

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ КОРЕКЦІ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ – Вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу вагітності на тлі метаболічного синдрому в 50 жінок. Встановлено, що вагітність у таких жінок супроводжується розвитком системно запальної реакції та часто має патологічний перебіг. Застосування у них L-аргініну аспартату забезпечує відновлення співвідношення між проти- та прозапальними факторами, знижує ризик виникнення пізніх гестозів.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-АРГИНИНА АСПАРТАТА В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА – Изучены клинико-лабораторные особенности течения беременности на фоне метаболіческого синдрома у 50 женщин. Установлено, что беременность у таких женщин сопровождается развитием системной воспалительной реакции и часто имеет патологическое течение. Применение у них L-аргинина аспартата обеспечивает восстановление соотношения между проти- и провоспалительными факторами, снижает риск возникновения поздних гестозов.

EFFICACY OF L-ARGININE ASPARTATE IN COMPLEX CORRECTION OF OBSTETRIC COMPLICATIONS ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME – Clinical and laboratory peculiarities of pregnancy course in 50 women with metabolic syndrome were studied. It was found that pregnancy in such patients is accompanied by development of systemic inflammatory reaction and often has pathological course. The use in them L-arginine aspartate provides recovery ratio of contra- and proinflammatory factors and lowers the risk of late gestosis.

Ключові слова: вагітність, метаболічний синдром, системна запальна реакція, L-аргінін аспартат.

Ключевые слова: беременность, метаболіческий синдром, системная воспалительная реакция, L-аргинин аспартат.

Key words: pregnancy, metabolic syndrome, systemic inflammatory reaction, L-arginine aspartate.

ВСТУП Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності є метаболічний синдром – констеляція кількох небезпечних кардіометаболічних факторів ризику (абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та порушення толерантності до глюкози). Як відомо, цей симптомокомплекс спричиняє розвиток не лише окремих серцево-судинних захворювань і цукрового діабету II типу, а й неалкогольного жирового гепатозу, нейродегенеративних захворювань, тромбоемболій, подагри тощо.

За даними спеціальної літератури, у жінок фертильного віку метаболічний синдром зустрічається у 6–35 % випадків. Його компоненти негативно впливають на перебіг гестаційного процесу, різко обмежують адаптаційні можливості організму вагітно, провокують розвиток багатьох акушерських і перинатальних ускладнень – невиношування, вроджених вад розвитку центрально нервової системи плода, плацентарно дисфункції, пізніх гестозів, порушень скоротливої діяльності матки тощо.

Частота патологічних вагітностей на тлі метаболічного синдрому сягає 100 % [3, 4].

Одними з об'єднуючих патогенетичних механізмів метаболічного синдрому та перелічених акушерських ускладнень є низькорівневе (латентне) системне запалення та дисфункція ендотелію. Пошкоджені продуктами вільнорадикального окиснення (надлишок яких завжди існує при метаболічному синдромі) ендотеліоцити синтезують ряд біологічно активних речовин, у тому числі й ангіотензинперетворювальний фермент, що бере участь у синтезі ангіотензину-II і посилює деградацію брадикініну. Послаблення стимуляції брадикінінових рецепторів веде до зниження синтезу NO та вазоконстрикції. Впливаючи на пошкоджену судинну стінку, ангіотензин-II стимулює синтез і секрецію прозапальних цитокінів, які в свою чергу, опосередковано впливаючи на сигнальні фактори і активатори транскрипції, сприяють синтезу ангіотензиногену в печінці. Збільшення продукції останнього веде до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, посилення синтезу ангіотензину-II і його синергістів в ендотелі, гіперактивації реакцій вільнорадикального окиснення ліпідів, запалення в судинній стінці, виникнення тромбофілічних станів. Усе це веде до формування патогенетичного "хибного кола" [3, 4, 6, 7].

У ряді досліджень доведено, що прийом L-аргініну ефективно підвищує активність ендотеліальної NO-синтази та збільшує продукцію NO, сприяє метаболізму жирів, чинить мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну дію [6]. Отримано позитивні результати від застосування донаторів NO як в лікуванні пацієнтів із метаболічним синдромом [3, 4], так і у вагітних із синдромом затримки росту плода та пізніми гестозами [1, 2, 5, 6]. З огляду на це, перспективною є можливість застосування L-аргініну для корекції акушерських ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

Метою дослідження стала оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексній корекції акушерських ускладнень на тлі метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 50 вагітних із метаболічним синдромом, рандомізованих на дві групи: перша n=27 і друга n=23. Метаболічний синдром діагностували в терміні до 12 тижнів гестації на основі критеріїв Міжнародно федерації діабету (2005). Діагностику й корекцію акушерських ускладнень у жінок обох груп проводили згідно з існуючими стандартами надання медичної допомоги та клінічних протоколів. Окрім цього вагітні другої групи приймали L-аргінін аспартат по 5 мл 4 рази на добу під час дії в складі комплексного лікування

або у вигляді монотерапії. Було призначено 2 курси – в 12–16 і 24–28 тижнів гестації – тривалістю по 14 діб. Контролем слугували 25 практично здорових вагітних, які склали третю групу.

Вік обстежених становив 26 (23; 30) повних років. Достовірних відмінностей за віком, місцем проживання, зайнятістю, паритетом між представницями виділених груп не було. Абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія та зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності в крові було виявлено в усіх вагітних із першою і другою групами. Суттєвих відмінностей між частотою виявлення інших ознак метаболічного синдрому в обстежених обох групах не було. Результати статистичного аналізу не показали істотної різниці між значеннями діагностичних критеріїв метаболічного синдрому в жінок із першою і другою групами.

Про активність системного запалення судили за концентраціями інтерлейкінів-1, -6, -10 і фактору некрозу пухлин- α в сироватці узятої натще крові в терміни 12–14 і 34–36 тижнів вагітності. Перелічені показники визначали за допомогою імуноферментного стріпового аналізатора "Stat Fax-303" (Awareness Technology Inc., США) та відповідних тест-систем (ТОВ Укрмедсервіс і ТОВ Укрмед-Дон, Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету прикладних програм "STATISTICA 8.0" (StatSoft Inc., США). Порівняння частот в двох вибірках проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для співставлення двох незалежних сукупностей використовували U-критерій Манна-Утні, для двох залежних груп – критерій Вілкоксона. У всіх випадках застосовували двосторонні тести оцінки статистичної значимості, пороговим рівнем якої вважали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостерігаючи за жінками з ранніх термінів гес-

тації, встановили, що в пацієнток із метаболічним синдромом показники абсолютного ризику розвитку загрози переривання вагітності на ранніх і на пізніх термінах, дисфункції плаценти, появи аномальної кількості навколоплідних вод, передчасних пологів суттєво перевищували аналогічні в контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 1). У той же час, істотної різниці в частоті розвитку переліченої акушерської патології між вагітними першою і другою групами не виявлено.

При міжгруповому порівнянні абсолютного ризику розвитку преєклампсії легкого ступеня у першій групі він виявився достовірно вищим, ніж у другій і в третій групах ($p < 0,05$). Суттєво різні показники між пацієнтками другою і третьою групами не встановлено. Абсолютний ризик розвитку преєклампсії середнього ступеня у вагітних першою групою також істотно переважав аналогічний у другій і третій групах ($p < 0,05$). У вагітних з метаболічним синдромом, що отримували L-аргінін аспартат, даний показник був зведений до 0 % як і в контрольній групі.

У першій групі абсолютні ризики розвитку первинної слабкості пологової діяльності та часткового щільного прикріплення посліду достовірно перевищували такі в третій групі ($p < 0,05$). Водночас не було виявлено суттєвих відмінностей між першою і другою та другою і третьою групами стосовно даних показників.

Випадків появи побічних медикаментозних реакцій не відмічено. Всі діти народилися живими та без ознак асфіксії.

Одним із визначальних факторів щодо появи відхилень при перебігу вагітності є порушення рівноваги в організмі між проти- та прозапальними факторами. Дані про активність системного запалення у вагітних, які перебували під спостереженням, наведено в таблиці 2.

Таблиця 1. Акушерські ускладнення в обстежених жінок, n (%)

Нозологія	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=25)
Загроза раннього самовільного викидня	9 (33)	8 (35)	2 (8)
Загроза пізнього самовільного викидня	11 (41)	11 (48)	2 (8)
Загроза передчасних пологів	10 (37)	10 (43)	2 (8)
Дисфункція плаценти	13 (49)	11 (48)	5 (20)
Маловоддя	3 (11)	3 (13)	0 (0)
Багатоводдя	7 (26)	6 (26)	1 (4)
Преєклампсія легкого ступеня	15 (56)	6 (26)	0 (0)
Преєклампсія середньо-тяжкої	5 (19)	0 (0)	0 (0)
Первинна слабкість пологової діяльності	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Часткове щільне прикріплення посліду	4 (15)	1 (4)	0 (0)
Передчасні пологи	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Таблиця 2. Цитокіновий профіль у обстежених вагітних, Me (25 %; 75 %)

Показник	Перша група (n=27)	Друга група (n=23)	Третя група (n=25)	
ІЛ-1, пг/мл	у 12–14 тиж.	7,4 (4,9; 10,3)	7,6 (4,8; 10,5)	4,5 (2,8; 5,7)
	у 34–36 тиж.	8,4 (5,2; 12,3)	7,5 (4,4; 10,7)	4,4 (2,6; 6,1)
ІЛ-6, пг/мл	у 12–14 тиж.	8,9 (4,5; 11,6)	9,1 (4,6; 11,9)	4,5 (2,7; 6,4)
	у 34–36 тиж.	9,9 (6,5; 13,6)	8,8 (4,4; 11,7)	4,6 (2,1; 6,3)
ФНП- α , пг/мл	у 12–14 тиж.	4,8 (2,4; 5,7)	4,6 (2,2; 5,6)	2,9 (1,4; 3,5)
	у 34–36 тиж.	6,2 (2,9; 9,7)	4,8 (2,3; 5,8)	2,7 (1,2; 3,3)
ІЛ-10, пг/мл	у 12–14 тиж.	10,8 (5,0; 11,4)	10,6 (5,1; 11,2)	10,3 (6,2; 12,8)
	у 34–36 тиж.	7,8 (2,8; 9,4)	10,3 (5,7; 11,3)	10,1 (6,5; 13,4)

У першій і другій групах на початку дослідження показники цитокінового профілю істотно не відрізнялися між собою. Однак у вагітних із метаболічним синдромом з обох груп усі вони були вищими, ніж у жінок з третьої групи ($p < 0,05$). Прогресування вагітності в пацієнок першої групи супроводжувалося істотним зниженням рівня ІЛ-10 та підвищенням концентрації прозапальних цитокінів ($p < 0,05$). У першій і другій групах досліджувані показники суттєво не змінилися.

Таким чином, отримані результати підтверджують дані літератури про роль цитокінового балансу при нормальному та патологічному перебігу вагітності [4]. Клінічний ефект, отриманий у другій групі вагітних, можна пов'язати із здатністю L-аргініну аспартату відновлювати функціональні можливості пошкодженого ендотелію [4, 6, 7]. Завдяки цьому знижується синтез факторів запалення у судинній стінці і відбувається розрив патогенетичного "хибного кола".

ВИСНОВКИ 1. У вагітних із метаболічним синдромом показники ризику розвитку загрози переривання вагітності, дисфункції плаценти та передчасних пологів у 2–3 рази перевищують аналогічні дані в контрольній групі вагітних.

2. Застосування L-аргініну аспартату запобігає виснаженню протизапальних резервів, наростанню рівня прозапальних цитокінів в організмі вагітних із метаболічним синдромом, що веде до зменшення абсолютного ризику виникнення пізніх гестозів та покращує клінічний перебіг вагітності на тлі метаболічного синдрому.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати є основою для подальших досліджень у вагітних з гемодинамічними та метаболічними порушеннями, що дасть змогу оцінити клінічну (акушерську) ефективність застосування запропонованої методики лікування і профілактики поширених акушерських ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алимхаджиева М. А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе "мать-плацента-плод" и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово-плацентарного кровотока / М. А. Алимхаджиева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 5. – С. 7–13.
2. Грищенко О. В. Тівортин як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії прееклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай, С. О. Пак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–106.
3. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.
4. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике ; под ред. А. Д. Макадаря. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 888 с.
5. Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней" при экспериментальной прееклампсии / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 85–92.
6. Хлыбова С. В. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса // С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, С. А. Дворянский. – Киров : Мед. информ.-аналит. центр, 2007. – 178 с.
7. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

Отримано 24.03.11