

УДК 618.3:616.12-008.331.1-092.6

Ю.В. Давидова<sup>1</sup>, А.Ю. Лиманська<sup>1,2</sup>

## Роль корекції ендотеліальної дисфункції в комплексній профілактиці гіпертензивних ускладнень вагітності

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

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 50-56; doi: 10.15574/PP.2023.96.50

**For citation:** Davydova IuV, Lymanska AyU. (2023). The role of endothelial dysfunction correction in comprehensive prevention of hypertensive complications of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 50-56; doi: 10.15574/PP.2023.96.50.

**Мета** — вивчити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції введенням L-аргініну в комплексній профілактиці розвитку тяжких гіпертонічних розладів у вагітних.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяла участь 81 вагітна жінка з преєклампсією в анамнезі. Розподіл на групи проводили залежно від призначеного лікування. До 1-ї групи увійшло 27 жінок, які, крім базової профілактики преєклампсії (малі дози аспірину з 12 тижнів, препарат кальцію 1000 мг на добу з 16 тижнів), отримували тівортін до зачаття і під час вагітності; до 2-ї групи — 54 жінки, які отримували лише базову профілактику преєклампсії. Контрольну (3-тю) становили 16 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Учасниці 1-ї групи під час перебування в стаціонарі отримували L-аргінін внутрішньовенно (в/в) (4 г) + 2 мірні ложки 2 рази (4 г) per os на добу за 40 хвилин до вживання їжі, потім по 3 мірні ложки 2 рази (6 г на добу). Середня кількість крапельниць становила 6. Функцію ендотелію оцінювали за загально визнаним неінвазивним манжетним методом, який базується на принципі ультразвукової оцінки зміни діаметра плечової артерії у відповідь на відновлення кровотоку в ній після коротко-термінової компресії верхньої кінцівки манжетою. Фізичний стан і витривалість оцінювали за загальноприйнятою методикою 6-хвилинної ходьби. Якість життя вагітних, які в минулому перенесли тяжку преєклампсію, оцінювали поетапно — за шкалою якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL) і шкалою, розробленою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHOQOL-BREF).

**Результати.** В основі артеріальної гіпертензії та преєклампсії лежать зміни ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД). Позитивний вплив на функцію ендотелію значно поліпшує показники фізичного самопочуття та якості життя. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою в 1-й групі виявлено кращі показники, ніж у 2-й групі (відповідно 409±23 м проти 381±32 м;  $p < 0,05$ ), у контрольній групі цей показник становив 473±32 м ( $p < 0,05$  за 1 та 2-ю групами). Проте цей показник вірогідно поліпшився у вагітних 1-ї групи після в/в введення L-аргініну: 441±12 м ( $p < 0,05$  порівняно з показником до в/в введення). За даними оцінювання якості життя вагітних досліджуваних груп, показники якості життя за всіма напрямками були вірогідно нижчими в жінок 1-ї групи, що пов'язано зі значно гіршими даними анамнезу таких жінок. За результатами оцінювання показників ЕЗВД та ендотеліальної вазодилатації встановлено, що в жінок 1-ї групи в I триместрі показник до в/в введення становив 5,09±0,44, а після — 8,21±0,24, що свідчить про вірогідне поліпшення показників ЕЗВД (на 49,1%) у 28–32 тижні, також немає народження дітей з масою тіла менше 1500 г.

**Висновки.** У групі вагітних високого ризику застосування L-аргініну в комплексній профілактиці преєклампсії дає змогу знизити ризики виникнення ранньої тяжкої преєклампсії, зменшити медикаментозне навантаження дво- та трикомпонентної гіпотензивної терапії. Підвищення фізичної витривалості, якості життя, поліпшення результатів вагітності обумовлені позитивним впливом на функцію ендотелію шляхом оптимізації ЕЗВД, пов'язаної із забезпеченням субстрату L-аргініну для повноцінного синтезу оксиду азоту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, гіпертензивні ускладнення, вагітність, L-аргінін.

### The role of endothelial dysfunction correction in comprehensive prevention of hypertensive complications of pregnancy

Iu.V. Davydova<sup>1</sup>, A.Yu. Lymanska<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to study the effect of correction of endothelial dysfunction by the introduction of L-arginine in the comprehensive prevention of the development of severe hypertensive disorders in pregnant women.

**Materials and methods.** The division into groups was carried out indiscriminately following the prescribed bath. 27 women reached the 1st group, who, in addition to basic prevention of preeclampsia (small doses of aspirin for 12 days, calcium supplement 1000 mg per dose for 16 years), took Tivortin until conception and p. It's an hour of urgency; up to the 2nd group — 54 women who did not receive basic prevention of preeclampsia. The control group (3) consisted of 16 healthy women with physiological changes in vagusity. Participants of the 1st group, during the hour of stay in the hospital, took L-arginine internally (iv) (4 g) + 2 teaspoons 2 times (4 g) per os per dose 40 minutes before admission, then 3 teaspoons spoons 2 times (6 g per dose). The average intensity of the droplets became 6. The function of the endothelium was evaluated according to the universally recognized non-invasive cuff test method, which is based on the principle of ultrasound assessment of the change in the diameter of the brachial artery in response to the restoration of blood flow in it after short-term compression of the upper limb with a cuff. Physical condition and endurance were assessed using the generally accepted 6-minute walk method. The quality

of life in pregnant women who had experienced severe preeclampsia in the past was assessed in stages — according to the health-related quality of life (HRQoL) scale and the scale created by the World Health Organization (WHOQOL-BREF).

**Results.** Arterial hypertension and preeclampsia are based on changes in endothelium-dependent vasodilatation. A positive effect on the function of the endothelium significantly improves indicators of physical well-being and quality of life. When conducting a test with a 6-minute walk in the Group 1, better indicators were found than in the Group 2 (respectively,  $409 \pm 23$  m vs.  $381 \pm 32$  m,  $p < 0.05$ ), this indicator in the control group was  $473 \pm 32$  m ( $p < 0.05$  according to the Groups 1 and 2). However, this indicator significantly improved in pregnant women of the Group 1 after intravenous administration of L-arginine:  $441 \pm 12$  m ( $p < 0.05$  compared to the indicator before intravenous administration). According to the assessment of the quality of life of pregnant women of the studied groups, it should be noted that the quality of life indicators in all domains are significantly lower in women of the Group 1, which is associated with significantly worse anamnesis data of such women, significant concern about the results of the next pregnancy. When evaluating indicators of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, it was found that in the group of women who received L-arginine preconceptionally, in the 1<sup>st</sup> trimester, the indicator before intravenous IV administration was  $5.09 \pm 0.44$ , and after —  $8.21 \pm 0.24$ , which indicates a significant improvement in endothelium-dependent vasodilatation indicators (by 49.1%) 28–32 weeks, there are also no births of children with a body weight of less than 1500 g.

**Conclusions.** In the group of high-risk pregnant women, the use of L-arginine in the complex prevention of preeclampsia allows to reduce the risks of early severe preeclampsia, to reduce the medication burden of two- and three-component hypotensive therapy. An increase in physical endurance, quality of life, and improvement in pregnancy outcomes are due to a positive effect on the function of the endothelium through the optimization of endothelium-dependent vasodilatation associated with the provision of the L-arginine substrate for the full synthesis of nitric oxide.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** endothelial dysfunction, hypertensive complications, pregnancy L-arginine.

## Вступ

Гіпертензивні розлади вагітності є однією з провідних причин материнської та перинатальної смертності в усьому світі.

Провідною гіпотезою виникнення тяжких гіпертензивних розладів під час вагітності є аномальна плацентарна на ранніх термінах вагітності. У певний момент плацентарна ішемія викликає ендотеліальну дисфункцію, що призводить до дисбалансу між ендотеліальними вазодилаторними та вазоконстрикторними факторами, які підтримують судинний гомеостаз [2,5].

Ендотеліальна дисфункція при преєклампсії є основним фактором, що знижує біодоступність оксиду азоту (NO). Оксид азоту є важливою вазопротекторною молекулою, синтезованою з L-аргініну в ендотелії [3,4].

Доведено, що NO є потужним судинорозширювальним засобом, отриманим з ендотелію, а при преєклампсії виявлено дефектний синтез NO. Основним місцем синтезу NO за допомогою NO-синтази, яка використовує циркулюючий L-аргінін як субстрат, є ендотеліальні клітини. Локальна доступність цієї амінокислоти може бути критичною для ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, що протидіють вазоконстрикторам при преєклампсії. L-аргінін вважається напівнезамінною амінокислотою, оскільки за підвищеної потреби недостатньо ендогенного синтезу для задоволення потреб [1,4,8].

За багатьма даними виявлено, що вагітність є станом відносного дефіциту аргініну, викликаного підвищеним синтезом NO, що необхідно для підтримки адаптивної вазодилатації під час вагітності та використання L-аргініну плодом [3,6,9].

Преєклампсія пов'язана з підвищенням концентрації факторів, які пригнічують синтез NO. Концентрація асиметричного диметил-аргініну, конкурентного інгібітора NO-синтази, підвищується в жінок із преєклампсією. При преєклампсії значно підвищена концентрація розчинної fms-подібної тирозинкінази (sFlt), яка протидіє активації NO-синтази, що залежить від фактора росту ендотелію судин (VEGF) [2,8,11].

Недавні дослідження свідчать, що ендотеліальна дисфункція відбувається набагато раніше за розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, а наслідки цієї дисфункції спричиняють у новонароджених від матерів із преєклампсією схильність до раннього виникнення гіпертензії та серцево-судинних захворювань. З 2018 р. Канадське товариство акушерів-гінекологів ввело препарат L-аргініну до складу профілактичних заходів у жінок групи високого ризику розвитку преєклампсії [2].

Амінокислота L-аргінін — субстрат для синтезу NO. Аргінін — умовно незамінна амінокислота. Середній добовий рівень її споживання становить 5,4 г. Він слугує необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біоло-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гічно важливих молекул. Однак головна роль аргініну в організмі людини — бути субстратом для синтезу NO. Фізіологічна судинна адаптація до вагітності (збільшення обсягу крові, хвилинного обсягу серця й зниження судинної резистентності) супроводжується збільшенням ендогенної продукції NO і підвищенням чутливості до нього гладеньком'язових клітин судин. Експериментальні дослідження показують роль посилення оксидантного стресу й зниження біодоступності таких вазодилататорів, як NO, у патогенезі серцево-судинної дисфункції під час вагітності [3,7,9,11].

Звісно, ендотелій є достатньо динамічною структурою. Такі фактори, як помірна фізична активність (аеробні навантаження по 30–40 хв тричі на тиждень), модифікація дієти (збагачення її морською рибою, горіхами, продуктами сої, а також помірне вживання алкоголю), значно зменшують прояви його дисфункції. Але основну роль відіграє медикаментозна терапія: пошук і дослідження ефективності ендотеліопротекторів, що поліпшують якість життя та прогноз пацієнтів, є важливим і актуальним завданням сучасної медицини [4,10].

З огляду на ризик повторного виникнення преєклампсії 17–50%, до схеми прекоцепційної підготовки та в ранній термін вагітності жінкам групи високого ризику виникнення преєклампсії доцільно вводити препарат L-аргініну як донатор NO для корекції ендотеліальної дисфункції і профілактики розвитку преєклампсії.

**Мета** дослідження — вивчити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції введенням L-аргініну до комплексної профілактики розвитку тяжких гіпертензивних розладів вагітних.

### Матеріали та методи дослідження

Відкрите, контрольоване, паралельне клінічне дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації, GCP і Закону України «Про ліки». Усім учасницям дослідження роз'яснено завдання і мету проєкту. Пацієнтки із супутніми запальними захворюваннями не входили до цього проєкту. Рандомізований розподіл пацієнток в основну групу, а також у групи зіставлення та контролю проведено з використанням методу черговості. Кожному суб'єктові дослідження привласнено порядковий номер, який відповідав послідовності залучення цієї пацієнтки до дослідження.

У дослідженні взяла участь 81 вагітна з тяжкою преєклампсією в анамнезі. Розподіл на групи проводився залежно від отриманого лікування. До 1-ї групи увійшло 27 жінок, які, крім базової профілактики преєклампсії (низькодозовий аспірин із 12 тижнів, препарат кальцію 1000 мг на добу з 16 тижнів), отримували тівортін прекоцепційно, під час вагітності; до 2-ї групи увійшло 54 жінки, які отримували лише базову вищезазначену терапію, до контрольної (3-ї) групи увійшло 16 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Учасники 1-ї групи під час перебування в стаціонарі одержували L-аргінін у внутрішньовенних (в/в) інфузіях (4 г) + по 2 мірні ложки 2 рази (4 г) *per os* на добу за 40 хв до вживання їжі, потім — по 3 мірні ложки 2 рази (6 г на добу). Кількість крапельниць у середньому становила 6.

За демографічними, медичними соціальними складовими групи наближалися до зіставних. Анамнестичні дані та дані досліджень під час наявної вагітності (вирізка на маткових артеріях при ультразвуковому дослідженні, співвідношення sFlt/PlGF) наведено в таблиці 1.

Усі вагітні проходили обстеження, прекоцепційне консультування, контроль ефективності преєкспривідарної підготовки, спостереження за вагітністю, розродження та післяпологову реабілітацію у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології перинатального центру 3b рівня. Дослідження проводилося в 2019–2022 р.

Функцію ендотелію оцінено за загально-визнаною неінвазивною методикою манжетовою пробою, яка базується на принципі ультразвукового оцінювання зміни діаметра плечової артерії у відповідь на відновлення в ній кровотоку після короткочасного стиснення верхньої кінцівки манжетою. Відповідно до рекомендацій, у цій методиці людина лежить на спині, а діаметр плечової артерії вимірюють у поздовжній площині. Манжету для вимірювання артеріального тиску (АТ) використовують для короткочасної ішемії кінцівки. Після зняття манжети під час реактивної гіперемії знову вимірюють діаметр артерії. Швидка зміна локального тиску в умовах стресу є стимулом для опосередкованої NO вазодилатації артерії і характеризує ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД).

Фізичний стан і витривалість оцінено за загальноприйнятою методикою 6-хвилинної ходьби. Методика полягає у вимірюванні дис-

Таблиця 1

Клінічна характеристика учасниць досліджуваних груп, абс. (%)

Показник	1-ша група (n=27)	2-га група (n=54)	Контрольна група (n=16)	p-value
<i>Число пологів в анамнезі</i>				
1	24 (88,8)	46 (85,2)	14 (87,5)	
2	2 (7,4)	6 (11,1)	2 (12,5)	
3	1 (3,6)	2 (3,7)	–	
<i>Термін розродження під час попередньої вагітності (тиж)</i>				
22–28	8 (29,6)	10 (18,5)	–	<0,001
28–32	10 (37,3)	12 (22,2)	–	<0,05
32–37	9 (33,1)	30 (55,5)	–	<0,001
37+	–	2 (3,8)	16 (100,0)	
<i>Варіант розродження</i>				
Кесарів розтин	24 (88,8)	28 (51,8)	–	<0,001
Вагінальні пологи	3 (11,2)	24 (44,5)	16 (100,0)	<0,001
Оперативні вагінальні пологи	–	2 (3,7)	–	
<i>Маса тіла дитини (г)</i>				
< 1500	12 (44,6)	10 (18,5)		
<2500	14 (51,8)	16 (29,7)		
>2500	1 (3,6)	28 (51,8)	16 (100,0)	
Перинатальні втрати	4 (14,5)	3 (5,5)	–	<0,001
Перебування на штучній вентиляції легень	18 (66,7)	19 (35,1)	–	<0,001
Показник sFlt/PlGF > 138	12 (44,4)	15 (27,7)	–	<0,001
Наявність вирізки на маткових артеріях	14 (51,8)	16 (29,6)	–	<0,001

Таблиця 2

Оцінка якості життя досліджуваних вагітних

Домен/характеристика	1-ша група, стартові показники	1-ша група, через 1 місяць	p-value (поліпшення показника через 1 місяць)	2-га група, стартові показники	2-га група, через 1 місяць	p-value (поліпшення показника через 1 місяць)	Контрольна група
Загальна якість життя	153±21	172±19	p<0,001	161±22	171±18	p<0,05	181±14
Загальний стан здоров'я	142±23	176±12	p<0,001	166±19	173±16	–	179±12
Фізичний стан	142±18	189±14	p<0,001	174±14	191±10	p<0,05	196±11
Психологічне благополуччя	151±12	169±12	p<0,001	165±26	173±17	p<0,05	183±14
Соціальні стосунки	136±20	168±20	p<0,001	153±23	169±12	p<0,05	178±10
Оцінка взаємодії з середовищем	164±20	183±12	p<0,001	182±17	195±15	p<0,05	198±12
Загальна оцінка якості життя	154±16	174±12	p<0,001	167±18	187±14	p<0,05	189±10

танції, яку пройшов пацієнт, і дає змогу оцінити субмаксимальну переносимість фізичного навантаження, що відповідає можливості виконання щоденної життєвої активності. Результати зазвичай корелюють із переносимістю фізичного навантаження (тобто з максимальним навантаженням, яке пацієнт може виконати наприклад під час навантажувального тесту) та фізичною активністю (тобто сукупною активністю впродовж дня, виміряною за допомогою різних маркерів активності, і представленою у вигляді кількості). Фізичну толерантність (за стандартами США) за даними 6-хвилинного тесту-ходи оцінюють таким чином: якщо пройдено понад 500 м, то це норма; при сер-

цевій недостатності (СН) I функціонального класу (ФК) пацієнт спроможний пройти відстань у 426–550 м; при СН II ФК – від 300 до 425 м; при СН III ФК – від 150 до 300 м; при СН IV ФК – менше 150 м.

Якість життя вагітних, які перенесли тяжку прееклампсію в минулому, оцінено поетапно. У першій частині оцінено загальне сприйняття вагітною HRQoL (the Health-Related Quality of Life) і власного стану здоров'я. У другій частині – 24 пункти за чотирма областями, такими як фізичний стан (7 пунктів), психологічний стан (6 пунктів), соціальна активність (3 пункти) та середовище (8 пунктів). Інструмент WHOQOL-BREF має п'ять варіантів від-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Показники ендотеліязалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації в досліджуваних групах

Показник	1-ша група		2-га група		Контрольна група	p-value
	стартові показники	через 1 місяць	стартові показники	через 1 місяць		
Ендотеліязалежна вазодилатація, %	5,09±0,44	8,21±0,24 (+49,1%)	5,12±0,34	5,19±0,23 (+1,5%)	8,65±0,18	<0,0001 для 1 групи
Ендотелійнезалежна вазодилатація, %	17,9±3,11	19,1±2,25	17,8±3,11	18,4±2,86	18,7±2,1	

Таблиця 4

Результати вагітності в жінок досліджуваних груп, абс. (%)

Показник	1-ша група (n=27)	2-га група (n=54)	3-тя група (n=16)	p-value
Розродження				
22–28 тиж	–	–	–	
28–32 тиж	–	2 (3,7)	–	<0,001
32–37 тиж	3 (11,1)	4 (7,4)	1 (6,3; ПРПО)	
37+ тиж	24 (88,9)	48 (88,9)	15 (93,7)	
Народження дітей із масою				
<1500 г	–	1 (1,9)	–	<0,001
<2500 г	3 (11,1)	6 (11,1)	–	
>2500 г	24 (88,9)	47 (87,0)	16	
Перинатальні та ранні неонатальні втрати	–	1	–	
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою одного гіпотензивного препарату	18 (66,7)	22 (40,7)	–	<0,05
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою двох гіпотензивних препаратів	9 (33,3)	24 (44,4)	–	<0,05
Отримання контролю над артеріальним тиском за допомогою трьох гіпотензивних препаратів	–	8 (14,8)	–	<0,001
Розвиток тяжкої прееклампсії в терміні до 28 тиж вагітності	–	–	–	
28–32 тиж	–	2 (3,7)	–	<0,001
32–37 тиж	3 (11,1)	8 (14,8)	–	
37+ тиж	24 (88,9)	44 (81,5)	–	

повіді типу Лайкерта. Коливання показника за шкалою від 1 до 5, де 1 – дуже погано/дуже незадовільно/зовсім; 2 – погано/незадовільно/трохи; 3 – ні погано, ні добре/ні задовільно, ні незадовільно/помірно; 4 – добре/задоволенний/дуже багато; 5 – дуже добре/дуже задоволений/надзвичайно багато. Кожний домен складається з елементів, для яких бали коливаються від 1 до 5. Загальну оцінку розраховано для кожного домену шляхом додавання загальної оцінки елементів, поділеної на кількість елементів, щоб можна було порівняти між доменами. Оцінка HRQoL учасниць базувалася на загальних балах за WHOQoL-BREF. Вищі показники за WHOQoL-BREF відображали

вищий HRQoL. Крім того, вищі показники за WHOQoL-BREF відображали краще психічне здоров'я, фізичне благополуччя та психологічне благополуччя вагітних [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Наша гіпотеза полягає в тому, що в судинах жінок із прееклампсією в анамнезі синтез і біодоступність NO суттєво знижені, що змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції. Такий процес цілком створює умови до подальшого підвищення АТ, а в подальшому – до прееклампсії, що може приводити до розвитку СН. В основі процесів лежать

зміни ЕЗВД. Позитивний вплив на функцію ендотелію значно поліпшує показники фізичного благополуччя та якості життя.

За результатами проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою, у 1-й групі спостерігалися ліпші показники, ніж у 2-й групі (відповідно  $409 \pm 23$  м проти  $381 \pm 32$  м;  $p < 0,05$ ), у контрольній групі цей показник становив  $473 \pm 32$  м ( $p < 0,05$  відповідно до 1 та 2-ї груп). Однак даний показник значно поліпшився у вагітних 1-ї групи після внутрішньовенного (в/в) введення L-аргініну:  $441 \pm 12$  м ( $p < 0,05$  порівняно з показником до в/в введення).

За оцінюванням якості життя вагітних досліджуваних груп відмічались значно нижчі показники якості життя по всіх доменах у жінок 1-ї групи. Ми пов'язуємо виявлені дані зі значно гіршими даними анамнезу таких жінок (табл. 2), а високий відсоток абдомінального розродження в них із народженням дітей у стані тяжкої асфіксії, з екстремально малою масою тіла, поряд із високими показниками перинатальної захворюваності та смертності, викликає значне занепокоєння щодо результатів наступної вагітності. Імовірно, що все це спонукало жінок 1-ї групи звернутися по преконцепційну допомогу, а також отримати розширене обстеження в I триместрі вагітності.

За результатами оцінювання показників ЕЗВД та ендотелієнезалежної вазодилатації виявлено, що в 1-й групі жінок, у I триместрі показник до в/в введення становив  $5,09 \pm 0,44$ , а після —  $8,21 \pm 0,24$ , що свідчить про значне поліпшення показників ЕЗВД — на 49,1% (табл. 3).

Слід зазначити, що в 1-й групі вагітних вдалося отримати контроль над АТ одним гіпотензивним препаратом в 66,7% випадків проти 40,7% у 2-й групі. Слід зазначити, що базова профілактика прееклампсії, безумовно, позитивно позначається на результатах вагітності, але застосування в комплексній терапії L-аргініну внаслідок сприятливого впливу на функцію ендотелію дає змогу оптимізувати стан серцево-судинної системи таких вагітних і знизити медикаментозне навантаження, що підтверджується відсутністю необхідності в 1-й групі використання трикомпонентної гіпотензивної терапії, а в 2-й групі така необхідність виникала у 8 вагітних (табл. 4).

За аналізом результатів вагітності слід зазначити, що в 1-й групі вагітних вдалося уник-

нути розвитку тяжкої прееклампсії в терміні до 28 тижнів, а також у терміні 28–32 тижні, що вважаємо одним з основних досягнень наведеного дослідження. Також вважаємо відсутність народження дітей із масою тіла  $< 1500$  г безумовним позитивним результатом запропонованого підходу.

Загалом, додавання L-аргініну до комплексної терапії дало змогу значно поліпшити якість життя й деякі показники мікроциркуляції у хворих із прееклампсією в анамнезі.

Враховуючи, що перенесена тяжка прееклампсія розглядається на сьогодні як маркер раннього розвитку в подальшому житті жінки, яка її перенесла, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту, нами запропоновано жінкам 1 та 2-ї груп довготривалий нагляд із визначенням показників АТ, ваги, індексу маси тіла, ліпідного профілю, ехокардіографії, мікроальбумінурії, жорсткості стінки каротидних артерій для раннього виявлення патологічних ознак. Крім того, запропоновано, окрім модифікації способу життя (дієта, фізична активність), застосовувати в комплексі профілактики інтермітуючі курси L-аргініну тривалістю до 1 місяця двічі на рік. Базою для таких рекомендацій є отримані нами показники ЕЗВД в 1-й групі, які свідчать про суттєве поліпшення ендотеліальної функції після призначення перорального L-аргініну аспартату та в/в L-аргініну.

Вважаємо, що застосування ендотеліопротекторів, які поліпшують якість життя та прогноз пацієнток із серцево-судинною патологією, є важливим і актуальним завданням сучасної медицини.

## Висновки

Застосування L-аргініну в комплексній профілактиці прееклампсії в групі вагітних високого ризику дає змогу знизити ризики виникнення ранньої тяжкої прееклампсії, зменшити медикаментозне навантаження дво- і трикомпонентної гіпотензивної терапії.

Підвищення фізичної витривалості, якості життя, поліпшення результатів вагітності обумовлені позитивним впливом на функцію ендотелію шляхом оптимізації ЕЗВД, пов'язаної із забезпеченням субстрату L-аргініну для повноцінного синтезу NOокси.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**References/Література**

- Burke SD, Karumanchi SA. (2013). Spiral artery remodelling in preeclampsia revisited. *Hypertension*. 62: 1013–1014.
- Butalia S, Audibert F et al. (2018). Hypertension Canada's Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*. 34 (5): 526–553.
- Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, Totsuka Sutto SE. (2016, May). Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 35(2): 217–225.
- Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA. (2014). The role of L-arginine in the prevention and treatment of preeclampsia: A systematic review of randomized trials. *J Hum Hypertens*. 28: 230–235.
- Estebansari F, Kandi ZR, Bahabadi FJ, Filabadi ZR, Estebansari K, Mostafaei D. (2020). Health-related quality of life and related factors among pregnant women. *J Educ Health Promot*. 26(9): 299.
- Hjarturdottir S, Leifsson BG, Steinthorsdottir V. (2006). Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 194(4): 916–920.
- Noris M, Todeshini M, Cassis P et al. (2004). L arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*. 43: 614–622.
- Rytlewski K. (2006). Effects of oral L arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia. Preliminary report. *Pharmacol Toxicol*. 99(2): 146–152.
- Syafira F, Deanasa RSD, Afladhanti PMA. (2022, Sep 1). The Potency of Oral L-Arginine Supplementation Based on Chitosan-Coated Gold Nanoparticles (c-AuNPs) as Preeclampsia Prevention in Pregnant Women . *SCRIPTA SCORE Sci Med J*. 4(1): 97–108.
- Taj N, Sajid A, Rasheed T, Naz A, Javed S, Munir M. (2022). Role of L-arginine in the prevention of pre eclampsia in high-risk pregnancies. *Professional Med J*. 29(1): 62–66.
- Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S et al. (2011). Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: Randomized controlled trial. *BMJ*. 342: d2901.

**Відомості про авторів:**

**Давидова Юлія Володимирівна** — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

**Лиманська Аліса Юрївна** — пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.