

Лечебное действие L-аргинина и антиоксидантных витаминов при лечении преэклампсии у женщин группы повышенного риска: рандомизированное контролируемое исследование

Felipe Vadillo-Ortega¹, Otilia Perichart-Perera², Salvador Espino², Marco Antonio Avila-Vergara³, Isabel Ibarra⁴, Roberto Ahued², Myrna Godines¹, Samuel Parry⁵, George Macones^{5,6}, Jerome F Strauss⁷

¹Department of Experimental Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional, Autonoma de Mexico, Torre de Investigacion, 3er Piso, Ciudad Universitaria, Mexico, D F 04510

²Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los, Reyes, Mexico

³Universidad Autonoma de Sinaloa, Mexico

⁴Instituto de Investigaciones Biomedicas, UNAM, Mexico

⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

⁶Department of Obstetrics and Gynaecology, Washington University, St Louis, MO, USA

⁷Department of Obstetrics and Gynaecology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Цель: подтвердить предположение о том, что относительная недостаточность L-аргинина – субстрата, необходимого для синтеза оксида азота, в организме матери может вызывать развитие преэклампсии у женщин группы повышенного риска.

Планирование: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Участники: беременные, ранее рожавшие, предыдущая беременность у которых проходила с осложнением преэклампсией, или женщины с преэклампсией у ближайших родственников, которые входят в группу риска. Участниц исследовали в период с 14-й по 32-ю неделю беременности и до рождения ребенка.

Терапия: прием во время беременности трех видов капсул, содержащих L-аргинин + комплекс антиоксидантных витаминов, капсул с комплексом антиоксидантных витаминов и плацебо капсул.

Основной результат: развитие преэклампсии/эклампсии.

Результаты: в группе, получавшей плацебо, было 222 женщины, 228 беременных пациенток принимали капсулы с L-аргинином и комплексом антиоксидантных витаминов, 222 принимали только комплекс антиоксидантных витаминов. Участницы эксперимента во время беременности являлись на осмотр 4–8 раз. Частота возникновения преэклампсии значительно снизилась ($\chi^2=19,41$; $P<0,001$) у женщин группы, принимающей капсулы с L-аргинином и комплексом антиоксидантных витаминов, по сравнению с контрольной группой, принимающей плацебо, – абсолютное снижение риска 0,17 (95% доверительный интервал от 0,12 до 0,21). Прием только антиоксидантных витаминов показал значительный положительный результат, но это не имело статистического значения по сравнению с группой плацебо ($\chi^2=3,76$; $P<0,052$; абсолютное снижение риска 0,07; от 0,005 до 0,15). Лечение капсулами с L-аргинином и комплексом антиоксидантных витаминов по сравнению с лечением капсулами, содержащими только комплекс антиоксидантных витаминов, имело значительный положительный результат ($P=0,004$; абсолютное снижение риска 0,09; от 0,05 до 0,14).

Выводы: прием комплекса L-аргинин плюс антиоксидантные витамины во время беременности способствовал снижению частоты возникновения преэклампсии у женщин, составляющих группу повышенного риска. Прием только антиоксидантных витаминов не имел положительного результата в профилактике преэклампсии. Требуются дальнейшие исследования воздействия L-аргинина плюс комплекс антиоксидантных витаминов в группе низкого риска с целью определения генерализуемости защитного действия L-аргинина плюс антиоксидантные витамины и необходимости назначения комбинированного приема.

Регистрация исследования: Клинические исследования NCT00469846.

Введение

Преэклампсия и эклампсия являются самыми распространенными причинами гестационных осложнений, смертности матери и ребенка [1]. Несмотря на то что гипертензия у беременных хорошо изучена, все еще не существует достаточно эффективных средств профилактики этой патологии [2]. Первопричиной преэклампсии/эклампсии принято считать патологическое образование и прикрепление плаценты, которое характеризуется нарушенной инвазией трофобластных клеток и изменением маточной сосудистой системы [3], что приводит к снижению маточно-плацентарного кровотока и в результате этого сужаются кровеносные сосуды матери и разрушаются эндотелиальные клетки [4]. Считают, что эндотелий является основным объектом медиаторов, которые вырабатываются плацентой. Другие факторы, такие как активные формы кислорода, усугубляют нарушения [5].

Оксид азота – это сильнодействующее эндотелиальное сосудорасширяющее средство [6]. Доказано, что неполноценный синтез оксида азота может быть причиной преэклампсии [7]. Синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз в эндотелиальных клетках. Отсюда следует, что местная усвояемость этой аминокислоты может быть критичной для эндотелиальных адаптивных регуляторных механизмов, которые противостоят вазоконстрикторам при преэклампсии. L-аргинин считают полуж-

сенциальной аминокислотой, так как в случае критической ситуации эндогенного синтеза недостаточно для потребностей организма [8]. Более того, известно, что во время беременности возникает дефицит L-аргинина из-за повышенного образования оксида азота, необходимого для поддержания адаптивной вазодилатации при беременности и для нормального развития плода [9]. Преэклампсия может возникнуть вследствие повышенной концентрации факторов, угнетающих выработку оксида азота.

Особое внимание следует обратить на то, что существует множество публикаций, подтверждающих позитивное воздействие L-аргинина на сосудистую функцию у людей с атеросклерозом и болезнью периферических сосудов [17–20]. Пероральный прием L-аргинина при сердечно-сосудистых заболеваниях не показал значительных побочных эффектов. Эта информация включает данные предыдущих отчетов в научной литературе о применении L-аргинина у беременных. Ученые Facchinetti и соавторы, а так же Negi и соавторы проводили инфузию L-аргинина женщинам, у которых была диагностирована задержка внутриутробного развития плода и повышенная контрактильная активность миометрия [21–22]. Благодаря этим исследованиям возникла гипотеза о том, что пероральный прием L-аргинина может быть пищевым субстратом для синтеза оксида азота во время беременности, который, в свою очередь, способствует вазодилатации. В этом направлении необходимо проводить дополнительные исследования, поскольку практически отсутствуют исследования по применению L-аргинина и других донаторов оксида азота в профилактике преэклампсии, как указано в ревью Meher и Duley [23] Кохрановского центрального регистра контролируемых исследований. Исследование проводилось в трех направлениях, чтобы подтвердить предположение о том, что сочетание L-аргинина с комплексом антиоксидантных витаминов может снизить вероятность развития преэклампсии у группы женщин с высоким риском.

МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследовании принимали участие женщины со сроком беременности от 14 до 32 нед и высоким риском развития преэклампсии. Эти женщины находились под наблюдением в Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa в период с 2001 г. по декабрь 2005 г. Беременных с повышенным риском развития преэклампсии распределили по следующим группам: группа беременных, у которых преэклампсия вызвана проблемами со здоровьем, и группа беременных, у которых преэклампсия диагностирована у ближайших родственников. Все участницы исследования, которые соответствовали критериям отбора, дали письменное согласие на дородовое наблюдение у врача и роды в этом учреждении. В исследование не включали пациенток с сахарным диабетом или диабетом, вызванным беременностью, с гипертензией и болезнью почек, коллагенозом сосудов, раком и другими болезнями, требующими медикаментозного лечения. На 14-й неделе беременности все женщины сдали анализы на наличие гестационного диабета. Этот анализ повторно провели на 24-й неделе беременности (согласно институтскому протоколу). Заблаговременно было принято решение о том, что если у женщины будет диагностирован гестационный диабет после отбора для участия в исследовании, она должна будет прекратить принимать капсулы с L-аргинином и прекратить участие в исследовании. Несмотря на это, результаты таких пациенток были включены в общий анализ. Пациентки с аутоиммунными заболеваниями так же были исключены из участия в исследовании, так как в патогенезе поврежденных тканей при аутоиммунном заболевании были обнаружены пероксинитриты.

НАБОР ИСПЫТУЕМЫХ И ОТБОР

Персонал отделения акушерства отобрал карты беременных, которые могли подходить для участия в исследовании. Наличие преэклампсии определяли по карте болезни беременной; о наследственной преэклампсии пациентки рассказали на приеме. Срок беременности определяли по срокам последней менструации и с помощью ультразвукового исследования во время I триместра беременности. В соответствии с протоколом набора испытуемых пациентки должны были явиться на первый осмотр, во время которого проводили отбор согласно принятым критериям, собирали полный акушерский анамнез и записывали режим питания претендентки, а также брали письменное согласие на участие. Пациенткам в произвольном порядке предписывали три разные схемы лечения. Ведущий исследователь делал предписание централизованно, используя сгенерированный компьютером код вслепую, после того как пациентка давала письменное согласие.

Каждая участница эксперимента в группе, принимающей L-аргинин плюс комплекс антиоксидантных витаминов, получала две капсулы в день. Средняя норма приема L-аргинина в США составляет около 5,4 г в день. Две капсулы в день обеспечивают организм 6,6 г L-аргинина и комплексом антиоксидантных витаминов [33]. В табл. 1 указан состав используемых капсул. Пациентки второй группы, получавшие только комплекс антиоксидантных витаминов, принимали две капсулы в день. В состав этих капсул L-аргинин не входил. Пациентки группы плацебо принимали две капсулы плацебо в день, которые не содержали ни L-аргинина, ни комплекса антиоксидантных витаминов.

Все капсулы независимо от состава имели одинаковый вкус и были упакованы в одинаковые конверты. Конверты с капсулами разложили по коробкам с расчетом на 5 нед лечения. Только ведущий исследователь знал код группы. Участницы эксперимента принимали капсулы до рождения ребенка. Во время распределения на группы участницы сдали кровь на анализ (базовые результаты) и анализ мочи за сутки на содержание белка.

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Участницы эксперимента были обязаны являться на клинический осмотр каждую третью-четвертую неделю. Во время каждого посещения: 1) им измеряли артериальное давление в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (АКА) на основе аскультаивного метода ртутным сфигмоманометром [34]. Весь персонал, который собирал данные измерений артериального

Таблица 1

Состав используемых капсул

Состав	Содержание
Натрий	65 мг
Калий	100 мг
L-аргинин	3,3 г
Витамин С	250 мг
Витамин Е	200 UI
Никотиновая кислота	25 мг
Витамин В-6	2.0 мг
Витамин В-12	4,8 мг
Фолиевая кислота	200 мг

В состав капсул группы плацебо не входили L-аргинин и антиоксидантные витамины; в капсулы для группы, принимающей только антиоксидантные витамины, L-аргинин в состав не включали.

давления, был сертифицирован независимыми экспертами АКА; специалисты приезжали в место проведения эксперимента; 2) у пациенток брали 10 мл венозной крови для определения концентрации L-аргинина. Плазму отделяли и хранили при -80°C до проведения анализа; 3) участницы эксперимента должны были собрать мочу за сутки перед следующим посещением специалиста. Анализ мочи проводился с помощью автоматизированного метода (диагностическая система DiaSys, Holsheim, Германия) [35]; 4) для определения соблюдения режима терапии каждая пациентка получила личный дневник для записи употребленных капсул, который она приносила с собой на каждый осмотр. Они также должны были сохранять и приносить на осмотр пустые конверты от капсул; 5) всем участницам эксперимента был предложен обучающий курс правильного питания и режима питания во время беременности. При каждом осмотре рекомендовали избегать приема витаминов, не связанных с исследованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В этом исследовании преэклампсию определяли как гипертензию (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст. или и то, и другое) или протеинурию (>300 мг/24 ч), диагностированную после 20 нед беременности у женщин с нормальным артериальным давлением до беременности. В нашем исследовании симптомы эклампсии не включали эпилептических конвульсий. Умеренная преэклампсия включала такие симптомы, как гипертензия и протеинурия, но при этом не было отмечено системных нарушений органов. Тяжелая преэклампсия диагностировалась при протеинурии выше 2 г/24 ч, артериальном давлении $\geq 160/110$ мм рт.ст. или и то, и другое. Было так же изучено несколько неонатальных результатов, включая преждевременное родоразрешение (до 37 нед беременности), небольшая для гестационного периода масса тела при рождении (в соответствии с институтскими таблицами) и количество баллов по шкале Апгар.

При подсчете выборки все три двусторонние сравнения принимали во внимание (плацебо и антиоксидантные витамины; плацебо и антиоксидантные витамины плюс L-аргинин; антиоксидантные витамины плюс L-аргинин и антиоксидантные витамины), исходя из 50% пропорционального сокращения преэклампсии в любой группе по сравнению с плацебо, α погрешность в 0,05, β погрешность в 0,2 и 1:1:1 соотношение при распределении. Мы использовали поправку Бонферрони, чтобы использовать характерную погрешность анализа (α), равную 0,016 (0,05/3), для проверки достоверности всех основных двусторонних сравнений. α погрешность, равную 0,016, использовали при подсчетах объема выборки. Мы предположили, что преэклампсия преобладает в группе плацебо на 30% (на основании опытной информации нашего госпиталя).

ПРОБИРНЫЙ АНАЛИЗ L-аргинина

Концентрацию L-аргинина измеряли с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения после дериватизации о-фталевоальдегидно-этанттиоловым реагентом по методу Лундсье и др. [36]. Дериватизированные образцы отделяли с помощью обратной фазы Kingsorb 3 μ C18 колонки (Phenomenex, Torrance, CA) в соответствии со стандартным методом. Площади пика использовали для количественного анализа концентрации L-аргинина с помощью внешнего стандарта в качестве индекса. Показатели плазмы указаны в мМ. Мы контролировали коэффициенты вариаций одного анализа и коэффициенты вариаций между разными анализами, удерживая их до уровня 3%.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Наша биостатистическая группа (SE и MG) и университет de Sinaloa (MAA-V) проводили независимый анализ данных. Анализ базировался на принципе общей выборки «намерения лечиться». Исходные данные среди экспериментальных групп сравнивали с помощью метода дисперсного анализа и критерия Крускала–Уоллиса. Было подсчитано соотношение участниц, у которых диагностировали преэклампсию, в каждой экспериментальной группе и выполняли общий анализ эквивалентности в этих соотношениях с помощью статистического теста Пирсона χ^2 . Было подсчитано абсолютное снижение риска и относительный риск, включая 95% доверительного интервала и статистической значимости [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование было включено 696 участниц (табл. 2). Исключили 24 пациентки: из-за несоответствия критериям отбора – 10 и 14 отказались принимать участие. 672 беременные соответствовали критериям отбора и дали согласие на участие, из них 44 (6,5%) имели родственников, перенесших преэклампсию. Этим участниц поровну распределили в три группы исследования. У 628 женщин предыдущие беременности были осложнены преэклампсией. В группу плацебо определили 222 женщины, 228 пациенток принимали L-аргинин плюс комплекс антиоксидантных витаминов, 222 пациентки принимали только комплекс антиоксидантных витаминов. Все экспериментальные группы включали одинаковое количество участниц в соответствии с исходными характеристиками. Данные пациенток перед началом исследования приведены в табл. 3.

Все женщины, включенные в анализ, получали одинаковое клиническое наблюдение. В каждой группе во время эксперимента было проведено в среднем 5 (от 2 до 9) осмотров (критерий Крускала–Уоллиса, $P=0,21$). Менее чем 5% плановых осмотров для всех трех групп было пропущено. Что касается соблюдения режима терапии, то группа плацебо принимала в среднем 1,1 (SD 0,5) капсул в день, группа L-аргинина и комплекса антиоксидантных витаминов принимала 1,2 (0,4) капсул в день и группа только витаминов принимала 1,1 (0,43) капсул в день (дисперсный анализ, $P=0,23$). Диетологи разработали несколько стратегий, чтобы способствовать соблюдению режима терапии. Вкратце, пациенткам рекомендовали принимать капсулы с такой пищей, как йогурт, молочные коктейли, фрукты, желе.

Побочные действия значительно чаще случались в группе, принимающей L-аргинин и комплекс антиоксидантных витаминов, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Побочные действия включали тошноту ($P=0,019$; абсолютное снижение риска 0,05, 95% доверительный интервал от 0,02 до 0,08); относительный риск 1,25 (от 1,04 до 1,51); симптомы диспепсии ($P=0,04$; 0,03, от 0,01 до 0,06; от 1,34, 1,02 до 1,77); головокружение ($P=0,039$; 0,03, от 0,01 до 0,05; 1,42, от 1,02 до 1,97); сильное сердцебиение ($P=0,019$; 0,04, от 0,01 до 0,07; 1,36, от 1,05 до 1,76); и головную боль ($P=0,01$; 0,06, от 0,03 до 0,09; 1,26, от 1,06 до 1,51). Ни одно побочное действие не стало причиной отказа от дальнейшего участия в эксперименте.

Предписанную терапию прервали 125 пациенток. Однако мы продолжали наблюдать за ними до рождения ребенка и теоретически включили их результаты в данные группы, в которую их изначально определили. 56 пациенток решили прервать участие по собственному желанию: 18 – в группе плацебо и 21 – в группе, получавшей только антиоксидантные витамины. 69 участниц эксперимента прекратили принимать капсулы по причине развития диабета беременных: 24 – в группе плацебо, 23 – в группе, принимавшей L-арги-



Таблица 3

Данные пациенток перед началом эксперимента. Представлены средние значения (SD)

Характеристика	Группа плацебо	Группа L-аргинина + витаминов	Группа только витаминов	P
Возраст (лет)	28,2 (5,1)	28,0 (6,1)	27,6 (5,5)	0,47*
Срок беременности на начало эксперимента, недель	21,1 (4,7)	20,9 (4,6)	21,1 (5,3)	0,84*
Предыдущая беременность с преэклампсией/ родственный первой степени с преэклампсией	211/11	218/10	209/13	0,65 [†]
Среднее количество беременностей	2 (1-9)	2 (1-6)	2 (1-6)	0,09 [†]
Среднее количество влагалищных родоразрешений	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-6)	0,42 [†]
Среднее количество родоразрешений с помощью кесарева сечения	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,48 [†]
Среднее количество аборт	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-2)	0,13 [†]
Систолическое кровяное давление на начало эксперимента (мм рт.ст.)	105,1 (9,8)	105,4 (8,8)	105,6 (8,8)	0,86*
Диастолическое кровяное давление на начало эксперимента (мм Hg) мм рт.ст.	68,3 (9,1)	67,2 (8,7)	67,6 (7,9)	0,40*
L-аргинин в плазме (µM)	21,9 (8,5)	22,7 (8,3)	21,9 (9,2)	0,52*
Индекс массы тела перед беременностью	26,8 (4,9)	27,5 (5,3)	26,1 (4,1)	0,28*
Курение во время беременности	5	4	6	

*Метод дисперсного анализа; [†]тест Крускала–Уоллиса

нин плюс антиоксидантные витамины, и 22 – в группе, принимавшей только витамины.

Первичный конечный результат

В табл. 4 указаны первичные конечные результаты. Количество случаев преэклампсии/эклампсии было значительно ниже ($\chi^2=19,41$; $P<0,001$) у женщин, принимавших L-аргинин плюс антиоксидантные витамины, по сравнению с группой плацебо (абсолютное снижение риска 0,17; 0,12 до 0,21). число нуждающихся в лечении (КНЛ) было равно 5,73 (95% доверительный интервал от 4 до 10). У женщин, принимавших только антиоксидантные витамины, наблюдалось значительное улучшение, но этот эффект не был статистически важен по сравнению с плацебо ($\chi^2=3,76$;

$P=0,052$); абсолютное снижение риска 0,07 (от 0,005 до 0,15); КНЛ 13,06 (от 6 до 200). Количество случаев гипертензии так же снизилось в группе, принимавшей L-аргинин плюс антиоксидантные витамины, по сравнению с группой, принимавшей только витамины ($\chi^2=8,16$; $P=0,004$). Добавление L-аргинина к антиоксидантным витаминам по сравнению только с витаминами оказывало значительный эффект на абсолютное снижение риска – 0,09 (от 0,05 до 0,14); КНЛ 10,2 (от 6 до 36).

Так как набор участниц происходил в течение длительного периода от 14 до 32 нед беременности, мы определяли соотношение между сроком беременности при наборе и развитием преэклампсии у женщин, которые принимали L-аргинин плюс комплекс антиоксидантных витаминов, по срав-

Клинические результаты

Показатель	n (%)			Абсолютное снижение риска (95% ДИ); относительный риск (95% CI)*		
	Плацебо (n=222)	L-аргинин+ витамины (n=228)	Только витамины (n=222)	L-аргинин+ витамины в плацебо	Только витамины в плацебо	L-аргинин+ витамины в Только витамины
Первичный результат						
Преэклампсия или эклампсия	67 (30)	29 (13)	50 (23)	0,17 (0,12 до 0,21; 0,42 (0,28 до 0,62) (χ^2 : P<0,001)	0,07 (0,005 до 0,15; 0,74 (0,54 до 1,02) (χ^2 : P=0,052)	0,09 (0,05 до 0,14; 0,56 (0,37 до 0,85) (χ^2 : P=0,004)
Вторичный результат						
Общее количество преждевременных родов	44 (20)	24 (11)	52 (23)	0,09 (0,05 до 0,13); 0,53 (0,33 до 0,84) (χ^2 : P=0,003)	0,03 (-0,02 до 0,09); 1,18 (0,82 до 1,68) (χ^2 : P=0,419)	0,12 (-0,08 до 0,17); 0,44 (0,28 до 0,70) (χ^2 : P<0,001)
Самопроизвольные преждевременные роды	13 (6)	12 (5)	15 (7)	0,005 (-0,03 до 0,02); 0,89 (0,41 до 1,92) (χ^2 : P=0,631)	0,009 (-0,02 до 0,04); 1,15 (0,56 до 2,36) (χ^2 : P=0,845)	0,01 (-0,04 до 0,14); 0,77 (0,37 до 1,62) (χ^2 : P=0,386)
Кесарево сечение	152 (68,4)	155 (67,9)	148 (66,6)	-0,004 (-0,67 до 0,57); 0,99 (0,87 до 1,12) (χ^2 : P=0,832)	-0,01 (-0,08 до 0,04); 0,97 (0,85 до 1,10) (χ^2 : P=0,612)	0,01 (-0,04 до 0,75); 1,01 (0,89 до 1,15) (χ^2 : P=0,843)
Средний (SD) срок беременности при родах	38,4 (2,2)	39,0 (1,9)	38,6 (1,9)	0,65 (0,27 до 1,04) [†] (P=0,001)	0,29 (-0,68 до 0,09) [†] (P=0,13)	0,35 (-0,7 до 0,004) [†] (P=0,051)
Пол ребенка (ж/м)	115/107	117/111	110/112	χ^2 : P=0,993	χ^2 : P=0,704	χ^2 : P=0,780
Среднее количество баллов по шкале Апгар (SD)						
1-я минута	7,8 (1,1)	8,2 (0,8)	8,0 (0,8)	0,44 (0,24 до 0,64) [†] (P=0,000)	0,25 (0,04 до 0,47) [†] (P=0,015)	0,18 (0,01 до 0,36) [†] (P=0,04)
5-я минута	8,7 (0,7)	8,9 (0,3)	8,9 (0,3)	0,21 (0,10 до 0,33) [†] (P=0,000)	0,16 (0,05 до 0,46) [†] (P=0,007)	0,05 (0,02 до 0,12) [†] (P=0,18)
Средний (SD) вес новорожденного (г)	3070,2 (470)	2988,6 (506)	2990,7 (451)	81, (-15 до 179) [†] (P=0,1)	2 (-102 до 98) [†] (P=0,96)	79 (-17 до 175) [†] (P=0,1)
Средний (SD) рост новорожденного (см)	48,5 (3,0)	47,9 (3,5)	47,8 (2,9)	0,6 (-1,2 до 0,1) [†] (P=0,10)	0,1 (-0,6 до 0,8) [†] (P=0,78)	0,7 (0,03 до 1,3) [†] (P=0,04)

† – CI – доверительный интервал; * – если не обусловлено иное; † – средняя разность (95% CI).

нению с плацебо. Лечение до 24 нед способствовало снижению количества случаев преэклампсии (относительный риск 0,37; от 0,23 до 0,58), в то время как при лечении после 24 нед такого положительного эффекта не наблюдалось (0,64; от 0,3 до 1,37). Однако после тщательного изучения взаимосвязи между результатом лечения и началом лечения было обнаружено, что он был незначительным (B=0,002; P=0,96).

Вторичные конечные результаты

Общая частота преждевременных родов снизилась у женщин группы, принимающей L-аргинин плюс комплекс антиоксидантных витаминов, хотя это объясняется снижением самопроизвольных преждевременных родов (преждевременный разрыв оболочки плода или преждевременные роды) (см. табл. 4). Разницы в средней массе тела ребенка при рождении или в соотношении маленьких для срока беременности детей выявлено не было. Другие акушерские осложнения, включая отслойку плаценты и послеродовое кровотечение, были отмечены во всех экспериментальных группах. Случаев материнской смертности не было. Умерли 5 новорожденных во время исследования: 2 в группе плацебо и 3 в группе, принимавшей только витамины, по причине недоно-

шенности. В начале эксперимента не было выявлено разницы в концентрации L-аргинина в плазме крови в экспериментальных группах.

Средняя концентрация L-аргинина в плазме крови была ниже при первом осмотре у женщины, у которых позже появились признаки преэклампсии (20,5; SD 8,3), по сравнению с теми, у которых не была диагностирована преэклампсия (22,6; SD 8,8), 95%, доверительный интервал 2,01 (от 0,48 до 3,68; P<0,01). Самая высокая концентрация L-аргинина отмечена в группе принимающей капсулы с L-аргинином, диастолическое и систолическое давление было значительно ниже после стартовой терапии и отрицательно соотносилось с концентрацией L-аргинина в плазме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Было отмечено существенное снижение случаев преэклампсии/эклампсии у беременных, которые принимали капсулы с L-аргинином плюс комплекс антиоксидантных витаминов. Результаты этого исследования подтверждают предположение о том, что L-аргинин может снизить риск развития преэклампсии. В соответствии с основным результатом исследования и вторичным показателем исследования прием L-аргинина плюс комплекс антиоксидантных витаминов способ-

ствовал значительному снижению возникновения риска преждевременных родов по сравнению с группой плацебо.

Методологические рекомендации и сильные стороны

Эндотелиальная синтаза оксида азота экспрессируется в эндотелиальных клетках, и ее активность зависит от уровня экспрессивности энзимов, наличия субстрата и концентрации хотя бы трех разных ингибиторов, связанных с преэклампсией. Таким образом, синтез оксида азота зависит от циркулирующей концентрации L-аргинина и адаптивный синтез оксида азота в эндотелии связан с приемом этой аминокислоты. Наше главное предположение состояло в том, что возможно избежать нарушений вазодилатации во время беременности, осложненной преэклампсией, если принимать L-аргинин во внутрь. Существующие научные данные подтверждают, что L-аргинин непосредственно воздействует на кровяное давление в моделях с подопытными животными, у здоровых людей, пациентов с гипертензией, женщин с преэклампсией и здоровых беременных [14–22].

Как и в недавних исследованиях, прием только антиоксидантных витаминов не показал статистически значительного снижения случаев преэклампсии/эклампсии в нашем исследовании. Прием антиоксидантных витаминов с L-аргинином способствовал профилактике развития преэклампсии/эклампсии. В нашем исследовании мы не ставили задачу изучить ту незначительную разницу, которую мы обнаружили между группой, принимающей капсулы L-аргинина плюс комплекс антиоксидантных витаминов, и группой, принимающей капсулы только с витаминами.

Недостатки исследования

Терапию, предложенную в этом исследовании, следует изучать у беременных с незначительным риском преэклампсии. Это особенно важно, так как во время эксперимента было обнаружено высокое преобладание рецидивов преэклампсии у беременных. К сожалению, другие медицинские центры не предоставили информации, которая могла бы идентифицировать характеристики, связанные с такой высокой частотой рецидивов, по сравнению с центрами в других странах, которые сообщают о меньшей частоте рецидивов преэклампсии [40–41].

Во время, когда мы начали это клиническое исследование, L-аргинин был представлен только в виде капсул. Однако новая продукция с аминокислотой L-аргинин в более удобной форме начинает появляться на рынке. Благодаря этому эксперименту стало возможным исследование применения L-аргинина с большим количеством участниц и с разным уровнем риска преэклампсии. В наше исследование мы не включали группу, которая принимала только L-аргинин, так как такие капсулы еще не производили. Ко всему прочему нам было известно, что метаболиты L-аргинина могут вырабатывать вредные свободные радикалы [42]. Поэтому мы сочли необходимым включить в состав капсулы антиоксидантные витамины.

Защитное действие L-аргинина плюс комплекс антиоксидантных витаминов может быть лучше, если начать принимать капсулы до 24 нед беременности. И хотя наше исследование не ограничивалось временными рамками лечения и результатов, вышеуказанные тенденции следует принять во внимание при разработке следующего клинического исследования эффективности капсул с L-аргинином.

Наше исследование и изученность проблемы

Предыдущие исследования по применению L-аргинина во время беременности ставили своей целью облегчить симптомы болезни с помощью аминокислоты как гипотен-

зивного средства [43]. Staff и другие ученые указывают на отсутствие положительного действия L-аргинина у женщин с преэклампсией и сроком беременности больше 28 нед [44]. Это соответствует полученным нами результатам, согласно которым у женщин, начавших лечение после 24 нед беременности, не выявлен положительный терапевтический результат. Предварительные данные указывают на то, что прием L-аргинина во время беременности может способствовать снижению риска развития преэклампсии. Гермен и другие авторы [46] описывают некоторые результаты у женщин с высоким риском преэклампсии на начальном этапе, которые принимали капсулы с L-аргинином, начиная с 10-й недели беременности. Небольшое исследование по применению L-аргинина у женщин с хронической гипертензией показало положительные результаты у матери и было опубликовано после того, как наша статья, в которой речь шла о потенциальных положительных результатах такого воздействия, была опубликована [47].

ВЫВОДЫ

Результаты наших наблюдений соответствуют понятию о том, что наличие субстрата для синтеза оксида азота (L-аргинин) пролонгирует время развития преэклампсии у группы женщин высокого риска, которые принимают аминокислоту вместе с антиоксидантными витаминами. Это относительно простое и недорогое лечение может снизить риск развития преэклампсии и преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ronsmans C, Graham W. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;368:1189-200.
- Meher S, Duley L. Interventions for preventing pre-eclampsia and its consequences: generic protocol. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD005301.
- Mignini LE, Villar J, Khan KS. Mapping the theories of pre-eclampsia: the need for systematic reviews of mechanisms of the disease. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:317-21.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- Davidge S. Oxidative stress and altered endothelial cell function in pre-eclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:65-73.
- Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:3375-8.
- Morris N, Eaton BM. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15.
- Vissek WJ. Arginine needs, physiological state and usual diets: a reevaluation. *J Nutr* 1986;116:36-46.
- Conrad KP, Joffe GM, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle LG, Smith RP, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 1993;7:566-71.
- Savidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaidis KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-7.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med* 2006;12:642-9.
- Fraser R. Pre-eclampsia and diet. In: Strain JJ, Caballero B, Sadler MJ, eds *The encyclopedia of human nutrition*. Academic Press, 1998:1620-6.
- Hishikawa K, Nakaki T, Tsuda M, Esumi H, Ohshima H, Suzuki H, et al. Effects of systemic L-arginine administration on hemodynamics and nitric oxide release in man. *Jpn Heart J* 1992;33:41-8.
- Campese VM, Amar M, Anjali C, Medhat T, Wurgraft A. Effects of L-arginine on systemic and renal haemodynamics in salt-sensitive patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:527-32.
- Rosano GMC, Panina G, Cerquetani E, Leonardo F, Pelliccia F, Bonfigli B, et al. L-arginine improves endothelial function in newly diagnosed hypertensives. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:262A.
- Creager MA, Gallagher SJ, Gierd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-

- arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992;90:1248-53.
- 18 Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:261-9.
- 19 Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996;93:2135-41.
- 20 Bode-Boger SM, Boger RH, Galland A, Tsikas D, Frolich JC. L-arginine-induced vasodilatation in healthy humans: pharmacokinetic pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:489-97.
- 21 Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces preterm uterine contractions. *J Perinat Med* 1996;24:383-5.
- 22 Neri I, Mazza V, Galassi MC, Volpe A, Facchinetti F. Effects of L-arginine on utero-placental circulation in growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:208-12.
- 23 Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006490.
- 24 Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in pre-eclampsia, are positively correlated and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:975-82.
- 25 Barden A, Beilin LJ, Ritchie J, Croft KD, Walters BN, Michael CA. Plasma and urinary 8-isoprostane as an indicator of lipid peroxidation in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Clin Sci* 1996;91:711-8.
- 26 Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* 1999;64:121-7.
- 27 Stratta P, Canavese C, Porcu M, Dogliani M, Todros T, Garbo E, et al. Vitamin E supplementation in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:246-9.
- 28 Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuizen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:689-96.
- 29 Chappell L, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
- 30 Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004227.
- 31 Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
- 32 Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131-9.
- 33 Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med* 2000;5:11-9.
- 34 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals and public education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
- 35 Orsonneau J, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pirogallol re-molybdate method for determining total urine protein. *Clin Chem* 1989;35:2233-6.
- 36 Lundsjo A, Hagelberg S, Palmer K, Lindblad BS. Amino acid profiles by HPLC after filter paper sampling: "appropriate technology" for monitoring of nutritional status. *Clin Chim Acta* 1990;191:201-10.
- 37 Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Pharm D, et al. User's guides to the medical literature. IV: how to use an article about harm. *JAMA* 1994;271:1615-9.
- 38 Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998;392:559.
- 39 Banerjee S, Chambers A, Campbell S. Is vitamin E a safe prophylaxis for pre-eclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1228-33.
- 40 Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauht J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent pre-eclampsia compared with women who develop pre-eclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-6.
- 41 Hjartardottir S, Leifsson B, Geirsson R, Steinhorisdottir V. Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:916-20.
- 42 Rubbo H, Radi R, Trujillo M, Telleri R, Kalyanaram B, Barnes S, et al. Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation: formation of novel nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *J Biol Chem* 1994;269:26066-75.
- 43 Facchinetti F, Longo M, Piccinni F, Neri I, Volpe A. L-arginine infusion reduces blood pressure in pre-eclamptic women through nitric oxide release. *J Soc Gynecol Invest* 1999;4:202-7.
- 44 Staff AC, Berge L, Haugen G, Lorenzen B, Mikkelsen B, Henriksen T. Dietary supplementation with L-arginine or placebo in women with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:103-7.
- 45 Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2005;35:32-7.
- 46 Germain AM, Valdez G, Romanik MC, Reyes S. Letter to the editor: evidence supporting a beneficial role for long term L-arginine supplementation in high-risk pregnancies. *Hypertension* 2004;44:e1.
- 47 Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications.