

# Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза

М.С. ЧУРИКОВА, д.м.н., проф. Г.О. ГРЕЧКАНЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Т.С. Качалина) Нижегородской государственной медицинской академии

## Peroxide stress correction as an important component of pathogenetic treatment for inflammatory diseases of small pelvic organs

M.S. CHURIKOVA, G.O. GRECHKANEV

Department of Obstetrics and Gynecology, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Обследованы 100 пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза (ОВЗОМТ) — острый аднексит, острый эндометрит. В 1-ю группу включены 40 пациенток, у которых наряду с традиционной противовоспалительной терапией в комплексном лечении применяли антиоксидант тиотриазолин (ТТА), 40 больных 2-й группы получали ТТА в сочетании с 10 процедурами КВЧ (крайне высокая частота)-терапии. В группе сравнения (20 пациенток) проводилось только традиционное лечение. Оценивали интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы защиты (АОСЗ). Оказалось, что наиболее эффективная коррекция недостаточной АОСЗ и, как следствие, уменьшение интенсивности ПОЛ достигнуты во 2-й группе больных, что обосновывает целесообразность сочетанного применения антиоксиданта тиотриазолина и электромагнитного излучения — КВЧ-терапии.

*Ключевые слова:* острые воспалительные заболевания органов малого таза, тиотриазолин, КВЧ-терапия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

One hundred patients with acute inflammatory diseases of small pelvic organs, such as acute adnexitis, acute endomyometritis, were examined. Group 1 included 40 patients who used the antioxidant thiotriazoline (TTA) along with conventional anti-inflammatory therapy; 40 patients in Group 2 received TTA in combination with 10 sessions of extremely high-frequency (EHF) therapy. A comparison group ( $n=20$ ) had conventional treatment only. The rate of lipid peroxidation (LPO) and the activity of the antioxidant defense system (AODS) were estimated. The most effective correction of inadequate AODS and consequently lower LPO rates proved to be achieved in Group 2, substantiating the expediency of concurrent use of the antioxidant TTA and electromagnetic radiation — EHF therapy.

*Key words:* acute inflammatory diseases of small pelvic organs, thiotriazoline, extremely high-frequency therapy, lipid peroxidation, antioxidant defense system.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) женщин являются одной из актуальных проблем современной гинекологии и занимают первое место в структуре гинекологической патологии, а их частота не имеет тенденции к снижению [6]. Универсальным механизмом развития всех патологических процессов, в том числе ВЗОМТ, является дисбаланс в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системе защиты (АОСЗ) в ответ на повреждающее действие инфекционного агента [2, 7, 8]. Накопление продуктов ПОЛ ведет к активации разрушительных процессов на уровне субклеточных структур, что вызывает нарушение тканевого дыхания и накопление биологически активных веществ, активных форм кислорода. На органном уровне эти патологические эффекты реализуются в виде реакций экссудации и пролиферации в очаге воспаления. На системном уровне перекисный стресс коррелирует с проявлениями интоксикации, нарушениями микроциркуляции, аутосенсбилизацией, нарушениями иммунного ответа.

В связи с этим многие исследования направлены на изучение состояния АОСЗ при ВЗОМТ и ее усиление.

Интенсивное многократное использование антибактериальных средств при лечении больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями приводит к аллергии и развитию у них дисбиотических нарушений, в связи с чем в последнее время резко возрос интерес исследователей к методам терапии, оказывающим минимальные побочные действия и при этом позволяющим за счет комплексного влияния на гомеостаз улучшить результаты лечения. Именно к такому виду терапии относятся антиоксиданты. Тиотриазолин (ТТА) — это классический антиоксидант [5], основные эффекты которого проявляются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях и связаны с наличием в его молекуле тиольной группы, придающей всей молекуле высокие восстановительные свойства. Поэтому включение ТТА в лечение острых ВЗОМТ представляется теоретически обоснованным и перспективным.

Цель работы — изучение влияния антиоксиданта ТТА, а также его сочетанного использования с КВЧ (крайне высокой частоты)-терапией на состояние про- и антиоксидантной систем крови у больных с острыми ВЗОМТ (ОВЗОМТ).

## Материал и методы

Для выполнения поставленных в работе цели и задач были обследованы 100 пациенток с ОВЗОМТ (аднексит, эндометрит), что и служило критерием включения в исследование (средний возраст больных составил  $26,2 \pm 2,3$  года).

У всех пациенток получено добровольное информированное письменное согласие на применение данного метода лечения. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии — протокол заседания комитета №6 от 06.09.12.

Все обследованные женщины были разделены на три сопоставимые по возрасту группы в зависимости от проводимого лечения: в 1-ю группу вошли 40 пациенток, которым наряду с традиционной противовоспалительной терапией в комплексное лечение включали ТТА, производства Украины, регистрационный номер: ЛСР-002170/10 (раствор) и ЛСР-002165/10 (таблетки). Препарат назначался по ступенчатой схеме, согласно которой в первые 5 сут 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). Больные 2-й группы ( $n=40$ ) получали ТТА в сочетании с 10 процедурами КВЧ-терапии на аппарате СЕМ ТЕСН LCD. У 20 пациенток группы сравнения проводилась традиционная терапия (ТТ) с включением 1—2 антибиотиков широкого спектра действия, инфузионных сред, антигистаминных, иммунных препаратов, дезагрегантов, витаминов без применения ТТА и КВЧ-терапии.

За норму в данной работе приняты результаты исследования показателей систем ПОЛ и АОСЗ у 100 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 28 лет.

Оценка влияния применения ТТА, ТТА+КВЧ-терапии и ТТ на процессы ПОЛ до лечения и после него проводилась нами методом скрининга (биохемилуминометрия) на биохемилуминометре БХЛ-06 по показателям  $I_{\text{max}}$  в мВ/с (максимальная интенсивность свечения, соответствующая потенциальной способности сыворотки крови к свободнорадикальному окислению липидов),  $S$  в мВ/с (светосумма за 30 с, отражающая содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления и  $\text{tg}2\alpha$  — показатель, характеризующий скорость спада процессов ПОЛ). Все они обратно пропорциональны емкости АОСЗ.

Оценка АОСЗ проводилась на основе анализа активности антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы определяли спектрофотометрически в эритроцитах по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения — ед/г Нв/мин, СОД — в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения — ед/г Нв/мин.

Исследования осуществляли 3-кратно: до лечения, через 10 дней (I контроль) и по окончании курса противовоспалительного лечения (через 21 день).

Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica. Во всех случаях значение уровня значимости различий принималось равным  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилуминометрии в основной группе женщин и группе сравнения до лечения значительно превышали нормативы (табл. 1).

Так, показатель  $I_{\text{max}}$ , отражающий активность ПОЛ, был равен  $3,86 \pm 0,09$  мВ/с в 1-й группе;  $3,54 \pm 0,04$  мВ/с — во 2-й и  $3,79 \pm 0,08$  мВ/с — в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). В норме изменения показателя колеблются в пределах 1,50—2,0 мВ/с. Показатель  $S$  соответственно составлял  $19,67 \pm 0,12$ ,  $18,86 \pm 0,09$  и  $20,2 \pm 0,11$  мВ/с ( $p > 0,05$ ). Норматив находится в пределах от 12,5 до 15,5 мВ/с.

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель  $\text{tg}2\alpha$  в 1-й группе составлял в среднем  $0,66 \pm 0,02$ , во 2-й группе —  $0,68 \pm 0,01$ , в группе сравнения —  $0,63 \pm 0,03$  ( $p > 0,05$ ), при норме от 0,28 до 0,55.

Проводимое лечение позволило достигнуть положительного клинического эффекта во всех группах наблюдения, однако все клинико-лабораторные показатели нормализовались с различной скоростью. Наиболее быстро симптомы заболевания уменьшались во 2-й группе пациенток, несколько медленнее процесс купировался в 1-й группе, наибольшую резистентность к терапии проявляли больные группы сравнения. Это совпало с темпом и выраженностью изменений в системе ПОЛ—АОСЗ. Так, выяснилось, что уже по окончании курса инъекций ММТТ отмечалось достоверное снижение активности липопероксидации, которое, однако, оказалось более выраженным при сочетанном использовании этого препарата и КВЧ-терапии (см. табл. 1).

Так, показатель  $I_{\text{max}}$  в 1-й группе через 10 дней лечения уменьшился на 19,2%, составив в среднем  $3,12 \pm 0,04$  мВ/с, а у 17% женщин он достиг нормального уровня. Во 2-й группе снижение составило 25,9%, в группе сравнения данный показатель, напротив, увеличился на 6% ( $p < 0,05$ ), составив  $4,02 \pm 0,02$  мВ/с.

После завершения полного курса лечения в 1-й группе показатель  $I_{\text{max}}$  уменьшился на 56,4% ( $p < 0,05$ ), что не выходит за рамки нормы, во 2-й группе этот показатель сократился еще значительно — на 59,8% ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения после окончания лечения данный показатель снизился только на 23,1% ( $p < 0,05$ ).

При анализе индивидуальных показателей после окончания лечения выяснилось, что показатель  $I_{\text{max}}$  в 1-й группе превышал норму только у 5% женщин, во 2-й группе нормативные значения были достигнуты у 100% женщин, после традиционного лечения показатель  $I_{\text{max}}$  оставался повышенным у 75% (см. табл. 1).

Уровень  $S$  в 1-й группе при I контрольном исследовании (через 10 дней от начала лечения) составил  $16,29 \pm 0,09$  мВ/с, что ниже исходного на 17% ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе значение этого показателя уменьшилось на 31% ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения данный показатель имел обратную тенденцию, он увеличился на 10%, достигнув  $22,14 \pm 0,05$  мВ/с ( $p < 0,05$ ). Полный курс терапии с использованием ТТА способствовал дальнейшему снижению уровня  $S$  в 1-й группе больных на 28,5% ( $p < 0,05$ ) и нормализации его у 90% больных. Во 2-й группе снижение данного параметра

**Таблица 1. Изменение показателей биохимии у больных обследованных групп**

Группа	S, мВ/с			tg2α		
	до лечения	через 10 дней лечения	после лечения	до лечения	через 10 дней лечения	после лечения
1-я	3,86±0,09	3,12±0,04*	1,68±0,03*	0,66±0,02	0,57±0,01*	0,42±0,01*
2-я	3,54±0,04	2,62±0,02*	1,42±0,01*	0,68±0,01	0,43±0,01*	0,26±0,01*
Группа сравнения	3,79±0,08	4,02±0,02*	2,89±0,04*	0,63±0,03	0,61±0,02	0,47±0,01*

*Примечание.* \* — различие показателя достоверно по отношению к исходному ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2. Изменение активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов под влиянием лечения у больных обследованных групп**

Группа	Каталаза, ед/г Нв/мин			СОД, ед/г Нв/мин		
	до лечения	через 10 дней лечения	после лечения	до лечения	через 10 дней лечения	после курса лечения
1-я	531,4±5,5	559,6±7,2	640,3±5,2*	528,5±6,5	541,2±3,4	622,7±4,4*
2-я	520,2±7,1	597,4±2,3*	680,3±5,3*	543,0±5,8	578,1±4,6*	680,1±9,3*
Группа сравнения	540,4±6,1	514,8±8,2	535,0±5,9	515,0±7,2	520,6±8,1	529,3±4,8

*Примечание.* \* — различие показателя по отношению к исходному достоверно ( $p < 0,05$ ).

было еще более существенным — на 39,9% ( $p < 0,05$ ), уровень S достиг при этом  $11,2 \pm 0,03$  мВ/с, нормализовавшись у 100% женщин. В группе сравнения данный параметр биохимии снизился не столь значительно (см. табл. 1), оставаясь при этом повышенным у 70% пациенток.

Показатель tg2α в 1-й группе через 10 дней от начала лечения составил  $0,57 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе также существенно снизился ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения достоверно не изменился. При изучении показателя tg2α в конце курса терапии (через 21 день лечения) выяснилось, что в случае применения ТТА его значения уменьшились до  $0,42 \pm 0,01$ , при сочетании ТТА и КВЧ-терапии — до  $0,26 \pm 0,01$ , в группе сравнения — до  $0,47 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$  во всех случаях). Однако очевидно, что степень снижения составила в первом случае 36%, а во втором 61,8%, в третьем — 25%. При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что значение tg2α в 1-й группе после проведенного лечения превышало норму только у 15% женщин, во 2-й — достигло нормы у всех пациенток, а в группе сравнения — только у 50% больных.

Таким образом, по данным биохимии, все три вида терапии способствовали снижению показателей интенсивности ПОЛ, однако при использовании ТТА, а в особенности при сочетанном применении ТТА и КВЧ-терапии эти эффекты достигались за более короткое время, были более выраженными, что свидетельствовало об уменьшении стрессового влияния воспалительного процесса.

С целью уточнения механизмов коррекции ПОЛ под влиянием ТТА, КВЧ-терапии исследовали активность двух ферментов, обладающих антиоксидантной активностью, — каталазы и СОД.

Выяснилось, что данные показатели до начала лечения не различались во всех группах больных (табл. 2). Через 10 дней от начала лечения в 1-й группе активность СОД и каталазы имела тенденцию к повышению, в то время во 2-й группе использование сочетания ТТА и КВЧ-терапии привело к достоверному росту обоих показателей: активность каталазы выросла на 14,8%, СОД — на 6,4% ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения данные параметры достоверно не изменялись ( $p > 0,05$ ).

В 1-й группе активность каталазы по завершении курса лечения (см. табл. 2) составила  $640,3 \pm 5,2$  ед/г Нв/мин, что выше исходного на 20,5% ( $p < 0,05$ ), во 2-й — активность фермента увеличилась на 30,7% ( $p < 0,05$ ) и достигла  $680,3 \pm 5,3$  ед/г Нв/мин. Традиционное лечение не привело к достоверным изменениям активности каталазы, она оказалась ниже показателей как 1-й, так и 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

По окончании применения курса тиотриазолина у пациенток 1-й группы был отмечен рост активности СОД (см. табл. 2) до  $622,7 \pm 4,4$  ед/г Нв/мин ( $p < 0,05$ ), т.е. на 17,8% по сравнению с исходным уровнем, сочетанное использование ТТА и КВЧ-терапии привело к увеличению активности СОД до  $680,1 \pm 9,3$  ед/г Нв/мин ( $p < 0,05$ ), т.е. на 25,2%. В группе сравнения активность СОД не изменилась (см. табл. 2), показатель СОД в этой группе в итоге оказался в 1,17 раза ниже такового в 1-й группе и в 1,28 раза меньше этого показателя во 2-й группе ( $p < 0,05$ ).

Как известно, одним из критериев эффективности лечения ОВЗОМТ считается стабилизация процессов окисления мембранных липидов, поскольку доказана взаимосвязь клинических проявлений заболевания с кон-

центрацией продуктов липопероксидации, степенью де-стабилизации АОСЗ [8]. Нивелирование продуктов ПОЛ может быть достигнуто как путем введения в организм их экзогенных форм, так и за счет стимулирования накопления эндогенных антиоксидантов, а также сочетания методов.

Применение тиотриазолина у больных с ОВЗОМТ показало высокую его эффективность в отношении стабилизации ПОЛ, которая была особенно показательной в сопоставлении с результатами традиционного лечения. Однако еще большим был эффект от сочетанного использования ТТА и курса КВЧ-терапии. Применение различных схем структурно-резонансной электро- и электромагнитной терапии основано на использовании электромагнитного излучения и электрического тока в определенном

частотном ритме функционирования живой материи, что способствует оптимизации деятельности биообъекта на субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях [3, 4]. Данный вид физиотерапии не оказывает теплового эффекта, поэтому не противопоказан в острую фазу воспаления и хорошо зарекомендовал себя при использовании в гинекологии [1].

## Выводы

Нами установлено, что коррекция перекисного стресса возможна как при использовании антиоксиданта тиотриазолина, так и при сочетании его с КВЧ-терапией, причем сочетанное использование методик более эффективно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Безбах И.В.* Структурно-резонансная электро- и электромагнитная терапия в восстановительном лечении больных с хроническим сальпингофоритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2008; 24.
2. *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. Российский форум «Мать и дитя», 8-й: Материалы. М 2006; 465.
3. *Кузовлев О.П.* Структурно-резонансная терапия в восстановительной медицине. М: Экспосинтез 2005; 152.
4. *Кузовлев О.П., Лактионова Л.В.* Структурно-резонансной терапии инновационная технология в реабилитации и лечении. Медицина экстремальных ситуаций 2006; 1: 15: 78—85.
5. *Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С.* ТТА: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье 2005; 156.
6. *Практическая гинекология.* Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. М: Медпресс-информ 2006; 177—253.
7. *Серякова Г.С., Шварев Е.Г.* Патогенетическое значение перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы при воспалительных заболеваниях придатков матки. Российский форум «Мать и дитя», 6-й: Материалы. М 2004; 481—482.
8. *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.