

УДК 618.3-06:618.14-091.8-084

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, А.О. Огородник, Л.П. Бутенко
Роль ендотеліальної дисфункції
в генезі преєклампсії 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.2019.2(78):13-18; doi 10.15574/PP.2019.78.13

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

Пацієнти та методи. Вивчено ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, вплив цієї корекції на профілактику виникнення преєклампсії 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 преєклампсією 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 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 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 преєклампсії 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 доведено 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 преєклампсією 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 преєклампсії.

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

The Role of Endothelial Dysfunction in the Genesis of Preeclampsia and Ways to Prevent its Occurrence in the Next Pregnancy

Iu. V. Davydova, A. Yu. Limanskaya, A. O. Ogorodnyk, L. P. Butenko

SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Objective. To study effectiveness of prevention of severe preeclampsia development in planned pregnancy by correction of endothelial dysfunction with the use of L-arginine preconceptively and in the first trimester of pregnancy in women with severe preeclampsia in history.

Patients and methods. The effectiveness of endothelial dysfunction correction, the effect of it on prevention of preeclampsia and on reduction of the target organs damage, in particular, expressed hypertension (the use of two-component hypotensive therapy) was studied. Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) was used preconceptively and in the period of early gestation in women with severe preeclampsia during the previous pregnancy. Women were divided into two groups: the first (I) — 9 women who gave birth in 28-32 weeks of the previous pregnancy; the second (II) — 18 women who gave birth in 32–34 weeks of the previous pregnancy.

Given that the risk of re-preeclampsia in the first group of women is 50% and in the second one — 25%, the endothelial dysfunction correction by using L-arginine to prevent preeclampsia is absolutely justified. Women received preconception (for 3 months before present pregnancy) and in the early gestational period (up to 12 weeks), Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) orally 5 g (2.85 L-arginine) per day. The effectiveness of therapy was estimated by the number of endothelial cell precursors and obstetric effects of the pregnancy. The prevention of preeclampsia in the second and the third trimesters of pregnancy has been conducted in accordance with the requirements of the current clinical guidelines.

Results. The achievement of arterial hypertension control as a result of combination of basic hypotensive therapy with effective therapy using Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) contributes to reduction in obstetric complications incidence (iatrogenic preterm labor, placental excision). The reduction in the incidence of hypertensive complications is proved by the duration of gestation in period of more than 37 weeks in 77.7% of women in group I, and in 94.4% of women in group II, as well as by decrease in the use antihypertensive drugs for control of hypertension in both groups. This demonstrates the effectiveness of hypertension control with one drug and helps to avoid polypharmacy. Proper correction of endothelial dysfunction with Tivortin aspartate (produced by Yuria Pharm) promotes adequate increase in endothelial cell precursor cells, which in its turn optimizes endothelial function in women with pre-eclampsia and high risk of its recurrence; and today is a reliable marker for the effectiveness of correction.

Conclusions. Non-invasive nature of Tivortin aspartate (orally), its ease of use, high efficacy in pregnant women, and high safety profile make it possible to recommend the indicated treatment regimen for endothelial dysfunction correction in women at high risk for preeclampsia.

Key words: pre-eclampsia, pregnancy, endothelial dysfunction, prophylaxis, L-arginine.

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 аспарат (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 аспарат (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 аспарат (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 аспарат (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 аспарат (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 вішемією/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 простагліну, ендотеліального релаксуючого фактора

і збільшення продукції тромбоксану A2 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 багатостадійних адгезивних і сигнальних подій, включаючи адгезію і міграцію (наприклад, під контролем інтегринів), хемоаттракцію (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 прекоцепційної 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 прекоцепційно 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») 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

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)

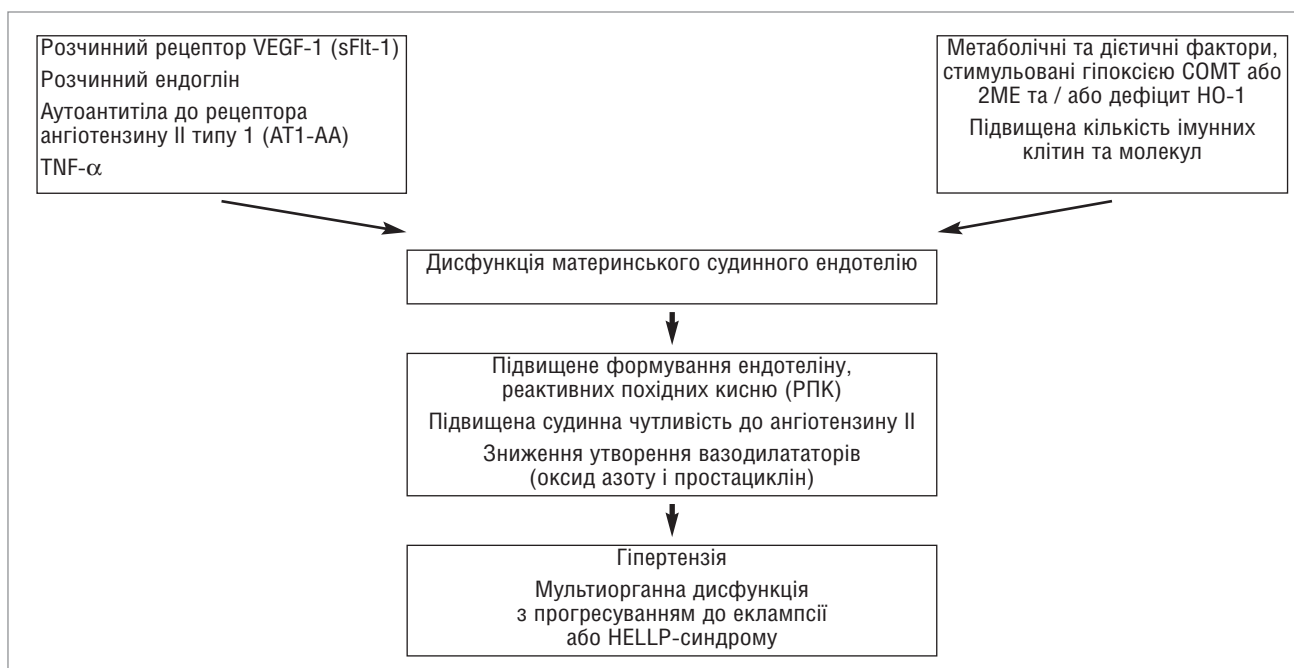


Рис. 1. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку преєклампсії

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 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 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 плацентацією, 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 пацієнок з ендотеліальною дисфункцією, виявленою до настання

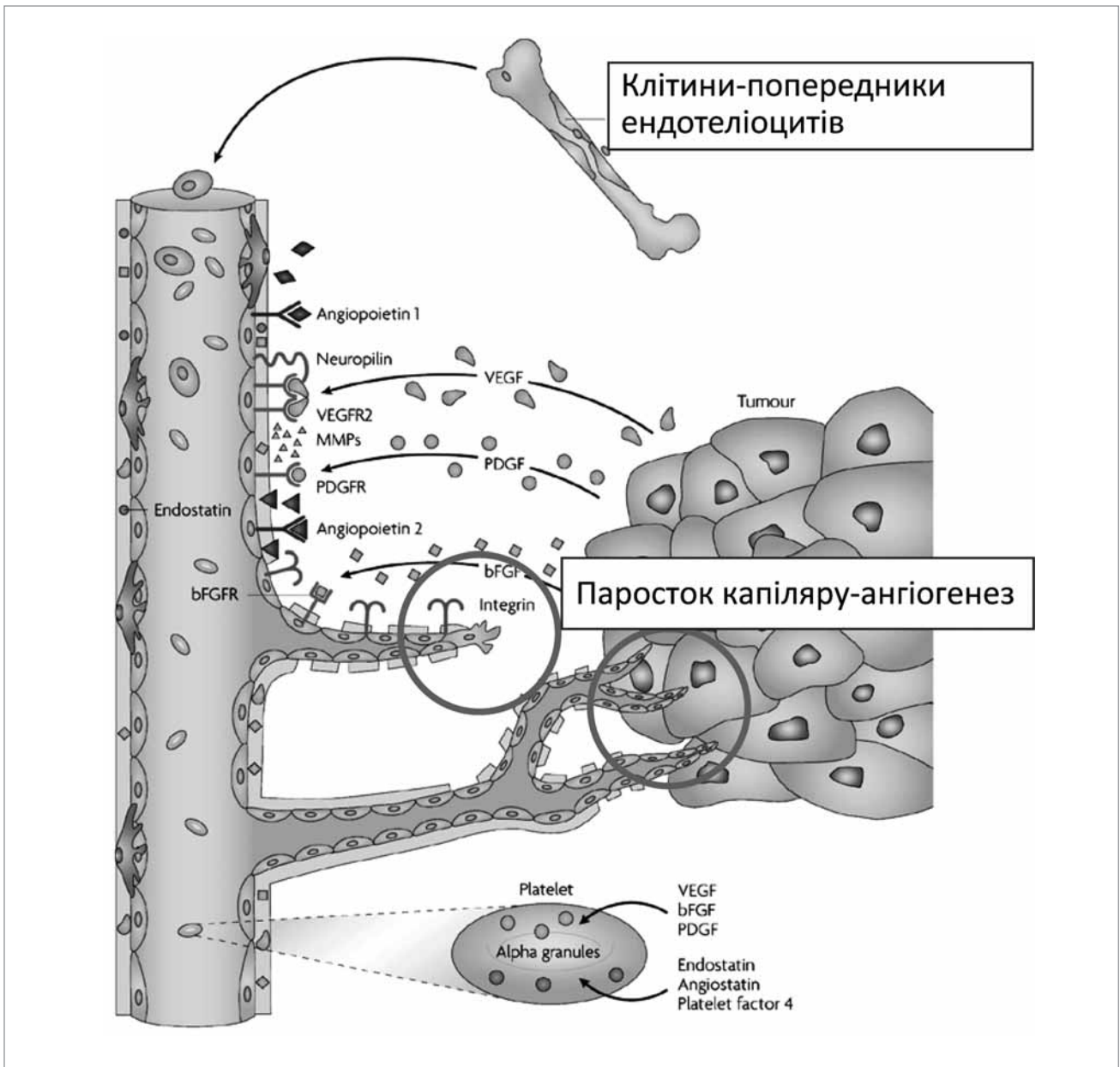


Рис.2. Формування нової судини за участю клітин-попередників ендотеліоцитів

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

П 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 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. *Здоровье женщины*. 5: 83–86.
2. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО. (2015). Дисбаланс ангіогенезу 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, Schatteman 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. *Theriogenology*. 53: 555–574.
5. Butalia S, Audibert F, C?t? 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, Vald?s 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, McEnery 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:

Давидова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>

Лиманская Алиса Юрьевна — вед.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>

Огородник Артем Александрович — ст.н.с. отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8. <https://orcid.org/0000-0002-6871-7935>

Бутенко Людмила Петровна — врач акушер-гинеколог отделения для беременных с заболеваниями сердца ГУ «ИПАГ имени акад. Лукьяновой Е.М. НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 08.02.2019 г.; принята в печать 27.05.2019 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua/** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж. Подписной индекс журнала «ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ» — **22811**

УДК 618.4/5+616-053.31:618.3:618.177-002

Л.Є. Туманова¹, О.В. Коломієць¹, О.П. Рябенко², О.О. Молчанова²

Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного і запального ґенезу в анамнезі залежно від способу запліднення (дані архівів: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та репродуктивної клініки «Надія»)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Репродуктивна клініка «Надія», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):19-26; doi 10.15574/PP.2019.78.19

Мета — вивчити особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю ендокринного і запального ґенезу в анамнезі залежно від способу запліднення.

Пацієнти та методи. Вивчення перебігу пологів проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 50 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), Ib — 50 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального ґенезу: IIa — 100 пацієнток після ДРТ(ЕКЗ), IIb — 100 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального ґенезу з ендокринним, IIIa — 30 пацієнток після ДРТ(ЕКЗ), IIIb — 30 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

Результати. Аналіз термінів настання пологів у жінок обстежених груп показав, що кожна четверта вагітність у I групі та кожна третя в III групі закінчилася передчасними пологами незалежно від методу запліднення. Це свідчить про вагомий вплив як ендокринного, так і запального фактора в анамнезі безплідності на невиношування вагітності.

У всіх групах обстежених жінок частка оперативних пологів була високою: 50–70% — у I групі, 60–70% — у II групі, 67–83% — у III групі. Це пояснюється і тривалим обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, і значним відсотком багатоплідних вагітностей, як після ДРТ, так і після призначення препаратів для стимуляції овуляції в жінок з ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі. Звертає на себе увагу і те, що на метод розродження більше впливав метод запліднення, а не фактор безпліддя.

Післяпологові ускладнення в жінок із різними формами безплідності в анамнезі також були частими. Так, анемія після пологів зустрічалася в кожній третій жінці III групи, кожній четвертій — II групи, кожній п'ятій — I групі. Запальні післяпологові ускладнення (пієлонефрит, субінволюція матки, лохіометра, ендометрит) частіше відмічалися в породіль II і III груп, які мали в анамнезі перенесені генітальні інфекції.

Висновки. Таким чином, перебіг пологів та стан новонароджених у жінок із безплідністю різного ґенезу в анамнезі супроводжується високою частотою акушерських ускладнень (передчасних пологів, передчасного виливу навколоплідних вод, слабкості пологової діяльності, оперативного розродження, народження дітей із малою масою тіла, післяпологових ускладненнями), що залежать не тільки від фактора безплідності, але й від методу запліднення.

Ключові слова: пологи, стан новонароджених безплідність, ДРТ, спосіб запліднення.

Features of childbirth and the status of newborns in women with infertility of endocrine and inflammatory genesis in history, depending on the method of fertilization

(archives data: SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine»

and the reproduction clinic «Nadiya»)

L.E. Tumanova¹, O.V. Kolomiets¹, O.P. Ryabenko², O.O. Molchanova²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

²Reproductive Clinic «Nadiya», Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the peculiarities of childbirth and the state of newborns in women with infertility of endocrine and inflammatory genesis in history, depending on the method of fertilization.

Patients and methods. The study of the course of labor was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women, history of endocrine infertility: Ia — 50 patients after IVF, Ib — 50 patients who became pregnant themselves after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of infertility of inflammatory genesis: IIa — 100 patients after IVF, IIb — 100 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group III — pregnant women with a history of combined infertility, inflammatory origin with endocrine, IIIa — 30 patients after IVF, IIIb — 30 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF.

Results. Analyzing the timing of the onset of labor in women of the examined groups, attention is drawn to the fact that every fourth pregnancy in the first group and every third in group III ended in preterm labor, regardless of the method of fertilization. This testifies to the significant impact of both endocrine and inflammatory factors in the history of infertility, miscarriage.

In all groups surveyed, the percentage of operative delivery was high: 50–70% in Group I, 60–70% in Group II, 67–83% in Group III. This is due to both the long-term burdened obstetric and gynecological history, and a large percentage of multiple pregnancies, both after IVF and after administration of drugs to stimulate ovulation in women with endocrine and combined infertility in history. Attention is drawn to the fact that the method of fertilization was more influenced by the method of fertilization, and not by the factor of infertility.

Postpartum complications in women with various forms of infertility in history, were also not uncommon. So, anemia after childbirth was encountered in every third woman of the third group, every fourth — in the second and in every fifth — in the first group. Inflammatory after birth complications: pyelonephritis, subinvolution of the uterus, lochiometer, endometritis were more often women in women with groups II and III who had a history of genital infections.

Conclusions. Thus, the course of childbirth and the condition of newborns in women with infertility of various genesis in history is accompanied by a high frequency of obstetric complications, namely, premature birth, premature amniotic fluid, low birth activity, high frequency of operative delivery, low birth weight, postpartum complications, which depended not only on the factor of infertility, but also on the method of fertilization.

Key words: childbirth, condition of newborns infertility, IVF, fertilization method.

Особенности течения родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием эндокринного и воспалительного генеза в анамнезе в зависимости от способа оплодотворения

(данные архивов: ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии

имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» и репродуктивной клиники «Надия»)

Л.Е. Туманова¹, Е.В. Коломиец¹, Е.П. Рябенко², А.А. Молчанова²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²Репродуктивная клиника «Надия», г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности течения родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием эндокринного и воспалительного генеза в анамнезе в зависимости от способа оплодотворения.

Пациенты и методы. Изучение течения родов проведено в трех группах (шести подгруппах): I группа — беременные, имеющие в анамнезе эндокринное бесплодие: Ia — 50 пациенток после ВРТ (ЭКО), Ib — 50 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; II группа — беременные, имеющие в анамнезе бесплодие воспалительного генеза: IIa — 100 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIб — 100 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; III группа — беременные, в анамнезе имеющие сочетанное бесплодие, воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 30 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIIб — 30 пациенток, которые забеременели самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ.

Результаты. Анализ сроков наступления родов у женщин обследованных групп показал, что каждая четвертая беременность в I группе и каждый третья — в III группе закончилась преждевременными родами независимо от метода оплодотворения. Это свидетельствует о существенном влиянии как эндокринного, так и воспалительного фактора в анамнезе бесплодия на невынашивание беременности.

Во всех группах обследованных доля оперативных родов была высокой: 50–70% — в I группе, 60–70% — во II группе, 67–83% — в III группе. Это объясняется и длительным тягостным акушерско-гинекологическим анамнезом, и большим процентом многоплодных беременностей, как после ВРТ, так и после назначения препаратов для стимуляции овуляции у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе. Обращает на себя внимание и то, что на метод родоразрешения больше влиял метод оплодотворения, а не фактор бесплодия.

Послеродовые осложнения у женщин с различными формами бесплодия в анамнезе также были частыми. Так, анемия после родов встречалась у каждой третьей женщины III группы, каждой четвертой — II группы, каждой пятой — I группы. Воспалительные послеродовые осложнения (пиелонефрит, субинволюция матки, лохиометра, эндометрит) чаще наблюдались у рожениц II и III групп, имевших в анамнезе перенесенные генитальные инфекции.

Выводы. Таким образом, течение родов и состояние новорожденных у женщин с бесплодием различного генеза в анамнезе сопровождается высокой частотой акушерских осложнений (преждевременных родов, преждевременного излияния околоплодных вод, слабости родовой деятельности, оперативного родоразрешения, рождения детей с малой массой тела, послеродовых осложнений), которые зависят не только от фактора бесплодия, но и от метода оплодотворения.

Ключевые слова: роды, состояние новорожденных бесплодие, ВРТ, способ оплодотворения.

Проблема безплідності в шлюбі є актуальною в усьому світі, оскільки має не лише медико-психологічне, соціально-демографічне та економічне значення, але в останнє десятиріччя вже набуває глобального характеру. Важливим фактором досягнення позитивних результатів щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології безплідності [1, 2].

Сьогодні в Європі безплідними є близько 15% подружніх пар, у США — 10–15%, у Канаді — близько 17%. За даними Державної служби статистики України, частота безплідності в Україні становить 17–19,5% загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна посідає 211-ге із 222 місць за показником фертильності (Юзько О.М., 2013). В окремих регіонах України цей показник наближається до 20% — критичного рівня, що негативно впливає на демографічні показники [3, 10].

Причиною безплідного шлюбу в 40–50% є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, у 25–30% — в обох, а 15–20%

випадків припадає на безплідність невизначеного генезу [1]. У 50–82% випадків у жінок має місце поєднана безплідність. У разі поєднаної безплідності перше місце серед жіночих чинників посідає трубно-перитонеальний — 43%, друге — ендокринна безплідність (до 30%), третє — ендометріоз (25%), (Козуб М.І., 2014). Ефективність консервативного лікування трубно-перитонеальної безплідності досягає 21–47%, у зв'язку з низькою ефективністю для більшості пацієнток показане застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), (Камінський В.В., 2014).

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я жінок, виділяють 22 фактори жіночої та 16 — чоловічої безплідності. Багаторічні дослідження, проведені в Інституті педиатрії, акушерства і гінекології АМН України, показали, що безплідність у більшості випадків пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями, імунними та гормональними розладами (Іванюта Л.І., 2014). Наші дослідження засвідчили, що найпоширенішою формою безплідності є трубно-перитонеальні патології — 35%, у тому числі сактосальпінгси —