

Проксидантно-антиоксидантний гомеостаз у больних с химическим ожогом пищевода на фоне фармакотерапии тиотриазолином

Л.В.Савченкова, Д.А.Филатов

Луганский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (заведующая – профессор Л.В.Савченкова)
Луганск, Украина

Проведена сравнительная оценка динамики восстановления прооксидантно-антиоксидантного равновесия на фоне применения стандартного лечения и при назначении тиотриазолина у больних с химическим ожогом пищевода. Результаты убедительно свидетельствуют о более высокой эффективности схемы лечения с применением тиотриазолина, что обусловлено выраженными антиоксидантными его свойствами.

Ключевые слова: тиотриазолин, химический ожог пищевода.

Введение

В настоящее время поиск высокоэффективных средств фармакотерапии химического ожога пищевода (ХОП) является весьма актуальной медико-социальной проблемой. Прежде всего, это связано с высокой частотой возникновения данной патологии и большим количеством серьезных осложнений, которые, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, наблюдаются у многих пациентов с ХОП [1, 2].

Как известно, ключевая роль в патогенезе химической травмы пищевода принадлежит активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременным снижением эффективности антиоксидантной системы (АОС) защиты организма, что влечет за собой глубокие и иногда необратимые метаболические нарушения и обуславливает необходимость и перспективность включения в комплексную фармакотерапию ХОП препаратов метаболического типа действия [1-4].

Ранее проведенными нами экспериментальными исследованиями доказана способность отечественного метаболитотропного препарата тиотриазолина предупреждать чрезмерную активацию процессов липидперекисления у крыс с развернутой клинической картиной ХОП, оказывая при этом выраженное протекторное действие в отношении компонентов АОС. В этой связи представлялось целесообразным провести сравнительную оценку

динамики изменения активности ПОЛ и компонентов АОС у больних с ХОП на фоне стандартного лечения и на фоне применения тиотриазолина.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 83 больних обоего пола с ХОП, которые находились на лечении в торакальном отделении Луганской областной клинической больницы. Пациенты были распределены на две группы. Первую группу (36 человек) составили пациенты, которые получали лечение по стандартной схеме. Больным назначали альмагель, раствор метрогила, облепиховое масло, болтушку с 0,25% раствором гидрокортизона ацетата и гентамицином с добавлением 0,5% раствора новокаина, а также средства для снижения кислотности желудочного сока: блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин), ингибиторы протонной помпы (омепразол). К лечению добавляли прокинетики (метоклопрамид, домперидон), противовоспалительные и обезболивающие средства. Дозовый режим и длительность лечения определяли индивидуально. Каждый больной обязательно проходил курс антеградного профилактического бужирования пищевода бужом № 46-48, 2-4 раза в неделю (решалось индивидуально). Пациенты с ХОП, которые составили вторую группу (47 человек), на фоне

стандартного лечения получали тиотриазолин по предложенной нами схеме: 2% гель тиотриазолина наносили на буж перед каждым бужированием пищевода, а также вводили по 4 мл 2,5% раствора тиотриазолина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно один раз в сутки в течение 10 дней.

Состояние прооксидантно-антиоксидантного равновесия оценивали в сыворотке крови пациентов в динамике через 7, 14 и 21 день после начала фармакотерапии.

Интенсивность процессов ПОЛ определяли по содержанию в исследуемом биосубстрате первичных (диеновые конъюгаты – ДК) [5] и конечных продуктов этого процесса, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактанты) [6]. О состоянии АОС судили по активности и содержанию основных компонентов ферментативного и неферментативного звеньев последней – каталазы [7] и свободных сульфгидрильных групп (SH-группы) [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия t Стьюдента по программе «Statgraphics».

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные позволили установить, что в организме пациентов при формировании ХОП на фоне стандартного лечения сохраняется весьма высокая интенсивность процессов ПОЛ. Об этом, в первую очередь, свидетельствуют достоверно высокие уровни ДК и ТБК-продуктов в сыворотке крови больных с изучаемой патологией в сравнении с показателями в здоровой группе лиц (табл. 1). Так, к 7 суткам лечения интенсивность образования и накопления продуктов ПОЛ, содержащих в сво-

ей структуре двойные ненасыщенные связи, практически вдвое превышает таковую, регистрируемую у здоровых людей. На 14 сутки проводимой фармакотерапии сохраняется высокая динамика образования ДК в крови больных с ожогом пищевода, и только через три недели от начала лечения уровень первичных продуктов ПОЛ снижается на 24% в сравнении с исходным, однако остается достоверно выше такового у здоровых лиц.

Применение тиотриазолина в составе комплексной терапии ХОП, как видно из табл. 1, существенно предупреждает образование и накопление ДК в крови уже на 7 сутки лечения. Так, изучаемые показатели, отражающие активность липидперекисления в группе пациентов с ХОП, которым вводили данный препарат, оказались почти на 20% ниже по сравнению с данными, регистрируемыми у больных, получавших стандартное лечение, что свидетельствует о наличии выраженных антиоксидантных свойств у данного лекарственного средства.

Указанные фармакологические эффекты тиотриазолина реализовались дальнейшим снижением образования ДК в сыворотке крови больных с химической травмой пищевода. Так, через 14 суток с момента начала лечения на фоне использования данного препарата уровень первичных продуктов ПОЛ у них оказался в 1,5 раза ниже, чем у лиц, получавших на фоне ожога стандартное лечение.

Необходимо подчеркнуть, что уже к данному сроку исследования (14 сутки) регистрируемые показатели не носили достоверных различий с таковыми у здоровых лиц ($P > 0,05$). Дальнейшие наблюдения показали, что к 21 суткам терапии тенденция к снижению уровня ДК в сыворотке крови пациентов с ХОП сохраняется.

Таблица 1

Влияние тиотриазолина на динамику активности процессов ПОЛ в сыворотке крови больных с ХОП ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Здоровые	Сроки исследования, сутки		
			7	14	21
ДК (ммоль/л)	первая	0,473±0,012	0,886±0,039	0,890±0,057	0,684±0,044
			$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	вторая		0,732±0,043	0,644±0,081	0,565±0,047
			$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
ТБК-продукты (нмоль/л)	первая	81,62±4,36	169,05±7,22	151,92±8,67	125,64±6,71
			$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$
	вторая		112,39±7,29	99,57±5,19	81,19±4,89
			$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$

Примечания: P_1 – достоверность различий в сравнении со здоровыми людьми;

P_2 – достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы.

И хотя уровень первичных продуктов остается выше такового у здоровых людей, различия не носят достоверного характера.

Результаты исследования динамики накопления ТБК-продуктов в сыворотке крови при ХОП свидетельствуют о том, что при использовании стандартной схемы терапии уровень ТБК-активных метаболитов в крови больных с химической травмой пищевода остается стабильно высоким на протяжении всего периода лечения (табл. 1). Так, через 7 суток после начала фармакотерапии изучаемые показатели вдвое превышают таковые, зарегистрированные при обследовании здоровых лиц. Низкая эффективность общепринятой терапии ХОП отразилась и на дальнейшей динамике уровня ТБК-метаболитов. К 14 суткам исследования уровень конечных продуктов ПОЛ в крови пациентов первой группы снижается лишь на 11%, а к 21 суткам – на 25% от исходных величин, оставаясь при этом достоверно выше показателей здоровых лиц ($P < 0,05$).

Оценивая полученные в динамике результаты исследований по определению уровня ТБК-продуктов в сыворотке крови больных с ХОП на фоне применения тиотриазолина, следует отметить быстрое и существенное уменьшение содержания конечных продуктов ПОЛ (табл. 1). При этом необходимо подчеркнуть, что уже через 7 суток применения препарата показатели, характеризующие образование и накопление ТБК-реактантов, во второй группе пациентов сопоставимы с данными, которые у больных первой группы регистрировались в более отдаленные сроки – только к концу третьей недели лечения (табл. 1). Спустя 14 суток после начала предложенной фармакотерапии содержание изучаемых продуктов ПОЛ в крови больных с

ХОП, получавших тиотриазолин, снижается на 35% в сравнении с показателями, зафиксированными в соответствующий срок исследования у лиц первой группы ($P < 0,05$). Через 21 день на фоне введения тиотриазолина уровень ТБК-реактантов у пациентов с ХОП соответствовал показателям здоровых добровольцев. Полученные данные позволяют утверждать, что включение в схему фармакотерапии ХОП тиотриазолина приводит к снижению процессов липидперекисления, что, по-видимому, будет предупреждать развитие распространенной мембранопатии при данном патологическом состоянии.

Однако, как известно, состояние окислительного гомеостаза организма зависит не только от интенсивности процессов ПОЛ, но и от активности компонентов ферментативного (каталаза, СОД) и неферментативного (SH-группы и др.) звеньев АОС. Именно поэтому для адекватной оценки изменений в системе про- и антиоксидантов при ХОП были проведены исследования по определению динамики изменения активности каталазы в сыворотке крови (табл. 2). Полученные данные позволили констатировать, что на фоне стандартной терапии уровень активности изучаемого фермента остается достоверно низким на протяжении всего периода лечения. Так, через 7 дней после начала лечения регистрируемый уровень активности каталазы в первой группе больных практически вдвое ниже такового у здоровых лиц.

При этом, как показывают результаты исследований, выраженное угнетение функции АОС, оцениваемое по уровню активности каталазы, сохраняется к 14 и 21 суткам фармакотерапии: даже к концу третьей недели лечения активность изучаемого фермента остается

Таблица 2

Влияние тиотриазолина на динамику активности компонентов АОС в сыворотке крови больных с ХОП ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Здоровые	Сроки исследования, сутки		
			7	14	21
Каталаза (кал/л)	первая	140,7 \pm 7,0	51,1 \pm 6,6 $P_1 < 0,05$	75,5 \pm 9,2 $P_1 < 0,05$	131,3 \pm 10,2 $P_1 > 0,05$
			131,7 \pm 9,2 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	143,2 \pm 11,4 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	145,9 \pm 16,5 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
	вторая	2,45 \pm 0,15	1,38 \pm 0,11 $P_1 < 0,05$	1,39 \pm 0,11 $P_1 < 0,05$	1,58 \pm 0,11 $P_1 < 0,05$
			1,74 \pm 0,12 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	1,87 \pm 0,13 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	2,08 \pm 0,12 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$

Примечания: P_1 – достоверность различий в сравнении со здоровыми людьми;

P_2 – достоверность различий в сравнении с пациентами первой группы.

существенно ниже показателей, зарегистрированных у здоровых лиц (табл. 2).

Применение тиотриазолина в комплексном лечении больных с химической травмой пищевода реализуется предупреждением снижения активности каталазы во все сроки исследования. При этом следует подчеркнуть, что уже на 7 сутки терапии на фоне введения препарата уровень активности каталазы в сыворотке крови пациентов с ХОП в 2,5 раза превышает соответствующий показатель в первой группе больных и не имеет достоверных отличий с показателями у здоровых добровольцев. Следует отметить, что к 14 дню лечения отмечается практически полное восстановление активности изучаемого фермента, что свидетельствует о выраженном протекторном действии тиотриазолина в отношении данного компонента АОС.

Как известно, особая роль в функционировании АОС принадлежит SH-группам, обладающим антирадикальной активностью и являющимися фактором защиты важнейших компонентов клеток от оксидативного стресса [9].

Согласно полученным данным, в сыворотке крови больных с ХОП, которые получали лечение по стандартной схеме, отмечалось существенное снижение уровня SH-групп во все сроки исследования (табл. 2). Так, к 7 суткам лечения уровень сульфгидрильных групп у первой группы пациентов был практически вдвое ниже показателей, зарегистрированных у здоровых лиц. При этом следует отметить, что в течение двух недель проводимой фармакотерапии не наблюдалось положительной динамики изменения содержания SH-групп в крови больных с ХОП. Лишь на 21 день исследования было зафиксировано незначительное (около 12%) увеличение содержания изучаемых компонентов АОС.

Подобная динамика свидетельствует о глубоких структурно-функциональных нарушениях АОС защиты организма при химической травме пищевода, которые не корригируются предложенными лечебными мероприятиями.

Как показали исследования, применение тиотриазолина в составе комплексной терапии больных с ХОП приводит к значительному повышению уровня SH-групп в сыворотке крови во все сроки наблюдения (табл. 2). Уже на 7 сутки лечения изучаемый показатель на 26% превышает таковой в первой группе больных в указанный срок исследования. Обращает на себя внимание стойкая позитивная динамика увеличения содержания изучаемого компонента АОС в крови больных на фоне введения тиотриазолина: через две недели от момента начала фармакотерапии уровень SH-групп возрастает на 35% относительно показателей первой группы, а к 21 суткам лечения регистрируемые показатели не имеют достоверных различий с таковыми у здоровых добровольцев (табл. 2).

Выводы

Таким образом, результаты проведенных комплексных исследований убедительно свидетельствуют о высокой фармакотерапевтической эффективности тиотриазолина в комплексном лечении больных с ХОП. Это, в первую очередь, обусловлено выраженными антирадикальными и антиоксидантными свойствами препарата, которые реализуются предупреждением образования и накопления первичных и конечных продуктов липидперекисления на различных этапах инициации этого процесса и сохранением активности и содержания основных компонентов АОС и, как следствие, предупреждением формирования распространенной мембранопатии.

Литература

1. Волков С.В., Лужников Е.А. Эндоскопическая диагностика химических ожогов пищевода // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №6. – С. 29-31.
2. Гюльмамедов П. Ф., Федорчук О.Н. Хирургическая тактика при сочетанном рубцовом стенозе пищевода и желудка после химического ожога // Клиническая хирургия. – 1998. – №8. – С.21-22.
3. Метаболитотропные препараты / Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и соавт. – Запорожье, 2007. – 309 с.
4. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / Визир А.Д., Визир В.А., Дунаев В.В., Мазур И.А. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. VIII. – С. 3-11.
5. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии: Под ред. Ореховича В.И. - М.: Медицина, 1977. – С. 64-65.
6. Стальная И.Д., Гаршвили Г.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии: Под ред. Ореховича В.И. – М.: Медицина, 1977. – С. 57-59.
7. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.
8. Sedluck J., Lindsay H. Estimation of total proteinsound and nonproteine sulphhydryl group in tissue with Ellman's reagent // Analyt. Biochem. – 1969. – Vol.25. – Vol. 1. – P. 192-205.
9. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arc.Biochem. Biophys. – 1959. – Vol.25. – P.70-77.

Л.В.Савченкова, Д.О.Філатов. Вплив тіотриазоліну на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих з хімічним опіком стравоходу. Луганськ, Україна.

Ключові слова: тіотриазолін, хімічний опік стравоходу.

Проведено порівняльну оцінку динаміки відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на тлі застосування стандартного лікування та при призначенні тіотриазоліну у хворих з хімічним опіком стравоходу. Результати переконливо свідчать про більш високу ефективність схеми лікування з застосуванням тіотриазоліну, що обумовлено вираженими його антиоксидантними властивостями.

L.V.Savchenkova, D.A.Filatov. Influence of the thiotriazolin on the state of prooxidant-antioxidant homeostasis at the patients with the chemical burn of esophagus. Lugansk, Ukraine.

Key words: thiotriazolin, chemical burn of esophagus.

The complex estimation of dynamics of prooxidant-antioxidant equilibrium on background application of standard treatment and at prescription of thiotriazolin at the patients with the chemical burn of esophagus is conducted. Results show convincingly the higher efficiency of chart of treatment with the use of the thiotriazolin, due to its expressive antioxidant properties.

Надійшла до редакції 14.01.2009 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2009
УДК 616.155:616-006.441

Значення рівня ендogenousного інтерферону та поверхневих антигенів на пухлинних клітинах для вибору лікування та прогнозу при В-клітинних неходжкінських злоякісних лімфомах

Л.А.Сивак

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
(ректор — член-кор. АМН України, професор Ю.В.Вороненко)
Київ, Україна

У роботі проаналізовано дані стосовно рівня інтерферону сироватки крові, інтерферону- α , інтерферону- γ та поверхневих антигенів до та після лікування у хворих на В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому (В-НХЛ). Визначено вплив цитостатичного лікування на рівень ендogenousного інтерферону у хворих на В-НХЛ. Встановлено, що хіміотерапія не сприяє повній нормалізації рівня прозапальних цитокінів, що, можливо, потребує призначення імунокоригуючого лікування.

Ключові слова: неходжкінські злоякісні лімфоми, цитокіни, апоптоз, лікування.

Вступ

Лікування неходжкінських злоякісних лімфом (НХЛ) та визначення факторів, що впливають на їх перебіг, результати лікування та тривалість життя хворих залишається однією з сучасних проблем онкогематології [2, 7, 8].

Незважаючи на велику кількість ознак, з яких складається кожен варіант НХЛ [1, 4, 14], на сьогодні залишається невирішеним питання стосовно прогнозування часу пухлинної прогресії захворювання. Існуючі прогностич-

ні моделі не дозволяють повною мірою вирішувати поставлені питання, оскільки базуються виключно на клініко-морфологічних критеріях [4, 9-13]. Міжнародний прогностичний індекс (МПІ), який включає вік хворого, рівень ЛДГ, загальний стан хворого, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень, не завжди допомагає визначити прогноз [10].

У той же час є багато показників, що не відносяться до МПІ, але можуть суттєво впливати на перебіг захворювання та на рівень відповіді