

Применение S-аденозил-L-метионина в комплексном лечении оксидантного стресса при гестационных осложнениях

Е.Ю. Романова, О.И. Линева, А.В. Казакова
Самарский государственный медицинский университет

Целью работы явилась оптимизация профилактики осложнения гестации при окислительном стрессе. Были обследованы 85 беременных в сроке 28–39 нед гестации с гестозами средней степени тяжести, имеющие отеки, протеинурию и повышение АД, с выделением 35 беременных, получавших комплекс метаболических антиоксидантных средств, включая S-аденозил-L-метионин, «корилип» (кокарбоксилаза, рибофлавин, липоевая кислота) и поливитаминный комплекс, содержащий L-метилфолат (Фемибион 400) (основная группа). Среди них выделена подгруппа из 14 беременных, имеющих повышенный сывороточный уровень гомоцистеина.

Авторы считают, что применение уникальной формы L-метилфолата (Фемибион 400), используемого метионсинтетазой для обратного реметилирования гомоцистеина в метионин, в дозе 400 мг/сут патогенетически обосновано при беременности, осложненной гипергомоцистеинемией, способствует нормализации повышенного уровня гомоцистеина и устранению связанных с этим акушерских осложнений.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, окислительный стресс.

Purpose: To improve prophylactics of gestational complications in the oxidative stress.

85 pregnant women at their 28-39 weeks of gestation have been examined. They had gestoses of moderate severity, edema, proteinuria and increased blood pressure. 35 out of them (a studied group) were prescribed metabolic antioxidants including S-adenosyl-L-methionine, Corilip (cocarboxylase, riboflavin, lipoic acid) and polyvitamin complex with L-methylfolat (Femibion 400). Out of this group 14 pregnant women with the increased level of serum homocystein were separated into the subgroup.

The authors consider that a unique form of L-methylfolat (Femibion 400) which is used by methyonsynthetase for the reverse remethylating of homocystein into methionine in the dosage 400mg/day is pathogenetically reasonable in pregnancy complicated with hyperhomocysteinemia because it promotes normalization of increased homocystein levels and eradicates obstetric complications caused by this pathology.

Key words: hyperhomocysteinemia, oxidative stress.

Окислительный стресс является одним из звеньев патогенеза многих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и онкологические, хроническое воспаление и аутоиммунные болезни, а также патологические состояния, возникающие во время беременности [1, 2, 5].

Окислительный стресс характеризуется дисбалансом между продукцией активных форм кислорода (АФК) и способностью антиоксидантной системы их нейтрализовать. К АФК относятся такие кислородсодержащие радикалы, как супероксид, оксид азота (NO), гидроксильный радикал, а также молекулярные формы, например перекись водорода (H₂O₂), гипохлорная кислота и пероксинитрит. В том случае, когда генерация АФК превышает емкость антиоксидантной защиты, происходит повреждение липидов, белков и нуклеиновых кислот, приводящее к дисфункции и/или гибели клеток [3].

При беременности состояние окислительного стресса возникает с увеличением активности митохондрий в плаценте и повышением продукции АФК. Избыточная продукция АФК наблюдается в ранние сроки беременности и при беременности, осложненной гестозом и сахарным диабетом, и сопровождается избыточной нагрузкой на систему антиоксидантной защиты с последующим срывом ее функции [7].

Неспособность системы антиоксидантной защиты противостоять этому приводит к раннему прерыванию беременности. В поздние сроки интенсификация окислительного стресса наблюдается при беременности, осложненной сахарным диабетом, нефропатией или эпилепсией, и связана с усилением апоптоза клеток плаценты и изменением плацентарного кровотока [1, 2, 4].

Целью работы явилась оптимизация профилактики осложнения гестации при окислительном стрессе.

Материалы и методы

Были обследованы 85 беременных в сроке 28–39 нед гестации с гестозами средней степени тяжести, имеющие отеки, протеинурию и повышение АД, с выделением 35 беременных, получавших комплекс метаболических антиоксидантных средств, включая S-аденозил-L-метионин, «корилип» (кокарбоксилаза, рибофлавин, липоевая кислота) и поливитаминный комплекс, содержащий L-метилфолат (Фемибион 400) (основная группа). Среди них выделена подгруппа из 14 беременных, имеющих повышенный сывороточный уровень гомоцистеина. Группы были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, гестационному сроку. Помимо общепринятых лабораторных и функциональных методов исследования, выполнено молекулярно-генетическое исследование для изучения генетического полиморфизма гена фолатного обмена MTHFR Ala222Val (C-677-T) с помощью ПЦР-диагностики, развернутое биохимическое исследование сывотки крови, анализировались параметры расширенной коагулограммы, проведено иммунохимическое определение сывороточного гомоцистеина (ГЦ). Материалом для изучения ПОЛ и антиоксидантной активности служили сывотка крови и гемолизат эритроцитов, уровни субстратов (активность каталазы, СОД, глутатионредуктазы, глутатион, МДА, диеновые конъюгаты) оценивались спектрофотометрией до и после проведения комплексного лечения.

Анализировались осложнения беременности и родов, состояние новорожденного, морфология последов в основной и контрольной группах.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования продемонстрировали дисбаланс между системами свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты при беременности, осложненной гестозом средней степени тяжести в виде более низкого по сравнению с физиологической беременностью показателя глутатиона эритроцитов (0,096 мкм/мг), низкой активности глутатионредуктазы и каталазы (соответственно 70,77 мкм/мг Hb в час и 115,41 ммоль/мг Hb), активации СОД (309,05 у.е./мг белка). Возрастало содержание недоокисленных липидных перекисей (МДА) до 0,043 опт.ед., диеновые конъюгаты зарегистрированы на уровне 0,57 опт.ед.

У 14 (16,28%) обследованных беременных выявлена умеренная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) на уровне от 12 до 21 мкмоль/л (11,62 + мкмоль/л), являющаяся независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни. Стигмами поражения сосудистой стенки у беременных с ГГЦ служили геморрагические флебиты, мигреноподобный синдром, синкопальные состояния, микротромбозы сетчатки, вплоть до хориоретинальной дистрофии. В послеродовом периоде у 1 пациентки с ГГЦ развился тромбоз ветви брахиоцефального ствола, осложнившийся ишемическим инсультом с соответствующей очаговой неврологической симптоматикой. 42,9% беременных с ГГЦ имели гомозиготную мутацию, 57,1% – гетерозиготную мутацию гена MTHFR Ala222Val (C-677-T), т.е. во всех случаях имела место генетически детерминированная ГГЦ. Частота встречаемости бессимптомного полиморфизма в гене MTHFR составила 30,23% среди основной и контрольной групп (6,98% носительниц гомозиготной мутации и 23,26% носительниц гетерозиготной мутации MTHFR).

ГГЦ способствовала формированию более выраженных форм гестоза, о чем свидетельствовали большая среди беременных с ГГЦ прибавка массы тела 12,6 кг (11,4 кг без ГГЦ), уровень АД 134/83 мм рт.ст. (132/81 мм рт.ст. без ГГЦ), протеинурия 0,08 г/л (0,065 г/л без ГГЦ). Течение беременности у женщин с ГГЦ осложнялось угрозой невынашивания (85,7%), развитием фетоплацентарной недостаточности – ФПН (28,57%) достоверно чаще, чем у пациенток с нормальным значением ГЦ (соответственно 47,82 и 21,7%). Характерно, что ультразвуковые критерии ФПН без изменения данных УЗДГ и КТГ (микрокальцинаты, расширение МВП, диффузная неоднородность, преждевременное созревание плаценты) также отмечались чаще среди беременных с ГГЦ (28,57 и 17,39% соответственно). Показаниями к оперативному родоразрешению (85,57% у женщин с ГГЦ; 56,52% без ГГЦ) при ГГЦ в 28,57% служила прогрессирующая гипоксия плода, в 14,29% – нарастающий гестоз 1-й половины беременности. Вне ГГЦ отмечено обратное соотношение – в связи с прогрессирующей гипоксией плода оперативно родоразрешено 20% женщин, в связи с тяжестью гестоза – каждая вторая женщина (46,7%). Несмотря на отсутствие различий по частоте встречаемости перинатального поражения нервной системы и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных от матерей с различными показателями ГГЦ, дети от мате-

рей с ГГЦ имели высокий риск реализации внутриутробной инфекции, достигающий 42,86%. Облитерационная ангиопатия и диссоциированное созревание ворсин в плаценте, свидетельствующие о токсическом влиянии на сосудистую стенку и тромбоцитарной адгезии, зарегистрированы в 28,6% при ГГЦ и в 21,7% при гестозах без ГГЦ.

Анализ исходов беременностей в основной и контрольной группах продемонстрировал снижение частоты преждевременных родов (36,67% в основной; 46,15% в контрольной группе), объема кровопотери (413,33 мл в основной; 483 мл в контрольной группе), тенденцию к увеличению массы плода (3019,4 кг в основной; 2637,2 кг в контрольной группе). Как следствие этого, перевод на 2-й этап выхаживания осуществлялся среди 23,33% новорожденных от матерей основной группы и 38,46% новорожденных от матерей контрольной группы. Лабораторные показатели в основной группе продемонстрировали положительную динамику на примере тромбоцитарного звена ($219,07 \cdot 10^9$ до, $252,7 \cdot 10^9$ после лечения), показателей белоксинтезирующей, экскреторной, ферментативной функции печени (белок 61,25; 63,24 г/л; ЩФ 195,77; 167,27; АЛТ 31,21, 24,27 ед/л; билирубин 10,31; 9,12 мкмоль/л, холестерин 6,83; 5,91 ммоль/л соответственно до и после лечения). Показатели гемостазиограммы в основной группе имели минимальные отклонения с тенденцией к нормокоагуляции после проведения комплексной антиоксидантной терапии (активированное время рекальцификации $57+2'$, ПТИ $103+5,2\%$, тромботест IV, фибриноген $4,2+1,3$ г/л, толерантность к гепарину $10+2'$, эуглобулиновый фибринолиз 150–200').

Многообразие патологических параметров, регистрируемых дополнительными функциональными методами исследования среди пациенток с гестозами и ГГЦ, распределялось следующим образом: в группе с ГГЦ при тетраполярной грудной реовазографии превалировала картина переменного капиллярного тонуса и затруднения венозного оттока – до 57,14%, без ГГЦ до 60,87% регистрировалась асимметрия кровенаполнения. При конъюнктивальной биомикроскопии агрегация, крупнозернистый ток крови, «слайдж-синдром», свидетельствующие о склонности к микротромбообразованию, у беременных с ГГЦ регистрировались до 57,14%, без ГГЦ в картине микроциркуляции до 60,87% преобладали явления спазма и перифокального отека. Комплексная метаболическая терапия в основной группе способствовала восстановлению нормотонуса крупных сосудов, нормализации венозного оттока с 57,14 до 42,8%.

Назначение комплекса антиоксидантов с включением S-аденозил-L-метионина и 400 мг фолатов, в том числе в форме L-метилфолата, нейтрализующего генетическую вариацию ГГЦ, имело положительное действие на состояние антиоксидантной системы и стабилизацию клеточных мембран, выразившееся в повышении активности каталазы в 1,8 раза, глутатион редуктазы в 1,3 раза, снижении содержания ТБК-АП в 1,5 раза. Все беременные из основной группы родоразрешены в 38–39 нед ($38,22$ нед в основной; $37,19$ нед в контрольной группе).

Данные, полученные нами у 35 беременных с гестозами при применении антиоксидантов (кокарбоксилаза, рибофлавин, липоевая кислота) и S-аденозил-L-метионина, обладающего способностью нивелировать индукцию свободнорадикальной патологии бла-

годаря участию в трансаминировании фосфолипидов клеточных мембран, свидетельствуют об их высокой эффективности и приемлемости у данной категории пациенток.

Таким образом, применение уникальной формы L-метилфолата (Фемибион 400), используемого метионинсинтетазой для обратного реметилирования ГЦ в метионин в дозе 400 мг/сут патогенетически обосновано при беременности, осложненной ГЦ, способствует нормализации повышенного уровня ГЦ и устранению связанных с этим акушерских осложнений.

Литература

1. Крукнер И.И. Процессы радикалообразования в плаценте при плацентарной недостаточности//Российский вестник акушера-гинеколога. –2004. №4.

2. Сидельникова В.М. Оксидантный стресс и привычная потеря беременности// Фарматека . 208. №14.

3. Babior B.M., Lambeth J.D., Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys.* – 2002; 397: 342–344.

4. Dechend R., Viedt C., Muller D.N. et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* – 2003; 107: 1632–1639.

5. Hans J.B., Gurg B., Nicola Palomero-Gallagher. Heat shock protein-27 is upregulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. *Epilepsia.* – 2004; 45: 12: 1549–1559.

6. Hempstock J., Bao Y.P., Bar-Issac M. et al. Intralobular differences in antioxidant enzyme expression and activity reflect the pattern of maternal arterial bloodflow within the human placenta. *Placenta.* – 2003; 24: 517–523.

7. Ishihara N., Matsuo H., Murakoshi H. et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynec.* – 2002; 186: 158–166.