

# L-аргинин в практике акушера-гинеколога

По материалам международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», 7-9 мая, г. Судак

**Эндотелиальная дисфункция представляет собой универсальный механизм развития патологического состояния организма, и ее ключевым звеном является дефицит оксида азота. Единственным субстратом для синтеза оксида азота в организме человека служит L-аргинин. Вопросам эндотелиальной дисфункции, роли L-аргинина как основного донатора оксида азота в коррекции состояний, связанных с его дефицитом, было посвящено много докладов. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными из них.**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Николай Иванович Козуб рассказал о применении L-аргинина в комплексном лечении пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), осложненным трубно-перитонеальным бесплодием.

В практической деятельности врачу акушеру-гинекологу все чаще приходится сталкиваться с сочетанными формами бесплодия. Поэтому традиционная классификация бесплодия по этиопатогенетическим причинам является весьма условной и представляет больше академический интерес, позволяющий оценить определенные тенденции в гинекологии.

Это подтверждается данными статистики: у 82% женщин выявляют сочетанное бесплодие. Главные его составляющие – трубно-перитонеальное бесплодие (43%), эндокринное бесплодие (30-40%), эндометриоз (25%) (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., 2012).

Одной из главных причин эндокринного бесплодия является СПКЯ, который встречается у 50-75% пациенток, составляет 11-16% всех гинекологических заболеваний (Грищенко В.И., Козуб Н.И., 2009) и нередко сопровождается изменениями склеротического характера в маточных трубах (у 15% женщин с СПКЯ). При этом хронический воспалительный процесс обнаруживается у 26,1%, а спаечный процесс – у 32,7% пациенток с СПКЯ (Радзинский В.Е. и соавт., 2008).

Одним из звеньев патогенеза СПКЯ является эндотелиальная дисфункция, что подтверждается средним уровнем эндотелина-1, который в сыворотке крови больных с СПКЯ в 4 раза превышает показатели здоровых женщин и коррелирует с гиперинсулинемией (Чернуха Г.Е. и соавт., 2008).

Важное практическое значение в ведении пациенток с СПКЯ имеет определение показаний к проведению хирургического вмешательства, поскольку оперативное лечение всегда чревато возникновением характерных осложнений. Кроме риска развития спаечного процесса (у 36,6-80,3% больных), хирургическое лечение осложняется:

- уменьшением фолликулярного резерва (9,6%);

- ослаблением андрогенсекретирующей функции яичников (30,8% пациенток).

Кроме того, уровень тестостерона менее 1 нмоль/л и ингибина ниже 40 пг/мл у больных в послеоперационном периоде ассоциируется с 3-5-кратным повышением риска бесплодия (Кулаков В.И., 1998; Краснополский В.И. и соавт., 2009; Краснополская К.В. и соавт., 2009; Симрок В.В. и соавт., 2010).

В нашей клинике проведено исследование, целью которого было:

- определить частоту восстановления репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием после лапароскопического лечения с применением радиоволновой

энергии, лучевой аргонной коагуляции с использованием противоспаечного геля и разработанного нами способа послеоперационной реабилитации с применением препарата L-аргинина Тивортин, импульсной стимуляции маточных труб;

- сравнить полученные результаты с эффективностью лечения с применением радиоволновой энергии; профилактики развития спаечного процесса с использованием общепринятых методик; послеоперационного ведения.

Тивортин<sup>®</sup> применялся в ступенчатом режиме: вначале внутривенно капельно по 4,2 г в сутки в течение 10 дней, затем в виде раствора для перорального применения (Тивортин аспарат<sup>®</sup>) по 10 мл (2 г) 3 раза в сутки в течение 28 дней.

L-аргинин, как известно, служит субстратом для фермента NO-синтазы, которая выступает в роли катализатора при синтезе оксида азота в клетках эндотелиальной оболочки сосудов. Под действием оксида азота усиливается активность ферментов углеводного обмена – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с накоплением 2,3-дифосфоглицерида, а также накопление никотинамидадениндинуклеотидфосфата-N2, который является донатором протонов для восстановления активности антиоксидантов и перекисного окисления липидов, что играет важную роль в процессах овуляции, созревания ооцитов.

Кроме того, оксид азота является полифункциональным физиологическим регулятором, легко проникающим через биологические мембраны и участвующим в реализации большого количества физиологических процессов (Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., 2008, 2009, 2010).

Гормональная активность L-аргинина обусловлена повышением выделения инсулина, в результате чего повышается активность PI- и Akt-киназ и eNOS; гормона роста, который также повышает активность Enos, PI- и Akt-киназ через IRS-1 и способствует уменьшению количества свободных радикалов наряду с повышением активности антиоксидантной системы, стимулирует продукцию пролактина, глюкагона, адреналина и норадреналина. Использование L-аргинина оказывает регулирующее воздействие на иммунные факторы и уменьшает количество послеоперационных осложнений (Трещинская М.А., 2011).

В исследование включили 120 пациенток, которые были распределены на четыре равноценные группы.

**Первую группу** составили 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была выполнена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт. Профилактика развития спаечного процесса осуществлялась интраоперационно с использованием общепринятых методик.

**Вторую группу** – 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым

была выполнена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт. Профилактику развития спаечного процесса осуществляли интраоперационно с использованием противоспаечного геля, а также с применением в послеоперационном периоде L-аргинина и стимуляции маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

**Третью группу** – 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была выполнена лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников с гемостазом лучевой аргонной коагуляцией мощностью 60 Вт. Проводилось лечение сопутствующего трубно-перитонеального фактора бесплодия, осуществлялась профилактика развития спаечного процесса. В послеоперационном периоде применяли L-аргинин и стимуляцию маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

Полученные результаты лечения сравнивали с соответствующими показателями у 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, которые составили группу контроля.

У женщин, принявших участие в исследовании, изучалось изменение уровня ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также концентрации эстрадиола, тестостерона и прогестерона в процессе лечения.

В группе контроля уровни ЛГ и ФСГ не изменились.

В группе с применением радиоволновой энергии уровень ЛГ снизился с 10,8 до 8,39 МЕ/л, ФСГ – с 5,81 до 3,87 МЕ/л; в группе с использованием радиоволновой энергии и L-аргинина уровень ЛГ снизился с 10,8 до 8,39 МЕ/л, ФСГ – с 5,81 до 3,87 МЕ/л; в группе «аргон + L-аргинин» уровень ЛГ снизился с 10,93 до 5,74 МЕ/л, ФСГ – с 6,18 до 5,65 МЕ/л.

Аналогичная ситуация наблюдалась с концентрацией эстрадиола и тестостерона. Так, уровни тестостерона и эстрадиола максимально снизились в группе с применением аргона и препарата Тивортин<sup>®</sup>. В группе с применением радиоволновой энергии концентрация прогестерона увеличилась.

При анализе частоты наступления беременности оказалось, что наиболее высокий показатель был достигнут в группе лечения аргонном и препаратом Тивортин<sup>®</sup>, а самый низкий – в группе с использованием радиоволновой энергии.

#### Таким образом:

- Применение лучевой аргонной коагуляции и противоспаечного геля в эксперименте и в клинике в 1,4-1,5 раза повышает эффективность лечения по сравнению с использованием радиоволновой энергии и геля.

- Включение в комплекс послеоперационной реабилитации препарата Тивортин<sup>®</sup> и стимуляции маточных труб способствует улучшению показателей уровня гормонов в сыворотке крови пациенток с СПКЯ и снижению количества больных с трубной беременностью, наступившей в послеоперационном периоде.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук рассказала о современных подходах к профилактике и прогнозированию развития преэклампсии.



– На сегодняшний день известно, что основные виды акушерской патологии начинают формироваться в I триместре, развиваются во II триместре, а реализуются в III триместре беременности. Принципиальное

значение для течения беременности имеет уровень маточно-плацентарного кровотока, который во многом определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий.

Полный переход к плацентарному кровообращению происходит в конце 8-й – начале 12-й недели внутриутробного развития плода.

Конверсия мелких мышечных спиральных артерий в мощные сосудистые каналы превращает маточно-плацентарную циркуляцию в систему с низким сопротивлением кровотока. При нарушении этого механизма развивается маточно-плацентарная дисфункция либо другая патология микроциркуляторного русла при беременности.

Плацентарную дисфункцию определяют два обстоятельства – недостаточная инвазия трофобласта и снижение биосинтеза оксида азота, что приводит к спазму сосудов.

Плацентарная дисфункция проявляется такими клиническими сценариями, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, дистресс плода, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, низкая плацентация. Ключевым этиопатогенетическим компонентом развития перечисленных процессов является дисфункция эндотелия.

Под дисфункцией эндотелия подразумевают прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (оксид азота, простагландин, тканевый активатор плазминогена и др.), и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A2, ингибитор тканевого активатора плазминогена).

При дисфункции эндотелия происходит уменьшение продукции L-аргинина/оксида азота, что приводит к генерализованному спазму сосудов, повышению периферического сопротивления и внутрисосудистой коагуляции. Эти процессы, в свою очередь, обуславливают гипоперфузию тканей, ишемические повреждения в тканях в различных органах, в том числе и в плаценте.

За рубежом разработаны методики для расчета риска развития преэклампсии уже в I триместре беременности. Ключевым фактором, позволяющим прогнозировать преэклампсию на ранних сроках беременности, является фактор плацентарного роста (PLGF), определение которого в Украине пока не выполняется. Тем не менее возраст, вес, рост, расовая принадлежность матери, кардиотокография

плода, пульсационный индекс маточной артерии, среднее артериальное давление, РРАР-А составляют перечень факторов, позволяющих своевременно произвести расчет риска самого грозного осложнения беременности.

Считается, что всем беременным, имеющим хотя бы один фактор риска развития преэклампсии, необходимо назначать профилактическое лечение, которое должно быть направлено на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, интенсификацию газообмена, коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови, ликвидацию гиповолемии и гипопротеемии, нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки, усиление антиоксидантной защиты, активизацию метаболических и обменных процессов.

Согласно регламентирующим документам в группе риска показано применение кальция по 1 г/сут начиная с 16 недель беременности, что, по данным литературы, снижает частоту гипертензии на 30%, а преэклампсии – на 52-80%. Также назначают аспирин 50-100 мг/сут, который сокращает частоту преэклампсии на 13-18%.

Важным элементом в практической деятельности являются методы оценки степени тяжести клинических проявлений плацентарной дисфункции, которые включают оценку двигательной активности плода, фетометрию, кардиотокографию (критерии Доуза-Редмана), биофизический профиль плода (амниотический индекс), доплерографию кровотока в артериях пуповины и средней мозговой артерии плода.

Терапия преэклампсии в сочетании с плацентарной дисфункцией направлена на создание лечебно-охранительного режима и включает седативные препараты. По показаниям проводится инфузионная терапия (объем инфузии до 1400 мл/сут), гипотензивная терапия, применяются антиагреганты, токолитики, антиоксиданты, гепатопротекторы.

Кроме того, целесообразным является назначение препарата L-аргинина Тивортин, активизирующего метаболические и биоэнергетические процессы. Будучи физиологическим вазодилататором, L-аргинин является единственным субстратом для синтеза оксида азота, принимающего участие в поддержании нормального функционирования эндотелия.

В нашей практике L-аргинин применялся у беременных с гипертонической болезнью для профилактики осложнений беременности, нарушения состояния плода и новорожденного в дозе 4,2 г в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней с переходом на прием внутрь по 5 мл (1 г) 4-6 раз в сутки в течение 14 дней начиная с 12-14-й недели беременности. Повторные курсы препарата назначались в критические сроки беременности общим количеством до четырех курсов.

Эффективность лечения оценивали по нормализации артериального давления и исходу беременности, как для матери, так и для плода.

Таким образом, всех беременных, вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов, необходимо привлекать к наблюдению за двигательной активностью плода с 26-й недели гестации.

Решение о необходимости проведения дальнейшей расширенной оценки состояния плода должно быть принято индивидуально с учетом существующих факторов риска, связанных с данной беременностью.

Расширенное антенатальное исследование состояния плода следует выполнить

Таблица. Динамика показателей шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Достижение эрекции	1,9±0,1	3,8±0,3	<0,05
Эрекция при сексуальной стимуляции	2,1±0,15	p>0,05	<0,05
Достаточность эрекции	2,3±0,2	4,0±0,2	<0,05
Сохранение эрекции	2,2±0,1	4,1±0,3	<0,05
Эрекция до завершения полового акта	2,7±0,3	4,2±0,1	<0,05
Число попыток совершить половой акт	2,4±0,2	3,9±0,15	<0,05
Удовлетворенность половым актом	2,2±1,1	4,6±0,3	<0,05
Удовольствие от полового акта	1,8±0,15	4,3±0,2	<0,05
Частота эякуляций	2,2±0,2	2,8±0,3	>0,05
Частота оргазмов	2,4±0,1	2,9±0,15	>0,05
Сексуальное желание	3,4±0,2	4,2±0,3	<0,05
Сексуальное желание (частота)	3,7±0,3	3,9±0,2	>0,05
Удовлетворенность сексуальной жизнью	1,4±0,15	3,6±0,1	<0,05
Удовлетворенность сексуальной жизнью с партнером	2,0±0,1	3,8±0,2	<0,05
Уверенность в достижении и поддержании эрекции	2,1±0,2	4,6±0,3	<0,05

p – достоверность различий с показателем до лечения.

в неотложном порядке у беременных, отмечивших снижение двигательной активности плода.

Доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Гурженко (ГУ «Институт урологии НАМН Украины») представил интересный доклад, посвященный такой междисциплинарной проблеме, как эректильная дисфункция.



– Наряду с бесплодием сексуальные расстройства занимают важное место в структуре заболеваний человека. У мужчин ведущим является эректильная дисфункция (ЭД) – сохраняющаяся неспособность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для удовлетворительной сексуальной активности.

Распространенность ЭД теснейшим образом связана с соматическими заболеваниями второй половины жизни мужчины. Прежде всего речь идет об артериальной гипертензии, атеросклерозе, сахарном диабете, ожирении, хронических заболеваниях почек и печени.

По данным литературы, у мужчин в возрасте старше 45 лет ЭД отмечается в 53-55% случаев.

Ключевым механизмом, приводящим к формированию ЭД, является функциональное либо органическое нарушение кавернозного кровотока.

К широкому внедрению в практику сексологов препаратов, влияющих на кровоток в половом члене, побудили исследования, направленные на изучение биохимических механизмов, обеспечивающих физиологические механизмы эрекции в норме и при патологии. Результаты этих исследований доказали, что основным веществом, влияющим на кровоток в половом члене, является оксид азота (NO). Оказалось, что неспособность клеток продуцировать NO приводит к нарушению кровотока и снижению функции многих органов. Эта группа заболеваний объединена под общим названием – «эндотелиальная дисфункция», которая включает все те же сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца), цереброваскулярную патологию, атеросклероз периферических сосудов, метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, гипергликемия, сахарный диабет 2 типа и его осложнения).

Установлено, что синтез NO происходит во всех эндотелиальных клетках (в том числе в эндотелии кавернозных тел)

из L-аргинина при действии фермента эндотелиальной NO-синтазы.

Одним из возможных путей устранения эндотелиальной дисфункции является усиление синтеза NO из L-аргинина, который является основным субстратом для синтеза NO.

В нашей клинике проведено исследование, целью которого было оценить эффективность L-аргинина (препарат Тивортин®, «Юрия Фарм») при ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией.

В исследование включили 37 мужчин в возрасте 47-58 лет, страдающих сахарным диабетом 2 типа, гипертонической болезнью (I стадия), ожирением I-II стадии, дислипидемией, ЭД легкой и средней тяжести.

Все больные принимали Тивортин аспарат® по 5 мл 3 раза в сутки во время еды в течение 30 дней.

Подавляющее большинство больных с ЭД (30 человек, 81%) до лечения не могли осуществлять половой акт из-за недостаточной эрекции. После проведенного лечения 21 пациент (56,7%) мог осуществлять акт интимной близости при достаточной эрекции, при этом у 6 (16,2%) обследованных эрекция восстановилась полностью.

На фоне приема Тивортин аспарата улучшились показатели, характеризующие качество эрекции, что позволило пациентам повысить сексуальную активность. В результате удовлетворенности половым актом возросло сексуальное желание и в целом повысилась удовлетворенность половой жизнью (табл.).

После лечения улучшились два показателя – реографический индекс и минутный кровоток, характеризующие гемодинамику в половом члене.

По данным доплерографии сосудов полового члена, после курса применения Тивортин аспарата достоверно усилился приток крови в кавернозных телах, при этом конечная диастолическая скорость не изменилась.

Таким образом, монотерапия L-аргинином оказала положительное влияние на выраженность эрекции у больных ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, что подтверждалось субъективной оценкой пациентов, данными опросника МИЭФ и объективными показателями (реофаллография, доплерография). Тивортин аспарат® может быть рекомендован в качестве препарата патогенетической терапии при ЭД сосудистого генеза.

Подготовила **Наталья Карпенко**



**ТИВОРТИН®** аспарат Создан для физиологического течения беременности!



Физиологическое течение беременности – ключ к рождению здорового ребенка.