

Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина

С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова, С.Н. Манищенков, Р.А. Лыткин, Д.Н. Гаврюшов

Луганский государственный медицинский университет
Луганская областная клиническая больница

В статье представлены собственные данные оценки использования раствора L-аргинина в терапии плацентарной дисфункции у беременных. Результаты работы показали высокую эффективность и безопасность применения препарата Тивортин в 24–27 и 32–34 нед гестации. При этом частота преждевременных родов снизилась в 2,3 раза, фетоплацентарной дисфункции – в 4,6 раза, задержки роста плода – в 4 раза, дистресса плода при беременности – на 9,6%, а усиление кровотока в системе «мать–плацента–плод» – на 37,7%.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, L-аргинин, задержка роста плода, эндотелий, терапия, Тивортин.

Плацентарная дисфункция включена в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти как основной диагноз патологического состояния плода и новорожденного. Развитием и нарастанием плацентарной дисфункции (ПД) сопровождаются почти все осложнения беременности. Так, при невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77%, при гестозах – 32%, при экстрагенитальной патологии – до 45%. Плод, развитие которого происходит в условиях недостаточной плацентарной перфузии, в значительно большей степени подвержен гипоксическим повреждениям жизненно важных органов в процессе внутриутробного развития и риску травм при родах [8].

В процессе неосложненного развития беременности отмечается возрастание эндотелийзависимой вазодилатации, уровень которой возвращается к исходному после родов. Этот процесс происходит с участием таких медиаторов, как оксид азота (NO), простаглицлин и гиперполяризующий фактор эндотелиального происхождения [5]. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости сосудов, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, ангиогенезе, тромборезистентности, иммунном ответе, синтезе медиаторов воспаления и их ингибиторов, а также осуществляет барьерные функции [6]. Данные литературы [6] свидетельствуют, что важной функцией эндотелия является продукция NO, который поддерживает базальный тонус сосудов и участвует в осуществлении вазодилатации в ответ на действие различных стиму-

лов. При возникновении дисфункции эндотелий приобретает атерогенные свойства с склонностью к сосудосуживающим реакциям, тромбофилии, в кровоток устремляются молекулы адгезии, ростовые факторы, возрастает воспалительная и оксидативная активность сыворотки крови.

Дисфункция эндотелия – это дисбаланс между медиаторами, в норме обеспечивающими нормальные соотношения между течением всех эндотелийзависимых процессов, прежде всего между продукцией сосудорасширяющих, ангиопротекторных, антипролиферативных субстанций, с одной стороны, и содержанием сосудосуживающих, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [7, 12]. Эндотелиальная дисфункция сопутствует осложнениям беременности и родов, которые в той или иной степени связаны с плацентарным фактором и нарушением сосудистой адаптации при беременности [8].

Повреждению эндотелия способствуют такие факторы, как курение, токсические воздействия, артериальная гипертензия, ожирение, гипергомоцистеинемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, активация цитокинового каскада при системных воспалительных процессах, оксидативный стресс, действие эндогенных блокаторов эндотелиальной NO-синтазы, вазоактивные пептиды (ангиотензин II, эндотелин-1), аккумуляция асимметричного диметиларгинина, изменение уровня мочевой кислоты и пр. [8]. Воздействие повреждающих факторов на клетки эндотелия приводит к их разрушению, ускоренному апоптозу и снижению синтеза NO и уменьшению продукции гиперполяризующих факторов. Вследствие этого повышается функциональная активность молекул адгезии и хемокинов вызывает активацию воспалительных реакций, вазоконстрикцию и изменение параметров гемостаза. В ходе многочисленных исследований установлено участие NO в поддержании базального тонуса сосудов, стабилизации реологических свойств крови, предупреждении агрегации элементов крови, уменьшении проницаемости сосудистой стенки, ликвидации последствий метаболического ацидоза [2].

С каждым годом увеличивается количество публикаций об использовании в акушерской практике различных схем лечения и коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока, которое проводится по нескольким направлениям, однако

фармакологическая «агрессия» или полипрагматизация в акушерской клинике привели к увеличению частоты побочных эффектов как со стороны материнского организма, так и плода, аллергизации новорожденных, проявлению отсроченных осложнений лекарственной терапии [8]. С этой точки зрения оправдано применение лекарственных препаратов – эндогенных метаболитов, комплексно воздействующих на несколько звеньев патогенеза ПД, оказывающих минимальные побочные эффекты на организм плода.

Сегодня, благодаря расширению диагностических возможностей для выявления нарушений функций плаценты, а также в связи с получением новых данных о механизмах регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности, появилась возможность дополнить тактику лечения ПД донаторами NO (L-аргинин). В полной мере этим требованием отвечает гравидопротектор тивортин.

В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.д.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция [1, 3, 11].

Известно, что NO в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием

ферментов NO-синтаз (NOS). Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO [12], применение которой оказывает положительное воздействие на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию. В Украине L-аргинин зарегистрирован в виде 4,2% раствора для инфузий и известен под названием **Тивортин®** («Юрия-Фарм», Украина). Препарат обеспечивает организм строительным материалом для синтеза NO.

Большое внимание уделялось и уделяется влиянию биорегуляторной системы L-аргинин-NO на маточно-плацентарный кровоток и развитие внутриутробного плода. Усиление продукции и высвобождение NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у беременных.

Цель работы – оценить эффективность использования L-аргинина в лечении фетоплацентарной дисфункции у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 79 беременных в возрасте от 18 до 39 лет с фетоплацентарной дисфункцией (ФПД) в сроки 16–40 нед беременности. Основную (1-ю) группу составили 53 пациентки, которым в дополнение к стандартной терапии внутривенно вводили тивортин в дозе 100 мл/сут в течение 10 дней. 2-ю группу (сравнения) составили 26 женщин, у которых для лечения ФПД использовали стандартную базисную терапию, включающую вазоактивный, метаболический и дезагрегантный компоненты. В контрольную группу вошли 26 беременных с неосложненной акушерско-

Таблица 1

Особенности течения беременности у обследованных женщин после проведенного лечения ФПД в 28–32 нед

Осложнения беременности	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Угроза преждевременных родов	12	22,6 [^]	12	46,2 [*]	3	11,5
Низкая плацентация	4	7,6	1	3,8	1	3,8
Краевое предлежание плаценты	1	1,9	1	3,8	-	-
Гестоз второй половины беременности	14	26,4 ^{**^}	12	46,2 [*]	2	7,7
Многоводие	6	11,3	4	15,4	-	-
Маловодие	3	5,7	2	7,7	-	-
Фетоплацентарная недостаточность	4	7,6 [^]	9	34,6	1	3,8
ЗВРП	3	5,7 [^]	6	23,1	-	-
Анемия второй половины беременности	28	52,8	17	65,4	12	46,2
Бессимптомная бактериурия	5	9,4	3	11,5	2	7,7
ОРЗ	7	13,2	3	11,5	2	7,7
Кольпит	10	18,9	6	23,1	3	11,5

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ^ p<0,05 по сравнению со 2-й группой.

Частота выявления нарушений кровотока (%) в системе «мать–плацента–плод» до и после лечения у беременных 1-й и 2-й групп (n=79)

Нарушения кровотока	До лечения в 24-27 нед		После лечения в 28-32 нед	
	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=26)	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=26)
Только маточные артерии	9/17	5/19,2	3/5,7*	3/11,5
Артерия пуповины	6/11,3	4/15,3	2/3,8	3/11,5
Средняя мозговая артерия	3/5,7	2/7,7	-	2/7,7
Артерия пуповины и маточные артерии	7/13,2	3/11,5	2/3,8	2/7,7
Нарушения во всех звеньях	2/3,8	1/3,8	-	1/3,8
Всего	27/50,9	15/57,7	7/13,2*	11/42,3

Примечание: *p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

гинекологическим анамнезом и отсутствием признаков ФПД в 16–20 нед. Уровень эстриола определяли в венозной крови в 36 нед гестации методом ИФА с помощью коммерческой тест-системы.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) особое внимание обращали на выявление признаков фетоплацентарной недостаточности (синдром задержки роста плода (СЗРП), многоводие, маловодие, изменения структуры плаценты, степень ее зрелости). При доплерометрическом исследовании, начиная с 16 нед, проводили оценку маточно-плацентарного кровотока в маточных артериях по показаниям, с 24 нед – плодово-плацентарного (артерия пуповины и средняя мозговая артерия) кровотока. Определяли показатели сосудистой резистентности артериальных сосудов: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систолодиастолическое отношение (СДО). Исследования проводили с помощью ультразвукового диагностического аппарата ESAOT «Technos» (Италия) с датчиками 3,5 и 7,5 мГц в режиме ЦДК. Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма.

Пациенткам с клиническими проявлениями плацентарной недостаточности (СЗРП I–II степени, признаки внутриутробного страдания плода), при нарушениях кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном компартаментах при сроке 24–27 нед беременности проводили ступенчатую терапию с использованием тивортина. Тивортин назначали внутривенно капельно в виде 4,2% раствора по 100 мл, на курс 10 инфузий с последующим переходом на пероральную форму препарата: **Тивортин® аспарат** по 5 мл 3 раза в день в течение 14 дней. Контроль за эффективностью проводимого лечения осуществляли каждые 10 дней.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica 6.0. Разность показателей считали достоверной при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена клиническая оценка гестационного процесса у женщин обследованных групп с признаками ФПД. Угроза прерывания в первой половине беременности зарегистрирована у 43,4% основной группы, у 53,8% группы сравнения, что составило достоверную разницу с контрольной группой (11,5% случаев, p<0,05). У беременных 1-й группы, получавших курсы лечебно-профилактических мероприятий с применением тивортина, угроза преждевременных родов, наиболее часто имевшая место в 28–30 нед, снизилась в 2 раза по сравнению с традиционным лечением (табл.1). Достаточно частым осложнением второй половины беременности у женщин с ФПД был гестоз. Однако после проведенной терапии с применением L-аргинина у женщин 1-й группы частота данного осложнения снизилась в 1,8 раза по сравнению с традиционным лечением, где у каждой второй диагностирован поздний гестоз.

Тщательное наблюдение за состоянием беременных, своевременное лечение и профилактика тяжелых форм позднего гестоза предупредили переход в тяжелую форму у большинства женщин. В контрольной группе у 2 (7,7%) пациенток были диагностированы отеки беременных.

Наглядной демонстрацией эффективности медикаментозной профилактики тяжелых осложнений беременности, направленной на полноценное развитие фетоплацентарного комплекса, являются данные о частоте такого осложнения беременности как фетоплацентарная недостаточность (ФПН) у обследованных нами женщин. Так, в группе женщин с ФПД, у которых в лечении не использовали тивортин хроническая ФПН развивалась в 4,6 раза чаще, чем в 1-й группе (34,6% по сравнению с 7,6%, p<0,05). Кроме того, у беременных 1-й группы, получавших раствор L-аргинина, частота этого осложнения не превышала данные в контрольной группе. Другой клинической осо-

бенностью течения гестационного процесса у обследованных женщин была высокая частота развития задержки роста плода (ЗРП) несмотря на проводимое лечение во 2-й группе (23,1%) и развития дистресса плода в родах (11,5%) по сравнению с аналогичными показателями после лечения с применением тивортина у женщин 1-й группы, где частота ЗРП была снижена в 4 раза и не отмечено ни одного случая дистресса плода. В контрольной группе ФПД установлена лишь в 1 (3,8%) случае.

Достоверным методом диагностики ФПН является доплерометрия. Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях в 16–20 нед показало, что у обследованных беременных нарушения были выявлены у 11 (20,8%) в 1-й и у 6 (23,1%) во 2-й группе и отсутствовали в контрольной группе. В дальнейшем при доплерометрическом исследовании в 24–27 нед беременности были установлены нарушения и плодово-плацентарного кровообращения. При этом гемодинамические нарушения кровотока распределены следующим образом (табл. 2). Необходимо отметить, что до лечения у беременных 1-й и 2-й групп, по данным доплерометрии, частота нарушения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного кровотока не имела достоверной разницы. Снижение кровотока в маточной артерии в основной и группе сравнения в 24–27 нед составило 17% и 19,2% соответственно, в артерии пуповины – 11,3% и 15,3% ($p > 0,05$). В контрольной группе нарушений кровотока не зарегистрировано.

Состояние кровотока в системе «мать–плацента–плод» во многом зависит от физиологического баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров у матери. В свою очередь, нарушение кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах, не может не отразиться на внутриутробном состоянии плода. Проведенные нами доплерометрические исследования кровообращения в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии у плода позволили выявить определенные изменения качественных показателей (СДО и ИР) в сторону их увеличения в группе беременных с ФПД и не использовавших тивортин (2-я группа). В 1-й группе, где беременным была проведена ступенчатая терапия тивортином, включающая парентеральный курс в течение 10 дней и пероральный курс в течение 14 дней, значения индексов сосудистой резистентности находились в пределах нормативных значений у 86,8% ($p < 0,05$). Результаты доплерометрии в средней мозговой артерии плода позволяют нам говорить, что изменения кровообращения в этом сосуде прежде всего свидетельствуют о нарушении собственно фетального кровообращения, то есть о более тяжелом гипоксическом пораже-

нии всего фетоплацентарного комплекса и истощении резервов компенсации этого комплекса. Наиболее частое нарушение кровотока в системе «мать–плацента–плод» установлено во 2-й группе беременных, где регистрировали сочетанные нарушения кровотока в сосудах плаценты, маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии. В 1-й группе величины СДО имели сходную динамику с контрольной группой и составили 2,5–3,2, в контрольной группе 2,4–2,8, а во 2-й группе – 3,4–4,2. Как известно, чем выше величина СДО, тем более выражена степень нарушений плодово-плацентарного кровотока, что и диагностировалось клинически во 2-й группе.

Для выявления нарушений внутриутробного состояния плода, определения его реактивности, компенсаторных и резервных возможностей были использованы функциональные методы обследования. При кардиомониторном исследовании с оценкой по шкале W. Fisher мы выявили снижение суммарной балльной оценки во 2-й группе по сравнению с 1-й. В контрольной группе у 80,8% пациенток биофизический профиль плода (БФПП) составил 9 баллов, тогда как в основной – у 43,4% пациенток, а в группе сравнения только у 30,8% женщин ($p > 0,05$). У 11,5% пациенток во 2-й группе и лишь у 1,9% женщин в основной группе имели место выраженные признаки внутриутробного страдания (5–6 баллов).

При анализе исходов беременности обращало на себя внимание, что 17% беременностей в основной группе и 38,5% беременностей в группе сравнения закончились преждевременными родами ($p < 0,05$). В контрольной группе все роды были своевременными. В отличие от женщин контрольной группы роды в основной группе и группе сравнения осложнились слабостью родовой деятельности у 22 (41,5%) и у 8 (30,8%) пациенток соответственно ($p > 0,05$). По данным некоторых авторов [10], хроническая фетоплацентарная недостаточность может приводить к аномалиям родовой деятельности за счет серьезных метаболических изменений в плаценте, что также получило подтверждение в нашем исследовании. Преждевременное излитие околоплодных вод выявлено у 5 (9,4%) женщин в 1-й группе, не отличаясь от контрольного показателя, однако существенно реже по сравнению со 2-й группой (30,8% $p < 0,05$).

Учитывая многообразие клинической картины патологического течения беременности, связанное с ФПД, нами была изучена динамика эстриола в сроках 28–32 нед гестации. Этот гормон является одним из показателей, позволяющих достоверно оценить функциональную активность фетоплацентарной системы. Эстрогены отражают как функцию плаценты, так и внутриутробное состояние плода, так как являются продуктом единой

фетоплацентарной структуры. Было установлено, что у большинства из них отмечено низкое значение этого гормона. Так, после проведенной терапии в 36 нед уровень эстриола в основной группе составил $731 \pm 26,9$ нмоль/л, в группе сравнения – $325 \pm 17,8$ нмоль/л ($p < 0,05$), в контрольной группе – $824 \pm 42,1$ нмоль/л.

В результате комплексного обследования беременных и коррекции ФПД с применением препарата тивортин нами не выявлено ни одного случая перинатальной смертности в основной группе, по сравнению с 3,8% во 2-й группе. 17% и 34,6% детей в 1-й и 2-й группах соответственно родились недоношенными. С признаками внутриутробной гипотрофии в 1-й группе – 2 (3,8%), во 2-й группе – 5 (19,2%) ($p < 0,05$), с признаками перенесенной внутриутробной гипоксии родилось в 1-й группе 4 ребенка (7,5%) и 7 детей (26,9%) – во 2 группе ($p < 0,05$).

С учетом данных литературы [10, 14] и выявленной С.В. Хлыбовой и соавторами (2006) [9] прямой линейной зависимости состояния плода, новорожденного и морфологических характеристик плаценты от содержания аргинина в крови полагаем, что основными звеньями патогенеза плацентарной недостаточности при дефиците NO являются: вазоконстрикция и снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока; активация оксидативного стресса, приводящая к нарушению гемодинамики и образованию реактивных форм NO (пероксинитрита), повреждающих эндотелий; снижение гломерулярной фильтрации и почечного кровотока; активация системы гемостаза; уменьшение кислородтранспортной функции эритроцитов; снижение функциональных возможностей плаценты. Исследования, проведенные Е.В. Казанцевой (2004), показали, что уровни NO в крови матери и амниотической жидкости резко понижались при гипоксии плода, ЗВРП и при их сочетании [4]. По данным К. Rytlewski и соавторов (2006), L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии [13]. При этом терапия L-аргинином способствует существенному увеличению индекса пульсации средней мозговой артерии и цереброплацентарного коэффициента, что было подтверждено в наших собственных исследованиях.

Таким образом, полученные результаты и ряд публикаций последних лет показали клинко-патогенетическую обоснованность терапевтического ангиогенеза и свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в акушерской практике при ФПН в режиме ступенчатой терапии.

Выводы

1. Полученные результаты диктуют необходимость отнести пациенток с ФПД к группе высокого риска по развитию перинатальных осложнений.

2. Многообразие клинических проявлений патологического течения гестационного процесса у беременных с ФПД связано с функциональным состоянием системы «мать–плацента–плод».

3. Пациенткам с ФПД необходимо проводить профилактику преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, задержки внутриутробного роста и острого дистресса плода.

4. Запоздывание клинических проявлений и невозможность эффективного лечения развившейся ФПН диктует необходимость эффективной коррекции ФПД и профилактики функциональных нарушений в системе «мать–плацента–плод».

5. Новым подходом в лечении ФПД и профилактике перинатальных осложнений у беременных является использование раствора L-аргинина в режиме ступенчатой терапии, который позволил снизить частоту ФПД в 4,6 раза, ЗРП в 4 раза, преждевременных родов в 2,3 раза, дистресса плода при беременности на 9,6% и улучшить качество маточно-плацентарно-плодового кровотока после лечения на 37,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina*. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
2. Зелінський О.О., Манасова Г.С. Про роль системи L-аргінин-оксид азоту в функціональному стані фетоплацентарного комплексу // *ПАГ*. – 1999. – № 3. – С. 117–121.
3. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Журнал АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.
4. Казанцева Е.В. Роль вазоактивных веществ и цитокинов в формировании хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2004. – 21 с.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М: МИА. – 2006. – С. 54–74, 115–161, 177–241.
6. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 1996. – № 1. – С. 34–39.
7. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В сб.: *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция* / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб. – 2003. – С. 4–38.
8. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С. и соавт. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология*. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
9. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Макарова И.А. и соавт. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией // *НМЖ*. – 2006. – № 6. – С. 17–24.
10. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilatation and hyperfiltration during pregnancy // *J Soc Gynecol Investig*. – 2004. – Vol. 11, № 7. – P. 438–448.
11. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // *J. Nutr*. – 2004. – Vol. 134. – S. 2880–2887.
12. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
13. Rytlewski K., Olszanecki S., Sneider M.P. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 146–152.
14. Tranquilli A., Giannubilo S., Tedeschi E. et al. Placental expression of nitric oxide synthase during HELLP syndrome: the correlation with maternal-fetal Doppler velocimetry // *Acta Odsetet gynocol Scand*. – 2005. – Vol. 84, № 9. – P. 849–853.