

УДК 618.13-002:612.352.2

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНИ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

М.С. Чурикова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Чурикова Мария Сергеевна – e-mail: mariya.churikova@mail.ru

Обследовано 50 пациенток с острым аднекситом, 30 из них в комплексное лечение включали Тиотриазолин, 20 больных получали традиционную терапию. На фоне применения Тиотриазолина отмечена выраженная положительная динамика клинической картины, снижение уровня ферментов АсАТ и АлАТ, рост активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы в эритроцитах, снижение интенсивности липопероксидации.

Ключевые слова: острый аднексит, тиотриазолин, ферменты печени, перекисное окисление липидов.

There were examined 50 female patients with acute adnexitis, 30 of them were prescribed Tiotriazolin for the complex treatment, 20 got traditional therapy. The use of Tiotriazolin provided the evident positive dynamics of the clinical picture, decrease of the level of enzymes AsAt and AlAT, the increase of the activity of antioxidant enzymes SOD and catalase in erythrocytes, decrease of the intensity of lipid peroxidation.

Key words: acute adnexitis, liver enzymes, lipid peroxidation.

Введение

Известно, что доля воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) составляет 60–65% среди амбулаторных и до 30% – среди стационарных гинекологических больных [1, 2, 3]. Несмотря на внедрение в медицинскую практику все новых поколений антибактериальных препаратов, отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗОМТ, что негативно сказывается на всех функциях женского организма – сексуальной, менструальной, репродуктивной, приводит к стойкой нетрудоспособности, а зачастую требует калечащих оперативных вмешательств. Интенсивное, многократное использование антибактериальных средств приводит к аллергизации больных, развитию дисбиотических нарушений, развитию перекисного стресса [4, 5, 6], в связи с чем в последнее время резко возрос интерес исследователей к методам и средствам, позволяющим минимизировать побочные действия основного (антибактериального) лечения и за счет комплексного влияния на гомеостаз улучшить результаты терапии.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации появился новый препарат «Тиотриазолин» (ТТА), производимый корпорацией «Артериум» (Украина) и являющийся оригинальной разработкой украинских ученых. ТТА [7] – это классический антиоксидант, эффект которого связан с наличием в его молекуле тиольной группы, придающей всей молекуле высокие восстановительные свойства. Действие ТТА на функциональную активность печени, состояние про- и антиоксидантной систем крови, уровень эндотоксемии у больных ВЗОМТ, получающих длительную антибиотикотерапию, не изучалось, что послужило основанием к проведению настоящего исследования.

Цель работы: изучить влияние препарата ТТА на функциональную активность печени, состояние про- и антиоксидантной систем крови и обосновать целесообразность его

включения в схему лечения больных острыми ВЗОМТ, получающих длительную антибиотикотерапию.

Материал и методы

Для выполнения поставленных в работе целей и задач было обследовано 50 пациенток с острым аднекситом, что и служило критерием включения в исследование (средний возраст больных составил $24,0 \pm 0,8$ года). Больные с наличием тубовариальной гнойной опухоли в исследование не включались, поскольку ее наличие требует оперативного вмешательства и накладывает серьезный отпечаток на течение заболевания и все лабораторные показатели.

При поступлении пациенток чаще всего беспокоили боли в нижнем отделе живота, повышение температуры тела, слабость, наличие слизисто-гнойных выделений из половых путей.

Все обследованные женщины были разделены на 2 рандомизированные по возрасту группы в зависимости от проводимого лечения: в основную группу вошли 30 пациенток, которым, наряду с традиционной противовоспалительной терапией, в комплексное лечение включали ТТА. Препарат назначался по ступенчатой схеме, согласно которой первые 5 суток ТТА в дозе 100 мг (4 мл 2,5% раствора) вводился внутривенно, капельно, в разведении на 100 мл физиологического раствора, а с 6-го по 21-й день от начала лечения – per os в виде таблеток по 600 мг/сут. (по 2 таблетки 3 раза в день). У 20 пациенток группы сравнения проводилось традиционное лечение с включением 1–2 антибиотиков широкого спектра действия, инфузионных сред, антигистаминных препаратов, дезагрегантов, витаминов без применения ТТА.

Для оценки интоксикации нами были использованы общеклинические и рутинные биохимические методы контроля. Кроме того, специальными биохимическими методами изучали состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) организма.

Для предварительной оценки интенсивности свободно-радикального окисления использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови на биолюминометре «БХЛ-06» по показателям I_{max} в mv/c (максимальная интенсивность свечения, соответствующая потенциальной способности сыворотки крови к свободно-радикальному окислению липидов, S в mv/c , светосумма за 30 секунд, отражающая содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления). Эта величина обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы; $tg2\alpha$ (показатель, характеризующий скорость спада процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), являющийся косвенным критерием потенциальной емкости антиоксидантной системы (АОС) в целом).

С целью детализации процессов ПОЛ и состояния АОС у всех пациенток изучали уровень первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа, а также содержание в эритроцитах антиоксидантных ферментов каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД).

Содержание ДК и ТК определяли при помощи спектрофотометра СФ-26 в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны 233 нм и выражали в единицах оптической плотности к содержанию общих липидов (ЕОП/мг ОЛ). Основания Шиффа (ОШ) определяли с помощью флуориметрического метода при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм и выражали в условных единицах свечения на мг общих липидов (УЕ/мг ОЛ). Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов «Lachema». Активность антиоксидантного фермента – каталазы – определяли в эритроцитах спектрофотометрически, по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – $ед./г$ Нв в мин., супероксиддисмутазы – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – $Ед/г$ Нв в мин.

Исследования осуществляли 3-кратно: до лечения, на 6-е сутки (после курса лечения инъекционной формой ТТА) и к 21-м суткам – по окончании курса лечения таблетками.

Обработку данных проводили в программе Microsoft Excel, для каждого ряда рассчитывали среднее арифметическое M , стандартную ошибку среднего арифметического – m . Достоверность различий в сравниваемых рядах проверяли с использованием критерия Стьюдента и принимали при 5% уровне значимости.

Результаты и их обсуждение

Динамика клинической картины в обеих группах по таким критериям, как купирование болевого симптома, нормализация температуры тела, была схожей и практически не различалась. По показателям маркеров острого воспаления отмечалась более выраженная положительная динамика в основной группе (таблица 1).

Отмеченная к 6-м суткам положительная динамика в снижении остроты воспалительного процесса, к концу лечения привела к полной нормализации СОЭ, уровня лейкоцитов и С-реактивного белка.

Как уже говорилось, длительная антибиотикотерапия может оказывать негативный эффект по отношению к функциональному состоянию печени – органа, ответственного за процессы детоксикации ксенобиотиков. В результате био-

превращения ксенобиотиков их токсичность и фармакологическая активность может как снижаться, так и возрастать, активируя промутагены и проканцерогены и переводя их в электрофильные интермедианты, повреждающие ДНК (так называемый феномен «токсификации»), инициировать процессы ПОЛ за счет изменения функциональной активности монооксигеназной ферментной системы. ВЗОМТ сами по себе являются мощными поставщиками эндогенно-образующихся ксенобиотиков, негативно влияя на иммунологические показатели, что в сочетании с массивной антибиотикотерапией усугубляет состояние всех органов и систем, но в первую очередь системы детоксикации детергентов, локализованной в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. В определенный момент компенсаторные механизмы, направленные на защиту клеток печени от повреждения, перестают быть достаточными и естественные метаболические процессы, все в большей мере сменяются на патобиохимические, приводящие к функциональным нарушениям, завершающимся процессами некробиоза. По данному механизму развивается токсическое поражение печени, проявляющееся снижением ее функциональной активности, появлением маркеров цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительных клеточных реакций.

Для мониторинга функционального состояния печени мы использовали показатели активности трансаминаз – АлАТ и АсАТ и холестаза – общий билирубин. Выяснилось, что до начала лечения уровни АсАТ, АлАТ и билирубина у всех пациенток, взятых в исследование, были повышены. К 6-м суткам исследования отмечена тенденция к снижению изучаемых показателей в обеих группах, но по сравнению с исходными данными достоверных отличий не наблюдалось (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.
Влияние терапии с использованием ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на некоторые показатели воспалительного процесса у больных ВЗОМТ, получающих длительную антибиотикотерапию, М±m

Группы больных	СОЭ, мм/ч			Лейкоциты, $\times 10^9/l$			С-реактивный белок мг/л		
	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки
основная (n=30)	38,5± 2,9	25,6± 3,1*,**	15,2± 1,4*,**	19,8± 1,8	15,9± 1,9*	7,1± 0,2*	47,7± 3,3	42,5± 2,7	3,1± 0,02 *,**
сравнения (n=20)	34,8± 0,9	32,5± 1,2	20,2± 1,9*	18,4± 1,5	16,3± 1,1	8,2± 0,3*	45,2± 4,1	42,7± 3,6	4,5± 0,06*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;
** - $p < 0,05$ по сравнению с традиционным лечением.

К концу лечения в основной группе активность ферментов АсАТ и АлАТ не отличалась от референтных значений. В группе больных, получавших традиционную терапию, данные показатели по завершении лечения находились в пределах верхней границы нормы и в 2 раза превышали значения основной группы. Уровень общего билирубина в плазме крови в группе сравнения на 27% ($p < 0,05$) превышал таковой в основной группе. Данные отличия, очевидно, связаны с выраженным гепатопротекторным действием ТТА, позволившим снизить не только интоксикационную нагрузку на печень, обусловленную как собственно воспалительным

процессом в придатках матки, так и вызванную антибактериальными препаратами.

ТАБЛИЦА 2.

Влияние терапии с использованием ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на некоторые показатели функции печени больных ВЗОМТ

Группы больных	АсАт, ед./л			АлАт, ед./л			Билирубин общий, мкм/л		
	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки
основная (n=30)	43,8±3,6	41,0±2,9	16,1±0,5***	45,4±3,6	38,9±3,5	14,0±0,5***	27,0±1,4	22,6±1,3	13,5±0,7***
сравнения (n=20)	41,1±5,5	44,9±2,6	32,2±5,3*	47,5±4,6	47,1±1,8	28,6±3,1*	26,6±1,3	25,9±4,2	18,5±1,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;
** - $p < 0,05$ по сравнению с традиционным лечением.

ТАБЛИЦА 3.

Влияние терапии с использованием ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на показатели биохимии крови больных ВЗОМТ

Группы больных	I max, mv/сек.			S, mv/сек.			tg2α		
	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки	До лечения	6-е сутки	21-е сутки
основная (n=30)	3,86±0,09	3,12±0,04***	1,68±0,03***	19,67±0,12	16,29±0,09***	14,0±0,05***	0,66±0,02	0,57±0,01*	0,42±0,01***
сравнения (n=20)	3,79±0,08	4,02±0,02*	2,89±0,04*	20,2±0,11	22,14±0,05*	17,35±0,08*	0,63±0,03	0,61±0,02*	0,58±0,01

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;
** - $p < 0,05$ по сравнению с традиционным лечением.

В ходе исследования ПОЛ-АОС было установлено, что изучаемые показатели биохимии крови основной группы и группы сравнения до лечения значительно превышали нормативы. Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен 3,86±0,09 mv/сек. – в основной группе, и 3,79±0,08 mv/сек. – в контрольной ($p > 0,05$) при норме 1,50–2,0 mv/сек. Показатель S соответственно составил 19,67±0,12 mv/сек. и 20,2±0,11 mv/сек. ($p > 0,05$) при норме 12,5–15,5 mv/сек.

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель tg2α в основной группе составлял 0,66±0,02, а в группе сравнения – 0,63±0,03 ($p > 0,05$) при норме 0,28–0,55.

Выяснилось, что уже по окончании курса инъекций ТТА отмечалось достоверное снижение интенсивности процессов липопероксидации (таблица 3). Так, показатель I max в основной группе уменьшился на 19,2%, составив 3,12±0,04 mv/сек., а у 17% женщин он достиг нормального уровня. В группе сравнения данный показатель, напротив, увеличился на 6% ($p < 0,05$), составив 4,02±0,02 mv/сек.

После завершения полного курса лечения в основной группе показатель I max снизился до 1,68±0,03 mv/сек., то есть достиг уровня нормальных значений. При этом I max в основной группе превышал норму только у 7% пациенток, то есть частота выявления повышенного уровня изучаемого показателя снизилась в 14 раз ($p < 0,05$). В группе сравнения после окончания лечения данный показатель снизился только до 2,89±0,04, оставаясь при этом повышенным у 75%.

Уровень S в основной группе при I контрольном исследовании составил 16,29±0,09 mv/сек., что ниже исходного на

17% ($p < 0,05$). В группе сравнения данный показатель имел обратную тенденцию, он увеличился до 22,14±0,05 mv/сек., превысив исходный уровень на 10% ($p < 0,05$). Полный курс терапии с использованием ТТА привел к снижению изучаемого показателя до 14,0±0,05 mv/сек., что было ниже исходного уровня на 28,5% ($p < 0,05$) и нормализации его у 90% больных. В группе сравнения данный параметр биохимии снизился лишь до 17,35±0,08, оставаясь при этом повышенным у 70% пациенток.

Показатель tg2α в основной группе к 6-м суткам лечения составил 0,57±0,01, в группе сравнения – 0,61±0,02. К концу лечения в основной группе изучаемый показатель составил 0,42±0,01, в контрольной – 0,58±0,01 ($p < 0,05$). Из этого следует, что показатель tg2α в первом случае уменьшился на 36% ($p < 0,05$), а во втором – на 8%. При индивидуальном анализе выяснилось, что tg2α в основной группе превышал после лечения норму только у 13% женщин, тогда как в группе сравнения – у 50% ($p < 0,05$).

Таким образом, по данным биохимии крови оба вида терапии способствовали снижению показателей интенсивности ПОЛ, однако при включении в стандартную схему лечения препарата ТТА эти эффекты наступали раньше, были более выраженными, что свидетельствовало об уменьшении стрессового влияния воспалительного процесса.

Для развернутого анализа влияния двух способов лечения на процессы ПОЛ определяли содержание молекулярных продуктов липопероксидации. Выяснилось, что в обеих группах больных исходно отмечался повышенный уровень как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ (таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.

Влияние терапии с использованием ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на показатели биохимии крови больных ВЗОМТ

Группы больных	ДК, ед.опт.пл./мг ОЛ			ТК, ед.опт.пл./мг ОЛ			ОШ, усл.ед./мг ОЛ		
	До лечения	I контроль	После лечения	До лечения	I контроль	После лечения	До лечения	I контроль	После лечения
основная (n=30)	0,349±0,012	0,356±0,011	0,206±0,015***	0,071±0,005	0,072±0,004**	0,035±0,001***	21,85±0,04	20,01±0,03**	13,55±0,04***
сравнения (n=20)	0,367±0,025	0,395±0,007	0,331±0,029	0,076±0,004	0,092±0,002*	0,054±0,007*	23,55±0,08	28,14±0,05	18,73±0,06*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;
** - $p < 0,05$ по сравнению с традиционным лечением.

После проведения первого этапа лечения инфузиями ТТА увеличения содержания ДК, ТК и ОШ не произошло – они оставались практически на прежних значениях, в то время, как при традиционном лечении уровни молекулярных продуктов липопероксидации возросли: ДК – с 0,367±0,025 до 0,395±0,007 ед.опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$) при норме 0,22±0,02 ед.опт.пл./мг ОЛ. ТК в группе сравнения увеличились с 0,076±0,004 до 0,092±0,002 ед.опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$) при норме 0,027±0,002 ед.опт.пл./мг ОЛ. ОШ при традиционном лечении к 6-м суткам увеличились с 23,55±0,08 до 28,14±0,05 усл.ед./мг ОЛ ($p < 0,05$) при норме 15,3±0,12 усл.ед./мг ОЛ.

В дальнейшем в основной группе динамика процессов ПОЛ была исключительно позитивной – уровень ДК снизился на 41% ($p < 0,05$), ТК – на 51% ($p < 0,05$), ОШ – на 38% ($p < 0,05$). В результате два из трех исследуемых показателей

пришли к нормативным значениям, а 1 (ТК) – вплотную к ним приблизился. В группе сравнения продукты ПОЛ в конечном итоге достоверно снизились, однако они по-прежнему отличались от нормы (таблица 4).

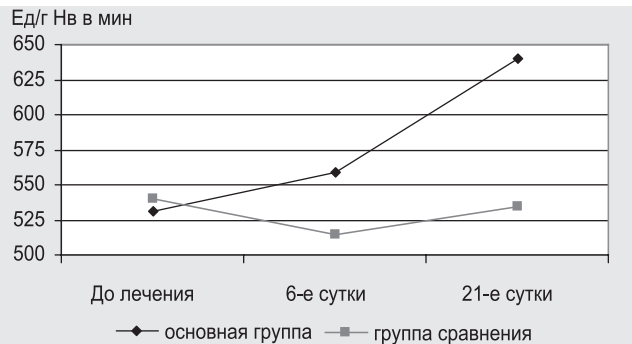


РИС. 1.
Влияние ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на активность каталазы (КАТ) больных ВЗОМТ.

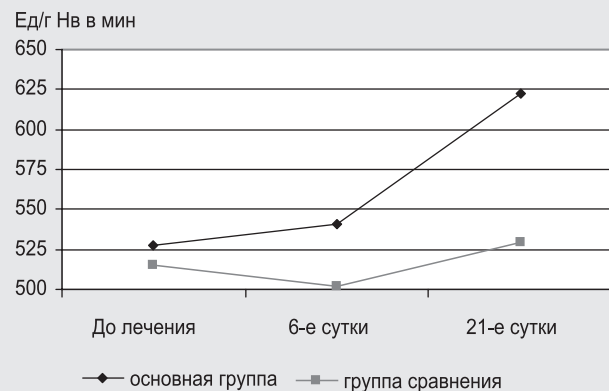


РИС. 2.
Влияние ТТА (основная группа) и традиционного лечения (группа сравнения) на активность супероксиддисмутазы (СОД) больных ВЗОМТ.

Выяснилось, что активность двух ключевых ферментов АОС в эритроцитах – каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) – не имела отличий в изучаемых группах больных. После окончания курса инъекций ТТА активность СОД и каталазы имела тенденцию к повышению, в то время, как в группе сравнения она достоверно не изменялась ($p > 0,05$). В основной группе активность каталазы по завершении полного курса лечения (рис. 1) составила $640,3 \pm 5,2$ Ед/г Нв в мин., что выше исходного на 20,5% ($p < 0,05$). Традиционное лече-

ние не привело к достоверным изменениям активности фермента, она оказалась ниже показателя основной группы в 1,24 раза.

По завершении курса ТТА (рис. 2) отмечалось увеличение активности СОД до $622,7 \pm 4,4$ Ед/г Нв в мин. ($p < 0,05$), т.е. на 17,8% по сравнению с исходным.

В группе сравнения активность СОД не имела тенденции к повышению, показатель ее в итоге оказался в 1,17 раза ниже по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, выраженное действие ТТА как антиоксиданта реализуется через способность стимулировать активность важнейших звеньев антирадикальной системы защиты – ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. В конечном итоге достигается существенный эффект подавления перекисного стресса, лежащего в основе всех без исключения патологических процессов в организме. Очевидна значимость этого явления, как оценки непосредственных результатов терапии, так и в прогностическом плане [6, 8]. Полученные результаты не противоречат данным других исследователей, применявших ТТА при поражениях печени токсического генеза [5, 7] и дают основание включать данный препарат в комплексную терапию острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, получающих длительные курсы антибиотикотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М. 2001. С. 122-136.
2. Практическая гинекология /под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. М: Медпресс-информ, 2006. С. 177-253.
3. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний малого таза. Методическое пособие. М. 2002.
4. Серякова Г.С., Шварев Е.Г. Патогенетическое значение перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы при воспалительных заболеваниях придатков матки. Мать и дитя: Матер. VI Российского форума. М. 2004. С. 481-482.
5. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка. Сучасна гастроентерологія. 2005. № 5 (25). С. 80-83.
6. Теселкин Ю.О. Антиоксидантная активность плазмы крови как критерий оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения экзогенных антиоксидантов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М. 2003. 38 с.
7. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. ТТА: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье. 2005. 156 с.
8. Калинин В.В., Никишов Н.Н., Чандра-Д'Мелло Р., Гречканев Г.О. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Мать и дитя: Матер. VIII Российского форума. 2006. С. 465.