



УДК 618.3-06:618.3-008:615.03

ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БИОАНТИОКСИДАНТОВ ТРАНСФЕРРИНА И ФЕРРИТИНА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

С.А. КУЛАКОВА¹
П.А. КАРПОВ²
А.П. ГРИГОРЕНКО²

*¹⁾ Областная клиническая
больница Святителя Иосафа,
г. Белгород*

*²⁾ Белгородский государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: kafedra_ag@mail.ru

У 61 женщины с преэклампсией изучено состояние естественной антирадикальной защиты по активности в сыворотке крови трансферрина и ферритина, а также динамики их содержания под влиянием реамберина при беременности и в послеродовом периоде. Достоверно доказано повышение концентрации трансферрина под влиянием реамберина, что может служить прогностическим критерием эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжёлая преэклампсия, антирадикальная защита, реамберин, биоантиоксиданты трансферрин и ферритин, прогностические критерии эффективности лечения.

Преэклампсия является одним из главных причинных факторов материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [12, 16].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство пациенток с осложненным гестозом погибают от тяжёлой, сочетанной, рано начавшейся и длительно протекающей преэклампсии [11, 14].

Тяжёлые формы преэклампсии относят к критическим состояниям, при которых закономерно развивается полиорганная дисфункция/полиорганная недостаточность [6, 7, 15] на фоне истощения антиоксидантной системы и нарастания перекисного окисления липидов [6, 13]. Летальность от синдрома полиорганной дисфункции/полиорганной недостаточности (ПОД/ПОН) остаётся по-прежнему высокой и варьирует от 35 до 70%. Тяжёлая преэклампсия, осложненная ПОД/ПОН вызывает существенные расстройства многих функциональных систем организма: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, выделительной, гемостаза, пищеварительной и др. В конечном итоге патологические полиорганные расстройства в организме беременной женщины приводят к выраженным метаболическим нарушениям [7], в основе которых лежит оксидантный стресс [6]. При этом происходят не только серьезные сдвиги в белковом, жировом и углеводном обменах, но и выраженный дисбаланс водно-электролитного и кислотно-основного состояния, что инициирует возникновение метаболического ацидоза [1], а в ряде случаев некомпенсированного метаболического алкалоза, и, в последующем, эндотоксемии.

Вместе с тем, неоднозначна роль некоторых естественных биоантиоксидантов и транспортных белков, например, трансферрина и ферритина у больных с преэклампсией [3, 8].

В целом механизм действия антиоксидантов на гидроперекиси липидов (ГПЛ) и свободные радикалы заключается в замене активного радикала на малоактивный радикал антиоксиданта и инактивация его [4, 5]. Непосредственно трансферрин, являясь белком сыворотки крови, как антиоксидант [3, 8], действует косвенно, через взаимодействие с ионами железа. Антиоксидантные свойства его объясняют способностью захватывать ионы Fe^{+2} , необходимые для инициирования перекисного окисления липидов (ПОЛ). Затем внутриклеточное железо связывается с ферритином в цитозоле клетки.

Следует отметить, что в отличие от других природных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, церулоплазмина и др.), роль которых хорошо изучена при различных метаболических нарушениях, информация о значимости трансферрина в

реакциях антиоксидантной защиты явно недостаточна, а при метаболических нарушениях у больных с тяжёлой преэклампсией она практически отсутствует.

В связи с этим методы традиционной коррекции метаболических нарушений, которые в значительной степени определяют тяжесть эндогенной интоксикации, не всегда обеспечивают ожидаемый терапевтический результат [10, 17]. Исследования в медицинской практике критических состояний свидетельствуют о высокой антиоксидантной активности катиона янтарной кислоты (сукцинат натрия) в виде полиионного препарата реамберина [10], способного быстро снижать скорость свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран (антиоксидантный эффект), и тем самым уменьшать выраженность метаболических нарушений. Сукцинат натрия является промежуточным естественным метаболитом янтарной кислоты, которая непосредственно участвует в реализации противогипоксического действия, как ключевого фактора ускоряющего реакции в цикле трикарбоновых кислот и при этом снижает уровень лактата при гипоксии (антигипоксанта́нный эффект), а также обладает энергопротективным действием. Кроме того, сукцинат натрия стимулирует синтез церулоплазмина, как фактора, определяющего лабильную антиоксидантную систему организма [2, 9, 15]. При этом остается неясной роль антиоксиданта реамберина на диагностику концентрации трансферрина в сыворотке крови больных с тяжелой преэклампсией и возможностью использования трансферрина и ферритина в качестве прогностического антиоксидантного фактора эффективности проводимой метаболической коррекции.

Цель исследования: Определение критериев оценки эффективности антиоксидантной (метаболической) терапии реамберином на основе динамики показателей трансферрина и ферритина.

Задачи исследования:

1. Изучение динамики концентрации в крови транспортных белков с биоантиоксидантной активностью – трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией.
2. Определение степени влияния терапии реамберином на динамику концентрации показателей трансферрина и ферритина.
3. Изучить возможность использования показателей трансферрина и ферритина в качестве прогностического критерия эффективности лечения.

Материал и методы. Нами были обследованы 61 беременная женщина с тяжёлой преэклампсией и 25 здоровых беременных группы контроля. Для удобства анализа материалов были выделены 3 клинические группы:

1. Основная группа (n=37) – беременные с тяжёлой преэклампсией получали Реамберин в составе комплексной интенсивной терапии (ИТ), 12 из них проводился плазмаферез.
2. Группа сравнения (n=24) – беременные с тяжёлой преэклампсией получали стандартную ИТ, 8 из них проводился плазмаферез.
3. Контрольная группа (n=25) – практически здоровые беременные женщины.

Пациентки клинических групп были идентичны по общим факторам: возрасту, росту, весу, паритету, гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости ($p > 0,5$).

Для оценки степени тяжести состояния пациенток мы использовали балльную шкалу оценки тяжести преэклампсии по Goeke в модификации Г.М.Савельевой (2000) с выделением трёх степеней тяжести.

Все женщины наблюдались в условиях анестезиолого-реанимационного отделения. Обследование их проводилось в соответствии с «Отраслевыми стандартами объёмов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии» на основании приказа МЗ РФ №323 (1999), с обязательной консультацией терапевтом, офтальмологом, неврологом и, по показаниям, другими специалистами.

О состоянии обмена железа в организме судили по содержанию трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Исследование содержания в сыворотке крови трансферрина и ферритина проводилось в сравнительном аспекте перед родоразрешением до начала лечения реамберином (1 сутки), а также после родоразрешения (3 и 5 сутки).



Исследование уровня трансферрина проводилось методом иммунотурбидиметрии в сыворотке крови на анализаторе OLYMPUS с использованием тест-систем RANDOX (единицы измерения – г/л). Метод определения ферритина был также иммунотурбидиметрический на анализаторе Кобас-Интегра 400/700/800 (единицы измерения – нг/мл).

Для статистической обработки данных клинических и лабораторных исследований применяли программу Statistica v.6.0. Для получения обобщённой характеристики изучаемой величины у всех больных данной группы вычисляли среднее арифметическое значение (M) и его ошибку (m). Достоверность различия между средними показателями определяли по U-критерию Манна-Уитни.

Интенсивную терапию тяжёлой преэклампсии проводили в соответствии с «Отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (1999), с учётом их коррекции на региональном уровне (дополнительно использовался плазмаферез).

В комплекс интенсивной терапии больным основной группы включали реамберин в дозе 5-7 мл/кг массы тела 1,5% раствора внутривенно со скоростью 40 капель/мин один раз в сутки, в течение 1-3 суток до родоразрешения и 2 суток после родоразрешения.

Результаты и их обсуждение. При анализе содержания трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией оценивали состояние их естественной биоантиоксидантной активности. Характер содержания трансферрина и ферритина при поступлении женщин в ОРИТ представлен в таблице 1.

Таблица 1

Содержание биоантиоксидантов в плазме крови при поступлении

Клинические группы	Показатель трансферрина, г/л	Показатель ферритина, нг/мл
1) Основная (n=37)	1,8±0,16*	34,99±5,23*
2) Группа сравнения (n=24)	1,77±0,16**	35,21±14,83**
3) Контрольная (n=25)	3,11±0,28	15,74±3,36

Примечание: * – $p < 0,05$ для 1 и 3 группы, ** – $p < 0,05$ для 2 и 3 группы.

Анализируя данные табл. 1, было отмечено отсутствие достоверной разницы показателей трансферрина и ферритина между основной группой и группой сравнения ($p=0,46$ и $p=0,15$ соответственно). Также было выявлено значительное (в 1,7 раза) снижение показателя трансферрина у больных с тяжёлой преэклампсией, тогда как показатель ферритина был выше у этих пациенток практически в 2 раза по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,0001$).

В связи с этим можно заключить, что у больных с тяжёлой преэклампсией истощаются резервы естественной антиоксидантной активности, выражающееся значительным снижением концентрации в крови трансферрина ($p < 0,0001$).

Исследование содержания трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией было проведено на фоне интенсивной терапии с использованием реамберина. Характер содержания трансферрина и ферритина в динамике лечения реамберинотерапией представлен в табл. 2.

Таблица 2

Содержание биоантиоксидантов в плазме крови на фоне лечения

Клинические группы	Показатель трансферрина, г/л			Показатель ферритина, нг/мл		
	Сутки лечения			Сутки лечения		
	1-е	3-и	5-е	1-е	3-и	5-е
Основная (n=37)	1,8±0,16	2,57±0,26*	2,26±0,13*	34,94±7,8	70,79±18,25*	61,12±11,7*
Группа сравнения (n=24)	1,67±0,21	1,61±0,19	1,63±0,35	35,61±4,53	35,95±14,97	59,73±17,8
Общий групповой показатель трансферрина				и ферритина при поступлении		
1,78±0,15				35,1±5,03		

Примечание: * – $p < 0,05$ для 1-ой группы и общего группового показателя трансферрина и ферритина

Анализ содержания трансферрина и ферритина в динамике на фоне лечения (табл. 2) выявил следующие особенности: имелась чёткая закономерность изменения концентрации естественного антиоксиданта трансферрина под влиянием интенсивной терапии только с третьих суток и только в первой клинической группе. При этом наблюдалось повышение в 1,5 раза его содержания по сравнению с показателем при поступлении, тогда как в группе сравнения повышение концентрации трансферрина не наблюдалось и он был ниже показателя при поступлении.

Показатель концентрации ферритина в группе сравнения во время лечения имел тенденцию к росту по отношению к уровню концентрации ферритина при поступлении, однако в сравнении с основной группой, в которой использовался реамберин, он был в 1,25 раза ниже ($p < 0,05$).

При анализе содержания ферритина выявлена его высокая вариабельность в сыворотке крови, как в норме, так и при патологии. Это обстоятельство не даёт возможности пользоваться ферритином как маркёром метаболических расстройств и эндотоксемии.

Выводы.

1. У больных с тяжёлой преэклампсией достоверно снижался уровень трансферрина ($p < 0,05$), тогда как уровень ферритина увеличивался ($p < 0,05$). Однако ввиду высокой вариабельности концентрации ферритина он теряет свою диагностическую ценность в разовом определении.

2. На фоне комплексной терапии тяжёлой преэклампсии с использованием реамберина достоверно повышался ($p < 0,05$) уровень естественного антиоксиданта трансферрина.

3. Рост показателя трансферрина при комплексной интенсивной терапии тяжёлой преэклампсии с использованием реамберина можно расценивать как оптимистический прогностический фактор антиоксидантного лечения.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В. В.Абрамченко. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Афанасьев, В.В. Клиническая фармакология реамберина : очерк : пособие для врачей / В.В.Афанасьев ; Ин-т токсикологии, С.-Петерб. гос. мед. акад. Последиплом. образования. – СПб.: Полисан, 2005. – 42с. : ил.
3. Бахрамов, С.М. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты / С. М.Бахрамов, Х. М.Казакбаева, А. А.Бугланов // Гематол. И трансфузиологии. – 1987. – №3. – С.39-42.
4. Беляков, Н. А. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом / Н. А.Беляков, А. Г.Мирошниченко, М. Я.Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т1. – №2. – С. 14-19.
5. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Сорос. образоват. журнал. – 2000. – №12. – С. 13-19.
6. Гестоз: клиника, диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, З. М. Мусаева. – М.: Информед, 2007. – 79 с.
7. Григоренко, А. П. Особенности механизмов формирования и возможности коррекции метаболических патогенетических нарушений у больных с тяжёлой ожоговой травмой / А. П.Григоренко, М. Н.Козий, С. Ю.Куприн // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С. 5 -8.
8. Гуляева, Н.В. Супероксидустраняющая активность и Антиоксидантная система Трансферрин-церулоплазмин в сыворотке крови при хроническом эмоционально-болевым стрессе у крыс / Н. В.Гуляева, И. П.Левина, А. В.Обидин // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1988. – №8. – С.159-160.
9. Михайлович, В.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации / В. А.Михайлович, АВ. Е.Русанов, А. Б.Бичун [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1993. – №6. – С.66-70.
10. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний : метод. рекомендации / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 19 с.



11. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности / Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Иванова, Н. В. Гуляева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 33-36.

12. Савельева, Г. М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 6-9.

13. Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. – М.: Медиздат, 2003. – 702 с.: ил.

14. Сидорова, И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 13-15.

15. Стрижаков, А. Н. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией / А. Н. Стрижаков, И. В. Добровольская, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 56-66.

16. Токова, З. З. Гестоз и материнская летальность / О. Г. Фролова, З. З. Токова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 52-55.

17. Яковлев, А. Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом – к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов / А. Ю. Яковлев // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 1. – С. 91-94.

REAMBERIN'S INFLUENCE TO BIOANTIOXIDANTS TRANSFERRIN'S AND FERRITIN'S ACTIVITY AT PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

S.A. KULAKOVA¹
P.A. KARPOV²
A.P. GRIGORENKO²

*¹⁾ Regional clinical hospital
of St. Ioasaf, Belgorod*

*²⁾ Belgorod National
Research University*

e-mail: kafedra_ag@mail.ru

The condition of natural antiradical defense of transferrin's and ferritin's activity was studied at 61 pregnant women with severe preeclampsia in the blood serum. Also it was studied dynamic of theirs content under reabemrin's influence during pregnancy and down-lying. The increasing of transferrin's and ferritin's antiradical activity under reabemrin's influence was surely proved. This may be prognostic criterion of efficiency treatment.

Key words: severe preeclampsia, reamberin, bioantioxidants – transferrin and ferritin, antiradical defense, prognostic criterion of efficiency treatment.