УДК 618.3-06:618.3-008.6:615.03

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИЧЕСКОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

© Кулакова С.А., Карпов П.А., Григоренко А.П.

Кафедра акушерства и гинекологии
Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород
E-mail: kafedra_ag@mail.ru

С помощью метода хемилюминисценции получены данные о состоянии оксидатического стресса у беременных с тяжёлой преэклампсией, свидетельствующие о 6-кратном повышении свободнорадикального окисления при незначительном снижении показателя антиоксидантной активности плазмы крови. Включение в стандартную комплексную интенсивную терапию Реамберина (сукцината натрия) для коррекции оксидатического стресса привело к повышению антиоксидантной активности крови в 2,5 раза и снижению интенсивности свободнорадикального окисления в 2,2 раза, что уменьшило в 3 раза осложнения, обусловленные полиорганной недостаточностью.

Ключевые слова: тяжёлая преэклампсия, оксидатический стресс, полиорганная недостаточность, антиоксидантная терапия, сукцинат натрия.

EFFICIENCY OF REAMBERIN FOR OXIDATIVE STRESS CORRECTION IN PATIENTS WITH SEVERE PRE-ECLAMPSIA

Kulakova S.A., Karpov P.A., Grigorenko A.P.
Obstetrics & Gynecology Department of the Belgorod State National Research University, Belgorod

The data of oxidative stress condition in pregnant women with severe pre-eclampsia by using the chemiluminescence method were received. The 6-times increase in free radical oxidation and no significant decrease in antioxidant systems were observed. The inclusion of Reamberin in the complex therapy of gestosis for oxidative stress correction leads to the increase in antioxidant activity of blood 2,5 times as much and the decrease in free radical oxidation - 2,2 times, that reduced to a third the complications, caused by polyorganic insufficiency.

Keywords: severe pre-eclampsia, oxidative stress, polyorganic insufficiency, antioxidant therapy, sodium succinate.

Формирующаяся полиорганная недостаточность / полиорганная дисфункция у больных с тяжёлой преэклампсией делает мало или неэффективной современную патогенетическую терапию преэклампсии [1, 5, 6, 7].

При тяжёлой преэклампсии наблюдается напряжённое состояние или даже срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальную деятельность функциональных систем организма. В связи с этим появляется реальная угроза здоровью и жизни матери и плоду [9, 10, 11].

Тяжесть состояния у беременной с тяжёлой преэклампсией усугубляется глубокими метаболическими нарушениями, обусловленными оксидатическим стрессом, который формируется от дисбаланса активности свободнорадикального окисления липидов и недостаточности антиоксидантной системы организма [2, 3, 4, 8, 12].

Поиск новых методов коррекции оксидатического стресса является актуальной задачей, призванной снизить высокий риск гестационных и перинатальных осложнений у женщин с тяжёлой преэклампсией. Природный метаболит - катион янтарной кислоты (сукцинат натрия), а в клинической практике это полиионный препарат Реамберин, обладает доказанным антиоксидантным и антигипоксантным действием при различных тяжёлых состояниях с неуправляемой интенсивностью свободнорадикального окисления. В связи с этим возможный позитивный результат применения Реамберина для коррекции оксидатического стресса в комплексной интенсивной терапии женщин с тяжёлой преэклампсией вызывает особый научный и практический интерес [6, 8, 13, 14].

Целью исследования является изучение клинической эффективности Реамберина при лечении оксидатического стресса у больных с тяжёлой преэклампсией.

Задачи исследования.

1. Изучение интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) липидов у больных с тяжелой преэклампсией до и после лечения Реамберином.
2. Определение характера динамики общей антиоксидантной активности (ОАА) крови до и после применения Реамберина.
3. Изучение клинической эффективности Реамберина при лечении женщин с тяжёлой преэклампсией и формирующимся синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано и проведено лечение 61 беременной и роженицы с тяжёлой преэклампсией. Определённой части из этих больных в стандартную интенсивную терапию был включён Реамберин. Для удобства анализа материалов были выделены клинические группы больных:

1. Основная группа (n=37) – больные получали Реамберин в составе комплексной интенсивной терапии (ИТ) тяжёлой преэклампсии.
2. Сравниваемая группа (n=24) – больные получали стандартную ИТ тяжёлой преэклампсии.
3. Контрольная группа (n=25) – практически здоровые женщины с доношенной беременностью.

Для оценки степени тяжести состояния пациенток мы использовали следующие методики:

I. Балльную шкалу оценки тяжести преэклампсии по Goeke в модификации Г.М. Савельевой (2000) с выделением трёх степеней тяжести

II. Балльную шкалу оценки тяжести состояния при СПОН APACHE II:

1-я группа – 0-14 баллов (летальность 8-10%).

2-я группа – 15-24 балла (летальность 22-30%).

3-я группа - 25 баллов и выше (летальность 50% и выше).

Мы изучили степень идентичности некоторых общих факторов, которые представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1 по всем представленным критериям клинические группы были идентичными.

Для выяснения степени выраженности оксидатического стресса, метаболических нарушений, ацидоза и гипоксии использовали следующие методы исследования:

А. Интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) венозной крови определяли методом фотохемилюминисценции (ХЛ) на приборе Photochem в присутствии люминола с инициацией ХЛ-реакции добавлением 2% раствора H_2O_2 в присутствии ионов Fe^{2+}. Величина СРО рассчитывалась по максимальной вспышке × 1 м В × мг белка (1 max-mB).

Б. Общую антиоксидантную активность (ОАА) венозной крови определяли ХЛ-реакции рибофлавина с 2% раствором H_2O_2 в присутствии ионов Fe^{2+}. Величину ОАА выражали в относительных единицах (отн. ед.)

В. Кислотно-основное состояние (КОС) крови и РН крови, PO_2 и PCO_2 изучали используя метод радиометрии по Аструпу газоанализатором ABL-500 («Radiometr», Дания).

Для терапии тяжёлой преэклампсии мы использовали стандартную программу в соответствии с «Отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (1999), с учётом их коррекции на региональном уровне.

Для лечения СПОН использовалась стандартная синдромальная терапия.

В комплекс интенсивной терапии больным основной группы включали Реамберин по следующей методике: объём инфузии рассчитывался по 5-7 мл/кг массы тела 1,5% раствора, который вводился внутривенно со скоростью 40 капель/мин один раз в сутки, в течение 1-3 суток до родоразрешения и 2 суток после родоразрешения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки степени выраженности оксидатического стресса мы исследовали интенсивность СРО и показатель ОАА в плазме крови при поступлении (табл. 2) и в динамике лечения (табл. 3).

Как следует из табл. 2, интенсивность СРО при тяжёлой преэклампсии превышает показатели нормы более чем в 6 раз. Имеется несущественное снижение ОАА крови ($p<0,1$).

Таблица 1

Степень идентичности клинических групп

Признаки / Клинические группы	Возраст (лет)	Срок гестации (недели)	Паритет (число родов)	Длительность течения гестоза (недели)	Сочетанный гестоз (%)	Случаев СПОН и %
1. Основная группа, n=37	29±0,84	35,7±2,3	2,1±0,21	5,3±1,4	30-81%	12-32,4%
2. Сравниваемая группа, n=24	29±1,68	35,1±2,6	2,2 ±0,23	5,5±1,6	19-79,1%	8-33,3%
3. Контрольная гр. (здоровые берем.), n=25	28±1,53	34,9±2,8	1,9 ±0,35			
p	p = 0,47	p = 0,45	p = 0,47	p = 0,5	p = 0,44	p = 0,47

Таблица 2

Интенсивность СРО и ОАА крови при поступлении

Клинические группы	Интенсивность СРО (Imax·mV)	Показатель ОАА (отн.ед.)
1) Основная (n=37) (Реамберин)	4,79±0,43**	4,38±0,23**
2) Сравниваемая (n=24) (без Реамберина)	4,81±0,41***	4,33±0,28***
3) Контрольная (n=25) (здоровые беременные)	0,71±0,38*	4,52±0,39*

Примечание: р * ** и * *** ≤ 0,01 , р ** *** =0,1.

В табл. 3 представлены результаты исследования интенсивности СРО и показатель ОАА в динамике лечения

Расчёты в табл. 3 показывают, что благодаря интенсивной терапии уже через сутки показатели СРО в обеих клинических группах заметно снизились, в большей степени в группе с Реамберином (p=0,05); показатели ОАА крови при этом выросли в обеих группах более чем в 1,5 раза (p<0,05). На третьи сутки лечения в обеих группах наблюдалось парадоксальное увеличение СРО (p=0,01), при положительной динамике ОАА крови (увеличение на 47 и 37% соответственно). Через 5 дней терапии показатели СРО имели чёткую динамику снижения в обеих группах, однако в основной группе это снижение было более чем в 2,5 раза, а в сравниваемой группе – в 1,7 раза. При этом имелась также заметная тенденция увеличения показателя ОАА крови в обеих группах, однако, в основной группе это увеличение было более чем в 2,2 раза, а в сравниваемой группе – в 1,8 раза.

Результаты исследования КОС, pH крови и газового состава крови при поступлении и в процессе лечения представлены в табл. 4 и на рис. 1.

Как следует из табл. 4, у больных с тяжёлой преэклампсией при поступлении в обеих клинических группах имелся выраженный ацидоз, гипоксия и гиперкапния при нормальных показателях pH крови.

Динамика показателей КОС и газового состава крови на фоне ИТ представлены на рис. 1, из которого видно, что в обеих клинических группах наблюдалась позитивная динамика (p<0,05) в лечении метаболического ацидоза и гипоксии. К концу 5-х суток изучаемые показатели приблизились к норме и различие показателей основной и сравниваемой группы было статистически недостоверно (p=0,1).

Нами был изучен спектр вариантов СПОН в клинических группах, который представлен в табл. 5. Самыми частыми вариантами СПОН были: респираторная, почечная, печёночная и гастроинтестинальная недостаточность – они в 5 раз чаще наблюдались у пациенток сравниваемой группы. Кардиальная недостаточность и синдром ДВС в 2 раза чаще имели место также в сравниваемой группе.

Тяжесть состояния больных с тяжёлой преэклампсией несомненно утяжеляется присоединившимся СПОН, однако на прогноз дальнейшего течения, безусловно, влияет и количественная комбинация вариантов СПОН, которая представлена на рис. 2.

На рис. 2 видно, что у каждой третьей женщины в обеих группах имелись разные комбинации вариантов СПОН. Частота этих комбинаций в клинических группах была пропорциональной, и по этому признаку группы идентичны. Важно отметить, что случай летального исхода наблюдался у женщины из 2-й группы при комбинации 4 вариантов СПОН.

Для оценки эффективности ИТ больных с тяжёлой преэклампсией за основу было взято несколько важных критериев, и итоги этой оценки представлены на рис. 3.

Из рис. 3 следует, что длительность пребывания в ОРИТ пациентки из основной группы была достоверно меньше (p <0,05) на 1 сутки по сравнению с аналогичным показателем 2-й группы. Существенно отличались показатели осложнений: в сравниваемой группе осложнения имели место у каждой третьей пациентки, а в основной группе (с Реамберином) они случались только у каждой 5-й женщины (p<0,048).

Мы провели анализ результатов лечения наших пациенток, который представлен на рис. 4.

Представленный на рис. 4 цифровой материал указывает на то, что результаты лечения оказались лучше в группе пациенток, которым в комплексной ИТ назначался Реамберин: клиническое выздоровление в обеих группах было высоким, но при этом на 7,5% оно было выше в первой группе. Полное выздоровление в первой группе было в 2 раза чаще, чем в сравниваемой группе. Кроме того, в группе с Реамберином перевод пациенток с осложнениями в другие профильные учреждения был в 3 раза реже, чем во второй группе.

Таблица 3

Интенсивность СРО и показатель ОАА крови в динамике лечения

Сутки лечения	Интенсивность СРО (Imax·mV)			Показатель ОАА (отн.ед.)		
Клинические группы	1-е	3-и	5-е	1-е	3-и	5-е
1) Основная (n=37) (Реамберин)	4,01±0,28* ↓	5,13±0,22* ↑	1,91±0,29* ↓	7,88±0,49* ↑	8,11±0,31* ↑	9,82±0,33* ↑
2) Сравниваемая (n=24) (без Реамберина)	4,33±0,21** ↓	5,73±0,27** ↑	2,83±0,34** ↓	7,41±0,38** ↑	6,88±0,21** ↓	8,13±0,24** ↑
Показатель СРО и ОАА при поступлении	4,79±0,43***			4,38±0,23***		
p* ** и ***	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02
p* и **	=0,248	=0,248		=0,248	<0,02	

Таблица 4

Показатели КОС и газового состава крови при поступлении

Клинические группы	HCO^{3-} Моль/л	pH крови	PaO_2 мм рт.ст.	$PaCO_2$ мм рт.ст.
1) Основная (n=37) (Реамберин)	18,1±0,4*	7,32±0,03*	53,2±2,3*	51,9±0,8*
2) Сравниваемая (n=24) (без Реамберина)	17,9±0,5**	7,33±0,05**	54,1±2,85**	49±1,2**
3) Контрольная (n=25) (здоровые беременные)	24±0,6***	7,38±0,01***	91,6±1,8***	45,9±2,2***
P * и ***	<0,05	<0,47	<0,001	<0,05
P** и ***	<0,05	<0,47	<0,001	<0,05
p* и **	=0,47	<0,47	=0,248	=0,1

Таблица 5

Варианты СПОН

Клинические группы / Варианты	Основная (n=37) (Реамберин)		Сравниваемая (n=24) (без Реамберина)		p
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Респираторная недостаточность	1	2,7	4	16,6	<0,01
Печёночная недостаточность	1	2,7	3	12,5	<0,01
Почечная недостаточность	2	5,4	3	12,5	<0,01
Гастроинтестинальная недостаточность	1	2,7	3	12,5	<0,01
Церебральная недостаточность	0		1	4,1	
Кардиальная недостаточность	3	8,1	4	16,6	<0,01
Синдром ДВС	3	8,1	4	16,6	<0,01

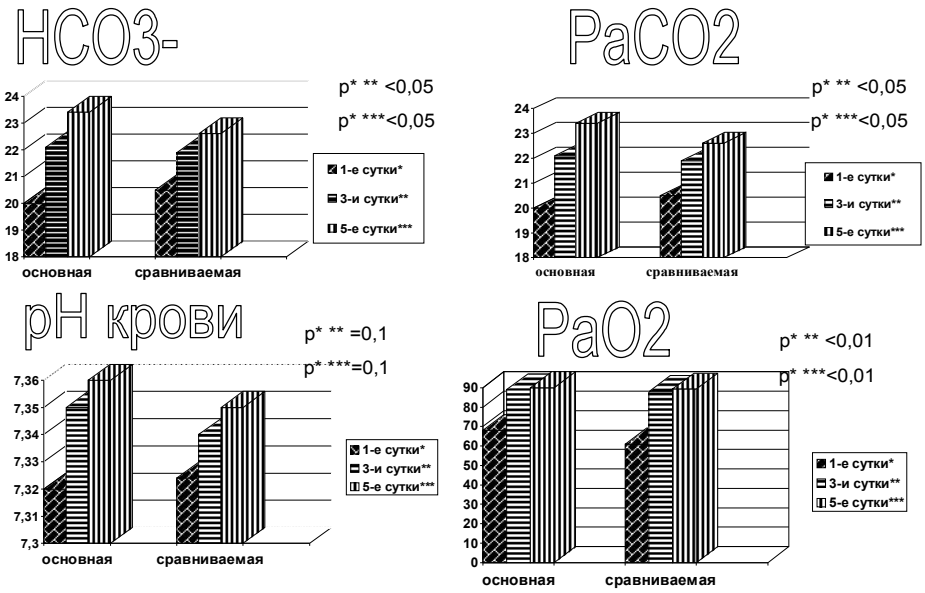

Рис. 1. Динамика показателей КОС и газового состава крови на фоне ИТ.

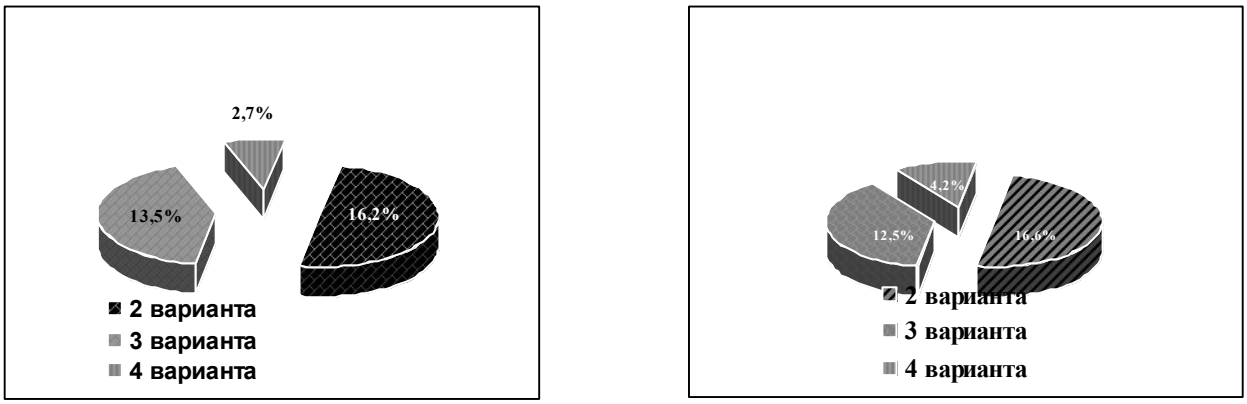

Рис. 2. Комбинация вариантов СПОН.

Рис. 3. Клинические критерии эффективности ИТ.

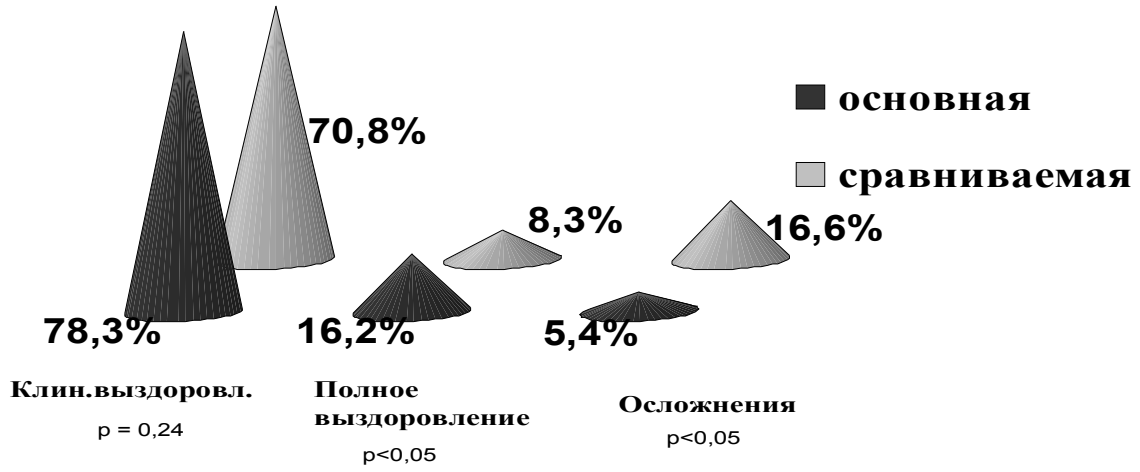

Рис. 4. Результаты лечения.

Один случай летального исхода имелся только в сравниваемой группе.

Таким образом, у больных с тяжёлой преэклампсией при поступлении в ОРИТ наблюдалось увеличение интенсивности СРО липидов более чем в 6 раз ($p<0,01$) и незначительное снижение показателя ОАА плазмы крови ($p=0,1$) по сравнению с контрольной группой. После первых 24 часов комплексной интенсивной терапии пациенток обеих клинических групп наблюдалась положительная динамика изменения интенсивности СРО и показателей ОАА ($p=0,05$ и $p>0,05$ соответственно), а у больных с СПОН в сравниваемой группе интенсивность СРО даже нарастала ($p<0,05$).

Через 72 часа у женщин обеих групп парадоксально увеличивалась интенсивность СРО и росли показатели ОАА плазмы крови ($p<0,05$). Выявленную особенность метаболической реакции на интенсивную терапию можно объяснить поступлением из тканей с выраженной ишемией продуктов СРО благодаря устранению периферического спазма и реперфузии в системе микроциркуляции – как следствие инфузионной терапии, улучшавшей микроциркуляцию.

Комплексная ИТ в обеих клинических группах уже через 12 часов дала положительную динамику показателей КОС и РН крови, а также нормализацию газового состава крови ($p<0,05$), при этом достоверных различий показателей между группами не наблюдалось ($p=0,1$).

Вместе с этим у больных основной группы была отмечена более быстрая положительная (по отношению к сравниваемой группе) динамика клинического состояния пациенток ($p<0,05$) по таким показателям как уровень сознания, диуреза, периферических отёков, стабилизации гемодинамики, аппетита и двигательной активности, а также длительности пребывания пациентки в ОРИТ, частоты развития осложнений и клинического выздоровления.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. У женщин с тяжёлой преэклампсией при поступлении в ОРИТ выявлено 6-кратное повышение интенсивности СРО и незначительное снижение показателя ОАА плазмы крови.
2. Использование Реамберина в комплексной интенсивной терапии тяжёлой преэклампсии приводит к коррекции оксидатического стресса с повышением антиоксидантной активности крови в 2,5 раза и снижению интенсивности СРО в 2,2 раза.
3. Интенсивная терапия, включавшая Реамберин, была эффективнее стандартного лечения, что обеспечило лучшие клинические исходы, а также уменьшение осложнений и отсутствие летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.И. и др.* Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии: эфферентные методы. – М., 1998. – 57 с.
2. *Отраслевые* стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 1999. – 343 с.
3. *Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю.* Эклампсия. – М.: МИА, 2002. – 879 с.
4. *Серов В.Н.* Гестоз – современная лечебная тактика // РМЖ. –2005. – Т. 13, №1 (225). – С. 2–7.
5. *Современные* подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические указания № 99/80 / сост. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. – М., 2000. –112 с.
6. *Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 430 с.

7. *Beaufils M., Uzan S., Donsimoni R., Colau J.C.* Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy // Lancet. – 1985. – Vol. 1. – P. 840–842.
8. *Medina Lomeli J.M., Medina Castro N.* Differences and similarities of preeclampsia and gestational hypertension [Article in Spanish] Adscrito del servicio de ginecologia y obstetricia del Hospital Espanol de Mexico, Condesa // Ginecol. Obstet. Mex. – 2005. – Vol. 73. – P. 48–53.
9. *L. Duley, D. Henderson-Smart, M. Knight et al.* Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review / //BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 329–333.
10. *G. Fiore, P. Florio, L. Micheli et al.* Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in pre-eclampsia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 19. – P. 73–77
11. *Emery S.P.* Hypertensive disorders of pregnancy: overdiagnosis is appropriate. Section of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, OH 44195, USA // Cleve.Clin. J. Med. – 2005. – Vol. 72, N 4. – P. 345–352.
12. *Sibai B.M.* Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials // Clin. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 48, N2. – P. 478–488.
13. *Duley L.* Pre-eclampsia and hypertension // Clin. Evid. – 2004. – N12. – P. 2016–2034.
14. *Spinnato J.A., Livingston J.C.* Prevention of preeclampsia with antioxidants:evidence from randomized trials. // Clin. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 48, N2. – P. 416–429.

УДК 616.65-002-006.55-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИНГИБИТОРАМИ 5-АЛЬФАРЕДУКТАЗЫ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© Кульченко Н.Г.

Кафедра гистологии и эмбриологии
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: kle-kni@mail.ru

Данное исследование позволит лучше понимать клинико-патоморфологические процессы в предстательной железе, улучшить результаты лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне терапии препаратами ингибиторов 5-альфаредуктазы (финастерид, растительные экстракты). Обследовано 65 больных с аденомой простаты. На основании выявленных клинико-морфологических изменений у исследуемых пациентов были выработаны показания к назначению монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы (финастерид, растительные экстракты).

Ключевые слова: аденома предстательной железы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, растительные экстракты.

OPTIMIZING THE CONSERVATIVE THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA BY INHIBITORS OF 5–ALFAREDUCTASE. CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

Kulchenko N.G.

Histology & Embryology Department of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This study will help to have a better understanding of clinical and pathologic processes in prostate, and to improve the results of therapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the course of treatment with 5-alpha-reductase inhibitors (finasteride, herbal drugs). 65 patients with prostatic hyperplasia were examined. According to the clinical and morphological changes revealed in the patients the indications for monotherapy with inhibitors of 5-alfareductase (finasteride, herbal drugs) were developed.

Keywords: prostate adenoma, inhibitors of5-alfareductase, finasteride, herbal drugs.

Согласно Клиническому руководству по аденоме предстательной железы, регулярно издаваемому Европейской ассоциацией урологов, данное заболевание признано прогрессирующим [3, 7]. Поэтому пациенты с выявленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) подвергаются той или иной терапии.

Существует два основных метода лечения ДГПЖ: хирургический и медикаментозный. Несмотря на то что существуют четкие показания к хирургическому методу лечения ДГПЖ, 20-30% пациентов после оперативного лечения испытывают дискомфорт со стороны мочевого пузыря в виде синдрома нижних мочевых путей, что требует дальнейшего урологического лечения [1, 4]. Поэтому медикаментозная терапия растройств мочеиспускания, обусловленных аденомой предстательной железы, в последние годы находит все более широкое применение [2].

На сегодняшний день, как известно, существует 3 группы препаратов, используемых в терапии пациентов с гиперплазией предстательной железы: альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы и растительные экстракты [6].

Из всей группы перечисленных препаратов патогенетически обоснованным в консервативной терапии ДГПЖ являются препараты ингибиторы 5 альфа-редуктазы. К ним относятся:

- синтетические ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутостерид),
- препараты растительного происхождения (растительные экстракты).

Механизм действия финастерида и дутостерида заключается в блокаде фермента 5-альфаредуктазы, вследствие чего происходит угнетение превращения тестостерона в дегидротестостерон-андроген, который считают основным фактором, влияющим на гиперпластический рост ткани предстательной железы [5].

Препараты растительного происхождения содержат фитостеролы, которые не только ингибируют 5-альфа-редуктазу, следовательно, наблюдается угнетение превращения тестостерона в дегидротестостерон и подавление пролиферации эпителиальных клеток, стромальных элементов, но и влияют на синтез простагландинов, за счет чего достигается противовоспалительный и противоотечный эффект.