612.133: 612.118.24

Д.Г. Коньков, О.В. Булашенко, В.М. Дудник, В.В. Буран

## Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики прееклампсії

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):46-50;doi 10.15574/PP.2016.65.46

**Мета** — оцінити клінічну ефективність профілактичної терапії у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії.**Пацієнти та методи.** У порівняльному дослідженні щодо ефективності превентивної терапії взяли участь 110 вагітних із децидуальною васкулопатією на фоні ендотеліальної дисфункції високого ризику розвитку прееклампсії. Досліджено клінічну ефективність препаратів, що містять 75 мг ацетилсаліцилової кислоти та L-аргінін.**Результати.** Використання превентивного лікування (L-аргінін та ацетилсаліцилової кислоти) з 12 тижнів вагітності для профілактики прееклампсії у вагітних високого ризику сприяло достовірному зниженню показників перинатальних втрат, зменшенню кількості випадків ранньої та тяжкої прееклампсії, передчасних пологів, аномалій розвитку та локалізації плаценти, випадків асфіксії новонародженого, перинатальних уражень центральної нервової системи і внутрішньошлуночкових крововиливів.**Висновки.** Доведено клінічну ефективність вищезазначеної терапії у вагітних жінок високого ризику розвитку прееклампсії. Більш клінічно ефективним визнано застосування 75 мг ацетилсаліцилової кислоти з 12 тижнів вагітності. Не виявлено жодної побічної дії застосовуваних препаратів.**Ключові слова:** прееклампсія, ендотеліальна дисфункція, ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін.

### Вступ

Гіпертензивні розлади при вагітності залишаються важливою медичною і соціальною проблемою суспільної охорони здоров'я та зустрічаються приблизно у 12–24% вагітностей. У структурі причин материнської смертності прееклампсія вагітних протягом останніх 10 років посідає в основному 3–4-е місце [14, 16]. Прееклампсія підвищує ризик небажаного наслідку вагітності не тільки для матері, але й для плода. Показник перинатальної смертності для даної патології коливається в межах 10–30%, перинатальної захворюваності — 463–780‰. Перинатальна захворюваність і смертність при прееклампсії обумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), внутрішньоутробною затримкою розвитку плода (30,0%). Незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи в запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики прееклампсії залишається актуальною. Особливої уваги потребують проблеми щодо доклінічної діагностики вагітних високого ризику виникнення прееклампсії.

Провідне місце в патогенезі прееклампсії насамперед належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним із основних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі про- і протизапальних факторів, здійснює протекторні функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту та ендотеліну, що регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладеньком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових [2, 12, 13].

Існує відома акушерська аксіома: прееклампсію можна вилікувати тільки шляхом розродження або переривання вагітності. З огляду на тяжкість перебігу прееклампсії, кращою ситуацією вважається, коли гестаційний вік наближається до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати. Дилема виникає тоді, коли діагноз прееклампсії виставляється в терміні вагітності до 34 тижнів гестації. Існує ще одна аксіома медицини: профілактика краща за лікування. Однак ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостере-

ження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії, що разом із необхідним лікуванням буде сприяти зниженню ризику розвитку прееклампсії [18].

З урахуванням високого ризику акушерської фармакологічної поліпрагмації, сучасний клініцист стикається з певними труднощами при виборі препаратів для профілактики прееклампсії (препаратів магнію, донаторів та прекурсорів оксиду азоту, антиагрегантів, антиоксидантів, препаратів, які містять поліненасичені жирні кислоти — ПНЖК) [15, 17]. Насамперед це пов'язано з терміном гестації, коли можна призначити препарат з урахуванням його тератогенної дії на плід, по-друге, підібрати адекватну дозу препарату і проводити своєчасний моніторинг клінічної ефективності лікування.

Вивчення необхідності застосування саме ендотеліотропних препаратів під час вагітності представляється вкрай цікавим і важливим для поліпшення прогнозу перебігу вагітності з метою попередження тяжкої перинатальної патології.

У зв'язку з вищевикладеним стало актуальним вивчення ендотеліпротективних властивостей препаратів, які є природними попередниками оксиду азоту (L-аргінін), для запобігання акушерських і перинатальних ускладнень. Цінні фармакологічні властивості L-аргініну (антиоксидантні, цитопротективні, антигіпоксичні, дезінтоксикаційні, мембраностабілізуючі і непрямі вазодилатуючі) ідеально вписуються в концепцію адекватної профілактики розвитку гестаційної патології на тлі ендотеліопатії [6]. Препарат порівняння — ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка поширена у світі для профілактики як акушерської патології (прееклампсії, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку), так і перинатальної смертності у вагітних групи ризику [7].

**Мета** роботи — оцінити клінічну ефективність профілактичної терапії у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалось на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (ВНМУ) протягом трьох (2012–2014) років. Обстеження пацієнтів проводи-

лося на клінічних базах ВНМУ — міського клінічного пологового будинку № 1 м Вінниці та Вінницької обласної лікарні імені М.І. Пирогова.

Критерії зарахування до групи високого ризику за розвитком прееклампсії були такі: перший триместр вагітності, результати обстеження за показниками шкали Ніколаїдеса (Fetal Medicine Foundation, London) [10, 18], наявність децидуальної васкулопатії та позитивні тести на ендотеліальну дисфункцію.

В якості маркерів ендотеліальної дисфункції використовувалися показник визначення мікроальбумінурії та результат вимірювання ендотеліозалежної вазодилатації судин. Мікроальбумінурія визначалася за допомогою діагностичних тестових смужок «МікроальбуФан». Ендотеліальна дисфункція діагностувалася за результатом відношення альбуміну до креатиніну  $> 5,0$  мг/ммоль. Ендотеліозалежна вазодилатація судин вимірювалася на ультразвуковому апараті фірми Toshiba Xario XG із використанням лінійного датчика 12 МГц. Проводилося визначення розмірів плечової і задньої великогомілкової артерій у подовжньому зрізі. Діаметр артерій вимірювався перед початком і після п'ятихвилинної оклюзії. Розраховувався відсоток приросту зазначених показників після оклюзії. Дилатація артерій  $< 10\%$  щодо її початкового діаметру розцінювалася як патологічна реакція, що підтверджувало наявність ендотеліальної дисфункції [1, 3, 4].

Відповідно до поставлених завдань дослідження, вагітні були розділені на клінічні групи залежно від використання в профілактичному лікуванні фармакологічного препарату.

До основної групи увійшли 66 вагітних високого ризику розвитку прееклампсії з клінічно маніфестованою гестаційною патологією (децидуальною васкулопатією), які отримували запропоновані нами препарати для профілактики перинатальної патології, з них 32 вагітні, що отримували АСК, увійшли в I підгрупу та 34 вагітні, які використовували L-аргінін, — у II підгрупу.

Групу порівняння становили 44 пацієнтки з високим ризиком розвитку прееклампсії, які відмовились отримувати профілактичну терапію.

#### *Режими превентивної терапії*

У разі верифікації ендотеліальної дисфункції вагітним перорально призначалась АСК у дозі 75 мг/добу або L-аргінін (у циклічному порядку) в дозі 3,4 г/добу. Частина хворих не отримувала лікування у зв'язку з наявністю протипоказань до застосування цих препаратів. Ефективність терапії оцінювалася за визначенням частоти розвитку акушерських ускладнень і перинатальних втрат. Терапія АСК проводилась з 12 до 36-го тижня вагітності; лікування L-аргініном проводилось курсами: перший курс — з 12 по 14-й тиждень, другий — з 16 по 18-й тиждень, третій курс — з 28 по 30-й тиждень вагітності.

Комітетом із біоетики ВНМУ встановлено, що проведене дослідження не суперечило основним біоетичним нормам.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми STATISTICA 10, Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середніх величин (M), середніх похибок (m), середньоквадратичних відхилень (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Стьюдента.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Проведене дослідження засвідчило, що в першому триместрі вагітності у групі серед жінок, які отримували профілактичну терапію, не спостерігалися достовірні від-

мінності в показниках перинатальних ускладнень порівняно з такими ж показниками в пацієнток, що належали до групи, в якій превентивне лікування не проводилось. Виявлений результат, можливо, був пов'язаний з нетривалим терміном застосування профілактичного лікування.

У другому триместрі вагітності відзначалося достовірне зменшення кількості випадків прееклампсії в жінок, які отримували превентивну терапію (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18–0,70;  $p=0,003$ ). Відзначалося статистично достовірне зменшення випадків аномалій розвитку та локалізації плаценти (ВР 0,41; 95% ДІ 0, 22–0,73;  $p=0,003$ ) у пацієнток, які отримували профілактичну терапію, однак достовірною залежність від виду терапії не спостерігалася. Встановлено, що більш ефективним було застосування малих доз АСК (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47–0,85;  $p=0,002$ ). При аналізі отриманих результатів щодо впливу профілактичного лікування на розвиток плацентарної дисфункції в другому триместрі виявлено зниження сонографічних і доплерометричних ознак останньої, але в жодному випадку показник довірчого інтервалу не був у статистично достовірних межах ( $p>0,05$ ).

У третьому триместрі відзначалося достовірне зменшення (ВР 0,39; 95% ДІ 0,23–0,66;  $p=0,005$ ) випадків прееклампсії у вагітних, які отримували профілактичну терапію (поєднаний показник). При цьому ефективним було призначення АСК (ВР 0,16; 95% ДІ 0,04–0,66;  $p=0,01$ ). У групі жінок, які отримували L-аргінін, подібна статистична достовірність не спостерігалася ( $p>0,05$ ). Така динаміка результатів стосувалася і частоти виникнення аномалій локалізації плаценти, прикріплення пуповини. Слід зазначити, що профілактична терапія зменшувала ймовірність виникнення тяжкої прееклампсії в загальній групі вагітних високого ризику ( $p<0,05$ ). У вагітних, які не отримували профілактичної терапії, спостерігалася більш рання (до 32 тижнів) маніфестація прееклампсії (ВР 0,38; 95% ДІ 0,20–0,69;  $p=0,002$ ). За ознаками плацентарної дисфункції в основній клінічній групі спостерігалось статистично достовірне зменшення ознак ( $p<0,05$ ) останньої лише у вагітних, які отримували низькі дози АСК.

Також відмічалось достовірне зниження показників перинатальних втрат на тлі прийому препаратів профілактичної терапії (ВР 0,47; 95% ДІ 0,24–0,91;  $p=0,03$ ). Однак зазначена достовірною перевага АСК або L-аргініну за вищенаведеним показником не була достовірною (ВР 0,59; 95% ДІ 0,21–1,67;  $p=0,32$ ).

При аналізі неонатальної патології, яка розвинулася на тлі материнської гестаційної ендотеліопатії, встановлено, що в немовлят, народжених від жінок, які отримували превентивну терапію, діагностувалася достовірно менша кількість випадків асфіксії (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13–0,47;  $p<0,0001$ ), перинатальних уражень центральної нервової системи (ВР 0,23; 95% ДІ 0,1–0,62;  $p=0,004$ ), внутрішньошлуночкових крововиливів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,1–0,89;  $p=0,03$ ) та внутрішньоутробного інфікування (ВР 0,31; 95% ДІ 0,1–0,98;  $p=0,05$ ). У новонароджених дітей від пацієнток з основної клінічної групи аналогічні показники були достовірними тільки у I підгрупі, в якій вагітні отримували низькі дози АСК ( $p<0,05$ ).

Під час дослідження не виявлено жодного випадку побічної дії препаратів, рекомендованих для профілактичної терапії (L-аргінін та АСК).

Описана нами динаміка перинатальної патології на фоні застосування АСК та L-аргініну співпадала з результатами інших дослідників [8, 11, 14, 16]. Так, за інформацією із систематичного огляду Cochrane щодо результатів 60 рандомізованих досліджень за участю

37 720 жінок, які отримували АСК для профілактики прееклампсії та її ускладнень, відзначалося статистично значуще зниження ризику розвитку прееклампсії в жінок, які приймали АСК у дозах 75–150 мг/добу, порівняно з плацебо (44 досліджень, 32 750 жінок; ВР 0,82; 95% ДІ 0,76–0,89). Ця динаміка залишалася незмінною в жінок різних груп ризику розвитку прееклампсії, але більш переконливі дані отримані у вагітних із високим ризиком (помірний ризик: 26 досліджень, 28 629 жінок; ВР 0,86; 95% ДІ 0,78–0,94; високий ризик: 18 досліджень, 4 121 жінка; ВР 0,75; 95% ДІ 0,66–0,85). Статистично значущі відмінності між групами не спостерігалися порівняно з іншими показниками: еклампсія (9 досліджень, 22 584 жінки; ВР 0,94; 95% ДІ 0,59–1,48); материнська смертність (3 дослідження, 12 709 жінок; ВР 2,57; 95% ДІ 0,39–17,06); відшарування плаценти (16 досліджень, 24 982 жінки; ВР 1,10; 95% ДІ 0,89–1,37); перинатальна смертність (15 досліджень, 16 550 жінок; ВР 0,89; 95% ДІ 0,74–1,08); госпіталізація новонароджених у палатах інтенсивної терапії (15 досліджень, 28 298 жінок; ВР 0,95; 95% ДІ 0,90–1,01). Щодо впливу використання АСК на показник перинатальної смертності спостерігалася статистичне зниження ризику виникнення останньої серед жінок, які почали лікування до 20-го тижня вагітності. Зниження ризику залишалася статистично незначимим для тих, хто почав лікування після 20-го тижня (<20 тижнів: 19 досліджень, 17 666 жінок; ВР 0,82; 95% ДІ 0,69–0,98; ≥20 тижнів: 19 досліджень, 11 057 жінок, ВР 0,91, 95% ДІ 0,73–1,13). Інший мета-аналіз показав, що початок прийому низьких доз АСК до 16-го тижня вагітності сприяв зменшенню кількості випадків тяжкої прееклампсії (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02–0,37), гестаційної гіпертензії (ВР 0,62; 95% ДІ 0,45–0,84), передчасних пологів (ВР 0,22; 95% ДІ 0,10–0,49). Слід зазначити, що критерієм включення до всіх досліджень, де лікування АСК було розпочато до 16-го тижнів, були жінки з помірним або високим ризиком розвитку прееклампсії.

Американський коледж акушерів та гінекологів рекомендує використовувати низькі дози АСК (60–80 мг/добу) з кінця першого триместру в жінок із наявністю цієї патології та передчасних пологів в анамнезі [8]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати низькі дози АСК (75 мг/добу) з 12 тижнів вагітності для жінок із високим ризиком (наявністю прееклампсії в попередніх вагітностях, діабетом, хронічною гіпертонією, нирковими та аутоімунними захворюваннями або багатоплідною вагітністю) [16]. У вищевказаній клінічній настанові вказано, що кількість даних про переваги низьких доз АСК в інших підгрупах жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії є обмеженою. Національний інститут охорони здоров'я рекомендує жінкам із високим ризиком розвитку прееклампсії приймати 75 мг АСК щодня з 12 тижнів до пологів [14]. Американська асоціація серця та Американська асоціація інсульту рекомендують жінкам із хронічною первинною або вторинною артеріальною гіпертензією або попередньою гіпертонією приймати низькі дози АСК з 12-го тижня вагітності до пологів. Американська академія сімейної медицини рекомендує низькі дози АСК (81 мг/добу) з 12 тижнів вагітності в жінок, які мають високий ризик розвитку прееклампсії [14].

У систематичному огляді 6 рандомізованих досліджень за участю 310 жінок не виявлено статистично значущого ефекту для донорів оксиду азоту (препарати нітрогліцерину) та попередників оксиду азоту (L-аргінін) щодо впливу на розвиток прееклампсії (ВР 0,83; 95%

ДІ 0,49–1,41). В 1 дослідженні (n=46) не виявлено статистично значущої різниці в частоті тяжкої прееклампсії серед жінок, які отримували попередники оксиду азоту, та в групі плацебо або з відсутністю лікування (ВР 0,10; 95% ДІ 0,01–1,87) [15]. Проте, за дослідженням Felipe VadilloOrtega (2011), показано, що у 228 вагітних, які отримували L-аргінін і вітамін-антиоксиданти, показник виникнення прееклампсії був значно меншим ( $\chi^2=19,41$ ;  $p<0,001$ ). У 8 рандомізованих дослідженнях (884 жінок) доведено, що в групах жінок із ризиком розвитку прееклампсії застосування L-аргінину сприяло зменшенню виникнення останньої (ВР 0,34; 95% ДІ 0,21–0,55) та зниженню ризику початку передчасних пологів (ВР 0,48, 95% ДІ 0,28–0,81) [6].

Препарати кальцію ( $\geq 1$  г/добу) значно знижують ризик прееклампсії, проте тільки в жінок, які вживають з їжею  $\leq 600$ –900 мг кальцію на добу. Переваги по превенції прееклампсії переважають підвищений ризик розвитку синдрому HELLP, який був незначим в абсолютних цифрах. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує вживати кальцій у межах 1,5–2 г/добу для вагітних жінок із низьким споживанням кальцію з їжею. Обмежені дані про вживання препаратів кальцію в низьких дозах передбачають зниження розвитку прееклампсії, проте ще й досі не підтверджені великими, високоякісними дослідженнями [15].

Докази використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) для профілактики прееклампсії обмежуються дуже специфічною підгрупою жінок. Лише в 1 рандомізованому клінічному дослідженні показана клінічна ефективність НМГ за профілактикою гіпертензивних розладів під час вагітності. Дослідження показало клінічно і статистично значуще зниження кількості випадків прееклампсії та залежних ускладнень у групі жінок із тромбоеміями і прееклампсією в анамнезі [15].

У Кокранівському систематичному огляді 2 рандомізованих клінічних досліджень за участю 296 вагітних жінок із нормальним або високим тиском, але без протеїнуриї, оцінювався профілактичний ефект прогестерону для профілактики прееклампсії [15]. Вагітні жінки, які отримували прогестерон, порівнювались із жінками, які отримували плацебо або не отримували лікування. Одне дослідження (n=168) не виявило статистично значущої різниці у захворюваності на гестаційну гіпертензію (ВР 0,92; 95% ДІ 0,42–2,01). Ще 1 дослідження (n=128) також не виявило статистично значущої різниці між жінками, які отримували прогестерон, і тими, хто отримував плацебо або не отримував лікування взагалі, за захворюваністю на прееклампсію (ВР 0,21; 95% ДІ 0,03–1,77) [15]. Проспективне порівняльне дослідження, проведене у 2010 р. серед 116 першовагітних (основна група), які отримували дидрогестерон до 16 тижнів вагітності, показало, що захворюваність на гестаційну гіпертензію в основній групі була значно нижчою, ніж у контрольній групі (1,7% проти 12,9%,  $p=0,001$ ). Частота дистресу плода також була значно нижчою в основній групі порівняно з контрольною (4,3% порівняно з 18,1%,  $p=0,001$ ) [5].

Аналіз у групах вагітних жінок із середнім і високим ризиком розвитку прееклампсії не показав статистично значущих відмінностей між жінками, які отримували антиоксиданти [15]. Лише в 1 дослідженні (n=127) визначався клінічний ефект за профілактикою розвитку прееклампсії при призначенні вітамінів С та Е в поєднанні з аспірином і риб'ячим жиром (ВР 0,07; 95% ДІ 0,01–0,54).

В іншому дослідженні (n=251) відмічався клінічний ефект за зниженням розвитку прееклампсії на 52% (ВР



0,48; 95% ДІ від 0,14 до 0,97) при використанні лікопіну. Не виявлено статистично значущого ефекту за профілактикою прееклампсії при використанні вітамінів С та Е (4 дослідження,  $n=4655$ ), вітаміну С (1 дослідження,  $n=200$ ), червоного пальмового масла (1 дослідження,  $n=113$ ) та селену (1 дослідження,  $n=100$ ). Так само не знайдено статистично значущого клінічного ефекту за профілактикою тяжкої прееклампсії в жінок, які приймали окремо вітаміни С та Е (2 дослідження,  $n=2495$ ) [15].

У проспективному когортному дослідженні за участю 2951 жінки досліджувалася клінічна ефективність фолієвої кислоти за профілактикою розвитку прееклампсії [15]. Встановлено, що застосування фолієвої кислоти в дозі 1,0 мг та більше в поєднанні з полівітамінами сприяло зменшенню на 63% випадків розвитку прееклампсії (ВР 0,37, 95% ДІ 0,18–0,75). Використання у вищевказаному дослідженні лише фолієвої кислоти вказувало на недостатній профілактичний ефект за профілактикою прееклампсії (ВР 0,46; 95% ДІ 0,16–1,31) [15].

Кокранівський систематичний огляд 6 досліджень за участю 2 755 жінок оцінював вплив ПНЖК та інших попередників простагландинів за зниженням ризику розвитку прееклампсії [15]. У 5 дослідженнях ( $n=1831$ ) жінки, які отримували препарати, що містили ПНЖК, мали такий самий ризик гіпертонії без протеїнурії, як і жінки, які не отримували таких препаратів (ВР 1,09; 95% ДІ 0,90–1,33). Так само інші 4 дослідження ( $n=1683$ ) не показали статистично значущу клінічну ефективність препаратів, що містили ПНЖК, за випадками розвитку прееклампсії (ВР 0,86; 95% ДІ 0,59–1,27) [15].

Достатньо перспективним вважається застосування донаторів гідрогенсульфіду ( $H_2S$ ), оскільки ендогенний  $H_2S$  відіграє важливу роль у регуляції фізіологічних гестаційних процесів. Дослідження при модельній патології показали, що  $H_2S$  є потужним ендотелійзалежним вазодилатором. Для  $H_2S$  також притаманна проангіогенна, цитопротективна дії та інгібування агрегації тромбоцитів [9]. Терапія  $H_2S$  донорами ( $NaHS$ ,  $Na_2S$ ), прекурсорами (цистеїн, полісульфіди) та інгібіторами  $H_2S$ -синтезуючих ензимів (пропалгілліцин,  $\beta$ -ціаноаланін), при модельних дослідженнях вказує на зменшення випадків оксидативного стресу, ішемічно-реперфузійних пошкоджень, сприяє відновленню кровотоку в ішемізованих тканинах за NO-залежним типом. При дослідженні клі-

нічного ефекту  $H_2S$  донора на моделі sFlt-індукованої гіпертонії (Holwerda et al., 2014) відмічається достовірне зниження артеріального тиску та протеїнурії, а також зниження рівня sFlt-1 і збільшення концентрації VEGF. Wang et al. (2013) вказують на профілактичну ефективність донаторів  $H_2S$  щодо попередження прееклампсії, зниження кількості плацентарних аномалій і затримки розвитку плода [13].

Таким чином, існує достатньо велика група препаратів, що використовуються для профілактики прееклампсії. Проте отримані результати вказують на те, що єдиним препаратом із доведеною клінічною ефективністю у вагітних високого ризику розвитку прееклампсії є АСК у дозі 75–150 мг/добу, у вагітних низького ризику розвитку прееклампсії – препарати кальцію 1–2 г/добу. Ефективність інших препаратів для профілактики прееклампсії не доведена. За результатами проведеного дослідження, показана висока клінічна ефективність профілактичної терапії малими дозами АСК з 12 тижнів вагітності в жінок високого ризику розвитку прееклампсії з децидуальною васкулопатією. Це сприяє, по-перше, зниженню загального ризику прееклампсійопосередкованих ускладнень, по-друге, достовірному поліпшенню неонатальних результатів.

## Висновки

Доведено клінічну ефективність превентивного лікування (L-аргінін та АСК) у вагітних жінок високого ступеня ризику розвитку прееклампсії. Так, виявлено зменшення показників перинатальних втрат (ВР 0,47; 95% ДІ 0,24–0,91;  $p=0,03$ ), клінічних проявів прееклампсії (ВР 0,39; 95% ДІ 0,23–0,66;  $p=0,005$ ), розвитку передчасних пологів (ВР 0,3; 95% ДІ 0,13–0,69;  $p=0,005$ ), виникнення аномалій розвитку та локалізації плаценти (ВР 0,41; 95% ДІ 0,22–0,73;  $p=0,003$ ), випадків неонатальної асфіксії (ВР 0,25; 95% ДІ 0,13–0,47;  $p<0,0001$ ), наявності перинатальних уражень ЦНС (ВР 0,23; 95% ДІ 0,1–0,62;  $p=0,004$ ), внутрішньоплодочкових крововиливів (ВР 0,32; 95% ДІ 0,1–0,89;  $p=0,03$ ) порівняно з жінками, які отримували тільки базове лікування.

Більш клінічно ефективним визнано застосування 75 мг АСК з 12 тижнів вагітності (ВР 0,64; 95% ДІ 0,47–0,85;  $p=0,002$ ).

Не виявлено жодної побічної дії застосовуваних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коньков Д.Г. Выбор скринингового метода диагностики гестационной эндотелиопатии / Д. Г. Коньков // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины», г. Новосибирск, 14 января 2013 г. — Новосибирск, 2013. — С. 9—13.
2. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, А.А. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 2009. — Т. 145, Ч. II. — С. 157—160.
3. Пат. № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / В.М. Запорожан, С.Р. Галич, Д.Г. Коньков; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. — № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.
4. Пат. № 77984 А Україна, МПК A61B 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / В.М. Запорожан, Д.Г. Коньков, С.Р. Галич, О.Л. Луцкер; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. — № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5.
5. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae / M.R. Zainul Rashid, Jing Fen Lim, Noorfaizah Hanim M. Nawawi, ET AL. // Gynecol Endocrinol. — 2014. — Vol. 30 (3). — P. 217—220.
6. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review / Shunping Gui, Jin Jia, Xiaoyu Niu, [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 88—96.
7. Aspirin administration for prevention of adverse pregnancy outcomes / E. Bujold, S. Roberge, S. Demers [et al.] // Fetal and Maternal Medicine Review. — 2012. — Vol. 23, Iss. 3—4. — P. 187—200.

8. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials / P. Villa, E. Kajantie, K. Raikkonen [et al.] // BJOG. — 2013. — Vol. 120 (1). — P. 64–74.
9. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H2S donors, and statins for treatment of preeclampsia / T. Cindrova-Davies // Front. Pharmacol. — 2014. — Vol. 5, Iss. 119. — P. 1–13.
10. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 43.
11. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial / Felipe Vadiillo-Ortega, Otilia Perichart-Perera, Salvador Espino [et al.] // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d2901.
12. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia / Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Marcelo Araujo Cabral // Arq. Bras. Cardiol. — 2012. — Vol. 13, Iss. 99 (4). — P. 931–935.
13. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, Y. Zhang, D.F. Lewis // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 190 (3). — P. 817–824.
14. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstetrics & Gynecology. — 2013. — Vol. 122, № 5. — P. 1122–1131.
15. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). — London: RCOG Press, 2011. — 295 p.
16. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of International Clinical Practice Guidelines / Tessa E.R. Gillon, A. Pels, P. von Dadelszen, [et al.] // International Clinical Practice Guidelines. — 2014. — PLoS ONE 9 (12). — P. e113715.
17. Konkov D.G. Caratteristiche prevenzione dei clinici manifesti-forme endotelio-patia gestazionale / D.G. Konkov // Italian Science Review. — 2013. — Iss. 8. — P. 11–15.
18. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis / S. Roberge, K. H. Nicolaidis, S. Demers [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 491–499.

#### Современные аспекты патогенетически обусловленной профилактики преэклампсии

*Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, В.М. Дудник, В.В. Буран*

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

**Цель** — оценить клиническую эффективность профилактической терапии у беременных высокого риска развития преэклампсии.

**Пациенты и методы.** В сравнительном исследовании по эффективности превентивной терапии принимали участие 110 беременных с децидуальной васкулопатией на фоне эндотелиальной дисфункции высокого риска развития преэклампсии. Исследована клиническая эффективность препаратов, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и L-аргинин.

**Результаты.** Использование превентивного лечения (L-аргинин и ацетилсалициловой кислоты) с 12 недель беременности для профилактики преэклампсии у беременных высокого риска способствовало достоверному снижению показателей перинатальных потерь, уменьшению количества случаев ранней и тяжелой преэклампсии, преждевременных родов, аномалий развития и локализации плаценты, случаев асфиксии новорожденного, перинатальных поражений центральной нервной системы и внутрижелудочковых кровоизлияний.

**Выводы.** Доказана клиническая эффективность превентивного лечения (L-аргинин и ацетилсалициловой кислоты) у беременных женщин высокого риска развития преэклампсии. Более клинически эффективным признано применение 75 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 недель беременности. Не отмечено никаких побочных действий используемых препаратов.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, ацетилсалициловая кислота, L-аргинин.

#### The modern features of pathogenesis-induced prevention of preeclampsia

*D.G. Konkov, O.V. Bulavenko, V.M. Dudnik, V.V. Buran*

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Purpose** — the assessment of clinical effectiveness of preventive therapy in pregnant women with high risk of preeclampsia.

**Patients and methods.** In the comparative study on the effectiveness of preventive therapy were participated 110 pregnant women with decidual vasculopathy and endothelial dysfunction, which had high risk of preeclampsia. We investigated the clinical efficacy for medications that containing 75 mg of acetylsalicylic acid and L-arginine.

**Results.** The results of the study have shown that use of preventive treatment (L-arginine and acetylsalicylic acid) from 12 weeks, among pregnant women with high risk of preeclampsia, led to a significant decrease of perinatal loss, reduction of clinical manifestations of preeclampsia, preterm delivery, malformations and malpresentation of the placenta, cases of asphyxia of the newborns, perinatal CNS lesions and intra-ventricular hemorrhage.

**Conclusions.** Clinical effectiveness of preventive treatment (L-arginine and ASA) among pregnant women with high risk of preeclampsia was proven. Furthermore it was recognized clinically effective use of 75 mg of ASA from 12 weeks of pregnancy. No side effects of drugs in the study were noted.

**Key words:** preeclampsia, endothelial dysfunction, acetylsalicylic acid, L-arginine.

#### Сведения об авторах:

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

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

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

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360.

**Буран Валентина Васильевна** — к.мед.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, зам. гл. врача Винницкого городского

клинического родильного дома №1 по поликлинической работе. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 98; тел. (0432) 511257.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.