

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

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

*Белгородский национальный исследовательский государственный университет (г.
Белгород)*

У больных с тяжёлой преэклампсией (61 беременная) было проведено исследование показателей свободнорадикального окисления, а также показателей антиоксидантной защиты организма с использованием традиционных биохимических методов с целью изучить клиническую эффективность Реамберина при коррекции развивающегося у них оксидантного стресса. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении напряжённости показателей свободнорадикального окисления ($p < 0,00001$) и повышении показателей антиоксидантной защиты ($p < 0,00001$), что привело к укорочению периода разрешения полиорганной недостаточности в ОРИТ ($p = 0,00001$), длительности пребывания в стационаре ($p = 0,00001$) и сокращению акушерских ($p = 0,03$) и послеродовых ($p = 0,02$) осложнений.

Ключевые слова: тяжёлая преэклампсия, оксидантный стресс, антиоксидантная защита, свободнорадикальное окисление, полиорганная недостаточность, интенсивная терапия, Реамберин, дискретный плазмаферез.

Кулакова Светлана Александровна — аспирантка кафедры акушерства и гинекологии Белгородского национального исследовательского государственного университета «БелГУ», врач акушер-гинеколог перинатального центра Областной клинической больницы святителя Иоасафа, e-mail: swet.culakova2012@yandex.ru

Карпов Пётр Александрович — кандидат медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Белгородского национального исследовательского государственного университета «БелГУ», e-mail: kafedra_ag@mail.ru

Григоренко Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации Белгородского государственного национального исследовательского университета «БелГУ», e-mail: kafedra_ag@mail.ru

Актуальность. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что почти 95 % пациенток акушерских стационаров погибают от тяжёлой, сочетанной, рано начавшейся

и длительно текущей преэклампсии [9]. При тяжёлой преэклампсии наблюдается напряжённое состояние или даже срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальную деятельность функциональных систем организма [1, 3]. В связи с этим появляется реальная угроза здоровью и жизни матери и плоду. Тяжесть состояния у беременной усугубляется глубокими метаболическими нарушениями, обусловленными оксидантным стрессом, который возникает от дисбаланса активности свободнорадикального окисления (СРО) липидов и недостаточности антиоксидантной системы организма [2, 4, 5]. В связи с этим методы традиционной коррекции метаболических нарушений, которые в значительной степени определяют тяжесть эндогенной интоксикации, не всегда обеспечивают ожидаемый терапевтический результат [10]. Следовательно, поиск новых методов коррекции оксидантного стресса при формирующейся полиорганной недостаточности (ПОН) у больных с тяжёлой преэклампсией является актуальной задачей, призванной снизить высокий риск гестационных и перинатальных осложнений. Работы в практике медицины критических состояний свидетельствуют о высокой антиоксидантной активности катиона янтарной кислоты (сукцината натрия) в виде полиионного препарата Реамберина [6, 7], способного быстро снижать скорость СРО липидов клеточных мембран (антиоксидантный эффект), тем самым уменьшая выраженность метаболических нарушений, а также уровень лактата при гипоксии (антигипоксанта́ный эффект).

Таким образом, возможный позитивный результат применения Реамберина для коррекции оксидантного стресса в комплексной интенсивной терапии (ИТ) тяжёлой преэклампсии вызывает особый научный и практический интерес [7, 8].

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось изучение клинической эффективности Реамберина, используемого в качестве антиоксиданта в комплексной ИТ гипероксидного состояния у больных с тяжёлой преэклампсией. Для решения поставленной цели определены задачи:

- 1) изучить состояние СРО и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма у больных с тяжёлой преэклампсией;
- 2) определить динамику уровня СРО и АОЗ под влиянием Реамберина;
- 3) дать сравнительную оценку акушерских осложнений и осложнений послеродового периода у больных с тяжёлой преэклампсией.

Материалы и методы. Нами была обследована 61 беременная с тяжёлой преэклампсией и 25 практически здоровых беременных контрольной группы. Больные с тяжёлой преэклампсией были разделены на 2 группы: основная группа (n = 37) — получали Реамберин в составе комплексной ИТ; группа сравнения (n = 24) — получали только стандартную ИТ тяжёлой преэклампсии.

Для выяснения у беременных степени выраженности оксидантного стресса и АОЗ использовали традиционные биохимические методы и исследовали следующие показатели: малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, перекисный гемолиз эритроцитов, а также активность ферментов каталазы, супероксиддисмута́зы, уровень токоферола, церулоплазмينا и содержание аскорбиновой кислоты. В комплекс ИТ больным основной группы включали Реамберин однократно в объёме 400 мл внутривенно капельно по 5–7 мл/кг массы тела 1,5 % раствора со скоростью 40 капель/мин в течение суток до родоразрешения и трое суток после родоразрешения. Для статистической обработки данных клинических и лабораторных исследований применяли программу «Statistica v.6.0» фирмы «Statsoft»(США).

Результаты исследования. Показатели метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при поступлении представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели системы СРО у больных с тяжёлой преэклампсией при поступлении

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная группа (n = 25) 1	Основная группа (n = 37) 2	Группа сравнения (n = 24) 3
	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Малоновый диальдегид (МДА), нМоль/мг белка	3,28 ± 0,12	5,60 ± 1,04*	5,68 ± 0,97*
Диеновые конъюгаты (ДК), ед.	0,97 ± 0,07	3,59 ± 0,53*	3,77 ± 0,44*
Перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), %	12,08 ± 0,24	26,15 ± 5,75*	25,95 ± 5,84*

Примечание: * p < 0,00001

Как следует из табл. 1, показатели метаболитов ПОЛ у беременных основной группы были достоверно выше соответствующих показателей беременных контрольной группы (p = 0,00001).

Спустя сутки после родоразрешения показатели СРО в клинических группах имели характеристики, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели СРО у больных с тяжёлой преэклампсией после родоразрешения

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная группа (n = 25) 1	Основная группа (n = 37) 2	Группа сравнения (n = 24) 3
	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Малоновый диальдегид (МДА), нМоль/мг белка	3,21 ± 0,08*	4,54 ± 0,89	5,78 ± 0,91*
Диеновые конъюгаты (ДК), ед.	0,93 ± 0,06*	2,01 ± 0,42	3,70 ± 0,39*
Перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), %	11,88 ± 0,31*	21,33 ± 5,67	25,07 ± 5,11*

Примечание: *p < 0,00001 для 1-й и 2-й, для 1-й и 3-й группы

Как следует из табл. 2, под влиянием стандартной терапии после родов (p = 0,00001) снижались показатели СРО, однако в основной группе с Реамберином отмечалось более интенсивное снижение показателей СРО в отличие от группы сравнения (p = 0,00001). Следует отметить, что показатели АОЗ у больных с тяжёлой преэклампсией при поступлении имели идентичную закономерность, как и показатели СРО, и достоверно были снижены по сравнению с контрольной группой (p = 0,00001).

Однако через сутки после родов показатели АОЗ имели существенные отличия, и результаты этих исследований представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели АОЗ у больных с тяжёлой преэклампсией после родоразрешения

Показатели	Клинические группы		
	Контрольная группа (n = 25) 1	Основная группа (n = 37) 2	Группа сравнения (n = 24) 3
	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Каталаза (КА), мкг/л	19,41 ± 1,17*	15,11 ± 1,21	12,93 ± 1,23*
Супероксиддисмутаза (СОД), Ед/мг белка	0,03 ± 0,002*	0,024 ± 0,002	0,016 ± 0,002*
α-токоферол (α-Т), мкмоль/л	6,42 ± 0,371*	5,22 ± 0,16	4,08 ± 0,09*
Церулоплазмин (ЦП), мкг/л	321 ± 21,7*	509 ± 22,5	439 ± 23,4*
Аскорбат, мкмоль/л	58,68 ± 4,14*	50,08 ± 3,88	47,21 ± 3,78*

Примечание: *p < 0,00001 для 2 и 3 группы

После родоразрешения анализ показателей АОЗ, представленный в табл. 3, свидетельствовал о том, что в основной группе и группе сравнения динамика показателей АОЗ имела регрессивный характер (p = 0,00001) как в сравнении показателей двух клинических групп между собой, так и с контрольной группой. Однако снижение показателей АОЗ основной группы было несомненно менее выражено относительно группы сравнения (p = 0,00001), что можно связать с использованием Реамберина перед родоразрешением.

Оценка клинической эффективности ИТ у больных с тяжёлой преэклампсией проводилась по нескольким важным критериям: времени разрешения ПОН, продолжительности лечения в ОРИТ и в послеродовом отделении, а также по акушерским и послеродовым осложнениям, представленным в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Послеродовые осложнения, показатель переводов и выздоровления у больных с тяжёлой преэклампсией

Осложнения преэклампсии	Клинические группы				p
	1		2		1-2
	Основная группа (n = 37)		Группа сравнения (n = 24)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
1. Позднее послеродовое кровотечение	1	2,7	5	20,8	0,03
2. Послеродовый эндометрит	1	2,7	5	20,8	0,03
3. Осложнения в области лапаротомной раны	3	8,1	7	29,2	0,05
4. Лохиометра	5	13,5	10	41,7	0,02
5. Частота переводов в другие лечебные учреждения, %	2	5,4	6	25,0	0,03
3. Частота выздоровления, %	31	83,8	13	54,2	0,02

Как следует из табл. 4, в послеродовом периоде при плановом введении Реамберина в составе комплексной ИТ клиническая эффективность препарата в отличие от группы сравнения была достоверно выше ($p < 0,05$). Так, в 7,5 раз меньше в основной группе в отличие от группы сравнения ($p = 0,03$) было случаев поздних послеродовых кровотечений, послеродового эндометрита ($p = 0,03$), в 3,5 раза меньше осложнений в области лапаротомной раны ($p = 0,05$) и в 3 раза меньше лохиометры ($p = 0,02$). Кроме того у пациенток основной группы в отличие от группы сравнения имело место снижение частоты переводов в другие лечебные учреждения на 19 % ($p = 0,03$) и увеличение частоты выздоровления на 29 % ($p = 0,02$).

Таблица 5

Показатели длительности лечения пациенток с тяжёлой преэклампсией

Функциональное подразделение	Клинические группы		p
	1	2	
	Основная группа (n = 37)	Группа сравнения (n = 24)	
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
1. Период разрешения ПОН в ОРИТ, сутки	$3,5 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,5$	0,000001
2. Период лечения в ОРИТ, сутки	$4,5 \pm 1,4$	$6,5 \pm 1,4$	0,000001
3. Период лечения в послеродовом отделении, сутки	$6,6 \pm 1,5$	$8,7 \pm 1,3$	0,000003

Анализ табл. 5 показал, что включение Реамберина в комплекс ИТ родильниц основной группы в сочетании с дискретным плазмаферезом в отличие от группы сравнения обеспечило статистически достоверное ($p < 0,000001$) уменьшение на двое суток периода разрешения ПОН и на двое суток пребывания в ОРИТ ($p = 0,000001$), а также в послеродовом отделении ($p = 0,000003$).

Обсуждение результатов исследования. Препарат Реамберин, обладающий доказанным антиоксидантным и антигипоксантичным действием [7], включённый в состав комплексной ИТ у пациенток основной группы, совместно с плазмаферезом при ПОН в отличие от пациенток группы сравнения достоверно ($p = 0,00001$) благоприятствовал повышению показателей общей АОЗ, что способствовало уменьшению осложнений в 1,3 раза ($p = 0,03$) и частоты переводов в другие лечебные учреждения с тяжёлыми осложнениями в 15 раз ($p = 0,03$), при этом увеличилась частота выздоровления в 1,5 раза ($p = 0,02$).

Следовательно, использование препарата Реамберина перед родоразрешением и в послеродовом периоде как компонента плановой ИТ является эффективным фактором в снижении напряженности оксидантного стресса, обусловленного тяжёлой преэклампсией, благодаря чему снижается показатель акушерских и послеродовых осложнений.

Выводы

1. У больных с тяжёлой преэклампсией в отличие от здоровых беременных формируется избыток факторов свободнорадикального окисления (малонового диальдегида — в 1,7 раза, диеновых конюгат — в 3,8 раза, перекисного гемолиза эритроцитов — в 2,2 раза) и дефицит факторов антиоксидантной защиты организма (каталазы — в 1,4 раза, супероксиддисмутазы — в 0,6 раза, α -токоферола — в 1,4 раза, аскорбата — в 1,1 раза).
2. Сукцинат натрия у больных основной группы в отличие от группы сравнения достоверно угнетает скорость свободнорадикального окисления липидов ($p < 0,0001$) и активирует общую антиоксидантную способность крови ($p < 0,0001$).
3. Использование в составе комплексной интенсивной терапии сукцината натрия при лечении оксидантного стресса у больных основной группы в отличие от группы сравнения способствует достоверному снижению акушерских осложнений позднего послеродового кровотечения ($p = 0,03$), послеродового эндометрита ($p = 0,03$), осложнений в области лапаротомной раны ($p = 0,05$) и лохиометры ($p = 0,02$).

Список литературы

1. Айламазян Э. К. Гестоз : теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. — М. : МЕДпресс, 2008. — 264 с. : ил.
2. Бурлакова Е. Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра / Е. Б. Бурлакова // Биоантиоксидант : сб. тр. V междунар. конф., Москва, 18–20 нояб. 1998 г. — М., 1998. — С. 26–29.
3. Гестозы : руководство для врачей / Б. М. Венцковский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук [и др.]. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 310 с.
4. Действие антиоксидантов на кинетику цепного окисления липидов в липосомах / О. В. Васильева, О. Б. Любичкий, Г. И. Клебанов [и др.] / Биологические мембраны: журн. мембранной и клеточной биологии. — 1998. — Т. 15, № 2. — С. 182–183.
5. Евстегнеева Р. П. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран / Р. П. Евстегнеева, Е. М. Волков // Биологические мембраны : журн. мембранной и клеточной биологии. — 1998. — Т. 15, № 2. — С. 119–135.
6. Комплексная антиоксидантная терапия реамберином больных с критическими состояниями различного генеза / С. А. Румянцева, А. И. Федин, И. Е. Гридчик [и др.] // Реамберин : реальность и перспективы : сб. науч. ст. / Науч.-технол. фармацевт. фирма «Полисан». — СПб., 2002. — С. 54–73.
7. Оболенский С. В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний : метод. рекомендации / С. В. Оболенский ; Ком. по здравоохранению, Адм. С.-Петербурга, С.-Петерб. мед. акад. последипломного образования. — СПб. : СПбМАПО, 2002. — 23 с.
8. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности : метод. рекомендации, утв. на заседании пробл. комис. МОЗ АМН Украины 20 июня 2004 г. / Днепропетр. гос. мед. акад. [и др.] ; Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев, А. В. Колomoец [и др.]. — Днепропетровск : [б. и.], 2004. — 36 с.

9. Сидорова И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 2. — С. 13–15.
10. Яковлев А. Реамберин в коррекции гиперкатаболизма и эндотоксикоза / А. Яковлев // Врач. — 2005. — № 6. — С. 43–44.

REAMBERIN CLINICAL EFFICIENCY AT OXIDATIVE STRESS CORRECTION AT PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

S.A. Kulakova, P.A. Karpov, A.P. Grigorenko

Belgorod National Research State University (Belgorod c.)

The research of free-radical oxidations indicators has been conducted at patients with severe preeclampsia (61 pregnant women), and also the research concerned antioxidatic indicators of organism protection. It was performed with the use of traditional biochemical methods on purpose to study clinical efficiency of Reamberina at correction of developing oxidative stress. The obtained data testifies to authentic depression of intensity of free-radical oxidations indicators ($p < 0,00001$) and rising of antioxidatic protection indicators ($p < 0,00001$) that has led to shorting of the permission period of multiorgan insufficiency in ICU ($p = 0,00001$), to duration of staing in hospital ($p = 0,00001$) and to reduction of obstetric ($p = 0,03$) and postnatal ($p = 0,02$) complications.

Keywords: severe preeclampsia, oxidative stress, antioxidatic protection, free-radical oxidation, multiorgan insufficiency, intensive care, Reamberin, discrete plasmapheresis.

About authors:

Kulakova Svetlana Aleksandrovna — post-graduate student of obstetrics and gynecology chair of Belgorod National Research State University, obstetrician-gynaecologist of perinatal center of the Regional Clinical hospital of sanctifier Iosafan, e-mail: swet.culakova2012@yandex.ru

Karpov Petr Aleksandrovich — candidate of medical sciences, professor obstetrics and gynecology chair of Belgorod National Research State University, e-mail: kafedra_ag@mail.ru

Grigorenko Alexander Petrovich — doctor of medical sciences, professor of of nervous illnesses chair with medical aftertreatment course of Belgorod State National Research University, e-mail: kafedra_ag@mail.ru

List of the Literature:

1. Aylamazyan E. K. Gestosis: the theory and practice / E. K. Aylamazyan, E. V. Mozgovaya. — M: MEDICAL PRESS, 2008. — 264 P.: pict.

2. Burlakova E. B. Bioantioxidants yesterday, today, tomorrow / E. B. Burlakova // the Bioantioxidant: col. wor. V inter. conf., Moscow, 18–20 Nov. 1998 — M, 1998. — P. 26–29.
3. Gestosis: guidance for doctors / B. M. Ventskovsky, V. N. Zaporozhan, A. Y. Senchuk [etc.]. — M: Medical inform. Agency, 2005. — 310 P.Γ
4. Action of antioxidants on kinetics chain oxidation of lipids in liposomes/ O. V. Vasileva, O. B. Lyubitsky, G. I. Klebanov [etc.] / Biological membranes: jour. Membrane and cellular biology. — 1998. — V. 15, № 2. — P. 182–183.
5. Evstrgneeva R. P. Vitamin E as a universal antioxidant and the stabilizer of biological membranes / R. P. Evstegneeva, E. M. Volkov // Biological membranes: jour. Membrane and cellular biology. — 1998. — V. 15, № 2. — P. 119–135.
6. Complex antioxidatic reamberin therapy for patients with critical conditions of various genesis / S. A. Rumyantseva, A. I. Fedin, I. E. Gridchik [etc.] // Reamberin: reality and prospects: sc. art. The item / Res.-technol. pharmacist. Firm «Polydignity». — SPb., 2002. — P. 54–73.
7. Obolensky S.V. Reamberin as a new agent for infusional therapy in practice of medicine of critical conditions: method. References / S. V. Obolensky; Com. on public health services, Adm. of S.-Peterburg, S.-Peterb. Medical acad. PG formations. — SPb., 2002. — 23 P.
8. Reamberin in complex of intensive care of multiorgan dysfunction-insufficiency: method. References, conf. at session prob. com. MHS AMS of Ukraine on June, 20th, 2004 / Dnepropetr. State Medical acad. [Etc.]; L. V. Usenko, N. F. Mosentsev, A. V. Kolomoets [etc.]. — Dnepropetrovsk: [. And.], 2004. — 36 P.
9. Sidorov I. S. Gestosis and maternal mortality / I. S. Sidorov, O. V. Zayratyants, N. A. Nikitin // Obstetrics and gynecology. — 2008. — № 2. — P. 13–15.
10. Yakovlev A. Reamberin in hypercatabolism and endointoxication correction / A. Yakovlev // the Doctor. — 2005. — № 6. — P. 43–44.