

ЗМІНИ ТІОЛОВОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З ІНФРАВЕЗИКАЛЬНОЮ ОБСТРУКЦІЄЮ ЗА УМОВ КОМПЛЕКСНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

К.О. Борисов, Ф.І. Костєв, О.В. Борисов

Одеський національний медичний університет

Незважаючи на значний арсенал сучасних методів лікування хворих із інфравезикальною обструкцією (ІО) (традиційні хірургічні, малоінвазивні, медикаментозні), інтегративний клінічний та функціональний результат не можна вважати бездоганим.[1-4, 7].

Складність вирішення цієї проблеми в значній мірі обумовлена наслідками довготривалої гіпоксії та глибокими порушеннями енергетичного метаболізму в тканинах детрузора сечового міхура [2, 4, 6, 9]. Наведені дані, а також результати раніше проведених власних досліджень, що свідчать про наявність вихідного зниження відновлювального потенціалу глутатионової системи в організмі спостережуваних хворих стали клініко-біохімічним обґрунтуванням доцільності корекції тіол-дисульфідного статусу хворих з хронічною інфравезикальною обструкцією [5, 7, 8].

Метою нашого дослідження стало обґрунтування раціональної диференційованої лікувальної тактики у хворих з ІО за умов наявності біоенергетичних порушень в організмі хворих в цілому та у детрузорі сечового міхура.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Біохімічні дослідження проведено із використанням крові та сечі 104 хворих з ІО, які піддавалися попередньому клінічному обстеженню. В плазмі крові визначали активність глутатіон-S-трансферази, а в гемолізаті крові – активність глутатіон-пероксидази та глутатіон-редуктази. В депротейнізованому та нейтралізованому екстракті крові визначали вміст тіолової та дисульфідної форми глутатіону. Одночасно визначався вміст тіолових та дисульфідних груп білків в крові та сечі хворих.

Спостереженню підлягали 115 хворих з клінічними проявами хронічної інфравезикальної обструкції, обумовленої ДГПЗ II ст. у 74 хворих (63,3%), стенозом шийки сечового міхура у 20

хворих (17,4%), стриктурами та стенозами уретри у 21 пацієнта (18,3%). Вік хворих знаходився в межах від 65 до 83 років (в середньому $\pm 74,0$ років). Тривалість захворювання менше 5 років встановлено у 47 (40,8%) хворих, а більше 5 років – мала місце у 68 осіб (59,2%). Попередньому консервативному лікуванню піддавалися 72 (62,6%) пацієнта, хірургічними методами лікування – 11 (9,6%) хворих, не отримували лікування 32 (27,8%) особи.

Урофлоуметричні дослідження встановили, що середня об'ємна швидкість сечовипускання у спостережуваних хворих становила $4,8 \pm 0,8$ мл/с, а максимальна – $9,7 \pm 1,4$ мл/с. Після завершення клінічного обстеження всі хворі підлягали хірургічними методами лікування. Так, у 37 (32,2%) випадках виконано ТУР передміхурової залози, у 14 (12,2%) спостереженнях – трансуретральна інцизія шийки сечового міхура, у 16 (13,9%) осіб – внутрішня оптична уретротомія, та у 48 (41,7%) хворих – черезміхурова простатектомія.

З метою корекції наявних змін метаболічного гомеостазу хворих, а також відновлення порушень біоенергетичних процесів тіолового обміну тканин детрузора сечового міхура, нами призначався 59 хворим досліджуваної (I) групи у післяопераційному періоді препарат КУДЕСАН Q10. Останній володіє вираженим антиоксидантним ефектом, активізує окислювально-відновлювальні процеси, стимулює процеси клітинного дихання та синтез АТФ в мітохондріях клітин.

Препарат призначався по 34,5 мг внутрішньо один раз на день протягом 3 тижнів. Контингент хворих групи порівняння (II), до якої входило 56 осіб, піддавався традиційному комплексному хірургічному лікуванню з приводу ІО різного походження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні попередніх біохімічних досліджень крові, сечі та тканин сечового міхура хворих із інфравезикальною обструкцією до початку лікування виявлено ознаки оксидативного стресу в організмі хворих, що призводить до порушень тіолового статусу в тканинах детрузора сечового міхура (Табл. 1-4).

Так, в плазмі крові у хворих з ІО до початку лікування рівень тіолових білкових груп виявився суттєво зниженим – до 76% в групі порівняння, та 77,5% відносно норми у спостережуваній групі. В той же час в плазмі крові спостерігалась лише тенденція до підвищення рівня дисульфідних білкових груп (Табл. 1).

Таблиця 1

Вміст білкових тіолових та дисульфідних груп в плазмі крові хворих з ІО в досліджуваній групі та в групі порівняння

Досліджуваний показник	Статистич. показник	Норма	Група порівняння		досліджувана група	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Тіолові групи білків (мкмоль/л) плазми крові	n	30	56	56	59	59
	M	535,4	409,1	428,3	415,4	477,8
	m	30,7	29,1	30,4	26,8	24,3
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	%	100	76,4	80,0	77,5	89,1
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
Дисульфідні групи білків (мкмоль/л) плазми крові	n	30	56	56	59	59
	M	1015,4	1121,9	1086,4	1137,8	1045,9
	m	70,4	61,7	62,0	72,6	60,2
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100	110,5	107,0	112,1	103,0
	p1	-	-	>0,05	-	>0,05
%1	-	100	96,8	100	91,9	

Примітка: p – рівень значущості по відношенню до норми; p1 – рівень значущості по відношенню до рівня показника до лікування

Щодо вмісту тіолової та дисульфідної форм глутатіону в крові хворих із ІО, то слід зазначити наявність істотного зниження його відновленої форми до 74,1% в групі порівняння та 72,4% в спостережуваній групі та підвищення вмісту окисленої форми глутатіону до 132,0% і 127,0% відповідно по відношенню до норми (Табл. 2).

Зниження рівня тіолової форми глутатіону може бути обумовленим зменшенням активності ферменту глутатіон-редуктази, активність якого складала в крові 73,3% і 76,2% в групі порівняння та у спостережуваній групі відповідно, по відношенню до норми ($p < 0,05$) (Табл. 3).

При дослідженні активності ферментів детоксикаційної системи в крові хворих із ІО до початку лікування виявлено значуще підвищення активності глутатіон-пероксидази до 120,0% в групі порівняння та до 125,1% у спостережуваній групі хворих, що може бути обумовлено посиленням процесів пероксидації і зниженням активності глутатіон-S-трансферази до 80,2% і 81,8% відповідно по відношенню до норми ($p < 0,05$) (Табл. 3).

Зазначені порушення активності глутатіон-залежних ферментів також можуть бути обумовлені зниженим рівнем коферментної форми відновленого глутатіону відносно норми (Табл. 2).

Вміст тіолової та дисульфідної форми глутатіону в крові хворих з ІО
в досліджуваній групі та в групі порівняння

Досліджуваний показник	Статистич. показник	Норма	Група порівняння		досліджувана група	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Тіолова форма глутатіону, (мкмоль/л) крові	n	30	56	56	59	59
	M	788,5	584,2	648,4	570,5	674,3
	m	52,1	37,4	35,4	34,7	35,6
	p	-	<0,05	<0,05	<0,001	>0,05
	%	100	74,1	82,2	72,4	85,5
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
Дисульфідна форма глутатіону, (мкмоль/л) крові	n	30	56	56	59	59
	M	140,6	185,6	168,9	178,6	142,9
	m	9,7	12,9	10,4	13,9	9,8
	p	-	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	%	100	132,0	120,1	127,0	101,6
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
%1	-	100	91,0	100	80,0	

Примітка: p – рівень значущості по відношенню до норми; p1 – рівень значущості по відношенню до рівня показника до лікування

Нами встановлено, що у сечі хворих з ІО до початку лікування рівень тіолових груп білків складав 78,3% і 79,8% в групі порівняння та

досліджуваної групи відповідно відносно норми ($p < 0,05$), а рівень дисульфідних груп мав тенденцію до підвищення ($p < 0,05$) (Табл. 4).

Активність глутатіон-залежних ферментів в крові хворих з ІО
в досліджуваній групі та в групі порівняння

Досліджуваний показник	Статистич. показник	Норма	Група порівняння		Досліджувана група	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глутатіон-пероксидаза (мккат/л) гемолізату крові	n	30	56	56	59	59
	M	220,4	268,9	243,5	275,7	226,1
	m	15,1	13,3	11,7	15,4	12,5
	p	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	%	100	122,0	110,5	125,1	102,6
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
Глутатіон-редуктаза, (мккат/л) гемолізату крові	n	30	56	56	59	59
	M	38,6	28,3	31,0	29,4	36,8
	m	2,6	2,1	2,1	2,2	2,3
	p	-	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	%	100	73,3	80,3	76,2	95,3
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
Глутатіон-S-трансфераза, (мккат/л) плазми крові	n	30	42	42	36	36
	M	576,2	462,1	510,6	471,3	559,5
	m	36,8	31,4	25,7	30,3	28,4
	p	-	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	%	100	80,2	88,6	81,8	97,1
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
%1	-	100	110,5	100	118,7	

Примітка: p – рівень значущості по відношенню до норми; p1 – рівень значущості по відношенню до рівня показника до лікування

Вміст білкових тіолових та дисульфідних груп в сечі хворих в досліджуваній групі та в групі порівняння

Досліджуваний показник	Статистич. показник	Норма	Група порівняння		досліджувана група	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Тіолові групи білків (мкмоль/л)	n	30	56	56	59	59
	M	298,5	233,7	257,5	238,2	281,2
	m	17,2	14,2	14,8	15,1	14,2
	p	-	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
	%	100	78,3	86,3	79,8	94,2
	p1	-	-	>0,05	-	<0,05
Дисульфідні групи білків (мкмоль/л)	n	30	56	56	59	59
	M	486,5	552,4	536,1	564,3	519,5
	m	36,5	38,3	35,8	35,4	32,8
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100	113,5	110,2	115,9	106,8
	p1	-	-	>0,05	-	>0,05
%1	-	100	100	97,0	100	92,1

Примітка: p – рівень значущості по відношенню до норми; p1 – рівень значущості по відношенню до рівня показника до лікування

Встановлено, що при проведенні традиційного хірургічного лікування (група порівняння) рівень тіолових білкових груп в плазмі крові залишався зниженим по відношенню до норми та складав 80,0% ($p < 0,01$) в той час, як у досліджуваній групі при проведенні комплексного хірургічного лікування з одночасним призначенням метаболізм-корегуючого препарату Кудесан Q₁₀ було виявлено суттєве підвищення рівня тіолових груп білків до 115,0% по відношенню до відповідного значення показника до початку лікування (Табл. 1). Що стосується вмісту дисульфідних груп білків після закінчення лікування в обох групах, то спостерігалися лише незначущі коливання їх рівнів, як відносно норми, так і щодо рівнів визначеного показника до початку лікування.

В групі порівняння рівень відновленої форми глутатіону в крові хворих після лікування складав 82,2% ($p < 0,05$), а у спостережуваній групі 85,5% ($p < 0,05$) відносно норми (Табл. 2).

Достеменно підвищення вмісту відновленої форми глутатіону після проведення лікування спостерігалось лише в досліджуваній групі і складало 118,2% по відношенню до рівня цього показника до початку лікування.

Рівень вмісту дисульфідної форми глутатіону в крові хворих з ІО в групі порівняння після проведення лікування залишався під-

вищеним по відношенню до норми – 121% ($p < 0,05$), а у досліджуваній групі не відрізнявся від норми (Табл. 2). По відношенню до вихідного рівня вміст дисульфідної форми глутатіону у спостережуваній групі був значно зниженим (до 80,0%).

Слід вказати, що застосування в комплексному хірургічному лікуванні хворих досліджуваної групи метаболізм-корегуючого препарату Кудесан Q₁₀ обумовлювало значно більш виражену нормалізуючу дію на активність глутатіон-залежних ферментів у порівнянні з традиційним лікуванням (Табл. 3). Так, якщо при традиційному лікуванні активність глутатіон-пероксидази достеменно не відрізнялась від рівня цього показника до початку лікування, то у досліджуваній групі активність згаданого ферменту знижувалась до 82,0% ($p < 0,05$) та не відрізнялась від показника норми.

Активність глутатіон-редуктази в групі порівняння підвищувалась не суттєво і складала 80,3% ($p < 0,05$) відносно норми. У досліджуваній групі хворих після завершення комплексного хірургічного лікування спостерігалася активація досліджуваного ферменту на 25,2% у порівнянні із відповідним показником до початку лікування ($p < 0,05$).

Застосована метаболізм-корегуюча терапія в досліджуваній групі обумовлювала активізую-

чу дію на активність ферменту детоксикації глутатіон-S-трансферази (118,7%) у порівнянні з рівнем показника до початку лікування ($p < 0,05$). Подібних змін у хворих групи порівняння не спостерігалось.

Аналізуючи дані щодо вмісту білкових тіолових груп у сечі хворих із ІО до початку і після закінчення лікування, слід вказати на достеменно підвищення рівня вмісту тіолових груп білків у хворих досліджуваної групи (на 18,1%) по відношенню до вихідного рівня (Табл. 4).

Рівень вмісту дисульфідних груп білків у сечі хворих не істотно змінювався після завершення лікування у обох досліджуваних групах в порівнянні із вихідними даними та по відношенню до норми ($p > 0,05$).

Аналіз отриманих клініко-біологічних даних дозволяє зробити ряд узагальнень. Так, у хворих із інфравезикальною обструкцією спостерігається істотне порушення тіол-дисульфідної системи в тканинах сечового міхура та в організмі в цілому. Про це свідчить суттєве зниження вмісту тіолових груп білків у крові, а також, за даними поглиблених біохімічних досліджень, у сечі та тканинах детрузора сечового міхура. У хворих виявлено падіння відновлювального потенціалу глутатіонової системи на тлі пригнічення активності ферментів, що забезпечують окислювально-відновлювальні перетворення глутатіону і регенерацію окислених тіолових груп білків (глутатіон-редуктаза, глутатіон-S-трансфераза). Виявлені нами порушення тіол-дисульфідної системи відіграють важливу роль у реалізації біоенергетичних процесів і транспортних мембранних реакцій. Зазначене слід розглядати як важливу патогенетичну ланку пригнічення функціональної спроможності детрузора сечового міхура.

Список літератури

1. Milsom I, Irwin D, Kopp Z, et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, daily life, and emotional well-being among European men and women. // *Eur Urol* 2005;4(Suppl):141.
2. Kari A.O, Tikkinen, Theodore M. Johnson II et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland.// *Eur Urol* 2010; 57:488-98.
3. Cantin A. M. Oxidant stress supresses CFTR expression / Cantin A. M., Bilodeau G., Ouellet C. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 262 – 270.
4. Martin Michel, Jean de la Rosette. Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia.// *Eur Urol* 2009; 8:496-503.
5. Bogani P. Thiol supplementation inhibits metalloproteinase activity independent of glutathione status / Bogani P., Canavesi M., Hagen T. M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 363. – P. 651-655.

Встановлені біохімічні порушення тіолової системи в значній мірі корелюють з патохімічними показниками (рівень загального білка в сечі хворих із ІО).

Використання нами в комплексному хірургічному лікуванні метаболізм-корегуючого препарату Кудесан Q₁₀ дозволило в значній мірі знизити рівень порушень тіол-дисульфідного обміну та підвищити відновлювальний потенціал глутатіонової системи в організмі хворих з інфравезикальною обструкцією. Одночасно встановлено, що у хворих досліджуваної групи за умов проведення метаболічної корекції перебіг післяопераційного періоду був більш сприятливим, а відновлення функціональної спроможності детрузора сечового міхура та усунення проявів синдрому нижніх сечових шляхів відбувалося у більш ранні строки спостереження.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з інфравезикальною обструкцією виявлені істотні порушення тіол-дисульфідної системи в організмі в цілому та в тканинах детрузора сечового міхура.
2. Виявлені патологічні зміни призводять до зниження активності перебігу біоенергетичних процесів і транспортних мембранних реакцій та обумовлюють виражене пригнічення функціональної спроможності детрузора сечового міхура.
3. Використання в комплексному хірургічному лікуванні досліджуваних хворих метаболізм-корегуючого препарату Кудесан Q₁₀ забезпечує усунення порушень тіол-дисульфідного обміну, підвищення відновлювального потенціалу глутатіонової системи в їх організмі та покращення функціональних результатів лікування.

6. Abrams P. *Overactive bladder significantly affects quality of life* / P. Abrams, C. J. Kelleher, L. A. Kerr // *Am. J. Manag. Care.* – 2000. – V. 6. – P. 580-90.

7. Awashi Y. C. *Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver* / Awashi Y. C., Dao D. D., Saneto R. P. // *Biochem. J.* - 2008. – Vol. 191. – P. 1–10.

8. Borisov K.O, Kostyev F.I. *Features of metabolic homeostasis in patients with infravezical obstruction.* // *Urology-2011.* - № 3. - P.28-31.

9. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. *Prevalence of the Overactive Bladder Syndrome by Applying the International Continence Society Definition.* // *European Urology.* 2005 Oct; Vol. 48, Issue 4; Pages 622-627.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ ТИОЛОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ПРИ УСЛОВИИ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.

К.А. Борисов, Ф.И. Костев, А.В. Борисов

В работе представлена клиническая и лабораторная характеристика 104 больных с инфравезикальной обструкцией различной этиологии, прошедших углубленное обследование при условии комплексного хирургического лечения.

Целью исследования явилось углубленное изучение метаболических процессов тиолового обмена детрузора мочевого пузыря у наблюдаемых больных.

Полученные данные, касающиеся изменений содержания в крови больных тиоловых и дисульфидных групп белков, глутатиона, а также уровня активности глутатионовых ферментов подтвердили наличие у наблюдаемых пациентов состояния оксидантного стресса, который приводит к нарушениям тиолового статуса в биологических жидкостях и тканях мочевого пузыря, и позволили раскрыть его существенные патогенетические механизмы.

Сделан вывод о целесообразности коррекции глутатионового статуса при комплексном хирургическом лечении больных с инфравезикальной обструкцией.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, метаболические процессы, тиоловый статус, оксидантный стресс.

Summary

CHANGES IN THIOL STATUS IN PATIENTS WITH INFRAVEZICAL OBSTRUCTION, PROVIDED COMPREHENSIVE SURGICAL TREATMENT

K.A. Borisov, F.I. Kostev, A.V. Borisov

The aim of our deep determination was the study of rational differential treatment strategy in patients with infravezical obstruction under the presence of bioenergy disorders in the body of patients in general and in the detrusor muscle of the bladder.

The obtained data on the changes in the blood of patients with thiol and disulfide groups of proteins, glutathione, and the activity level of enzymes glyutationovyh confirmed in the observed patient state of oxidative stress, which leads to impaired thiol status in biological fluids and tissues of the bladder, and allowed to reveal it important pathogenetic mechanisms.

In the article the clinical and laboratory description of 104 patient with the infravezical obstruction of different etiology, undervented a deep investigation in preparation for the surgical treatment presented. A conclusion about expedience of correction of glutathione status in complex surgical treatment of patients with infravezical obstruction was done.

Key words: infravezical obstruction, metabolic processes, tiol status, oxidative stress.