

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С АВО-ИММУНИЗАЦИЕЙ

Хазраткулова Х. У., Чориева Г. З.

*Ташкентская медицинская академия,
Кафедра Акушерства и гинекологии №2
Узбекистан, Ташкент*

Ключевые слова: АВО-конфликт, гемолитическая болезнь, эндогенная интоксикация, олигопептиды, цитохром С.

Резюме: Выраженность изменений показателей протеолиза зависит от осложнений течения периода гестации, состояния плода. Для профилактики осложнений у беременных с АВО-конфликтом необходимо проведение корригирующих лечебных мероприятий с включением препаратов, улучшающих состояние фетоплацентарного комплекса и снижающие эндотоксемию.

Resume: The expressiveness of changes of indexes of a proteolysis depends on complications of a current of the period of a gestation, a condition of a fetus. Prophylaxis of complications at pregnant women with ABO-conflict requires performing corrective treatment with inclusion of the medicines improving a condition of a fetoplacental complex and reducing an endotoxemia.

Актуальность. На фоне развивающегося АВО-иммунологического конфликта при внутриутробной развитии гемолитической болезни плода важным механизмом является нарушения маточного и плодово-плацентарного кровообращения [9]. Связанное с этим дисметаболические расстройства приводят к микроциркуляторным нарушениям, ишемии и гипоксии, клеточного метаболизма, которые в свою очередь оказывают негативное влияние как на местное, так и на общее кровообращение по системе мать-плацента-плод. При этом развивается трофическая и дыхательная недостаточность, накопление в системе мать-плацента-плод токсических продуктов нарушенного обмена, нарушение транспорта кислорода и углекислоты [10]. Поэтому борьба с кислородной недостаточностью и эндотоксемией при развивающейся АВО-иммунологическом конфликте, особенно в II и III триместрах гестации, когда еще не успели развиваться необратимые изменения в тканях, является важной составной частью комплексной терапии [9,10]. В последние годы для этих целей широко применяются препараты, специфично влияющих на энергетический потенциал клеток. Большинство клиницистов отдают предпочтение лекарственным средствам, уменьшающим энергетические потребности тканей за счет этого повышающим их резистентность к гипоксии. В этих целях применяют препараты снижающие темпы гемолиза- λ -токоферол, АТФ, глюкозу, фенобарбитал, карболен, агар-агар и др. [9]. Более надежным и перспективным представляется нам применение препаратов, способных стимулировать, регулировать и восстанавливать биоэнергетические процессы в клетках по системе маточного и плодово- плацентарного кровообращения, с которыми связаны нарушения кислородного обеспечения плода. Дефицит кислорода, конечного акцептора электронов, приводит к глубокому подавлению биоэнергетической функции клеток, энергопродукция которых уменьшается; при

этом нарушается течение многих энергозависимых процессов, в том числе по системе мать-плацента-плод [5]. Своеобразная коррекция нарушенного межутробного обмена, направленная на нормализацию гликолиза, активного цикла Кребса, позволяет предупредить грубые деструктивные изменения клеток и способствует восстановлению их функций. Значительное место в механизмах нормализации энергообеспечения клеток занимает цитохром С – фермент терминального звена биологического окисления. Механизм его действия в цепи тканевого дыхания состоит в переносе электронов от цитохром В и С, на цитохромоксидазу. Уменьшение содержания цитохрома С снижает скорость транспорта электронов по терминальному звену дыхательной цепи [5]. Поэтому стимуляция тканевого дыхания очень важен для акушерства, так как цитохромоксидаза сохраняет активность при низких значениях парциального давления кислорода в тканях и, следовательно, цитохром С является важным ферментом поддержания тканевого дыхания у матери и плода. Следует подчеркнуть, что цитохром С строго внутримитохондриальный фермент и выход его в цитозоль, в межклеточное пространство, в системный кровоток обозначает развитие апоптических и некробиотических процессов в тканях [5,6]. В связи с этим при изыскании новых препаратов биоэнергетического действия особого внимания заслуживают лекарственные средства, влияющие на терминальную стадию биологического окисления. К таким препаратам относятся антигипоксанты-переносчики электронов, представителем которых является Кокарнит (Pharmaceutical Company «World medicine» Австро-Американского производства). Кокарнит содержит аденозин трифосфат, кокарбоксилазу, цианкоболамин и никотинамид, что позволяет оказывать позитивное действие на нарушение метаболические процессы в тканях организма. Отмечается, что Кокарнит активизирует обмен веществ в тканях, улучшающий трофику, и стимулирует процесс регенерации. Кокарнит улучшает клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиления внутриклеточной утилизации. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма эндогенной АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки. Применение Кокарнита улучшает транспорт и утилизацию глюкозы, при этом наблюдается повышение потребления кислорода. Применение Кокарнита значимо улучшает показатели артериального и венозного кровотока в системе мать-плацента-плод, что позволяет уменьшить частоту досрочного родоразрешения при плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов. Терапия Кокарнитом оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, что выражается в достоверном улучшении кровотока в плодово-плацентарных сосудах и динамике его внутриматочного роста. [8].

В последние годы процессы сенсбилизации связанной с образованием токсических продуктов нарушенного обмена, которые как антигены могут играть ключевую роль регуляции активности рецепторов. Наибольшую опасность представляют токсины имитирующие процессы сигнализации запуска и регуляции клеточного роста, дифференцировки, метаболизма, развития нервно гуморальной

систем, взаимодействия клеток иммунной системы и трансформации клеток [4]. К таким сигнальным модуляторам рецепторных систем относят олигопептиды (ОП), образующиеся при протеолизе белков, в состав которых входят тирозин- и триптофансодержащих пептидов (ТЗП и ТРП) [2,3]. Влияние Кокарнита на уровень ОП, роль ТЗП и ТРП в патогенезе АВО-сенсibilизации у беременных практически неизучено, что определяет актуальность проблемы, научную новизну исследования.

Цель. Оценить уровень эндогенной интоксикации в сыворотке крови беременных с АВО-иммунизацией при назначении в комплексную терапию препарата Кокарнит.

Задачи.

1. Определить уровень эндогенной интоксикации в крови при АВО-сенсibilизации
2. Определить эффективность метаболической коррекции эндогенной интоксикации.

Материалы и методы исследования. В обследование включены 90 беременных с АВО-иммунизацией, средний возраст $19,3 \pm 5,8$ лет. Беременные, методом случайной выборки были разделены на группы. 1-ю группу (1гр) составили 30 беременных с I (O)Rh (+) группой крови с наличием антител леченных традиционным методом. Во 2-ю (2гр.основная) 30 беременных с I (O)Rh (+) группой крови с наличием антител, которым в комплексную терапию включали Кокарнит в дозе по 1,0 мл внутримышечно, курсом 6-10 дней. Лечение обеих групп начинали с 28 недели гестации, периода активного динамического увеличения иммунных антител в организме матери при развитии АВО-сенсibilизации [9]. Контролем для обеих исследовательских групп были 30 беременных с I (O)Rh (+) группой крови без антител. Уровень антител определяли иммуноферментным анализом на приборе «Human» Австрия, а также с помощью пробы Кумбса. Одновременно определяли группу крови и резус-фактор.

В сыворотке крови до лечения и на 6 и 10 сутки лечения определяли ТЗП, ТРП и непептидные компоненты (НПК) по методу Гаврилова В.Б. и соавт. [3], а также концентрацию цитохрома С по методу Гватуа Н.А. и соавт. [1].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием пакета программ «Statistica for Windows». Для оценки достоверности полученных данных использовали параметрический критерий Стюдента-t. Достоверным считали данные при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. До лечения в обеих сравниваемых группах беременных с АВО-иммунизацией и наличием антител отмечается в сыворотке крови значительное увеличение ОП образующиеся при протеолизе белков, непептидные вещества с низкой и средней молекулярной массой НПК, накапливающихся в токсичных для организма концентрациях. Увеличения ОП, как видно из представленной в таблице данных происходит за счет значительного возрастания концентраций ТЗП и ТРП. Одновременно в сыворотке крови беременных с АВО-кофликтом выявлено существенное увеличение цитохрома С, который в среднем превышает данные в контроле на 28,3 ($P < 0,001$) %. После проведенной терапии в обеих группах беременных с АВО-конфликтом отмечается

позитивная динамика направленная на снижение в крови токсичных соединений ТЗП, ТРП, общих ОП, НПК, а также цитохрома С. Однако, выявленные позитивные изменения показателей, характеризующие степень эндотоксемии и проапоптических процессов в тканях были существенно выше во второй группе беременных, чем в первой. После 6 и 10 сутки лечения показатель ТЗП во 2-й группе был ниже, чем у беременных 1 группы на 18,5 и 17,3% ($P < 0,05$), ТРП-на 18,0 ($P < 0,05$) %, сумма ОП-на 15,8 и 17,1% ($P < 0,05$), а цитохром С-на 14,6 и 15,0% ($P < 0,05$). Можно полагать, что более выраженное снижение токсических продуктов обмена ТЗП, ТРП, НПК, ОП во 2-й группе беременных с АВО-конфликтом, чем у беременных 1 группы было связано, с позитивным действием Кокарнита на обменные процессы в тканях. Об этом свидетельствуют данные восстановления, в конце 10 сутки лечения, до контрольных значений содержания цитохрома С в сыворотке крови у беременных с АВО-конфликтом 1-й группы этот показатель еще существенно превышает данные в контроле – на 21,0% ($P < 0,01$). Чтобы подтвердить важность нарушения тканевого дыхания в организме беременных с АВО-конфликтом нами проведен корреляционный анализ связи показателя цитохрома С с параметрами эндотоксемии. При этом выявлена четкая, положительная корреляционная зависимость до лечения между высоким содержанием цитохрома С и параметрами ТЗП, ТРП, НПК и ОП и составили $r = 0,78; 0,73; 0,71$ и $0,85$ ($P < 0,01$). После проведенного лечения на 10 сутки терапии в 1-й группе корреляционная связь между показателями содержания цитохрома С и параметрами эндотоксемии сохранялась ($r = 0,56; 0,51; 0,64$), тогда как во 2-й группе она была не прочна ($r = 0,11; 0,08; 0,05$ и $0,14$ $P > 0,1$).

Следовательно, выявлена четкая зависимость между степенью нарастания процессов протеолиза белков и проапоптическими явлениями в тканях организма беременных с АВО-конфликтом. При традиционном лечении высокий уровень эндогенной интоксикации поддерживается нарушенными процессами тканевого дыхания. Это, несомненно, приводит к снижению в тканях организма беременных с АВО-конфликтом токсических продуктов обмена. В связи с этим можно предположить, что высокий уровень цитохрома С в сыворотке крови у беременных с АВО-конфликтом до лечения связано с процессами избыточного количества токсических продуктов обмена. При традиционной терапии сохраняется высокие концентрации токсических продуктов обмена, что естественно существенно не влияет на снижение в сыворотке крови содержания цитохрома С. Вместе с тем назначение многокомпонентного препарата Кокарнит, способствовало улучшению тканевого дыхания в тканях и, как следствие, позитивного влияния на процессы снижения токсических продуктов обмена и цитохрома С в сыворотке крови беременных с АВО-конфликтом.

Таким образом, проведенные исследования показали, что традиционное лечение является недостаточным методом терапии направленным на снижение высокого уровня токсических продуктов обмена и цитохрома С в сыворотке крови беременных с АВО-конфликтом. Статистически значимое снижение токсических продуктов обмена ТЗП, ТРП, НПК и Опии проапоптического фактора – цитохрома С в сыворотке крови при назначении Кокарнита в комплексное лечение беременным

с АВО-конфликтом патогенетически обоснованно. Снижение в сыворотке крови ТЗП, ТРП, НПК, ОП, цитохрома С под действием лечения свидетельствует о их значимости в патогенезе АВО- конфликта у беременных с I (O)Rh(+) иммунизацией, что важно учитывать в мониторинге при дифференциальной диагностики это заболевания.

Выводы:

1. У беременных с АВО-конфликтом высокий уровень эндогенной интоксикации обусловлен повышенным содержанием в сыворотке крови суммы олигопептидов (ОП), тирозин- и триптофансодержащих пептидов (ТЗП и ТРП), непептидных компонентов (НПК), проапоптического фактора – цитохрома С.

2. Кокарнит в комплексной терапии повышает эффективность традиционного лечения направленный на снижение в организме беременных процессов эндотоксемии, апоптоза и способствует снижению процесса эндотоксемии в организме беременных с АВО-конфликте через механизм восстановления утилизации дыхательного фермента – цитохрома С.

3. Выявлена четкая корреляция между высоким содержанием ТЗП, ТРП, НПК, ОП и повышенным уровнем цитохрома С, что указывает на взаимозависимость этих процессов в реализации у беременных с АВО-конфликтом гемолитической болезни плода.

Литература

1. Бурмистров С.О., Опарина Т.И., Прокопенко В.М., Арутюнян А.В. Показатели процесса реградации белков и антиокислительной системы при нормальной беременности // Акуш. и гинекол. – 2001.- №6. – с.17-20.

2. Ветров ИВ.В. Гомеостаз у беременных с гестозом. // Акуш. и гинекол. – 1998. - №2. – с.12-14.

3. Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Конев С.В. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра. // Клини.лаб.диагностика. - 2004. - №3. - с.12-16.

4. Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Гаврилов А.Р., Конев С.В. Определение тирозинсодержащих пептидов в плазме крови с коррекцией фонового поглощения. Резкое повышение чувствительности теста к интоксикации организма. // Клини.лаб.диагностика. -2004.-№6.-с.19-22.

5. Гватуа Н.А., Комисаренко С.В., Скок М.В. и др. Определение концентрации цитохрома С и антител к нему в сыворотке крови для диагностики и прогнозирования осложнений у больных инфарктом миокарда // Тер.арх. – 1990. - 4. - с.58-61.

6. Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики // Акуш. и гинекол. – 2005.- №6. – с.63-68.

7. Сидельникова В.М. Антенатальная диагностика, лечение гемолитической болезни плода при резус-сенсibilизации и меры ее профилактики // Акуш. и гинекол. – 2005. - №5. с. 56-60.

8. Трисветова Е.Л., Лихачева А.Е. Кокарнит – новый комплекс метаболитических веществ // Журнал «Медицинские Новости», №10, 2008

9. Choi E.K., Terai K., J: JM. ef. ae. Upregulation of NAD(P)H: quinine oxidoreductase by radiation potentials the effect of bioreductive betalapachone on cancer cells // Neoplasia. – 2007. – Vol. 9, №8. – P.634-642.

10. Yang F., Shou B.R., Shang P. et. Al. Binding of ferulic acid to cytochrome C enhances Stability of the protein at physiological pH and inhibits cytochrome C – included apoptosis // Chem.Bid. Interact. – 2007. – Vol. 42, №6. – P.104-113.