

УДК 618.3-008.6

ТИВОРТИН® ЯК ПОТУЖНИЙ РЕГУЛЯТОР СУДИННОГО ТОНУСУ ТА ЙОГО МІСЦЕ В ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

О.В. ГРИЩЕНКО, Н.В. ЛІСІЦИНА, С.М. КОРОВАЙ¹, С.О. ПАК

Харківська медична академія післядипломної освіти.

¹Міський клінічний пологовий будинок із неонатологічним стаціонаром, м. Харків

Резюме. В статті освітлена роль оксида азота як важливішого модулятора більшості основних функцій ендотелію. Підтверджено залежність виникнення ускладненого гестаційного процесу від недостатку вмісту вільного аргініну в крові вагітних. Убедительно доведена висока клінічна ефективність препарату L-аргініну (тивортин) в складі комплексної терапії преєклампсії.

Ключові слова: оксид азота, L-аргінін, тивортин, преєклампсія.

Summary. In article the role of NO as major modulator of the majority of the basic functions of endothelium is shown. Dependence of occurrence of complications gestation process from a lack of serum level of free arginine of pregnant women is confirmed. High clinical efficiency of medical preparation of L-arginine (tivortin) as a part of complex therapy of preeclampsia is convincingly proved.

Keywords: NO, L-arginine, tivortin, preeclampsia.

ЕНДОТЕЛІЙ, за класичним визначенням, – одношаровий пласт спеціалізованих клітин, який є внутрішнім шаром кровоносних, лімфатичних судин та порожнини серця. В тілі людини середньої маси знаходиться близько 1,8 кг ендотеліоцитів або один трильйон клітин. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – активний ендокринний орган, що дифузно розсіяний по всіх тканинах та є найбільшим в організмі людини. Визначено основні його функції: регуляцію проникності судин та судинного тону, участь в процесах гемостазу, ремоделювання судин, контроль неспецифічних запальних реакцій, імунну та ферментативну активність [1–3] (табл. 1).

Одним із найважливіших модуляторів більшості основних функцій ендотелію вважається оксид азоту, відкриття ключової ролі якого в реалізації механізмів серцево-судинного гомеостазу вченими R.F. Furchgott, L.G. Ignarro, F. Murad було відзначено Нобелівською премією у 1998 р. [2, 4].

Оксид азоту (NO) є найсильнішим серед усіх відомих вазодилататорів. Він утворюється в ендотеліоцитах із L-аргініну в присутності кисню за допомогою ферменту NO-синтетази. Окрім наведеного механізму синтезу NO, існує також нітрит-редуктазна система регенерації оксиду азоту, роль якої зростає при дефіциті кисню. Середній час напіврозпаду оксиду азоту становить лише декілька секунд, у зв'язку з чим він забезпечує ауторегуляцію кровоплини тільки локально [3, 5, 6].

Таблиця 1

Фактори, які синтезуються ендотеліоцитами та регулюють їх функцію (Малая Л.Т. та співавт., 2000)

Фактори, які впливають на тонус гладкої мускулатури судин	
Констриктори Ендотелін Ангіотензин II Тромбоксан A2	Дилататори Оксид азоту Простациклін (PGI 2) Ендотеліальний фактор деполіаризації (EDHF)
Фактори гемостазу	
Протромбогенні Тромбоцитарний ростовий фактор (PDGF) Інгібітор активатора плазміногену Фактор Віллебранда Ангіотензин IV Ендотелін I	Антитромбогенні Оксид азоту Тканинний активатор плазміногену Простациклін (PGI 2)
Фактори, які впливають на ріст та проліферацію	
Стимулятори Фактор некрозу пухлини (TNF-α) Супероксидні радикали	Інгібітори Оксид азоту С-натрійуретичний пептид

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, що вперше виділена у 1886 р. E. Schulze та E. Steiger, а структура її встановлена E. Schulze та E. Winterstein у 1897 р. Аргінін є необхідним джерелом для синтезу білків та багатьох біологічно важливих молекул, таких, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин та агматин. Але головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту [2, 4, 7, 8].

Саме системі L-аргінін–оксид азоту сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну

роль у період гестації. Відомо, що під час нормального перебігу вагітності зростає активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє збільшенню кількості плазми та загального об'єму води в організмі. При цьому на фоні активації наведеної функціональної системи спостерігається зменшення загального периферичного опору та артеріального тиску, що пов'язано зі зниженням в організмі вагітних відповіді на дію вазоконстрикторних пептидів та амінів. Наведені зміни, в свою чергу, є наслідком інтенсифікації системи L-аргінін-оксид азоту та відбуваються через підвищення вмісту в організмі гормонів вагітності. На даному науковому етапі провідні світові вчені саме із дисфункцією ендотелію все частіше пов'язують такі ускладнення гестаційного процесу, як плацентарна дисфункція (ПД) та преєклампсія [9–12].

Преєклампсія, що є досить сильним гіпоксичним стимулом, зумовлює формування адаптаційних реакцій не тільки з боку фетоплацентарного комплексу, але й з боку крові, та має суттєвий вплив на всю систему транспорту кисню, ініціює функціональну перебудову біологічних структур, які беруть участь у енергетичному забезпеченні організму [8, 10, 13].

Зниження плацентарного кровоплину, яке призводить до ішемії плаценти, в свою чергу вмикає компенсаторні механізми, що спрямовані на відновлення її перфузії. Вазопресорні речовини, які виділяються ішемізованою плацентою, поглиблюють дисфункцію ендотелію і тягнуть за собою прогресування артеріальної гіпертензії та обтяження преєклампсії у вагітної, що і замикає порочне коло [3, 6, 14].

Наведені дані зумовлюють проведення подальших наукових заходів щодо поглиблення вивчення питання про роль ендотелію, вільного L-аргініну та системи L-аргінін-оксид азоту в цілому у розвитку преєклампсії та інших акушерських ускладнень.

Метою нашого дослідження було визначення вмісту вільного аргініну в організмі вагітних із фізіологічним та ускладненим перебігом гестаційного процесу, порівняння впливу різних методів комплексного лікування вагітних із преєклампсією та оцінка клінічної ефективності препаратів L-аргініну (тівортін) у складі комплексної терапії преєклампсії.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було проведено анкетування та детальне обстеження 80 вагітних. Пацієнток було розподілено на 3 клінічні групи. I (основну) групу складала 30 пацієнток із преєклампсією легкого та середнього ступенів, які у складі комплексного лікування отримували донатор оксиду азоту – тівортін. До II групи (порівняння) увійшли 30 жінок з ускладненнями перебігу вагітності у вигляді преєклампсії легкого та середнього ступенів, котрі у якості лікування отримували –

відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. – стандартну терапію (седативну, гіпотензивну, метаболічну, периферичні вазодилататори і вазоактивні препарати). Відсутність наростання ступеня тяжкості преєклампсії давало змогу для пролонгації вагітності до доношеного строку з відносно сприятливим перебігом пологів. III групу (контрольну) складала 20 практично здорових вагітних у відповідних строках гестації.

Пацієнтки розподілялися також за віком та соціальним станом (рис. 1).

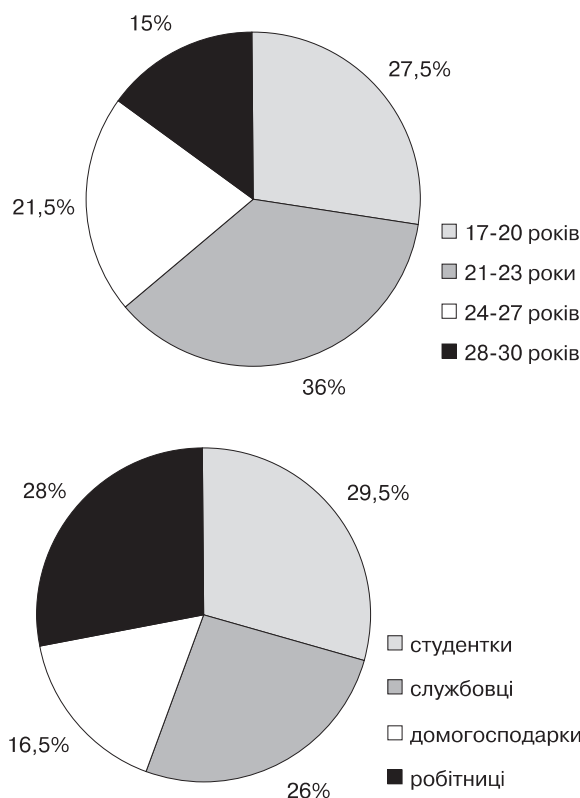


Рис. 1. Віковий цenz та соціальний стан обстежених вагітних

В Україні медичні препарати L-аргініну зареєстровані у вигляді 4,2% розчину для інфузій тівортін та розчину для перорального застосування тівортін аспартат (Юрія-фарм). Препарати забезпечують організм «будівельним матеріалом» (субстратом) для синтезу оксиду азоту.

Тівортін (4,2% розчин для інфузій) вводили в/в крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину в перші 10–15 хвилин, потім швидкість введення збільшували до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату – 100 мл. Тривалість лікування – 5 днів. Потім вагітних переводили на розчин для перорального застосування тівортін аспартат, який призначали по 1 мірній ложці (1 г препарату) через кожні 4 години під час їди. Добова доза препарату становила 6 г. Тривалість лікування – 14 днів.

У якості основних клінічних параметрів, що характеризують стан фетоплацентарного комплексу, нами оцінювалася динаміка фетометричних даних при ультразвуковому дослідженні та гемодинамічних показників в спіральних артеріях матки, артерії пуповини плода – діагностичний апарат «Voluson-730 PRO» (Австрія).

Для визначення в організмі вагітної вмісту вільного аргініну та оцінки клінічної ефективності препарату тівортін виконували наступні дослідження.

Венозну кров (по 5 мл) забирали із ліктьової вени. Сироватку крові отримували при спонтанному утворенні згустка та зберігали до моменту дослідження від 10 до 90 днів при температурі $-43\text{--}45^\circ\text{C}$ у морозильній камері «DERBY D-LT» (Росія).

Вміст вільного аргініну визначали згідно з стандартною методикою за допомогою «Аналізатора амінокислот LC5001» фірми «Biotronik» (Німеччина) шляхом розділення на хроматографічній колонці діаметром 3,2 мм, що наповнена сферичною катіонообмінною смолою із сульфурованого полістиролу марки «BTC-2710». Висота стовпа смоли в колонці становила 210 мм. Проби готували за методом M. De Wolfe та співавт. [9, 10].

Елюювання амінокислот, нанесених на іонообмінну смолу за допомогою інжектора, виконували згідно з програмою розділення гідролізатів білків, яка задавалася процесором аналізатора. Один за одним використовували 5 натрій-цитратних буферних розчинів, які мали рН від 3,45 до 10,5, при змінах температури роздільної колонки від 48°C до 70°C [9, 10].

Розрахунок площ піків, визначення концентрації та ідентифікацію амінокислот виконували за допомогою системи обробки даних C-R3A, яку програмували згідно з результатами аналізу стандартної суміші амінокислот «Сігма-Олдріч» (Німеччина) для калібрування аналізаторів AA-S-18 і A-2S08 [9, 10].

Автори висловлюють щире подяку співробітникам НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова (м. Харків, Україна) за допомогу у проведенні дослідження.

В нашій роботі було використано дані міжнародних клінічних досліджень:

1. «L-Arginine in Preeclampsia». Госпіталь «Ospedali Riuniti», відділення акушерства та гінекології, м. Бергамо, Італія. Дата проведення: 08 вересня 2005 – 21 грудня 2006 рр.

2. «L-Arginine and Antioxidant Vitamins During Pregnancy to Reduce Preeclampsia». Національний інститут перинатології ім. Ісідро Еспіноза де лос Рейес, м. Мехіко, Мексика та Пенсільванський Університет, м. Пенсільванія, штат Філадельфія, США. Дата проведення: 04 травня 2003 – 07 травня 2007 рр.

3. «Effect of L-Arginine Therapy on the Glomerular Injury of Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial». Медичний Центр Стенфордського Університету, м. Стенфорд, штат Каліфорнія,

США. Дата проведення: 10 січня 2006 – 12 січня 2010 рр.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом визначення середніх значень та середньоквадратичних похибок, стандартного відхилення, Т-критерію Ст'юдента, методу лінійної регресії та кореляції.

Результати досліджень та їхнє обговорення

Кількісні характеристики вмісту в організмі практично здорових пацієнток (контрольна група) вільного аргініну показано на рисунку 2.

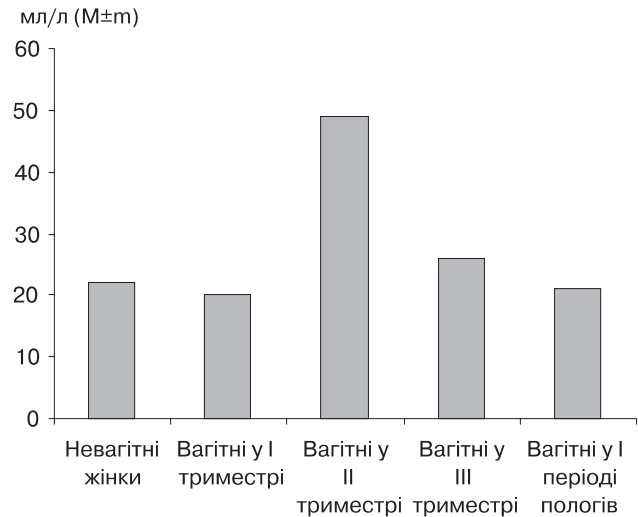


Рис. 2. Вміст аргініну в організмі практично здорових пацієнток

Згідно з отриманими під час нашого дослідження результатами, вміст вільного аргініну в сироватці крові пацієнток за умови неускладненого перебігу вагітності залишається незмінним протягом I триместру ($23,11 \pm 1,79$ проти $24,01 \pm 0,38$ мл/л у невагітних жінок; $p < 0,05$) та суттєво зростає у II триместрі ($51,06 \pm 4,11$ мл/л; $p < 0,05$). Підвищення рівня вільного аргініну у даному періоді вагітності забезпечує оптимальний рівень синтезу оксиду азоту та сприяє фізіологічному перебігу гестаційного процесу. III триместр характеризується зниженням вмісту аргініну до $28,89 \pm 2,02$ мл/л ($p < 0,05$). Перед настанням пологів кількість вільного аргініну в організмі обстежених пацієнток поволі зменшується ($25,81 \pm 1,02$ мл/л; $p < 0,05$), що може мати відношення до індукції пологової діяльності. Отримані дані відповідають результатам провідних науковців та можуть слугувати діагностичним маркером обміну аргініну під час вагітності [9, 10, 14].

Кількісні характеристики вмісту в організмі пацієнток із ускладненою вагітністю (основна група та група порівняння) вільного аргініну наведено на рисунку 3.

Звертає на себе увагу (див. рис. 3) відсутність суттєвих змін щодо вмісту вільного аргініну у разі преєклампсії легкого ступеня ($24,03 \pm 1,89$ мл/л; $p < 0,05$) та його значне зниження у 1,4

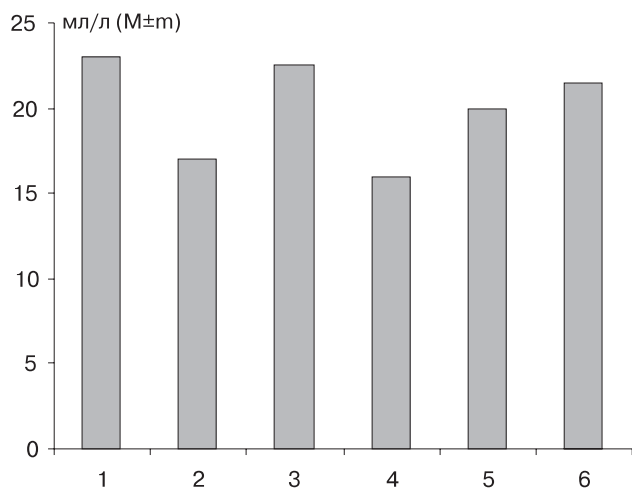


Рис. 3. Вміст аргініну в організмі пацієнток із ускладненою вагітністю

- 1 – вагітні з преєклампсією легкого ступеня
- 2 – вагітні з преєклампсією середнього ступеня
- 3 – вагітні з ПД та порушенням дозрівання плаценти
- 4 – вагітні з ПД та гіпоксією плода
- 5 – роділлі зі слабкою пологовою діяльністю

разу – за преєклампсії середнього ступеня тяжкості ($16,87 \pm 0,69$ мл/л; $p < 0,05$). Отримані дані повністю відповідають результатам міжнародних клінічних досліджень, згідно з якими ступінь зниження вмісту вільного аргініну в крові вагітних є пропорційним щодо ступеня тяжкості преєклампсії [6, 11, 15].

Встановлено також, що у разі наявності у пацієнток ПД, якій притаманні ознаки порушення дозрівання плаценти, але не має інструментальної та клінічної картини синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВРП) та гіпоксії плода, вміст аргініну майже такий, як і у здорових вагітних ($23,15 \pm 1,87$ проти $23,11 \pm 1,79$ мл/л; $p < 0,05$). Даний факт свідчить про можливість формування ПД під впливом інших чинників, які не пов'язані з дисфункцією системи L-аргінін–оксид азоту. Але згідно з результатами провідних науковців світу збереження при цьому оптимального рівня синтезу NO може перешкоджати розвитку СЗВРП та гіпоксії плода й розглядається ними як компенсаторний механізм нівелювання проявів ПД на початку її розвитку [3, 10, 13].

Під час вагітності, яка ускладнена СЗВРП та гіпоксією плода, вміст вільного аргініну знижений майже в 2,5 разу щодо кількості аргініну у здорових вагітних в аналогічному періоді ($18,27 \pm 1,08$ проти $51,06 \pm 4,11$ мл/л; $p < 0,05$). В наукових роботах останнього часу наведений феномен пояснюється зменшенням активності NO-синтез, як наслідок – погіршення синтезу оксиду азоту, розвитком ацидозу, ушкодженням транспортних систем для L-аргініну в плаценті. Дефіцит оксиду азоту призводить до порушень кровообігу в плаценті, що спричиняє затримку розвитку плода та його гіпоксію [3].

Отже, враховуючи результати міжнародних клінічних досліджень та наші власні спостереження, аналізуючи сучасні дані літератури, ми дійшли висновку, що функціональні характеристики плаценти, стан внутрішньоутробного плода та новонародженого знаходяться в лінійній залежності від вмісту аргініну в сироватці крові, а дефіцит оксиду азоту призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровообігу та, як наслідок, до виникнення акушерської патології [6, 10, 16, 17].

При включенні препарату тівортін до складу терапевтичних схем для корекції порушень гестаційного процесу у пацієнток I (основної) клінічної групи нами встановлено значне зниження рівнів систолічного артеріального тиску (до $133,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. порівняно з даними вихідного рівня $144,2 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), діастолічного артеріального тиску (до $80,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. порівняно з $86,8 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), середнього артеріального тиску (до $100,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. порівняно з $108,5 \pm 1,2$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Рівень вільного аргініну в крові жінок основної групи наближався до значень пацієнток контрольної групи і становив у III триместрі та під час пологів відповідно $27,29 \pm 1,21$ та $24,67 \pm 1,18$ мл/л проти $28,89 \pm 2,02$ та $25,81 \pm 1,02$ мл/л ($p < 0,05$).

Терапія препаратами L-аргініну (тівортін) сприяла суттєвому підвищенню індексу пульсації та поліпшенню судинного опору в спіральних артеріях матки та артерії пуповини плода (рис. 4, 5) [18].

Результати, отримані в групі порівняння, хоча і демонстрували певні зміни показників артеріального тиску та все ж відрізнялися від параметрів пацієнток основної групи та групи порівняння. Рівень систолічного артеріального тиску у жінок II клінічної групи становив $138,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. порівняно з даними вихідного рівня ($143,8 \pm 2,6$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), рівень діастолічного артеріального тиску – $83,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. порівняно з $85,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), рівень середнього артеріального тиску – $103,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. порівняно з $107,8 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Вміст вільного аргініну в крові пацієнток групи порівняння у III триместрі та під час пологів також дещо підвищувався у відповідь на проведені лікування, але залишався нижчим від кількісних характеристик жінок основної групи – $25,89 \pm 2,19$ та $22,97 \pm 2,67$ мл/л ($p < 0,05$).

Допплерометричні характеристики кровообігу в спіральних артеріях матки та артерії пуповини плода також поліпшувалися як результат своєчасного лікування, але динаміка змін не була такою відчутною, як у групі пацієнток, які приймали тівортін у складі комплексної терапії.

Суттєвих розбіжностей у строках розродження серед пацієнток основної клінічної групи та

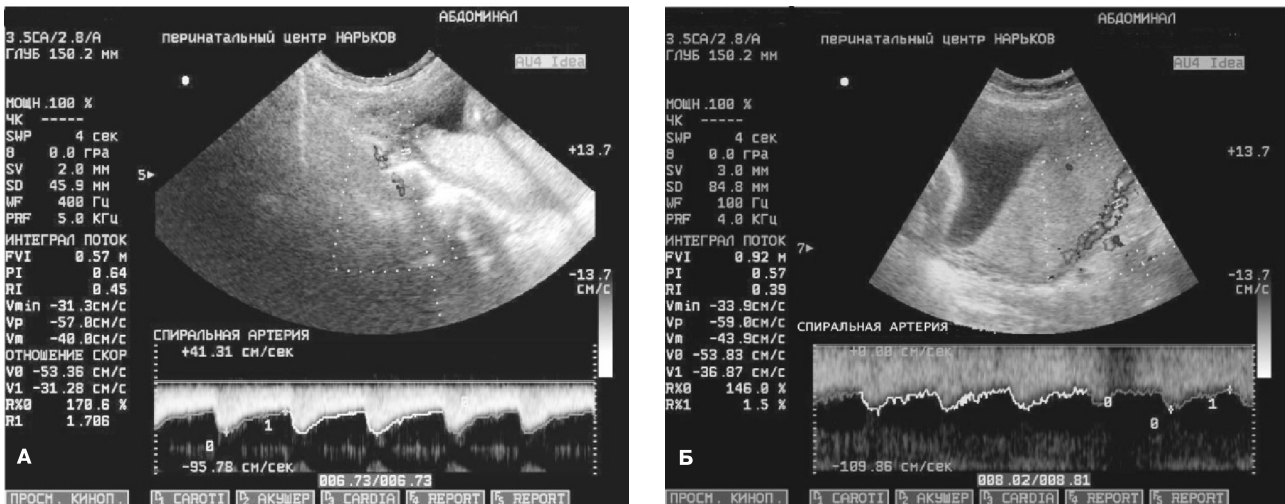


Рис. 4. Допплерограми кровоплину в спіральних артеріях матки: А – стан кровоплину пацієнтки основної групи до початку лікування; Б – стан кровоплину після лікування препаратом тівортін

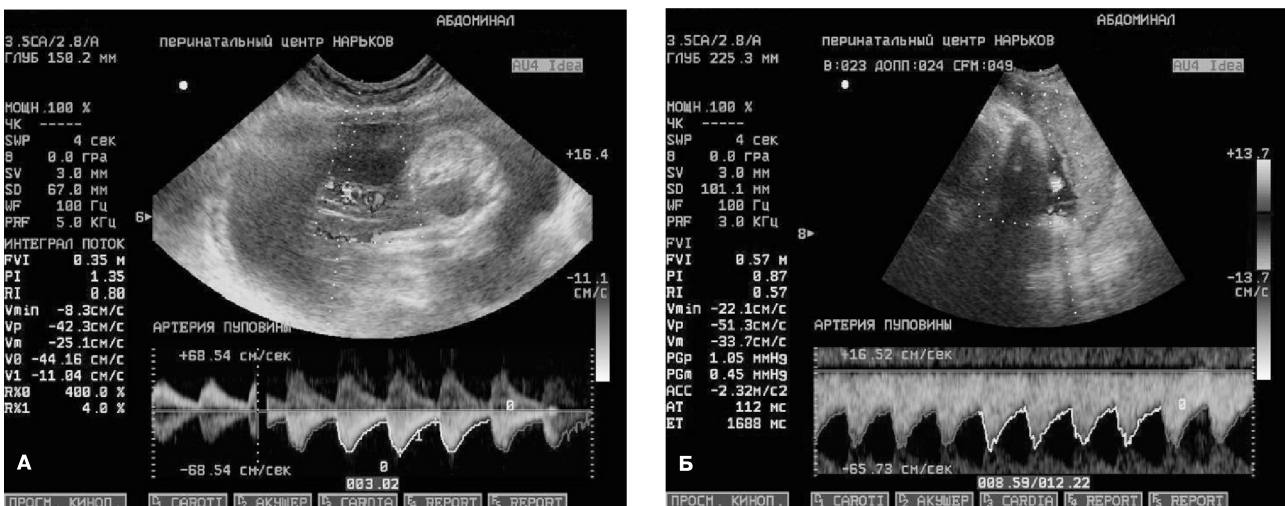


Рис. 5. Допплерограми кровоплину в артерії пуповини плода: А – стан кровоплину пацієнтки основної групи до початку лікування; Б – стан кровоплину після лікування препаратом тівортін

групи порівняння не спостерігалось, що пояснюється активною тактикою підготовки до пологів.

Маса тіла новонароджених немовлят від матерів, які отримували препарат тівортін у складі комплексної терапії, була на рівні результатів контрольної групи ($2,970 \pm 0,200$ г порівняно з $3,120 \pm 0,200$ г; $p < 0,05$) та значно вищою, ніж у пацієнток, які отримували стандартне лікування ($2,890 \pm 0,200$ г; $p < 0,05$) [16, 17].

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, ми звернули увагу на деякі ключові, з нашої точки зору, моменти:

1. За умови фізіологічного перебігу вагітності вміст вільного аргініну зростає у II триместрі, а на момент пологів знижується до рівня, що є характерним для здорових невагітних жінок.

2. Ступінь зниження вмісту вільного аргініну в крові вагітних є пропорційним ступеню тяжкості преєклампсії: більш тяжкому ступеню

преєклампсії відповідає більш виражений дефіцит аргініну.

3. На початку розвитку плацентарної дисфункції вміст вільного аргініну залишається на рівні показників здорових вагітних із відповідним терміном гестації. Збереження при цьому оптимального рівня синтезу NO може нівелювати клінічні прояви плацентарної дисфункції та перешкоджати розвитку СЗВРП.

4. Стан внутрішньоутробного плода та новонародженого знаходяться в лінійній залежності від вмісту аргініну в сироватці крові, а дефіцит оксиду азоту призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровоплину та зниження функціональних можливостей плаценти.

5. Включення до складу комплексної терапії донатора оксиду азоту – медичного препарату тівортін є дієвим засобом патогенетично спрямованого лікування такого грізного ускладнення вагітності, як преєклампсія.

Список літератури

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Cons. med. Ukr.* 2008; 11: 38–40.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х: Форсинг; 2000.
3. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2008; 49 (4–6): 134–140.
4. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience* 2009; 14: 1–18.
5. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294: 1–9.
6. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2005; 10 (4): 265–274.
7. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. *Укр. мед. часопис* 2009; 74 (XI/XII): 43–48.
8. Vuger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137: 1650S–1655S.
9. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией. *НМЖ* 2006; 6: 17–24.
10. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога* 2007; 2: 4–7.
11. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I., et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26 (1): 121–130.
12. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R., et al. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 99 (2): 146–152.
13. Rytlewski K., Olszanecki R., Korbut R., Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (1): 32–37.
14. Gilbert J.S., Niland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6 (10): 1367–1377.
15. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F., et al. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2006; 19 (5): 277–281.
16. Xiao X.M., Li L.P. L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2005; 88 (1): 15–18.
17. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension. *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27 (2): P. 198–200.
18. Sieroszewski P., Suzin J., Karowicz-Bilińska A. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine). *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2004; 15 (6): 363–366.