

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УРОВНИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ВАЗОАКТИВНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНЫМИ ГАСТРОПАТИЯМИ

Проф. А. Н. ШЕЛЕСТ¹, А. Н. БОЙКО², Я. К. РАДЗИШЕВСКАЯ²

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² Харьковская городская клиническая больница № 27

Показано, что включение в схему патогенетического лечения больных с ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) антиоксиданта тиотриазолина сопровождается достоверно более выраженными позитивными эффектами на процессы перекисного окисления липидов и содержание в крови иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов по сравнению с динамикой при лечении без использования тиотриазолина, причем степень положительной динамики у больных с высоким риском ССО достоверно больше.

Ключевые слова: гастропатии, перекисное окисление липидов, иммуновоспалительные и вазоактивные эндотелиальные факторы, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, тиотриазолин.

Открытие лекарственного вещества E-8252, получившего название тиотриазолин, послужило поводом к его использованию в качестве антиоксиданта, мембраностабилизатора и иммуномодулятора у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–3]. Доказаны его антиоксидантные эффекты, связанные с активацией антиоксидантной системы ферментов и угнетением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках миокарда [4], противовоспалительное действие посредством улучшения процессов микроциркуляции и уменьшения вязкости крови [1], свойства снижать агрегационную активность тромбоцитов и активировать систему фибринолиза у больных с ХСН [1, 5], способность блокировать деградацию оксида азота и снижать активность оксидативного стресса [1, 6–8], а также потенцирующее действие на эффективность использования у больных с ХСН средств патогенетической терапии [1, 2]. Изучалось позитивное влияние препарата на функциональное состояние сердца, почек, печени. Однако особенности изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) под влиянием тиотриазолина остаются нераскрытыми [1, 4]. Это и послужило поводом для изучения у больных с ХСН и hr-негативными гастропатиями влияния использования тиотриазолина на состояние СОЖ и факторов, активация которых ассоциирована с развитием гастропатии.

Цель исследования — изучить влияние использования тиотриазолина в лечении больных с ХСН и *helicobacter pylori*-негативными гастропатиями на состояние ПОЛ и уровни иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов.

Под наблюдением находились 105 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) с ХСН II и III функционального класса (ФК) и hr-негативными гастропатиями. Все пациенты обследовались общеклиническими методами, методами одно-, двухмерной и доплер-эхокардиографии, использовались методы определения параметров липидного обмена, факторов ПОЛ и антиоксидантной защиты, проводился 6-минутный тест ходьбы (6-МТХ). Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли флуориметрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Метод основан на способности конечного продукта ПОЛ МДА образовывать с кислотой флуоресцирующий комплекс. Содержание в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом, основанным на том, что для первичных продуктов ПОЛ характерно поглощение в ультрафиолетовой области спектра с максимумом 233 нм. Для изучения активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) использовали спектрофотометрический метод. Активность КАТ определяли по скорости утилизации H_2O_2 из инкубационной среды в цветной реакции с молибдатом аммония. Активность СОД крови исследовали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия. Метод основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анион-радикалы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия никотинамидадениндинуклеотида H_2 и ферроцианидсульфата.

Определение концентраций цитокинов (ЦТ) в сыворотке крови проводили твердофазным им-

муноферментным методом с применением наборов реагентов «Pro Con» (Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1) устанавливалось иммуноферментным методом с использованием наборов «Biotrak™ Endothelin-1 ELISA system» («Pharmacia Biotech») и наборов реактивов Центра медицинской биотехнологии («Аспид», Россия).

Больные оказались неоднородными по степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО): 40 (38,1%) из них имели умеренную степень риска — первая группа, 65 (61,9%) — высокую — вторая группа. После 5-дневного отмывочного периода больные с умеренным риском ССО получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл («Servier», Франция) в суточной дозе 5–10 мг однократно вечером, бета-адреноблокатор (БАБ) бисопролол («Hexal AG», Германия) 2,5–5 мг в сутки однократно утром и антагонист кальция амлодипин («Gedeon Richter», Венгрия) в суточной дозе 5–10 мг в 1–2 приема. Больные с высоким риском осложнений получали дополнительно ацетилсалициловую кислоту («Nucomed», Дания) в дозе 75 мг в сутки однократно и 10 мг аторвастатина («Ranbaxy», Индия) один раз в сутки. Каждая из указанных групп была поделена на две подгруппы: больные подгруппы 1 получали базисное лечение, подгруппы 2 — получали дополнительно тиотриазолин (Украина) в таблетках в дозе 300 мг в сутки в 3 приема. Больных с умеренным риском, получавших и не получавших тиотриазолин, было по 20 человек, больных с высоким риском, получавших тиотриазолин — 32, не получавших тиотриазолин — 33. В качестве контроля использовались данные 20 условно здоровых лиц. Период наблюдения составил 8 нед.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистических программ общего назначения Statistica 6.0.

В расчетах использовались методы непараметрической статистики: критерий Манна — Уитни (КМУ) для анализа несвязанных выборок и критерий Вилкоксона (КВ).

Чтобы оценить эффективность проведенного лечения, для всех исследуемых показателей рассчитывался относительный процент динамики по формуле:

$$П = \frac{П_0 - П_1}{П_0} \cdot 100\%,$$

где $П_0$ — значение показателя до лечения; $П_1$ — значение показателя после лечения. Полученные ряды данных обрабатывались аналогично основным показателям и описывались при помощи дискриптивных статистик.

До лечения в группе пациентов с умеренным риском ССО, не получавших в схеме лечения тиотриазолин, медианы содержания в крови ДК, МДА, КАТ и СОД составили соответственно 0,371, 12,712, 2,489 и 0,817 (табл. 1). Указанные показатели имели достоверные отличия от аналогичных показателей группы контроля ($p < 0,01$, КМУ). Медианы содержания в крови интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей-альфа 1 (ФНО α 1), ЭТ-1 и 6-кето-простагландина F1 α (ПГФ1 α) у пациентов этой группы составили 79,14, 80,28, 10,68 и 83,19 соответственно, также достоверно отличаясь от контрольных значений ($p < 0,01$, КМУ).

Патогенетическая терапия больных АГ с ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО в течение 8 нед без использования тиотриазолина приводила к статистически значимым снижению содержания в крови ДК, МДА, ИЛ-1 β и ФНО α 1 и повышению активности КАТ и СОД, что свидетельствовало о снижении активности процессов ПОЛ и иммуновоспалительной активации. Достоверного влияния на вазоактивные эндотелиальные факторы терапия в течение 8 нед не оказывала — недостоверные снижение уровня

Таблица 1

Динамика показателей активности ПОЛ и содержания в крови иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных первой группы без использования тиотриазолина

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Подгруппа 1		Достоверность различий показателей до и после лечения, p
		до лечения, $n = 20$	после лечения, $n = 20$	
ДК, моль/л	0,189	0,371	0,329	0,01
МДА, мкмоль/л	8,116	12,712	11,233	0,01
КАТ, кат./г Нв	4,793	2,489	2,830	0,01
СОД, ед./мг Нв	1,353	0,817	0,868	0,03
ИЛ-1 β , пг/мл	33,83	79,14	77,11	0,001
ФНО α 1, пг/мл	34,63	80,28	76,14	0,001
ЭТ-1, пг/мл	7,18	10,68	10,57	0,06
ПГФ1 α , пг/мл	108,01	83,19	84,64	0,05

Примечание. Достоверность различий показателей до лечения и контрольной группы, $p < 0,01$.

ЭТ-1 и повышение содержания в крови ПГФ1α имели характер тенденции ($p < 0,01$, КВ) (табл. 1).

У больных с умеренным риском ССО, получавших в схеме лечения тиотриазолин, до лечения медианы содержания в крови ДК, МДА, КАТ и СОД составили соответственно 0,384, 12,506, 2,219 и 0,717 (табл. 2). Указанные показатели имели достоверные отличия от аналогичных показателей группы контроля ($p < 0,01$, КМУ). Медианы содержания в крови ИЛ-1β, ФНОα1, ЭТ-1 и ПГФ1α у пациентов этой группы составили 82,71, 82,65, 11,48 и 74,22 соответственно, также достоверно отличаясь от контрольных значений ($p < 0,01$, КМУ).

После лечения с использованием тиотриазолина произошли достоверные снижения содержания в крови ДК, МДА, ИЛ-1β, ФНОα1, ЭТ-1 и достоверные увеличения содержания в крови КАТ, СОД.

Таким образом, патогенетическая терапия больных АГ с ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО с использованием тиотриазолина в течение 8 нед приводила к статистически значимым снижениям содержания в крови ДК, МДА, ИЛ-1β, ФНОα1, ЭТ-1, повышению активности КАТ и СОД, что свидетельствовало о снижении активности процессов ПОЛ, иммуновоспалительной активации и уменьшении нарушений функционального состояния эндотелия.

При сравнительном анализе динамики показателей активности ПОЛ и нейрогуморального статуса у больных, получавших и не получавших тиотриазолин, были выявлены статистически значимые различия (табл. 3).

Таким образом, степень снижения содержания в крови ДК, МДА, ИЛ-1β, ФНОα1, ЭТ-1

и степень повышения активности КАТ и СОД при использовании в схеме лечения больных АГ с ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО антиоксиданта тиотриазолина была достоверно большей, чем при лечении без использования тиотриазолина.

При сравнительном анализе динамики изучаемых параметров у больных с ХСН, hr-негативной гастропатией и высоким риском ССО, получавших и не получавших тиотриазолин, также были выявлены статистически значимые различия в эффективности лечения ($p < 0,001$, КВ) (табл. 4).

У больных с ХСН и высоким риском ССО степень позитивных эффектов на показатели активности ПОЛ и содержания в крови иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов от включения в схему лечения тиотриазолина

Таблица 3

Динамика показателей активности ПОЛ и нейрогуморального статуса при лечении больных первой группы (в %)

Показатель	Подгруппа 1, n = 20	Подгруппа 2, n = 20
ДК	-11,32	-20,05
МДА	-11,64	-16,98*
КАТ	13,70	23,52
СОД	6,24	11,58
ИЛ-1β	-2,57	-9,99
ФНОα1	-5,15	-15,32
ЭТ-1	-0,98	-5,84
ПГФ1α	1,74	-1,13

Примечание. Достоверность различий $p = 0,001$; * $p = 0,02$.

Таблица 2

Динамика показателей активности ПОЛ и содержания в крови иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных первой группы с использованием тиотриазолина

Показатель	Контрольная группа, n = 20	Подгруппа 2	
		до лечения, n = 20	после лечения, n = 20
ДК, моль/л	0,189	0,384	0,307
МДА, мкмоль/л	8,116	12,506	10,382
КАТ, кат./г Нв	4,793	2,219	2,741
СОД, ед./мг Нв	1,353	0,717	0,800
ИЛ-1β, пг/мл	33,83	82,71	74,44
ФНОα1, пг/мл	34,63	82,65	69,99
ЭТ-1, пг/мл	7,18	11,48	10,81*
ПГФ1α, пг/мл	108,01	74,22	73,38**

Примечание. Достоверность межгрупповых различий $p < 0,01$; * $p = 0,03$; ** $p = 0,04$.

Таблица 4

Динамика показателей активности ПОЛ и нейрогуморального статуса при лечении больных второй группы (в %)

Показатель	Подгруппа 1, n = 33	Подгруппа 2, n = 32
ДК	-12,20	-31,54
МДА	-12,85	-23,87
КАТ	11,50	23,12
СОД	7,85	17,64
ИЛ-1β	-11,07	-23,98
ФНОα1	-11,33	-25,48
ЭТ-1	-7,79	-14,43
ПГФ1α	10,00	13,43*

Примечание. Достоверность различий $p < 0,001$; * $p = 0,01$.

оказалась достоверно более выраженной, чем у пациентов с умеренным риском ССО.

Таким образом, включение в схему патогенетического лечения больных с ХСН, hp-негативной гастропатией и умеренным или высоким риском ССО антиоксиданта тiotриазолина сопровождается достоверно более выраженными

позитивными эффектами на процессы ПОЛ и содержание в крови иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов по сравнению с динамикой при лечении без использования тiotриазолина, причем степень положительной динамики у больных с высоким риском ССО достоверно больше.

Литература

1. Тiotриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др.— Запорожье, Львов: НАУТИЛУС, 2005.— 156 с.
2. Роль тiotриазолина в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальными гипертензиями / В. И. Кошля, С. М. Дмитриева, Л. М. Зеленская и др. // Медицина Світу.— Додаток.— 2004.— С. 5–10.
3. Пузік С. Г. Тіотриазолін в комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності, обумовленої артеріальною гіпертензією // Журн. практичного лікаря.— 2003.— № 2.— С. 58–61.
4. Кошля О. В. Особливості системної гемодинаміки та перекисного окислення ліпідів у хворих серцевою недостатністю в процесі їх лікування ділтіаземом, нітретом та тіотриазоліном: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Запоріжжя, 2000.— 21 с.
5. Тiotриазолин / А. Д. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур и др.— Запорожье: НПО Фарматрон, 1996.— 27 с.
6. Поливода С. Н., Черенок А. А., Сычев Р. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения тiotриазолина // Медицина Світу. Додаток.— 2004.— С. 18–20.
7. Яковлева О. О., Савченко Н. П., Стопінчук О. В. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця // Медицина Світу.— Додаток.— 2004.— С. 1–4.
8. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 634–641.

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ПЕРИКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА РІВНІ ІМУНОЗАПАЛЬНИХ І ВАЗОАКТИВНИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНИМИ ГАСТРОПАТІЯМИ

О. М. ШЕЛЕСТ, О. М. БОЙКО, Я. К. РАДЗИШЕВСЬКА

Показано, що включення у схему патогенетичного лікування хворих із ХСН, hp-негативною гастропатією і з помірним або високим ризиком серцево-судинних ускладнень (ССУ) антиоксиданта тiotриазолина супроводжується достовірно більш вираженими позитивними ефектами на процеси перекисного окислення ліпідів та вміст у крові імунозапальних і вазоактивних ендотеліальних факторів порівняно з динамікою при лікуванні без використання тiotриазоліну, причому ступінь позитивної динаміки у хворих із високим ризиком ССУ достовірно більший.

Ключові слова: гастропатії, перекисне окислення ліпідів, імунозапальні і вазоактивні ендотеліальні фактори, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, тiotриазолін.

THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH TIOTRIAZOLIN ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION AND LEVEL OF IMMUNE INFLAMMATORY AND VASOACTIVE ENDOTHELIAL FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND HELICOBACTER PYLORI NEGATIVE GASTROPATHY

A. N. SHELEST, A. N. BOYKO, Ya. K. RADZISHEVSKAYA

It is shown that the use of tiotriazolin in the scheme of pathogenetic treatment of patients with chronic heart failure, Hp-negative gastropathy, and moderate or high risk of cardiovascular complications (CVC) is accompanied by significantly higher positive effect on the processes of lipid peroxidation and the amount of immune inflammation and vasoactive endothelial factors in the blood when compared with the dynamics at treatment without the use of tiotriazolin, the degree of positive dynamics in patients with a high risk of CVC being significantly higher.

Key words: gastropathy, lipid peroxidation, immune inflammatory and vasoactive endothelial factors, arterial hypertension, chronic heart failure, tiotriazolin.

Поступила 26.12.2011