

Целесообразность применения L-аргинина в терапии недостаточности лютеиновой фазы у пациенток репродуктивного возраста



В.А. Потапов

24–25 марта 2016 года в г. Днепропетровске при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Департамента здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». Данное мероприятие посетили более 600 акушеров-гинекологов из всех регионов Украины, а также известные зарубежные эксперты. Участники конференции смогли не только прослушать интереснейшие доклады, прозвучавшие в рамках этого масштабного форума, но и обменяться впечатлениями, поделиться опытом, наработками и достижениями в вопросах профилактики, диагностики и лечения репродуктивных нарушений. В ходе конференции были подробно рассмотрены наиболее значимые практические аспекты сохранения репродуктивного здоровья женщины. Одной из таких тем, а именно повышению эффективности коррекции недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла, был посвящен доклад заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», вице-президента и исполнительного директора ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.

Как известно, принято выделять следующие фазы менструального цикла у женщин, отвечающие характерным изменениям в яичниках: фолликулярная, овуляторная и лютеиновая, и соответствующими изменениями в эндометрии: менструальная, пролиферативная и секреторная. Особого внимания заслуживает лютеиновая (секреторная) фаза, поскольку именно в ней происходит дифференцировка и физиологическая гипертрофия ткани эндометрия под влиянием прогестерона. По данным Y. Yuval и соавт. (1999), частота наступления беременности выше при толщине эндометрия ≥ 11 мм. При НЛФ основным патологическим механизмом является отсутствие или недостаточная трансформация эндометрия, необходимая для успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки. В зависимости от уровня прогестерона НЛФ может развиваться на фоне:

- отсутствия выработки прогестерона;
- низкой концентрации прогестерона;
- сокращения периода выработки прогестерона.

В роли основных причин гипопрогестероновой формы НЛФ очень часто выступают дисфункции желтого тела: гиподисфункция приводит к низкой концентрации прогестерона, которая будет клинически выражаться в виде плацентарной недостаточности, гестоза и преждевременных родов; короткая продолжительность жизни желтого тела (лютеиновая фаза 11 дней) влечет за собой сокращение периода выработки прогестерона.

К развитию дисфункции желтого тела может приводить множество причин. Одними из самых распространенных являются заболевания яичников: синдром резистентных яичников, синдром поликистозных яичников, синдром гиперандрогонии яичников. К дисфункции желтого тела также могут приводить заболевания половых органов, изменяющие не только функцию, но и строение органа (злокачественные или доброкачественные новообразования матки и яичников). К ятрогенным причинам развития НЛФ относятся медицинский аборт и выполнение диагностического или лечебного выскабливания полости матки.

Любая из вышеописанных причин представляет существенную угрозу репродуктивной функции женщины, а потому следует рассмотреть наиболее важные вопросы, касающиеся диагностики и коррекции НЛФ.

Как определить наличие НЛФ?

Ультразвуковое исследование (УЗИ) желтого тела при НЛФ показывает уменьшение соотношения объема желтого тела к объему яичника (в норме $\geq 0,3$), наличие

кистозной полости в проекции желтого тела, занимающей четверть или половину всего его объема, уменьшение толщины стенок и лютеинизацию без овуляции. При НЛФ на УЗИ определяется уменьшение толщины эндометрия (< 9 мм) и повышение эхогенности только в периферических отделах эндометрия или его трехслойное строение. При этом в норме в фазе секреции, как правило, отмечается повышение эхогенности всего эндометрия и увеличение его толщины до 12–16 мм к 21–23-му дню цикла.

Кроме того, обычно при НЛФ отмечается нехарактерное изменение базальной температуры. Вторая (лютеиновая) фаза оказывается более укороченной, при этом разница температур остается незначительной ($< 0,6^\circ\text{C}$).

При проведении кольпоцитологического исследования во второй фазе менструального цикла у части пациенток может отмечаться сохранение высокого карнопикнотического индекса (процентное соотношение поверхностных клеток с пикнотичными ядрами к клеткам, имеющим везикулярные ядра; характеризует эстрогенную насыщенность организма, поскольку только эстрогены вызывают пролиферативные изменения слизистой оболочки влагалища, приводящие к конденсации хроматиновой структуры ядра эпителиальных клеток) на фоне снижения эозинофильного индекса (процентное соотношение поверхностных клеток с эозинофильно окрашенной цитоплазмой к клеткам с базофильной цитоплазмой – может быть вычислен только при полихромном методе окрашивания – характеризует исключительно эстрогенное воздействие на эпителий влагалища). Фактически речь идет о затяжном проявлении феномена «папоротника» (сохранение симптома кристаллизации).

Как влияет НЛФ на беременность?

В случае проявления гипопрогестероновой формы НЛФ происходят следующие изменения:

- неполноценная секреторная трансформация эндометрия;
- изменение функции маточных труб;
- нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Дефицит прогестерона при беременности вызывает снижение глубины интеграции трофобласта, что влечет за собой ряд негативных последствий, а именно: аномальное развитие плаценты, неадекватный маточно-плацентарный кровоток и, как следствие, – состояния преэклампсии и эклампсии, плацентарную дисфункцию (синдром задержки развития плода, дистресс), антенатальную гибель

плода и выкидыш. При этом можно выделить пять основных клинических проявлений НЛФ в репродуктивной сфере, требующих коррекции:

- эндокринное бесплодие;
- аномальные маточные кровотечения (АМК);
- предменструальный синдром;
- гиперплазия эндометрия;
- привычное невынашивание беременности.

В чем заключается коррекция НЛФ?

Основная стратегия патогенетической терапии НЛФ основывается на использовании препаратов прогестерона, и, как правило, не имеет особой вариативности подходов. Наиболее распространенной схемой лечения НЛФ является назначение препаратов прогестерона для интравагинального введения во второй фазе менструального цикла (после спонтанной или индуцированной овуляции). Такой подход позволяет достичь нормальных секреторных преобразований в слизистой оболочке матки и потенцировать переход эндометрия из пролиферативной фазы в лютеиновую. В случае оплодотворения яйцеклетки применение прогестерона способствует благоприятным изменениям в эндометрии, которые приводят к имплантации эмбриона и его дальнейшему развитию. По сути, таким образом реализуется адекватный физиологический ответ клеток слизистой оболочки матки – по нашим данным, это происходит в 66,8% случаев (В.А. Потапов, Д.Ю. Степанова, 2012).

Помимо традиционной терапии НЛФ препаратами прогестерона рекомендуется проводить и лечение сопутствующей патологии и состояний, на фоне которых может развиваться недостаточность секреторной трансформации эндометрия или дисфункция желтого тела.

К таким состояниям относится недостаточное кровоснабжение эндометрия вследствие низкой плотности функциональных сосудов матки, которое можно определить при проведении доплерометрии. Ключевое значение при этом отводится недостаточному синтезу оксида азота в организме. Его роль в репродуктивном цикле заключается в дилатации периферических сосудов, что способствует лучшей васкуляризации эндометрия. Кроме того, оксид азота влияет на стимуляцию транскрипции генов и клеточного деления, а также на регуляцию синтеза половых гормонов.

Синтез оксида азота происходит при непосредственном участии незаменимой аминокислоты – L-аргинина, из которой синтезируется фермент (синтетаза монооксида азота – NOS), выступающий

в роли катализатора синтеза оксида азота в клетках эндотелия сосудов.

Аргинин относится к разряду условно незаменимых аминокислот, а его недостаток приводит к нарушениям в трансформации эндометрия во время беременности. Поэтому существует особая необходимость в поддержании уровня аргинина как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности. Для проведения такого рода профилактики состояний, связанных с недостаточным кровоснабжением эндометрия, целесообразно назначение содержащих аргинин лекарственных средств, в частности их пероральных форм (Тивортин® Аспарат).

Благодаря своему основному действующему веществу (аргинину) раствор для перорального применения Тивортин® Аспарат оказывает положительное влияние на экспрессию маркеров ангиогенеза, тем самым участвуя в образовании новых кровеносных сосудов в эндометрии. При этом усиленное образование оксида азота ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сосудистого сопротивления, что способствует снижению артериального давления и уменьшению гипоксии тканей. Следует отметить, что Тивортин® Аспарат препятствует образованию эндотелина – вещества, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие и являющегося стимулятором деления гладкомышечных клеток стенок сосудов. Кроме того, увеличение ферментной активности NOS на фоне перорального приема раствора аргинина (Тивортин® Аспарат) обеспечивает постоянный базисный уровень оксида азота, что в свою очередь способствует повышению плотности функциональных сосудов эндометрия, усиливая его кровоснабжение.

Как было показано в ходе реализации программы прегравидарной подготовки у женщин с НЛФ, благодаря включению раствора для перорального применения в традиционную схему лечения препаратами прогестерона Тивортин® Аспарат позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта в 87,8% случаев, в отличие от 66,8% при монотерапии препаратами прогестерона. По данным В.А. Потапова и Д.Ю. Степановой (2012), применение раствора для перорального применения Тивортин® Аспарат в комбинации с препаратами прогестерона не только способствует увеличению числа беременностей и родов в 3,3 раза, но и позволяет снизить частоту выкидышей в 3,4 раза по сравнению с монотерапией прогестероном.

Таким образом, включение раствора для перорального применения Тивортин® Аспарат в дозе 5 мл 6 раз в сутки курсом не менее 14 дней после спонтанной или индуцированной овуляции позволяет оптимизировать традиционную схему лечения НЛФ препаратами прогестерона и минимизировать риск развития осложнений, связанных с недостаточностью секреторной трансформации эндометрия или дисфункцией желтого тела.

Подготовила **Марина Титомир**
и **Антон Вовчек**