

ПРИМЕНЕНИЕ L-АРГИНИНА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

Корниец А.И.

Городской родильный дом, отделение патологии беременности, г. Белая Церковь

Резюме. Рассматривается вопрос использования препаратов L-аргинина в акушерско-гинекологической практике. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном соотношении качество/риск L-аргинина как лекарственного средства для лечения широкого круга заболеваний при осложненном течении беременности.

Ключевые слова: L-аргинин, беременность.

Дисфункция эндотелия лежит в основе развития многих сосудистых нарушений во время беременности, приводящих к развитию осложненного течения беременности – привычного невынашивания, плацентарной дисфункции, синдрома задержки развития плода, позднего гестоза. Применение L-аргинина с целью коррекции дисфункции эндотелия делает его перспективным для более широкого использования в акушерской практике, в том числе при экстрагенитальных заболеваниях, с целью профилактики развития акушерских осложнений.

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли дисфункции эндотелия в патогенезе таких осложнений при беременности, как привычное невынашивание, плацентарной дисфункции (ПД), синдром задержки развития плода (СЗРП), поздний гестоз. Дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих сахарным диабетом, гипертонической болезнью, аутоиммунными заболеваниями, приводит к нарушению микроциркуляции в плаценте и препятствует нормальному течению беременности [1,3,6,8,9,10,11,14,21,24].

При физиологической беременности наблюдаются стимуляция и активация фетоплацентарного комплекса, что приводит к возрастанию коагулянтного потенциала почти в 2 раза увеличивается содержание всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности. Начиная со II триместра беременности отмечается повышение продукции эндотелием и секреции в кровь фактора Виллебранда, тромбоспандина, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [1,6,22].

Эндотелий – это не просто слой клеток, а отдельный эндокринный орган, самый крупный в организме, от нормального функционирования которого зависят важнейшие системы организма. Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов, выполняющая различные функции [1,11,16,22]:

- регуляция тонуса сосудов (синтез вазоактивных медиаторов);
- поддержание их анатомического строения (синтез и ингибирование факторов пролиферации);
- сохранение гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- участие в процессах местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных факторов: механической травмы сосудов, воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, атерогенных стимулов (липопротеины низкой плотности, гомоцистеин) [3,11,13,21].

Факторы, влияющие на воспаление

Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF- α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид

Факторы гемостаза

Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простациклин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов

Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Тромбоспандин A ₂	Эндотелиальный фактор деполаризации (EDHF)

Факторы, влияющие на рост и пролиферацию

Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид

Эндотелиальная дисфункция отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса, проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и противовоспалительной активности эндотелиального слоя [2,4,18,19].

Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромбофилии и сахарном диабете и часто приводит к развитию гестоза, ПД, СЗРП [1,8,9,10,11,16,22].

Нарушение процессов инвазии трофобласта не приводит к физиологической перестройке спиральных артерий, и они остаются чувствительными к патологическим изменениям гемодинамики материнского организма. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и формированию последующих осложнений – гестоза, ПД, СЗРП, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), гипоксии плода, дистресса плода. Важное значение отводится недостаточному синтезу простациклина (PGI₂) в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях. Это приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также развитию ДВС-синдрома [5,19].

Гестоз является наиболее сложной патологией в акушерстве. D.A. Davey отмечает, что гестоз наблюдается в 2,3–28,5% случаев, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [17]. При высоком уровне медицинских технологий в мире ежегодно умирает около 50 тыс. женщин от причин, связанных с беременностью и родами. К сожалению, несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при гестозе в 3–4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30%. Перинатальная заболеваемость также не имеет устойчивой тенденции к снижению.

Преэклампсия осложняет течение от 3 до 5% всех беременностей и представляет собой основную причину материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [18]. Недооценка степени тяжести гестоза, а следовательно, неадекватное лечение и запоздалое родоразрешение являются основными причинами материнской смертности при данном осложнении беременности. Для беременных с гестозом характерна циркуляция в крови множества маркеров активации эндотелия, включая сниженный уровень PGI₂ и оксида азота, повышенный уровень эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина, повышение экспрессии молекул адгезии. В условиях эндотелиальной дисфункции нарушается баланс про- и антикоагулянтных механизмов. При этом поверхность эндотелия приобретает прокоагулянтную активность. В условиях эндотелиопатии при гестозе наблюдается снижение экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов, включая протеины С и S, антитромбина III. Важнейшую роль в дисбалансе коагуляционного каскада у беременных с гестозом играют ингибиторы фибринолиза. Так, концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), синтез которого во время беременности в основном осуществляется плацентой, и PAI-2 повышается у беременных с гестозом. В ответ на повреждение или активацию эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, такие как фибронектин, фактор Виллебранда. Уровень PAI, тромбомодулина и фибронектина, эндотелина-1 четко коррелирует с тяжестью гестоза [1,3,5].

Эндотелиальные повреждения все чаще стали рассматриваться как важнейшие факторы разнообразных осложнений беременности, в том числе и синдрома потери плода [3,8]. В первую очередь возникают многочисленные повреждения эндотелиального покрова ворсин плаценты, что приводит к нарушению целостности щеточной каймы и повреждению синцитиотрофобласта и соответственно к нарушению функции плаценты. Дальнейшее неблагоприятное воздействие повреждающих факторов вызывает оголение базального слоя и даже стромы ворсин и высвобождение дополнительных плацентарных коагулирующих агентов (тромбоксана A₂, тканевого фактора, коллагена). Обнажение коллагена базального слоя ворсин, который является мощным активатором фактора Хагемана, приводит к запуску внутреннего пути коагуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве. Клинически это проявляется первичной или вторичной плацентарной недостаточностью, случаями замершей беременности, угрозой аборта и преждевременными родами, СЗРП, ПОНРП и другими тяжелыми осложнениями беременности и родов [5].

Основным фактором, который приводит к генерализованной дисфункции, является дефицит оксид азота (NO), который образуется в сосудистом эндотелии и является мощным вазодилататором. Аминокислота L-аргинин – субстрат для синтеза оксида азота. Аргинин – условно незаменимая аминокислота. Средний суточный уровень ее потребления составляет 5,4 г. Он служит необходимым предшественником для син-

теза белков и многих биологически важных молекул. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза оксида азота (NO). Физиологическая сосудистая адаптация к беременности (увеличение объема крови, минутного объема сердца и снижение сосудистой резистентности) сопровождается увеличением эндогенной продукции NO и повышением чувствительности к NO гладкомышечных клеток сосудов. Экспериментальные исследования показали роль усиления оксидативного стресса и снижения биодоступности таких вазодилататоров как NO в патогенезе сердечно-сосудистой дисфункции во время беременности [1,3,6,8,9,10,11,14,21,24]. Эндотелиальная, или сосудистая теория возникновения таких осложнений беременности (ПН, преэклампсия, УПБ) разрабатывается уже более 10 лет [1,18,20,21,24]:

- Эндотелий сосудов является одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих.

- При нормальном течении беременности происходит физиологическая интенсификация в системе L-аргинин/оксид азота, которая направлена на поддержание оптимального маточно-плацентарного кровотока.

- При эндотелиальной дисфункции (нарушении в системе L-аргинин/оксид азота) происходит генерализованный спазм сосудов с повышением периферического сопротивления и внутрисосудистыми коагуляционными нарушениями.

- Возникающая гипоперфузия тканей вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови и гиперкоагуляции неизбежно приводит к ишемическим повреждениям в тканях различных органов, в том числе матке и плаценте.

Все перечисленное приводит к:

- уменьшению маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока;
- снижению кровоснабжения плаценты и плода;
- ограничению газообмена и метаболизма в фетоплацентарном комплексе;
- нарушению процессов созревания плаценты;
- развитию дистресса плода;
- рождению детей с низкой массой тела;
- снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного;
- развитию ряда осложнений периода новорожденности, включая высокую детскую летальность.

Особый интерес вызывают публикации и признание медицинской общественностью в США и в странах Европы результатов исследований, в ходе которых появилась возможность достоверно прогнозировать преэклампсию за 5 нед до развития ее клинических проявлений. Так, в 1992–1995 гг. R. Levine et al. [19] провели в пяти медицинских центрах США двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с участием 120 здоровых женщин с первой беременностью на сроках 13–21 нед. Пациентки были обследованы в отношении определения содержания ангиогенных факторов – общего уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), концентрации свободного плацентарного фактора роста (ПФР) и свободного сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР). Как известно, sFlt-1 является эндогенным антиангиогенным белком, который вырабатывается в плаценте и нейтрализует проангиогенные белки СЭФР и ПФР. Повышение содержания сывороточных sFlt-1 (с одновременным снижением уровня свободных фракций ПФР и СЭФР) обнаружено при преэклампсии и предшествует ее развитию. Эти изменения начинаются за 5 нед. до манифестации симптомов заболевания, содержание sFlt-1 составляет 4382 пкг/мл, в то время как в аналогичные сроки при нормальной беременности – 1643 пкг/мл ($p < 0,001$). Обратные тенденции имеют место по уровню сывороточной концентрации ПФР, которая у пациенток с последующим развитием преэклампсии снижается по сравнению с контролем уже с 13–16-й недели беременности, составляя в среднем 90 и 142 пкг/мл соответственно ($p < 0,01$).

По мнению А. Wikström et al., эти изменения более значительны при раннем возникновении преэклампсии и рождении ребенка с синдромом задержки внутриутробного развития [20]. К. Spencer et al. сообщают, что крайне важным элементом в прогнозировании исходов беременности при преэклампсии являются показатели кровотока при доплерометрии маточных артерий, особенно при одновременной оценке ангиогенного профиля. При диагностировании на 22–26-й неделе беременности признаков двусторонних нарушений кровотока в маточной артерии (по наличию диастолической выемки на доплерограмме) и одновременного снижения концентрации ПФР до уровня ниже 280 пкг/мл на основании результатов 3348 проспективных исследований с высокой точностью была показана возможность прогнозирования умеренной и тяжелой формы преэклампсии [21].

В литературе имеются сообщения о повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (даже со смертельными исходами) в более отдаленном будущем у женщин, перенесших преэклампсию, особенно при первых родах. В публикациях ряда стран (Норвегии, Ирландии, Шотландии, Израиля) суммарно на примере анализа исходов 800 тыс. беременностей было показано двукратное повышение риска смерти у перенесших преэклампсию пациенток, особенно при преждевременных родах [24].

Норвежские исследователи представили данные национального регистра, включавшие сведения о 636 372 родах за 1967–1992 гг., с помощью которых удалось получить представление о риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в результате преэклампсии. Так, за 25 лет от этого осложнения беременности погибли 4350 женщин, среди них пропорция между перенесшими преэклампсию при срочных родах составила 6,6/1000, при преждевременных – 15,5/1000 [23].

Следует подчеркнуть, что объем профилактических мероприятий зависит от степени риска развития акушерских осложнений. В обследовании необходимо предусмотреть изучение показателей системы гемостаза, поскольку доказана высокая прямая корреляционная связь между их значениями и маркерами эндотелиальной дисфункции. Е.В. Мозговая и соавт. [6,12] считают, что выявление многих маркеров эндотелиальной дисфункции является трудоемким и дорогостоящим, однако проведение некоторых исследований, в частности определение количества десквамированных эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, вполне доступно большинству стационаров.

Итак, согласно результатам нашего обзора, профилактику гестоза, УПБ, ПД, ЗВУР следует проводить пациенткам с наличием:

- гестоза тяжелой степени в анамнезе;
- соматической патологии с эндотелиальной дисфункцией;
- отягощенном гинекологическом анамнезе;
- наследственности в генезе гестоза (гестоз во время беременности у мамы или сестры беременной, у мамы или у предыдущей жены партнера);
- двух и более генов предрасположенности к гестозам;
- беременности наступившей вследствие ЭКО;
- использование донорских ооцитов и донорской спермы;
- суррогатное материнство;
- патологических изменений при клинико-лабораторном исследовании;
- клиники прегестоза.

В настоящее время наиболее эффективным патогенетическим методом коррекции эндотелиальной дисфункции является применение физиологического донатора оксида азота – L-аргинина, который способствует улучшению состояния эндотелия и тем самым нормализуют кровообращение как в системном, так и в маточно-плацентарном кровотоке. Единственным препаратом L-аргинина на украинском фармацевтическом рынке в необходимой дозировке является отечественный препарат Тивортин (L-аргинин 4,2 г – 100 мл). Тивортин позволяет проводить как ступенчатую терапию для пациентки с осложненным течением беременности, так и профилактические мероприятия с помощью питьевой формы – Тивортин аспаргат (L-аргинин 1 г – 5 мл) [7,8,9,10,11,24].

Показано отсутствие тератогенного эффекта данного препарата, что позволяет его применять на ранних сроках беременности [1,7,24]. Назначение L-аргинина в сроке с 10 по 37 неделю беременности предупреждает развитие гипертонических состояний, снижение на 79,2% возникновения преэклампсии, снижение признаков внутриутробной гипотрофии на 16% и частоты снижения дистресса плода на 10%, снижение частоты преэклампсии средней степени с 16% до 0%, снижение угрозы преждевременных родов в 3 раза, уменьшение % прерывания беременности на ранних сроках на 12%, снижение частоты развития ЗВУР в 4 раза, нормализация показателей доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока [1,7,8,9,10,24].

Таким образом, высокая клиническая эффективность применения Тивортина и Тивортина аспаргат с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики осложненного течения беременности делает его перспективным для более широкого использования в акушерской практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ НАХОДИТСЯ В РЕДАКЦИИ.

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)*Корнієць О.І.*

Резюме. Розглядається питання використання препаратів L-аргініну в акушерсько-гінекологічній практиці. Експериментальні та клінічні дані свідчать про сприятливу співвідношенні якість / ризик L-аргініну як лікарського засобу для лікування широкого кола захворювань при ускладненому перебігу вагітності.

Ключові слова: *L-аргінін, вагітність.*

THE USE OF L-ARGININE IN OBSTETRICS (REVIEW)*Korniyets O.I.*

Summary. The question of the use of drugs L-arginine in obstetric practice is discussed. Experimental and clinical data suggest a favorable ratio of quality / risk of L-arginine as a medicament for the treatment of various diseases in complicated pregnancies.

Keywords: *L-arginine, pregnancy.*

Адреса для листування:

Корнієць Олександр Ігорович
м. Біла Церква, вул. Семашка, 7
Тел. (044) 636-30-25