

УДК 618.2/3-08:618.11-006.7-089.888

© Е. Н. Носенко, Л. Л. Васильева, 2011.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Е. Н. Носенко, Л. Л. Васильева

*НИИ медицинских проблем семьи (директор – проф. А. В. Чайка),
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.*

KEEPING PREGNANT AFTER ENDOSURGICAL TREATMENT OF BENIGN OVARIAN CYSTIC FORMATIONS

O. M. Nosenko, L. L. Vasilyeva

SUMMARY

The article gives the results of study of free arginine the content in the peripheral blood of pregnant women with persistent ovarian benign cystic masses in dynamics after surgical treatment against treatment with arginine.

ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ЕНДОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ КІСТОЗНИХ УТВОРЕНЬ ЯЄЧНИКІВ

О. М. Носенко, Л. Л. Васильєва

РЕЗЮМЕ

У статті приведені результати вивчення вмісту вільного аргініну у сироватці периферійної крові у вагітних з персистуючими доброякісними кистозними утвореннями яєчників в динаміці після оперативного лікування на тлі прийому препаратів аргініну.

Ключевые слова: беременность, доброкачественные кистозные образования яичников, послеоперационный период, оксид азота, аргинин, Тивортин.

Доброкачественные кистозные образования яичников во время беременности регистрируются в 1-4% случаев [9]. При персистирующих образованиях свыше 5 см в диаметре, перекруте и разрыве овариальных образований показано оперативное вмешательство. При этом известно, что наличие образований яичников ведет к накоплению в периферической крови продуктов свободно-радикального окисления [3]. Избыток свободных радикалов приводит к нарушению синтеза эндотелиальной системой оксида азота [2].

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. Он представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. В частности, оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др., а также некоторых патологических процессов. Важная роль оксида азота в многочисленных биологических процессах в организме явилась основанием для того, чтобы назвать NO в 1991 году Молекулой Года [8, 13, 16, 18].

В организме NO синтезируется клетками из аминокислоты L-аргинин [1, 2, 4]. Существует 2 уровня секреции оксида азота: 1) базальная секреция – в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови; 2) стимулированная секреция – синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей тонус сосудов в норме.

NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция – обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. Поэтому конечный эффект NO – антиагрегантный, противосвертывающий и вазодилаторный. Вазопротекторные функции NO заключаются в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, подавлении адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки, в част-

ности транскрипционного фактора NFκB. Также оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, антитромботического и антиадгезивного средства, регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, матки, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции.

Аргинин – условно незаменимая аминокислота, впервые выделена в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger, а структура ее установлена E. Schulze и E. Winterstein в 1897 г. Аргинин является необходимым источником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Но главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза оксида азота [5, 10-19]. Аргинин обладает антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным, дезинтоксикационным действием, проявляет себя как активный регулятор межклеточного обмена и процессов энергообеспечения, играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Известно, что аргинин повышает содержание в крови инсулина, глюкозы, СТГ и пролактина, принимает участие в синтезе пролина, полиаминов, агматина, включается в процессы фибринолиза, сперматогенеза, обладает мембранодеполяризующим действием.

Эффективность применения L-аргинина при осложненном течении беременности установлена в нескольких исследованиях. F. Facchinetti и соавторы (2007) [17], обследовав 28 пациенток с преэклампсией и 46 пациенток с гестационной гипертензией, рандомизированных в группы плацебо или внутривенного введения 20 г/сут. L-аргинина в течение 5 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут. в течение 2 недель, выявили значительное снижение артериального давления через 6 дней после лечения в группе, получавших L-аргинин. Также отмечена тенденция к пролонгированию беременности.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 61 беременной с преэклампсией, получавшей стандартизированную диету с пониженным содержанием азота и L-аргинин 3 г/сут. в течение 3 недель в дополнение к стандартной терапии, K. Rytlewski и соавторы (2005) [12] установили значительное снижение уровней систолического АД (до $134,2 \pm 2,9$ по сравнению с исходным уровнем $143,1 \pm 2,8$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), диастолического АД (до $81,6 \pm 1,7$ по сравнению с исходным уровнем $86,5 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), среднего АД (до $101,8 \pm 1,5$ по сравнению с исходным уровнем $108,0 \pm 1,2$ мм рт. ст.; $p < 0,01$) на фоне повышения суточной экскреции метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) и уровня L-цитруллин в плазме крови.

I. Negi и соавт. (2006) [10] отметили снижение систолического АД и диастолического АД после внутривенного введения 20 г L- аргинина 62 беременным

(возраст – 16-45 лет) в сроке 24-36 недель с гестационной гипертензией (32,2% получали антигипертензивное лечение до начала исследования). L-аргинин хорошо переносился.

L-аргинин способствует внутриутробному росту плода за счет увеличения продукции NO и улучшения кровообращения в пупочной артерии. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием 83 беременных с преэклампсией K. Rytlewski и соавторы (2006) [12] установили значительное снижение индекса пульсации пупочной артерии у пациенток, получавших в дополнение к стандартной терапии L-аргинин 3 г/сут., начиная с 3-й недели терапии. Терапия L-аргином способствовала существенному повышению индекса пульсации средней мозговой артерии и цереброплацентарного коэффициента. Продолжительность беременности и оценка новорожденных по шкале Апгар также была выше в группе лечения.

N. Zhang и соавторы (2007) [14], исследовав 25 беременных с гестационной гипертензией и внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП), получавших L-аргинин в дополнение к стандартной терапии, установили заметное снижение систолиадиастолического соотношения, пульсового индекса и индекса резистентности. Содержание NO в крови матери и плода было значительно выше, чем в группе, получавшей только стандартную терапию. Масса тела новорожденных от матерей, получавших L-аргинин, была на уровне контрольной группы ($2,9 \pm 0,3$ по сравнению с $3,0 \pm 0,3$ кг; $p = 0,18$) и существенно выше, чем в группе стандартной терапии ($2,7 \pm 0,3$ кг; $p = 0,006$).

Эти данные дополняют результаты исследования P. Sieroszewski и соавт. (2004) [18], назначавших перорально 3 г/сут. L-аргинина в течение 20 дней 78 беременным с установленной ВЗРП: в группе, получавших L-аргинин, отмечалась большая масса тела новорожденного (средняя масса тела – 2823 г по сравнению с 2495 г в группе, не применявших L-аргинин; $p = 0,027$), доля новорожденных с задержкой внутриутробного развития была меньше (29,0% по сравнению с 73,0% в группе, не получавших лечение L-аргином).

X.M. Xiao и L.P. Li (2005) [19], обследовав 30 беременных с асимметричной формой ВЗРП, установили, что применение L-аргинина в дополнение к стандартной терапии обусловило значительное повышение уровня NO_2^- и NO_3^- в сыворотке крови матери ($p < 0,01$) и массы тела новорожденного ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациенток, получавших только стандартную терапию.

О.В. Грищенко и соавт. (2010) [6], обследовав 60 беременных с преэклампсией и 20 условно здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью у становили, что:

- в условиях физиологически протекающей беременности содержание свободного аргинина воз-

растает во втором триместре, а к моменту родов снижается до уровня, характерного для здоровых небеременных женщин;

- степень снижения содержания свободного аргинина в крови беременных является пропорциональной степени тяжести преэклампсии: более тяжелой степени преэклампсии отвечает более выраженный дефицит аргинина.

- на момент развития плацентарной дисфункции содержание свободного аргинина остается на уровне показателей здоровых беременных с соответствующим сроком гестации, сохранение при этом оптимального уровня синтеза оксида азота может нивелировать клинические проявления плацентарной дисфункции и препятствовать развитию синдрома задержки внутриутробного развития плода.

- состояние внутриутробного плода и новорожденного находятся в линейной зависимости от содержания аргинина в сыворотке крови, а дефицит оксида азота приводит к вазоконстрикции, нарушению плацентарно-плодового кровотока и снижению функциональных способностей плаценты.

Именно системе L-аргинин-оксид азота современное акушерство отводит ведущую вазорегуляторную роль в период гестации.

Целью исследования стало изучение содержания свободного аргинина в сыворотке крови у беременных с персистирующими доброкачественными кистозными образованиями яичников в динамике после оперативного лечения на фоне применения препаратов аргинина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 62 беременные в возрасте от 18 до 34 лет с доброкачественными кистозными образованиями яичников. Все они были прооперированы в отделении эндохирургической гинекологии Донецкого регионального центра по охране материнства и детства за период с 1995 по 2010 гг. в сроке, соответствующем 12-15 неделям гестации. Также под наблюдением находилось 30 условно здоровых беременных в сроке 12-15 недель и 30 условно-здоровых небеременных женщин.

Лапароскопию выполняли аппаратурой фирмы «Wiest» (Германия) в плановом порядке или в urgentном (перекрут, разрыв кистозного образования). Для наложения пневмоперитонеума применяли углекислый газ, который инсуффлировали аппаратом «Laparoflator 150» фирмы «Wiest». Видеомониторинг осуществляли с помощью эндовидеоскопической камеры фирмы «Wiest» и эндовидеотелевизионной установки фирмы «Sony» (Япония).

В послеоперационном периоде беременные группы О (n=32) получали 4,2% раствор аргинина гидрохлорида для инфузий (Тивортин, «Юрия Фарма»), который вводился медленно в/в капельно со скоростью 10 капель в минуту однократно. Затем

получали внутрь во время еды раствор для перорального применения L-аргинина аспарат (Тивортин аспарат, «Юрия Фарма»), содержащий 1 г/мл, по 5 мл (1 мерная ложка – 1 г препарата) 3 раза в сутки в течение 14 дней. Беременным также рекомендовали пищу, включающую рыбу, мясо, орехи, яйца. Беременные группы С (n=30) препаратов аргинина в послеоперационном периоде не получали.

Для определения свободного аргинина в сыворотке крови венозную кровь забирали из локтевой вены накануне операции и через неделю после операции. Сыворотку крови получали при спонтанном образовании сгустка и хранили до проведения эксперимента в холодильнике. Содержание свободного аргинина осуществляли при помощи анализатора аминокислот фирмы «Botronic» (Германия). Пробы готовили по методу M. De Wolfe и соавт. Элюирование аминокислот, нанесенных на ионообменную смолу с помощью инжектора, осуществляли по программе разделения гидролизатов белков, задаваемым процессором анализатора. Концентрацию и идентификацию свободного аргинина осуществляли при помощи специальной системы обработки данных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного программного пакета Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные группы были однородны по возрасту, массо-ростовым данным, гинекологическому, инфектологическому и соматическому анамнезу, сроку гестации.

В контрольной группе небеременных женщин уровень свободного аргинина в сыворотке крови составил $25,56 \pm 0,42$ мг/л, в контрольной группе беременных при сроке гестации 12-15 недель – $38,41 \pm 1,11$ мг/л ($p < 0,05$) и 16-18 недель – $54,08 \pm 1,24$ мг/л ($p < 0,05$). Увеличение уровня свободного аргинина, по данным О.В. Грищенко и соавт. (2010) [6], в во втором триместре беременности обеспечивает оптимальный уровень синтеза оксида азота и способствует физиологическому течению беременности.

У пациенток группы О и С уровень свободного аргинина в сыворотке крови перед операцией составил $30,55 \pm 0,91$ и $31,72 \pm 1,01$ мг/л, что достоверно отличалось от такового в контрольной группе беременных при сроке гестации 12-15 недель соответственно в 1,26 и в 1,21 раза. Удаление кистозных образований, применение препаратов аргинина и соответствующей богатой аргинином диеты, дальнейшее развитие беременности в группе О привело через месяц после операции к повышению уровня аргинина в сыворотке периферической крови до $51,14 \pm 1,15$ мг/л, то есть в 1,67 раза ($p_d < 0,05$, $p_k > 0,05$). В группе С удаление кистозных образований и дальнейшее развитие беременности привело через месяц после операции к увеличению уровня аргинина в сыворотке пери-

ферической крови до $44,12 \pm 0,91$ мг/л, то есть в 1,39 раза ($p_d < 0,05$, $p_k < 0,05$). Таким образом, содержание свободного аргинина в сыворотке крови у беременных группы О превышало таковое в группе С в 1,16 раза ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с персистирующими кистозными образованиями яичников диаметром свыше 5 см уровень свободного аргинина в сыворотке крови при сроке гестации 12-15 недель ниже такового у здоровых беременных в 1,26 и в 1,21 раза.

2. Удаление кистозных образований, применение препаратов аргинина и соответствующей богатой аргинином диеты, дальнейшее развитие беременности приводит к увеличению через месяц после операции к повышению уровня аргинина в сыворотке периферической крови в 1,67 раза ($p_d < 0,05$, $p_k > 0,05$), что в 1,16 раза ($p < 0,05$) меньше уровня аргинина в сыворотке периферической крови у беременных, не получающих препараты аргинина и соответствующую диету в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Украинский медицинский часопис. – 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.

2. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.tivortin.com/publications.php?view=10>.

3. Носенко О. М. Стан вільнорадикального та антиоксидантного захисту і виразність ендогенної інтоксикації у пацієнок кистозними доброякісними пухлинами і пухлиноподібними утвореннями яєчників / О. М. Носенко // Медично-соціальні проблеми сім'ї. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 52–64.

4. Содержание аргинина в сыворотке крови при акушерских осложнениях, ассоциированных с артериальной гипертензией / [Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А. и др.] // НМЖ. – 2006. – № 6. – С. 17–24.

5. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности / [Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А. и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 4–7.

6. Тівортін як потужний модулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії преєклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–106.

7. Bittar R. E. Management of preterm labor / R. E. Bittar, M. Zugaib // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2009. – Vol. 31, № 8. – P. 415–422.

8. Bryan N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.

9. Chiang G. Imaging of adnexal masses in Pregnancy / G. Chiang, D. Levine // J. Ultrasound Med. – 2004. – Vol. 23. – P. 805–819.

10. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial / I. Neri, V. M. Jasonni, G. F. Gori [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 277–281.

11. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report / K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Lauterbach [et al.] // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2006. – Vol. 99, № 2. – P. 146–152.

12. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia / K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Korbut [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 35, № 1. – P. 32–37.

13. In vivo arginine production and nitric oxide synthesis in pregnant Indian women with normal and low body mass indices / A. V. Kurpad, C. Kao, P. Dwarkanath [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 63, № 9. – P. 1091–1097.

14. Involvement of endogenous nitric oxide in angiotensin II-induced activation of vascular mitogen-activated protein kinases / G. X. Zhang, Y. Nagai, T. Nakagawa [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 4. – P. 2403–2408.

15. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta / L. Myatt // Placenta. – 2010. – Suppl: S66. – P. 9.

16. Nitric oxide platelet production in spontaneous miscarriage in the first trimester / F. Raffaelli, L. Nanetti, A. Vignini [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1976–1982.

17. Psychosocial factors associated with preterm uterine contractions / F. Facchinetti, F. Ottolini, M. Fazio [et al.] // Psychother Psychosom. – 2007. – Vol. 76, № 6. – P. 391–394.

18. Sieroszewski P. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine) / P. Sieroszewski, J. Suzin, A. Karowicz-Bilinska // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 363–366.

19. Xiao X. M. L-Arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction / X. M. Xiao, L. P. Li. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol. 88, № 1. – P. 15–18.