

Сучасні підходи до попередження ускладнень вагітності

Ефективна терапія ускладнень вагітності – це нагальне питання, що турбує чи не кожного практикуючого лікаря. Згідно із сучасними настановами, основними напрямками підтримання нормального перебігу вагітності є збереження належного кровотоку у системі «мати – плацента – плід», профілактика вад розвитку плода, відновлення ендотелію судин та зменшення рівня резистентності до інсуліну. За даними досліджень, дієвою стратегією підтримання нормального перебігу вагітності є призначення цієї категорії жінок добавок, які мають у своєму складі міо-інозитол, L-аргінін, фолієву кислоту й вітамін B₆, що володіють синергічною протективною дією, зокрема Ангіоінозитулу.
Ключові слова: ускладнення вагітності, плацентарна недостатність, гестаційний цукровий діабет, інсулінорезистентність, фолатрезистентність, міо-інозитол, L-аргінін, фолієва кислота.

Вагітність – це особливий період у житті жінки, пов'язаний зі значними фізіологічними змінами в організмі. Підтримання балансу амінокислот і мікронутрієнтів має критичне значення для забезпечення нормального перебігу вагітності й запобігання розвитку таких серйозних ускладнень, як плацентарна недостатність, гіпоксія плода, формування внутрішньоутробних вад розвитку, гестаційного цукрового діабету (ГЦД) та метаболічного синдрому вагітних.

На сьогодні доведеною ефективною стратегією, яка сприяє підтриманню нормального перебігу вагітності, запобігаючи розвитку плацентарної дисфункції, гіпоксії плода та формуванню вроджених вад розвитку, є призначення засобів, що містять рекомендовані дози міо-інозитулу, L-аргініну, фолієвої кислоти (ФК) та піридоксину гідрохлориду (вітамін B₆), зокрема Ангіоінозитол від української компанії GROW PHARMA. Його клінічна ефективність була доведена

також щодо покращення глікемічного профілю вагітних та профілактики ГЦД. Міо-інозитол, що входить до складу цього комплексу, відіграє ключову роль у запобіганні формуванню фолатрезистентних вад і захисті нейронів головного мозку плода від ішемії.

Роль L-аргініну в запобіганні розвитку плацентарної дисфункції та преєклампсії: світовий досвід

Плацентарна недостатність є однією з основних проблем акушерства. Зміни у плаценті, які виникають у результаті поєднаної реакції плода й плаценти на порушення стану материнського організму, призводять до затримки росту та розвитку плода, виникнення акушерських ускладнень (преєклампсії та ГЦД). Водночас ступінь тяжкості цих ускладнень прямо пропорційний змінам у плаценті. Згідно із сучасними уявленнями про патогенез плацентарної недостатності, ендотеліальна дисфункція є окремим об'єктом терапії вагітних (McElwain C.J. et al., 2020).

Доведено, що розвиток плацентарної недостатності починається з дефіциту аргініну та оксиду азоту (NO).

При нормальному перебігу вагітності рівень NO збільшується, натомість як при плацентарній недостатності відбувається значне зниження його синтезу ендотеліальними клітинами (Zawiejska A. et al., 2014). Одним із головних регуляторів механізму дилатації судинної стінки є ідентичний NO ендотеліальний релаксуючий фактор, що утворюється в організмі у результаті метаболізму L-аргініну (Durante W. et al., 2007). Учені припустили, що підвищення рівня NO при плацентарній недостатності може сприяти відновленню функціональної здатності ендотелію, покращуючи стан фетоплацентарного комплексу (Волкова Л.В. та співавт., 2011; Галич С.Р. та співавт., 2013).

Результати дослідження V.M. Astakhov et al. (2015) свідчать про те, що адекватне й своєчасне лікування плацентарної дисфункції з використанням L-аргініну сприяє зниженню судинного опору у системі «мати – плацента – плід», що дозволяє покращити показники матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку й пролонгувати вагітність.

A. Khalil et al. (2015) також вивчали роль NO та його амінокислот-модуляторів, зокрема попередників аргініну та гомоаргініну, а також асиметричного диметиларгініну (ADMA) – інгібітора синтезу NO – при нормальній і патологічній вагітності. Автори дійшли висновку, що порушення процесу ремоделювання спіральних артерій матки, який є ключовим етапом формування нормального матково-плацентарного кровотоку, може призвести до розвитку таких серйозних ускладнень, як преєклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода. Учені встановили, що причиною цих ускладнень вагітності може бути недостатній біосинтез NO в умовах дефіциту аргініну, тому терапія, спрямована на корекцію рівня аргініну, дозволяє зменшити ризик розвитку ендотеліальної дисфункції й гестозу під час вагітності (Khalil A. et al., 2013).

Роль аргініну в забезпеченні нормального перебігу вагітності чітко визначена Товариством акушерів-гінекологів Канади (SOGC). Так, у клінічних рекомендаціях SOGC описана потенційна користь L-аргініну (рівень доказовості ІВ) як засобу профілактики преєклампсії та її ускладнень у жінок групи підвищеного ризику (Magee L.A. et al., 2014).



Т.О. Лоскутова

Гестаційний цукровий діабет – сучасна пандемія серед вагітних

Поширеність ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ГЦД стрімко зростає протягом останніх 50 років у жінок фертильного віку (Simmons D. et al., 2011). На глобальному рівні, згідно з оцінкою Міжнародної діабетичної федерації, ГЦД є одним із найбільш частих ускладнень, яке уражає 14% вагітних жінок (Cho N. et al., 2018). За даними L. Duke et al. (2019), кожна шоста вагітність у світі ускладнюється ГЦД. В останнє десятиліття поширеність ГЦД зростає більш ніж на 30% у деяких регіонах, включаючи країни, що розвиваються (Wang H. et al., 2022). Водночас зростає кількість вагітних, які знаходяться у групі ризику розвитку патологічних станів, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією, запаленням і хронічним оксидативним стресом (Pitocco D. et al., 2013; Cosentino F. et al., 2018).

Під час вагітності фізіологічне підвищення резистентності до інсуліну відбувається через виділення плацентарних гормонів. Ці гормони сприяють споживанню поживних речовин плодом, особливо у II і III триместрах (Lain K.Y. et al., 2007). З іншого боку, відповідно до думки експертів Американської діабетичної асоціації (ADA), резистентність до інсуліну є основним патогенним механізмом, що веде до розвитку ГЦД (American Diabetes Association, 2003). У вагітних жінок із ЦД і/або ожирінням (індекс маси тіла >30 кг/м²) підвищується плазмова концентрація циркулюючих прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін 6 (IL-6), що зумовлено зниженням рівня у плазмі крові протизапальних молекул адипонектину та IL-10 (Sobrevia L. et al., 1998; Ceriallo A. et al., 2003). Водночас надмірна експресія медіаторів запалення разом зі збільшенням активних форм кисню може призвести до метаболічних змін і судинних захворювань (Giri H. et al., 2013).

Враховуючи вищезазначені зміни, ГЦД можна розглядати як різновид короточасного метаболічного синдрому, що супроводжується гіперглікемією та запаленням, спричиненими оксидативним стресом. Ці порушення можуть викликати зміни в інгібуванні сигнального шляху інсуліну, що призводить до резистентності до цього гормону, зниження експресії генів інсуліну й, як наслідок, до зменшення його секреції β-клітинами підшлункової залози.

АНГІОІНОЗИТОЛ

ДЕННА НОРМА L-АРГІНІНУ, МІО-ІНОЗИТОЛУ,
ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА В-6
ДЛЯ ЗДОРОВОЇ ВАГІТНОСТІ

- нормалізує плацентарний кровообіг⁵
- знижує ризик гестаційного діабету¹⁻⁴
- попереджає макросомію плода²⁻⁴
- зменшує ризик формування фолатрезистентних вад¹⁻³



GROW PHARMA

На замовлення ТОВ "GROW PHARMA", тел. +380504161143. Добавка дієтина "Ангіоінозитол". Згідно ТУ У 10.8-44571792-001:2021. 1. D. DELL'EDERA, F. SARLO, A. ALLEGRETTI «Prevention of neural tube defects and maternal gestational diabetes through the inositol supplementation: preliminary results». 2. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J «Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes (Review)». 3. ROSARIO D'ANNA, ANGELA SCILIPOTI «Myo-Inositol Supplementation and Onset of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With a Family History of Type 2 Diabetes». 4. Reshma A Pilla, Mohammed O Islam, Preben Selvam «Placental Inositol Reduced in Gestational Diabetes as Glucose alters Inositol Transporters and IMPA1 enzyme expression». 5. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy; Executive Summary.

Інсулінорезистентність і гестаційний діабет: чи існує панацея?

Згідно з результатами дослідження, проведеного М.О. Islam et al. (2019), ГЦД призводить до зниження рівня плацентарного інозиту. Інозитол являє собою циклічний поліол, вітаміноподібну речовину, яка має у своїй молекулярній структурі дев'ять стереоізомерів. У репродуктивній медицині вирішальне значення з-поміж них має міо-інозитол, адже саме цей стереоізомер бере участь у нормальному функціонуванні репродуктивної системи та розвитку ембріона й плода.

Міо-інозитол є попередником інозитолтрифосфату – месенджера, відповідального за регуляцію гонадотропінів (гонадотропін-рилізінг-гормона), лютеїнізуючого й фолікулостимулюючого гормонів, а також за нормальне функціонування яєчників і плаценти (Huang L.C. et al., 1993; Громова О.А. та співавт., 2018). Міо-інозитол також є природним синергістом фолатів, які забезпечують процес клітинного розподілу, зокрема утворення функціонально повноцінних еритроцитів із мегалобластів (Лиманова О.А. та співавт., 2013). Отже, міо-інозитол безпосередньо задіяний у процесах метилювання ДНК і сприяє реалізації біологічних ефектів фолатів, що чинять вплив на перебіг вагітності та систему «мати – плацента – плід».

Доведено, що міо-інозитол має властивості інсулінсенситайзера, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну й сприяючи посиленому поглиннанню глюкози периферичними тканинами (Croze M.L. et al., 2015).

Дослідження *in vivo* продемонстрували, що додавання інозиту під час вагітності покращує глікемічний профіль у жінок та запобігає несприятливим наслідкам гіперглікемії (Corrado F. et al., 2011; Matarrelli B. et al., 2013; D'Anna R. et al., 2016).

G. Formoso et al. (2019) вивчали існуючі докази впливу добавок на основі міо-інозиту на перебіг вагітності, ускладненої резистентністю до інсуліну й/або ГЦД. Так, автори довели, що призначення міо-інозиту може бути ефективним терапевтичним підходом для покращення метаболізму глюкози, а також із метою відтермінування або уникнення інсулінотерапії.

За даними М.О. Islam et al. (2019), лікування інозитом у дозі 4 г/добу на ранніх термінах вагітності знижувало ризик ГЦД у жінок із групи ризику. За висновками дослідження R. D'Anna et al. (2012), комбінація міо-інозиту та ФК у рекомендованих дозах дозволяла втричі знизити ризик ГЦД.

Міо-інозитол і гестаційний діабет: профілактичні властивості природного інсулінсенситайзера

У нещодавно опублікованому метааналізі S. Mashayekh-Amiri et al. (2022) міо-інозитол був визначений як нова й безпечна профілактична стратегія у зниженні захворюваності на ГЦД, регулюванні рівня глюкози у плазмі крові натще (ГПН) та після проведення 1- й 2-годинного перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), а також у зниженні частоти ускладнень ГЦД, таких як передчасні пологи та гестаційна гіпертензія у вагітних із надмірною масою тіла й ожирінням. У жінок визначали рівень ГПН та ПГТТ на 24-28-му

тижні вагітності за діагностичними критеріями ADA. Відповідно до цих критеріїв, якщо один із цих показників перевищує визначене значення, це свідчить про наявність ГЦД. Результати досліджень, відібраних для метааналізу, продемонстрували, що захворюваність на ГЦД була значно нижчою у групі пацієнток, які приймали міо-інозитол (відношення шансів [ВШ] 0,32; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,21-0,48). Крім того, рівень ГПН (95% ДІ 4,12-1,17) і рівень глюкози після проведення 1-годинного (95% ДІ 12,24-2,31) та 2-годинного (95% ДІ 16,88-4,14) ПГТТ у групі міо-інозиту були значно нижчими, ніж у контрольній групі.

Захворюваність на ГЦД також вивчалася у трьох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях після призначення добавок міо-інозиту в дозі 4 г/добу у вагітних із факторами ризику, такими як сімейний анамнез ЦД 2-го типу (D'Anna R. et al., 2013), ожиріння (D'Anna R. et al., 2015) і надмірна вага (Santamaria A. et al., 2015). Згідно з отриманими висновками, частота ГЦД була значно нижчою у жінок, які приймали міо-інозитол. Зокрема, частота ГЦД у жінок із сімейним анамнезом ЦД 2-го типу складала 6% (порівняно із 15,3% у групі плацебо, $p=0,04$); у жінок з ожирінням – 14% (проти 33,6% у групі плацебо, $p=0,001$); у жінок із надмірною вагою – 11,6% (порівняно із 27,4% у групі плацебо, $p=0,004$).

Згідно з результатами плацебо-контрольованого дослідження, проведеного R. D'Anna et al. (2019), застосування міо-інозиту з I триместру вагітності до пологів у жінок із групи ризику знижує частоту виникнення ГЦД більш ніж на 60%.

Синергічна комбінація міо-інозиту та фолієвої кислоти як профілактика гестаційних ускладнень

Материнські фактори харчування забезпечують розвиток плода у критичні періоди, викликаючи епігенетичні реакції, тому експерти Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) рекомендують вагітним отримувати ранню комплексну допового допому, яка, зокрема, включає нутритивну підтримку. Важливу роль у нутритивній профілактиці гестаційних ускладнень відіграють міо-інозитол та його комбінації із ФК.

Численні дослідження довели, що призначення вагітним добавок міо-інозиту та ФК значно знижує ймовірність загрози переривання вагітності, багатоводдя, прееклампсії, плацентарної дисфункції, ЗВУР, макросомії, ГЦД, діабетичної фетопатії, вад розвитку (spina bifida тощо), а також зменшує оксидативний стрес у плода (Parker S.E. et al., 2013; Wang Y. et al., 2015; Santamaria A. et al., 2016; Greene N.D. et al., 2017; Serrano N.C. et al., 2018). У ході пілотного рандомізованого подвійного сліпого дослідження PONTI, проведеного у Великій Британії у період з 2009 по 2013 рік, було визначено, що застосування комбінації інозиту та ФК є більш ефективним щодо профілактики ДНТ плода порівняно із призначенням тільки ФК.

У дослідження було включено 47 жінок з однією або декількома попередніми

вагітностями із ДНТ плода, які планували мати наступну дитину (Greene N.D. et al., 2016). Вагітні були рандомізовані у дві групи: групу інозитол (1 г/добу) + ФК (5 мг/добу) та групу плацебо + ФК. Із 14 спостережуваних вагітностей у групі інозитол + ФК усі жінки народили здорових дітей. Із 19 встановлених вагітностей у групі плацебо + ФК в одного плода було діагностовано аненцефалію за даними ультразвукового дослідження.

Добавки міо-інозиту у вагітних жінок із метаболічним синдромом можуть мати терапевтичну користь для зменшення ризику розвитку в дитини поведінки, схожої на аутизм, спричиненої церебральною фолатною недостатністю (у випадку відсутності генетичних аномалій) (Fangxian L. et al., 2017). За результатами дослідження CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) була встановлена позитивна кореляція між прийомом жінкою ФК під час вагітності та попередженням розвитку аутизму в дітей (Hertz-Picciotto I. et al., 2006). Як зазначають P.M. Rodier et al. (1996), аутизм – нервовий розлад, який потенційно виникає на ранніх термінах вагітності, коли концентрація фолатів у крові жінки є критично важливою.

Фолатрезистентність як сучасний виклик в акушерській практиці

Нейропротекція мозку плода є надзвичайно важливою на всіх стадіях вагітності, адже вона має вирішальне значення у профілактиці вроджених вад розвитку на початку вагітності та ішемії мозку плода на пізніх її термінах.

Щоденна доза ФК у вагітних, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я та європейськими гайдлайнами, складає 400 мкг/добу. Прийом ФК слід починати мінімум за місяць до зачаття й продовжувати принаймні протягом I триместру. Утім є дані, що вказують на важливість більш тривалого застосування фолатів – за 3 міс до зачаття й протягом усієї вагітності й періоду лактації (Smulders Y.M. et al., 2006).

Однак у багатьох випадках фолатна профілактика є неефективною, оскільки 30% внутрішньоутробних вад розвитку є фолатрезистентними. Ефективною сучасною стратегією боротьби з фолатрезистентністю є застосування міо-інозиту, здатного знизити ризик формування фолатрезистентних вад.

Міо-інозитол є одним із найважливіших нейроактивних мікронутрієнтів, який бере комплексну участь в ембріогенезі та розвитку мозку плода.

Нейроцитологічне дослідження продемонструвало ефективність міо-інозиту в запобіганні розвитку ішемії нейронів головного мозку плода, що на пізніх термінах вагітності асоціюється з високим ризиком асфіксії під час пологів, дискоординцією пологової діяльності, а також підвищеним ризиком постгіпоксичної енцефалопатії (Калачева Г.А. та співавт., 2018).

Крім того, хронічна ішемія мозку плода посилюється на фоні інсулінорезистентності, якій ефективно протидіє міо-інозитол, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну.

Доведений профіль безпеки – основа впевненого застосування міо-інозиту

Призначення добавок інозиту у фертильному віці й під час вагітності значно зросло в останні роки, тому вектор досліджень учених був спрямований не лише на доведення ефективності, а й на оцінку профілю безпеки цієї молекули. Так, G. Carlomagno et al. (2011) надали докази безпеки міо-інозиту при застосуванні його у акушерсько-гінекологічній практиці. У клінічних дослідженнях, де доза міо-інозиту варіювала від 4 до 60 г/день і тривалість застосування добавки змінювалася від 1 до 12 міс, єдиними побічними ефектами були легкі шлунково-кишкові симптоми (нудота, метеоризм і діарея), і тільки при прийомі найвищих доз – понад 12 г/день. Варто також зазначити, що тяжкість побічних ефектів не збільшувалася при зміні дози з 12 до 30 г. Однак такі високі дози наразі не дозволені як добавки.

Дані інших досліджень вказують на відсутність токсичного впливу міо-інозиту на нирки, когнітивні функції або канцерогенез (Pugliese G. et al., 1990; Corpey L.J. et al., 2002; Kassie F. et al., 2010). Учені також досліджували на мишачих моделях вплив міо-інозиту на ембріон перед його імплантацією. Результати його застосування продемонстрували відсутність ранніх токсичних ефектів на ембріон, про що свідчить нормальний пре- і постнатальний розвиток. До того ж міо-інозитол сприяв значному збільшенню загальної кількості живонароджених порівняно з ембріонами, культивованими без його застосування (Kuşcu N. et al., 2016). Профіль безпеки міо-інозиту та фармакокінетика різних добових доз молекули (10, 40 або 80 мг/кг/день) також оцінювалися при призначенні недоношеним немовлятам (гестаційний вік <29 тиж) із респіраторним дистрес-синдромом. У цьому випадку лікування міо-інозитом у дозі 80 мг/кг/добу протягом більш ніж 10 тиж не призводило до збільшення частоти будь-яких побічних ефектів порівняно з немовлятами з контрольної групи (Phelps D.L. et al., 2016).

Щодо безпеки для плода, то B.C. Staat et al. (2012) довели, що рівень фетального інозиту не залежить від його трансплацентарного надходження.

З огляду на вищевказані дані, Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США визначає інозитол як загально-визнаний безпечний продукт (GRAS), що дозволяє також використовувати його у немовлят (Food And Drug Administration Department Of Health And Human Services Subchapter B – Food For Human Consumption, 2021).

Ангіоінозитол компанії GROW PHARMA – це денна норма L-аргініну, міо-інозиту, ФК та вітаміну B₆, синергічна дія яких сприяє підтриманню здорової вагітності. Комбінація цих важливих компонентів має здатність впливати одразу на декілька патологічних ланок при різних нозологіях у вагітних і дозволяє лікарю вирішувати одночасно декілька можливих проблем. На користь призначення саме Ангіоінозиту говорить зручність його прийому – по 1 стіку 2 рази на день. Усі ці переваги роблять Ангіоінозитол засобом вибору в акушерській практиці, а безпечність його компонентів стає головним пріоритетом застосування у вагітних жінок.