

Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

В статье приведены результаты собственного проспективного исследования клинической эффективности превентивного назначения препарата, содержащего L-аргинин, в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии (ГЭ). Установлено, что в группе беременных, принимавших препарат L-аргинин, произошло достоверное ($p \leq 0,05$) снижение микроальбуминурии на 49,8% и повышение эндотелийзависимой вазодилатации на 50,2% по сравнению с исходными показателями. Кроме этого, у беременных, принимающих L-аргинин, отмечено снижение частоты акушерской патологии, ассоциированной с ГЭ. Это позволило обоснованно рекомендовать применение препарата, содержащего 0,57 г L-аргинина (3,4 г в сутки), в I триместре беременности на этапе доклинической манифестации акушерских осложнений, ассоциированных с ГЭ.

Ключевые слова: гестационная эндотелиопатия, L-аргинин, микроальбуминурия, эндотелийзависимая вазодилатация, I триместр беременности, профилактика.

Стабильное развитие общества любой страны в значительной степени зависит от демографических перспектив, определяемых способностью населения к простому воспроизводству и замещению численности поколения родителей численностью поколения детей. Стойкая тенденция к сокращению численности населения вследствие снижения рождаемости и повышения уровня смертности ставит под угрозу будущее страны в целом. Негативные тенденции в воспроизводстве населения Украины обусловили отрицательный естественный прирост населения, который впервые был зарегистрирован в 1991 году (-0,8 на 1000 населения), а на сегодняшний день уровень рождаемости остается почти вдвое ниже уровня смертности [10].

В связи с тем что материнская, перинатальная смертность и смертность новорожденных считаются наиболее чувствительными барометрами социально-экономического благополучия страны, их выделяют из общей проблемы смертности. В структуре смертности и заболеваемости новорожденных патология перинатального периода занимает 98,2%. Формирование патологии в перинатальный период в 99,5% случаев связано с состояниями, возникающими во время беременности и в период родов (акушерская патология, пороки развития плода), и в меньшей мере – 0,5% – в первую неделю жизни. Среди акушерской патологии, приводящей к перинатальной заболеваемости и смертности следует отметить следующие: преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития плода, отслойка нормально расположенной плаценты, перинатальные потери и другие.

Лечение большинства состояний, осложнивших течение беременности, к сожалению, малоперспективно, а при некоторых патологиях (преэклампсия тяжелой степени, эклампсия, HELLP-синдром, отслойка нормально расположенной плаценты и др.) требует досрочного родоразрешения. Невынашиванием заканчивается каждая десятая беременность. Прямые репродуктивные потери в Украине ежегодно со-

ставляют 36–40 тысяч нерожденных желанных детей. С каждым годом возрастает количество детей с малой массой тела (до 1000 г), а смертность в этой категории в 33 раза выше, чем у доношенных детей.

В современном акушерстве наметилась тенденция к использованию универсальных доказанных подходов к профилактике основных осложнений беременности [12, 16, 17, 19]. Однако при всей кажущейся четкости прописанных мер превенции в клинических протоколах оказания акушерской помощи большинство профилактических мероприятий явно запаздывают, так как применение их начинается со II триместра беременности (например, использование низких доз ацетилсалициловой кислоты, продуктов, содержащих омега-3-кислоты и препаратов кальция для профилактики преэклампсии) [12], хотя процесс нормальной плацентации, обеспечивающий физиологическое течение беременности, начинается уже с 3–4-й недели беременности и завершается к 16–20-й неделе беременности формированием зоны пониженной сосудистой резистентности в маточно-плацентарном контуре гемодинамики за счет исчезновения мышечного слоя сосудов. Именно с нарушением этого процесса на сегодняшний день связывают патогенез развития основных акушерских осложнений, которые описаны выше [7, 21, 22].

Существуют единичные отечественные и зарубежные исследования по применению ацетилсалициловой кислоты с ранних сроков беременности для профилактики преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода [13, 18, 20, 23], препаратов магния и витаминов группы В для профилактики невынашивания беременности на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС) [3]. В нашей стране на этапе догравидарной подготовки и с ранних сроков беременности предложено использование 400 мкг фолиевой кислоты [12]. Следует отметить, что это единственный препарат, включенный в клинические протоколы оказания акушерской помощи, который отвечает необходимости профилактики перинатальной патологии и смертности, возникшей в результате пороков развития плода.

Одной из ведущих причин нарушения формирования маточно-плацентарного кровообращения является дисфункция эндотелия, возникшая во время беременности или обусловленная беременностью, – гестационная эндотелиопатия (ГЭ). ГЭ – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A_2 , ингибитор тканевого активатора плазминогена) [7–9]. При этом механизм их окончательной реализации не ясен.

В последние годы разработаны и продолжают совершенствоваться различные методы профилактики и лечения ГЭ, однако проблема далека от своего разрешения. Профилактическая коррекция эндотелиопатии, особенно до клинической манифестации патологии, позволяет значительно улуч-

шить перинатальные показатели [2]. Лечение перинатальных осложнений существенно не влияет на развитие плода, но согласно отдельным публикациям может стабилизировать его состояние, повысить устойчивость к гипоксии и подготовить плод к родоразрешению.

Учитывая патогенез развития данной патологии, представляет интерес изучение препаратов, обладающих эндотелиопротективным действием как к средствам превенции акушерских осложнений, ассоциированных с ГЭ [2].

Основная цель, которой пытаются достичь применением данных препаратов, – это увеличение синтеза оксида азота (NO) эндотелием. NO по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает регуляцию сосудистого тонуса; ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования; регуляцию пролиферации и апоптоза; регуляцию оксидативных процессов; ингибирование лейкоцитарной адгезии. Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-позитивное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций.

На основании проведенного комплексного изучения действия препаратов на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO можно в качестве потенциальных эндотелиопротекторов предложить следующие фармако-терапевтические группы: донаторы NO; активаторы эндотелиальной NO-синтазы; антиоксиданты; мембранопротекторы, содержащие «эссенциальные фосфолипиды»; цитопротекторы метаболического действия; гомеопатически потенцированные антитела к eNOS [5].

Эндотелиопротекторные эффекты исследованных препаратов на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO: природного донатора NO L-аргинина, активатора фермента NO-синтазы ресвератрола, антиоксиданта оксипиридинового ряда мексикора, препарата фосфоглив, содержащего в своем составе «эссенциальные» фосфолипиды, цитопротектора метаболического действия милдроната, гомеопатически потенцированных антител к eNOS (C₁₂, C₃₀, C₂₀₀) импазы, свидетельствуют о перспективности дальнейшего клинического изучения данных препаратов в качестве потенциальных эндотелиопротекторов [6, 14–16].

Однако большинство из этих препаратов противопоказаны при беременности в связи с недостатком достоверных данных об отсутствии у них тератогенного и эмбриотоксического действия (мексикор, фосфоглив, ресвератрол, милдронат) или концентрация действующего вещества, например в гомеопатическом препарате импаза, крайне низка для оказания биологического эффекта. В основном исследования по действию этих препаратов носят экспериментальный характер. Кроме этого, данные группы препаратов в принципе своего действия стимулируют эндотелий к выработке NO, что в скором времени приводит к истощению эндотелия. Поэтому крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества. Таким образом, возникла необходимость в классе эндотелиопротекторных препаратов, которые не только стимулируют эндотелий к выработке NO, но и поставляют ему субстрат. Единственным веществом, необходимым для синтеза NO, является L-аргинин [1].

В данном аспекте нас заинтересовал отечественный препарат, состоящий из комбинации L-аргинина и аспарагиновой кислоты, ценные фармакологические свойства которого (антиоксидантное, цитопротекторное, антигипоксическое, дезинтоксикационное, ангиастеническое, мембраностабилизирующее и непрямо вазодилатирующее) идеально вписываются в концепцию адекватной превенции гестационной патологии на фоне эндотелиопатии [1, 11].

Цель исследования: провести оценку фармакологической коррекции препаратом L-аргинина клинически неманифестированной ГЭ в I триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 126 беременных с ГЭ в сроке гестации от 6 до 12 нед без клинически манифестированной акушерской патологии. Средний возраст беременных составил 24,3±2,4 года. ГЭ диагностировали на основании значений микроальбуминурии (МАУ) (результат отношения альбумина к креатинину в моче) 3,4–33,9 (мг альбумина/ммоль креатинина) и результатов измерения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью ультразвукового доплерографического исследования плечевой и задней большеберцовой артерий менее 10% [4].

Соотношения альбумин/креатинин в моче определяли при помощи диагностических тестовых лент «МикроальбуФан» производства Pliva Lachema Diagnostika [4]. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Тест для измерения креатинина основан на реакции креатинина с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде. В зависимости от концентрации альбумина и креатинина в моче цветовая зона индикации на тестовой полоске приобретала соответствующую окраску. Оценка проводилась путем сопоставления цветовой зоны индикации на тестовой полоске с эталонной цветной шкалой, которая добавляется фирмой-производителем.

Ультразвуковое исследование артерий с тестом Целерамаера–Соренсена проведено на базе медицинского центра Медилюкс (г. Винница). С помощью ультразвукового аппарата фирмы Toshiba Xario XG и линейного датчика 12 МГц определяли в продольном срезе плечевой (на уровне нижней трети плеча) и задней большеберцовой артерии (на 3 см проксимальнее медиального надмышечка и на уровне голеностопного сустава). Оценивали качество визуализации, их диаметр измеряли от линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки (в мм) в диастолу. Затем проводили пробу с реактивной гиперемией: артерии пережимали манжеткой манометра для измерения артериального давления, повышая давление на 50 мм рт.ст. от исходного систолического давления. Продолжительность окклюзии составляла 5 мин. После чего в фазе реактивной гиперемии (в течение 15 с после декомпрессии) регистрировали скорость кровотока на протяжении 60 с после декомпрессии (фаза максимальной вазодилатации). Эндотелийзависимую дилатацию артерий вызывала реактивная гиперемия в ответ на прекращение кровотока манжеткой, накладываемой проксимально от места измерения. Диаметр и скорость кровотока оценивали до и после компрессии артерий.

Критериями исключения из проспективного исследования были: ожирение, хроническая гипертензия, сахарный диабет, АФС, почечная и/или сердечно-сосудистая патология, инфекционные заболевания, многоплодная беременность, курение, использование гормональных и внутриматочных контрацептивов до беременности, наличие в анамнезе родителей сердечно-сосудистых заболеваний, варикозной болезни.

Основную группу составили 74 беременные с эндотелиальной дисфункцией, которые в качестве превентивной терапии получали питьевой препарат, содержащий L-аргинин. Способ применения: по 5 мл (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) внутрь 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г). Основная группа в зависимости от значений ЭЗВД была разделена на три подгруппы. I подгруппа включала 34 (45,9%) беременные, у которых ЭЗВД была в пределах 7,5–9,9% (I степень ГЭ); II подгруппа состояла из

Показатели МАУ и ЭЗВД в I триместре на фоне ГЭ и при физиологической беременности, n=145 (M±σ)

Группы исследования, количество исследованных	Подгруппы, количество исследованных	Показатели	
		МАУ (мг альбумина/ммоль креатинина)	ЭЗВД, %
Основная, n=68	I, n=34	9,7±1,8*	8,8±0,8*
	II, n=26	14,8±1,65*	4,9±0,7*
	III, n=8	19,5±1,6*	1,4±0,4*
Группа сравнения, n=47	I, n=23	7,5±1,8*	8,7±0,6*
	II, n=16	14,6±2,1*	5,1±0,7*
	III, n=8	19,5±1,6*	1,5±0,2*
Контрольная группа, n=30		2,8±0,8	20,1±2,8

Примечание: * p≤0,05 по сравнению с контрольной группой.

28 (37,8%) женщин с ЭЗВД – 3,0–7,4% (II степень ГЭ); в III подгруппу входили 12 пациенток (16,2%) с показателем ЭЗВД ниже 3,0% (III степень ГЭ). Продолжительность курса превентивной терапии составляла 10 дней. В группу сравнения вошли 54 беременные, которые в силу разных причин отказались от приема препарата, содержащего L-аргинин. Согласно степени ГЭ, определенной по результатам ЭЗВД, распределение по подгруппам в группе сравнения было следующим: I степень ГЭ – 26 беременных (48,1%) составили I подгруппу; II степень ГЭ – 18 пациенток (33,3%) включены во II подгруппу; III степень ГЭ – 10 женщин (18,5%) были включены в III подгруппу. Такие пациентки принимали по рекомендации участкового врача витамин E, поливитамины, Магне-В6. В контрольную группу вошли 30 беременных того же срока гестации без эндотелиопатии. Повторные измерения ЭЗВД проводили на 11-й день после начала превентивной терапии. МАУ определялась на 5-й и 11-й день исследования. Срок наблюдения за беременными был ограничен 20 нед гестации. Проспективное исследование проводили на базе городского клинического родильного дома № 1, г. Винница.

Данное исследование было одобрено этическим комитетом по биомедицинским исследованиям с участием человека при Винницком национальном медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Все пациентки были осведомлены о цели исследования и подписали информированное согласие.

Достоверность наблюдавшихся при действии исследованного препарата изменений параметров как абсолютных, так и в приростах от исходного уровня, определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений (M), средней ошибки средней арифметической (±m) и вероятности возможной ошибки (p), рассчитанной с использованием t-test для групп с различной дисперсией. Различия оценивали как достоверные при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения проспективного исследования из III подгруппы основной группы были исключены 4 беременные, которые через 3 сут перестали принимать препарат, содержащий L-аргинин, вследствие развития раннего гестоза. Двое пациенток II подгруппы основной группы на 2-е сутки приема препарата, содержащего L-аргинин, были госпитализированы в гинекологический стационар по причине начавшихся кровянистых вагинальных выделений (угрожающий выкидыш), что также послужило поводом для исключения этих женщин из группы исследования. Из группы сравнения были исключены 3 беременные из I подгруппы, по 2 из II и III по причине их выезда за пределы г. Винницы до окончания ис-

следования, что делало невозможным проведение повторных тестов на МАУ и ЭЗВД. Таким образом, были проанализированы данные 68 беременных, принимающих препарат, содержащий L-аргинин, и 47 пациенток группы сравнения.

В табл. 1 приведены исходные результаты лабораторных и инструментальных исследований. Следует отметить, что у всех обследуемых беременных в I триместре повышению МАУ соответствовало снижение показателя ЭЗВД. Причем все показатели МАУ и ЭЗВД в основной и группе сравнения были статистически достоверны относительно беременных из группы контроля. Такую высокую σ при исследовании МАУ можно объяснить особенностями возможностей теста, в котором присутствуют только фиксированные величины.

Установлено, что после назначения внутрь препарата, содержащего L-аргинин, в дозе по 5 мл (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г) у беременных в основной группе с ГЭ отмечалась четкая позитивная динамика показателей МАУ и ЭЗВД (табл. 2).

По результатам величин МАУ уже на 5-е сутки после начала превентивной терапии препаратом, содержащим L-аргинин, в дозе по 5 мл 6 раз в день внутрь отмечалось снижение изучаемых показателей в I подгруппе на 24,7%, у беременных II подгруппы на 17,6%, и в III – на 19,5% по сравнению с начальными данными. В то же время у беременных, которые не получали препарат L-аргинина, приведенные выше показатели увеличивались на 18,5%, 10,4% и 35,8% для I, II и III подгрупп соответственно относительно исходных величин. Приведенные результаты могут свидетельствовать об эффективности препаратов, содержащих L-аргинин, относительно динамики показателей одного из маркеров ГЭ с первых дней превентивной терапии.

Достаточно показательными стали результаты лабораторного и инструментального исследования беременных, которые были получены после 10-дневного курса превентивной терапии препаратом, содержащим L-аргинин. Показатели МАУ в основной группе снизились на 53,6%, 48,0% и 47,7% в I, II и III подгруппах соответственно относительно базисных. Напротив, показатели МАУ прогрессивно увеличились на 24,2%, 13,6% и 44,1% для I, II и III подгрупп соответственно по сравнению с исходными результатами. Хотелось бы отметить достоверность (p < 0,05) изменений показателей МАУ основной группы относительно подгрупп беременных с ГЭ, не получавших с превентивной целью препарат, содержащий L-аргинин.

Подобная динамика сохранилась и для показателей ЭЗВД. В подгруппах беременных, получавших в качестве превентивной терапии препарат, содержащий L-аргинин (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г), вышенз-

Динамика показателей МАУ и ЭЗВД в I триместре при ГЭ на фоне терапии L-аргинином, n=145 (M±s)

Группы исследования, количество исследованных	Подгруппы, количество исследованных	Показатели		
		МАУ (мг альбумина/ммоль креатинина)		ЭЗВД, %
Основная, n=68	I, n=34	7,3±1,8*	4,4±0,8**	17,1±2,7**
	II, n=26	12,2±2,1*	7,7±1,8**	14,9±1,6**
	III, n=8	15,7±1,7*	10,2±2,1**	11,3±1,8**
Группа сравнения, n=47	I, n=23	9,2±1,4*	9,9±1,7*	8,3±1,3*
	II, n=16	16,3±2,2*	16,9±1,8*	3,5±0,5*
	III, n=8	30,4±8,3*	34,9±5,9*	0,4±0,1*
Контрольная группа, n=30		2,8±0,8	3,3±0,8	19,1±1,7

Примечание: * p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p<0,05 по сравнению с группой беременных, не получавших препарат L-аргинина (группа сравнения).

ложенные результаты выводили пациенток из нозологической группы с подтвержденной дисфункцией эндотелия (ЭЗВД≤10%) в группы сомнительной реакции ЭЗВД (ЭЗВД=10,1–14,9%) и отсутствия эндотелиальной дисфункции (ЭЗВД≥15%). Так, в I подгруппе основной группы показатель ЭЗВД достоверно увеличивался на 48,5%, во II – на 67,1% и в III – на 87,6%, исходя из начальных результатов. Отмечалось большее увеличение ЭЗВД в рецессивных группах с ГЭ, что, по-видимому, связано с большей фармакотерапевтической эффективностью препарата, содержащего L-аргинин (суточная доза L-аргинина – 3,4 г), у пациентов высокой степени риска по манифестации акушерской и перинатальной патологии.

В группе сравнения у беременных, не получавших в качестве превентивной терапии препарат, содержащий L-аргинин, отмечалось стойкое снижение показателей ЭЗВД. Для пациенток I, II и III подгрупп данные показатели уменьшились соответственно на 46,0%, 31,4%, и 73,3% относительно исходных величин.

Последующие результаты проспективного исследования подтвердили нашу гипотезу относительно эффективности применения эндотелиотропных аддитивов, содержащих L-аргинин. В III подгруппе беременных с ГЭ, которые не получили препарат, содержащий L-аргинин, диагностировалась неразвивающаяся беременность у всех пациенток. В II подгруппе у 4 пациенток (25,0%) беременность завершилась спонтанным выкидышем. В I подгруппе у 5 пациенток (21,7%) диагностировали, по данным УЗИ, гиперплазию плаценты. В III подгруппе беременных основной группы у 2 пациенток наступило прерывание беременности. В одном случае причиной послужила истмико-цервикальная недостаточность в сроке 18 нед беременности, во втором – неразвивающаяся беременность в сроке 17–18 нед (в результате внутриутробного инфицирования). У всех остальных участников основной группы, которые получали препарат, содержащий L-аргинин, беременность проходила без особенностей.

Приведенные результаты и опубликованные ранее исследования позволили сформулировать концепцию патогенеза развития ГЭ. Стимуляция эндотелия характерна для I триместра нормально протекающей беременности и обеспечивает физиологическое формирование сосудистой системы мать–плацента–плод. Таким образом, патогенетические основы развития эндотелиальной дисфункции в этой системе закладываются уже в I триместре беременности. Наличие и сочетание предрасполагающих факторов приводит к активации естественных киллеров эндометрия CD 56+, продукции симметричных антител и переходу на тип Th1 иммунного ответа. Следствием изменения иммунного гомеостаза в зоне развивающегося плодного яйца является неполноценная

первая и вторая волна инвазии трофобласта в стенку матки, что приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом. Это способствует сохранению способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым моментом в развитии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе, приводящей к дисфункции плаценты. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарно-плодового кровотока с напряжением, а в дальнейшем и истощением функциональных возможностей защитных систем в комплексе «мать–плацента–плод», что приводит к нарушению метаболической, трофической и гормональной функций плаценты. Некоторые авторы высказывают предположение о формировании синдрома дисфункции эндотелия даже при физиологическом течении беременности на основании активации функции эндотелия в системе мать–плацента–плод, проявляющейся возрастанием продукции вазоконстрикторных и провоспалительных субстанций, начиная со II триместра беременности. По нашему мнению, активация эндотелия в ответ на стимуляцию со стороны различных сигнальных молекул имеет место с ранних сроков беременности, поскольку эндотелий незамедлительно реагирует на эндогенные стимулы повышением уровня маркеров активации. Однако вряд ли целесообразно говорить об эндотелиопатии при неосложненной беременности. Динамика гемодинамического обеспечения беременности, главным контуром которой является эндотелий, свидетельствует как раз о нормальном функциональном состоянии этого структурного компонента. Вероятно, при физиологическом течении беременности формируются только предпосылки к развитию ГЭ, реализация которых происходит при нарушении регуляции функционального состояния эндотелия. Именно в этом случае целесообразно назначение эндотелийпротекторных препаратов, которые в равной степени безопасны как для матери, так и плода.

Таким образом, полученные результаты и ряд публикаций последних лет показали клинко-патогенетическую обоснованность превентивной терапии L-аргинином в клинической практике при ГЭ, особенно на этапе доклинической манифестации акушерской и перинатальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Прерыванию беременности в I триместре может способствовать не только переключение на иммунный ответ типа Th1, но и нарушение процессов инвазии трофобласта и плацентации. Оценка функционального состояния эндотелия сосудов лабораторным и инструментальным путем в

ранние сроки гестации позволяет прогнозировать развитие акушерских осложнений, обуславливающих формирование перинатальной патологии.

2. Запоздывание клинической манифестации приводит к необходимости адекватной превентивной коррекции гемодинамического обеспечения беременности.

3. Применение питьевого раствора L-аргинина (L-аргинина 0,57 г и аспарагиновой кислоты 0,43 г) в дозе по 5 мл 6 раз в день (суточная доза L-аргинина – 3,4 г) позволило снизить показатели маркера ГЭ – МАУ в среднем на 49,8%, увеличить показатели функционального состояния эндотелия сосудов – ЭЗВД в среднем на 50,2% и уменьшить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Обґрунтованість превентивного призначення L-аргініну в I триместрі вагітності при гестаційній ендотеліопатії

Д.Г. Коньков, А.В. Старовер

У статті наведені результати власного проспективного дослідження клінічної ефективності превентивного призначення препарату, що містить L-аргінин, в I триместрі вагітності при гестаційній ендотеліопатії (ГЕ). Установлено, що в групі вагітних, які вживали препарат L-аргінин, відбулося достовірне ($p \leq 0,05$) зниження мікроальбумінурії на 49,8% та підвищення ендотеліязалежної вазодилатації на 50,2% у порівнянні з вихідними показниками. Крім цього, у вагітних, які вживали L-аргінин, відзначено зниження частоти акушерської патології, асоційованої з ГЕ. Це дозволило обґрунтовано рекомендувати застосування препарату, що містить 0,57 г L-аргініну (3,4 г на добу), в I триместрі вагітності на етапі доклінічної манифестації акушерських ускладнень, асоційованих з ГЕ.

Ключові слова: гестаційна ендотеліопатія, L-аргінин, мікроальбумінурія, ендотеліязалежна вазодилатація, I триместр вагітності, профілактика.

Preventive treatment by L-arginine of gestational endotheliopathy in the first trimester of pregnancy
D.G. Konkov, A.V. Starovier

This article has been presented the results of our prospective study about clinical effects of L-arginine, in the first trimester of pregnancy with gestational endotheliopathy. Pregnant women which taking the L-arginine, had a significant ($p \leq 0,05$) reduced microalbuminuria by 49.8% and increase EDVD by 50.2% compared to baseline. In addition, pregnant women taking the L-arginine has been decreased the frequency of obstetric pathology associated with gestational endotheliopathy. It is reasonably possible to recommend for used 0.57 g L-arginine (3.4 g, per day), in the first trimester of pregnancy during the pre-clinical manifestations of obstetric complications associated with gestational endotheliopathy.

Key words: gestational endotheliopathy, L-arginine, microalbuminuria, endothelium vasodilatation, the 1st trimester of pregnancy, preventive treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины /А.В. Бабушкина. – Режим доступа: <http://www.tivortin.com>.
2. Возможности коррекции гемодинамических нарушений при гестозе путем восстановления функциональной активности эндотелия /О.В. Грищенко, А.В. Старчак, Е.М. Зиневич//Здоровье женщины. – 2011. – № 5 (61). – С. 28–36.
3. Грищенко О.В. Неспецифическая профилактика осложнений беремен-

ности препаратом Магнефер /О.В. Грищенко, И.В. Лахно //Ліки України. – 2011. – № 2 (148). – С. 138–142
4. Деклараци́йний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. / Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В.М., Галич С.Р. Коньков Д.Г. № U 201201377; Заявл. 09.02.2012; Опубл. 25.07.2012.
5. Изучение эффектов синтетических донаторов оксида азота при L-NAME

индуцированной эндотелиальной дисфункции/ Корокина Л.В., Гранник В.Г., Кочаров В.И. //Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 141–145.
6. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата «Кардионат» (милдронат) на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота при специфической блокаде NO-синтазы/ Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Корокин М.В. // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 66–67.
7. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сулях (пер. с англ.). – М.: Логосфера. – 2010. – 410 с.
8. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Проценко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь. – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 157–160.
9. Коньков Д.Г. Особенности гемодинамического обеспечения беременности на фоне гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 1. – С. 158–161.
10. Крищенко В.С. Динамика населения: популяци́йні, етнічні та глобальні виміри: Монографія. – К.: НІСД. – 2005. – 366 с.
11. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 10. – С. 27–30.
12. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги / Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011.
13. Профилактика преэклампсии и внутриутробной задержки роста плода с помощью аспирина, который назначался на ранних сроках беременности. Мета-анализ/ Emmanuel Bujold, MD, MSc, Stephanie Roberge, MSc, Yves Lacasse, MD, MSc, Marc Bureau, MD, Francois Audibert, MD, MSc, Sylvie Marcoux, MD, PhD, Jean-Claude Forest, MD, PhD, and Yves Giguere, MD, PhD // Obstet Gynecol. – 2010. – № 116. – P. 402–414.
14. Сравнительное изучение потенциальных эндотелиопротекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота / Покровский М.В., Кочаров В.И., Покровская Т.Г. //Бюллетень эксперимен-

тальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 8, приложение. – С. 154–158.
15. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота/ Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочаров В.И.//Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29–31.
16. Эндотелиопротекторные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Кочаров В.И., Покровский М.В., Корнеев М.М., Покровская Т.Г. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 150–152.
17. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis / Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. J.// Obstet. Gynaecol Can. – 2009. – № 31. – P. 818–826.
18. Impact of 1st trimester aspirin on population prevalence of preeclampsia/ Baschat AA, Poon LY, Blitzer M, Nicolaidides KH, Harman C. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – № 34. – P. 14.
19. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy /Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM.//Obstet Gynaecol Can. – 2009. – № 31. – P. 1022–1027.
20. Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with lowdose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy/ Lambers MJ, Groeneveld E, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB// Hum Reprod. – 2009. – № 24. – P. 2447–2450.
21. Pre-eclampsia / Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.// Lancet . – 2005. – № 365. – P. 785–799.
22. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency /Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B.// Obstet Gynaecol Can. – 2009 – № 31. – P. 1144–1148.
23. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial / Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D.// Croat Med J. – 2005. – № 46. – P. 826–831.