

Е.В. Ожегов, С.А. Алексеенко, О.А. Лебедько, М.Ю. Флейшман, С.С. Тимошин

ПРИМЕНЕНИЕ ДАЛАРГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел./факс: 8(4212)-32-63-93, г. Хабаровск

Резюме

Изучали эффективность нового комплексного метода лечения болезни Крона, включающего применение 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и даларгина. Комплексная терапия более эффективна, чем стандартный метод лечения 5-АСК (Салофальк®). Она улучшила качество жизни (IBDQ), гистоморфологические показатели воспаления в слизистой оболочке подвздошной кишки, состояние оксидативного статуса (ХМЛ-методика), процессы клеточного деления (экспрессия Ki-67 антигена).

Ключевые слова: болезнь Крона (БК), даларгин, оксидативный статус, пролиферативная активность эпителия, хемилюминесценция, 5-аминосалициловая кислота, качество жизни.

E.V. Ozhegov, S.A. Alekseenko, O.A. Lebedko,
M.Y. Fleishman S.S. Timoshin

APPLICATION OF DALARGIN IN COMPLEX THERAPY OF CROHN'S DISEASE

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The effect of a new complex treatment of Crohn's disease including application of Dalargin has been studied. It is shown that complex therapy is more effective, than a standard treatment with 5-ASA (Salofalk); it improved histomorphological inflammation indexes in ileum, condition of oxidative status (CHML-method), processes of cellular division (expression Ki-67 antigen).

Key words: crohn's disease, dalargin, oxidant state, epidemic proliferation activity, chemiluminescence's, 5-aminosalicylic acid, life quality.

Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта [1]. Этиология заболевания неизвестна. Эпидемиологические исследования БК в России (в разных регионах) свидетельствуют о росте заболеваемости в последние годы [1]. Патогенетические механизмы прогрессирования заболевания активно изучаются. Приводятся сведения о вовлечении нейропептидов и опиатных рецепторов в течение воспалительных заболеваний кишечника [11]. Важным звеном патогенеза болезни Крона является оксидативный стресс: зафиксирована низкая активность эндогенной антиоксидантной системы и повышенная продукция свободных радикалов нейтрофилами и макрофагами [4, 9]. Стандартной терапией болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, легкой и средней степени тяжести, является назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [1]. В связи с недостаточной эффективностью современных препаратов и наличием побочных эффектов, идет постоянный поиск новых подходов к лечению БК [8]. Даларгин — стабильный аргининсодержащий синтетический аналог лей-энкефалина — обладает способностью взаимодействовать с периферическими опиатными рецепторами, оказывая цитопротективное действие [5] и влияние на процессы пролиферации [7], обладает выраженной антиоксидантной активностью [8]. Имеются данные о применении даларгина в терапии язвенной болезни [7], неспецифического язвенного колита [3], инфекционных колитов [5]. В связи с этим целью нашего исследования была оценка использования даларгина в лечении болезни Крона.

Материалы и методы

Исследование проспективное, открытое, проведено в параллельных группах, рандомизированных по полу, возрасту, тяжести заболевания, на базе терапевтического отделения Дорожной клинической больницы ст. Хабаровск-1. Лечение включало недельный период первичного обследования, 6 нед. терапевтического воздействия, контрольное обследование. Всего под наблюдением находилось 50 больных. Пациенты с БК в зависимости от лечения были поделены на две группы: 1 группа, получающая стандартную терапию 5-АСК 3 г в день (n=15), и 2 группа, получающая комплексную терапию 5-АСК 3 г в день + даларгин (n=15). Даларгин вводили в течение 21 дн. в/м по 1 мг 2 раза в день в дополнение к терапии 5-АСК. Группа сравнения состояла из пациентов, обследованных по поводу синдрома раздраженного кишечника с эндоскопически и морфологически неизменной слизистой оболочкой (n=20). На проведение исследования было получено согласие этического комитета Дорожной клинической больницы ст. Хабаровск-1, у всех пациен-

тов получено информированное согласие на участие в исследовании. В каждой из групп проводилась оценка до и после лечения по ряду показателей: качество жизни (вопросник IBDQ) [9], гистоморфологические показатели состояния слизистой оболочки тонкого кишечника, пролиферативная активность в биоптатах слизистой оболочки тонкого кишечника по уровню экспрессии Ki-67, оксидативный статус сыворотки крови и биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника. Морфологические препараты слизистой оболочки тонкого кишечника консультировали в патолого-анатомическом отделении Дорожной клинической больницы ст. Хабаровск-1. Определение экспрессии Ki-67 проводили с помощью набора «Novocastra Laboratories Ltd.» Использовалась полимерная система детекции. Величина индекса выражалась в процентах. Для интегральной оценки процессов свобод-

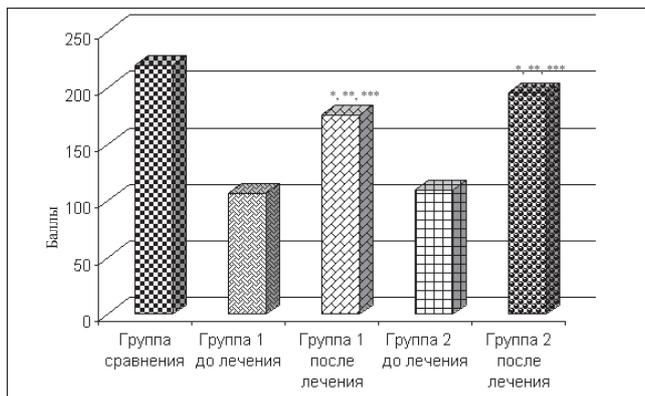


Рис. 1. Качество жизни (IBDQ) пациентов с болезнью Крона при различных схемах терапии

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе сравнения; ** — $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий; *** — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий.



Рис. 2. Гистоморфологическая активность слизистой оболочки тонкого кишечника пациентов с БК при различных типах терапии

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе сравнения; ** — $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий; *** — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий.

норадикального окисления использовали ряд методик хемилюминесцентного анализа, описанных нами ранее [8].

При статистической обработке результатов исследования в случае нормального распределения данных мы использовали критерий Стьюдента, при нормальном распределении изменений исходных данных — парный критерий Стьюдента [2]. Различия считали достоверным при $p < 0,05$. Обработка статистических результатов проводилась на персональном компьютере при помощи двух программ: Microsoft Excel (пакет программ MS Office 2003) и программы Primer of Biostatistics, версия 4.03 для операционной системы Windows.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что проведенная терапия достоверно улучшила качество жизни в обеих группах пациентов. В группе пациентов, получающих 5-АСК и даларгин, повышение качества жизни было достоверно выше по сравнению с группой, получающей стандартную терапию (рис. 1). Результаты исследования морфологической картины в слизистой оболочке тонкого кишечника до лечения показали выраженную воспалительную реакцию: афтозные язвы, трансмуральные поражения слизистой с лимфоидно-

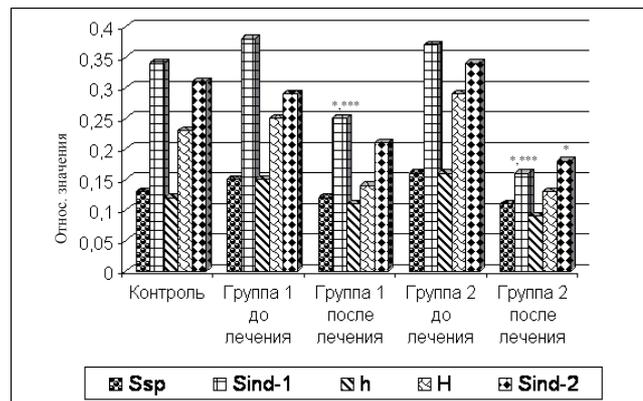


Рис. 3. ХМЛ-показатели сыворотки крови у пациентов с БК при различных схемах терапии

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе сравнения; ** — $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий; *** — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий.

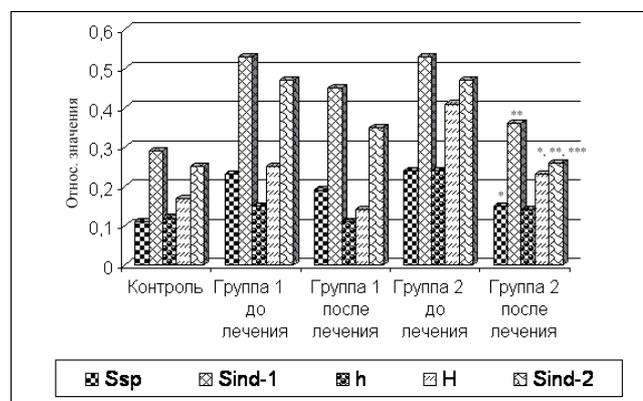


Рис. 4. ХМЛ-показатели биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника у пациентов с БК при различных видах терапии

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе сравнения; ** — $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий; *** — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий.

плазмоцитарными инфильтратами, формирование подслизистых гранулем. В динамике лечения проявления воспаления уменьшились в обеих группах, получающих лечение, но более выраженный достоверный эффект был в группе с даларгином (рис. 2). Другим подтверждением эффективности предложенной схемы является динамика ХМЛ-показателей оксидативного статуса сыворотки крови и биоптатов слизистой оболочки тонкого кишечника. После стандартной терапии скорость продукции свободных радикалов (Sind-1) сыворотки крови снизилась в 1,4 раза по отношению к величине аналогичного показателя в группе сравнения. При применении даларгина эффект был более выражен: снижение Sind-1 в 2,1 раза, Sind-2 — в 1,7 раза. Сравнительный анализ ХМЛ-показателей оксидативного статуса у пациентов с болезнью Крона после лечения продемонстрировал, что при применении даларгина эффект был более выражен не только на системном (в сыворотке крови величина Sind-1 снизилась в 1,6 раза), но и на локальном уровне: в слизистой оболочке тонкого кишечника выявлено снижение всех исследуемых ХМЛ-показателей: Ssp и Sind-1 в 1,3 раза, h в 1,6 раза, Sind-2 в 1,4 раза, H в 1,3 раза (рис. 3, 4).

Еще одним подтверждением эффективности лечения является динамика процессов пролиферации в слизистой

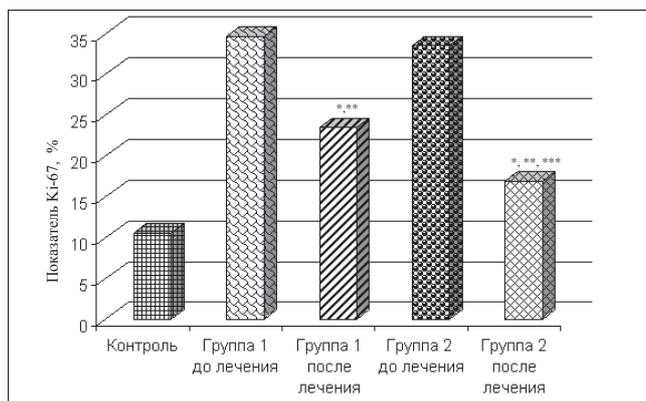


Рис. 5. Индекс Ki-67 слизистой оболочки тонкого кишечника у пациентов с БК получающих различные схемы терапии

Примечания. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по отношению к группе сравнения; ** — $p < 0,05$ — достоверность межгрупповых различий; *** — $p < 0,05$ — достоверность внутригрупповых различий.

оболочки тонкого кишечника. До лечения имела место активация процессов пролиферации по сравнению с неизменной слизистой. После проведения стандартной терапии 5-АСК отмечалось уменьшение пролиферативной активности энтероцитов, нормализация процессов клеточного деления. В группе пациентов, получающих комплексное лечение 5-АСК и даларгинном, эти изменения носили достоверно более выраженный характер (рис. 5). Формирование оксидативного стресса является важным патогенетическим звеном различных заболеваний, однако сведения об участии локального оксидативного стресса в нарушении процессов пролиферации носят единичный характер [4, 10, 11]. Включение даларгина в стандартную терапию придает лечению патогенетический характер. Даларгин достоверно ослабляет проявления оксидативного стресса и способствует нормализации тканевого гомеостаза.

Выводы

1. При болезни Крона имеют место выраженные нарушения свободнорадикального окисления на локальном и системном уровнях.
2. Высокий уровень гистоморфологической активности при заболевании сопровождается увеличением пролиферативной активности в слизистой оболочке тонкого кишечника.
3. Базисная терапия 5-АСК приводит к улучшению показателей качества жизни, снижению уровня гистоло-

гической и пролиферативной активности, а также к интенсификации свободнорадикального окисления.

4. Включение даларгина в комплексную терапию БК сопровождается достоверным усилением положительных эффектов по показателям качества жизни, гистологической и пролиферативной активности, свободнорадикального окисления.

Л и т е р а т у р а

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. - Тверь: Медицина, 2002. - С. 20-23.
2. Гланс С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
3. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения // Тер. архив. - 1997. - № 2. - С. 68-71.
4. Меньшикова Е.Б., Зенкова Н.К., Ланкин В.З. Оксидативный стресс. Патологические состояния и заболевания. - Н.: Арта, 2008. - 123 с.
5. Мокрецова Е.В., Боровская Т.Ф., Тимошин С.С. Применение даларгина в комплексном лечении гастроинтестинальной формы сальмонеллеза // Новые медицинские технологии на Дальнем Востоке: Мат-лы II Дальневост. регион. конф. - Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 1998. - С. 29.
6. Смагин В.Г., Виноградов В.В., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. - М.: Наука, 1983. - 270 с.
7. Тимошин С.С., Алексеенко С.А., Штука А.А. Влияние даларгина на репаративную способность гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. - 1991. - №3. - С. 75-77.
8. Шепилова О.В., Томилка Г.С., Лебедев О.А. и др. Оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных с гепатитом А на фоне лечения даларгинном // Дальневост. мед. журнал. - 2008. - №2. - С. 25-27.
9. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. Воспалительные заболевания кишечника - М.: Медицина, 2006. - С. 12-48.
10. David P., Laurent D. et al. Anti-inflammatory properties of the μ -opioid receptor supports its use in the treatment of colon inflammation // The Journal of Clinical Investigation. - 2003. - Vol. 111, №9. - P. 30-34.
11. Colombel J., Pierre Desreumaux et al. μ -opioid receptor expression is increased in inflammatory bowel diseases: implications for homeostatic intestinal inflammation // Gut. - 2006. - Vol. 55, №10. - P. 815-823.

Координаты для связи с авторами: Ожегов Е.В. — e-mail: prptnemo@mail.ru

