РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

АНТИОКСИДАНТНАЯ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

И. В. Гордюшина[1], Р. П. Савченко[1], Д. С. Суханов[2], А. Ю. Петров[2], М. Г. Романцов[2]

Представлены результаты исследования эффективности антиоксидантного средства цитофлавина в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом с сохраненной фукцией почек. Показано, что цитофлавин в комплексе с базовой терапией уменьшает интенсивность процессов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовые основания) с сохранением актиоксидантного статуса. Препарат нормализует соотношение фракций фосфолипидов плазмы крови и эритроцитарных мембран.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, фосфолипиды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, цитофлавин

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе хронического пиелонефрита (ХП) существенная роль принадлежит мембранодеструктивным процессам. Так, у больных с сохраненной функцией почек наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в свою очередь приводит к истощению белкового и липидрастворимого звеньев антиоксидантной системы (АОС) [4, 12, 13]. В конечном итоге такое функциональное напряжение АОС приводит к срыву адаптационно-приспособительных механизмов, так как от состоятельности данной системы, роль которой заключается в защите клеток и ткани в целом от деструктивного действия свободных радикалов и продуктов их трансформации, зависит выраженность структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран.

В связи с этим особо актуальным при решении вопроса комплексной терапии ХП с сохраненной функцией почек является назначение антиоксидантов [6, 7, 10, 15, 16]. Одним из таких препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, является цитофлавин (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”). Препарат представляет комбинированный инфузионный раствор в ампулах по 10 мл для внутривенного введения. 1 мл раствора содержит янтарной кислоты – 100 мг, инозина (рибоксин) – 20 мг, никотинамида – 10 мг, рибофлавина мононуклеотида натрия – 2 мг.

Известно, что янтарная кислота и ее метаболиты являются субстратами цикла Кребса, активируют сукцинатдегидрогеназное окисление и восстановление цитохромоксидазы, усиливают диффузию кислорода и утилизацию его в тканях, стимулируют синтез белка и АТФ, подавляют ПОЛ [1, 2, 7, 8, 10, 14, 17].

Инозин (рибоксин) - производное пурина, предшественник АТФ, повышает активность ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, улучшает коронарное кровообращение [1, 2, 7, 8, 10, 14, 17].

Никотинамид является простетической группой кодегидрогеназы I (НАД) и кодегидрогеназы II (НАДФ), являющихся переносчиками водорода в окислительно-восстановительных процессах [1, 2, 7, 8, 10, 14, 17].

Рибофлавина мононуклеотид также является коферментом, регулирующим окислительно-восстановительные процессы, и, прежде всего, коферментом сукцинатдегидрогеназы [1, 2, 7, 8, 10, 14, 17].

Таким образом, указанные особенности биологических эффектов активных компонентов цитофлавина являются актуальными для внедрения цитофлавина в комплексную терапию ХП.

Целью настоящего исследования явился анализ целесообразности включения цитофлавина в протокол “классической” терапии для обеспечения стабильности функции почек у больных хроническим пиелонефритом с сохраненной функцией почек.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование и лечение больных ХП с сохраненной функцией почек проводили в нефрологическом отделении центральной городской больницы № 6 г. Пензы. Под наблюдением находились 53 пациента: мужчин обследовано 22 (41,5 %), женщин - 31 (58,5 %). В исследование включали больных ХП в возрасте от 20 до 56 лет, подписавшие протокол информированного согласия о целях и характере исследования. Пациенты поступали в период обострения процесса, что подтверждалось клиническими и лабораторными

[1] Кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. – Р. П. Савченко) ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей.

[2] Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. Т. В. Сологуб) ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.

тестами с применением инструментальных методов обследования.

В соответствии с поставленной целью исследования методом случайной выборки больных разделили на две группы: В 1-й группе (26 пациентов) лечение осуществлялось общепринятыми методами (базисная терапия) в течение всего периода наблюдения – антибактериальная (норфлоксацин 400 мг 2 раза в день внутрь) и дезагрегантная (трентал 200 мг 3 раза в день внутрь). Во 2-й группе (27 пациентов) в базисную терапию был включен цитофлавин. Препарат вводили пациентам внутривенно медленно в разовой дозе 5 мл в разведении с физиологическим раствором натрия хлорида 2 раза в сутки. Критериями исключения при назначении препарата были: беременность; индивидуальная непереносимость компонентов препарата; использование в терапии других антиоксидантных, антигипоксантных и цитопротекторных препаратов.

Для оценки прооксидантной системы определяли уровень продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах [3], Шиффовых оснований (ШО). Характеристика параметров антиоксидантной защиты давалась на основании определения активности ферментативного звена: супероксиддисмутазы (СОД) [5] и каталазы (КАТ) [9] в эритроцитах. Уровень плазменных белков церулоплазмина (ЦП) и трансферрина (ТФР) определяли с помощью диагностических наборов фирмы “Labsystems”. Исследовали также содержание α-токоферола (α-ТОК) в плазме и эритроцитах [11]. Фосфолипидный спектр (фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилсерин (ФС)) исследовали в плазме и на модели мембран эритроцитов, которые, согласно современным представлениям, являются универсальной интегрально-модулирующей клеточной системой организма [13], с использованием реактивов фирмы “ICN Biochemicals”.

С целью определения параметров внутрилабораторной нормы изучаемых показателей обследовано 40 практически здоровых лиц (группа контроля).

Статистическая обработка данных проведена с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у больных ХП с сохраненной функцией почек до начала терапии, после базисной терапии без применения цитофлавина (1-я группа), после базисной терапии с включением препарата цитофлавин (2-я группа).

В результаты лабораторного исследования включены только те показатели, динамика изменений которых в сравнении 1-й (базисная терапия) и 2-й (цитофлавин) групп была достоверной ($p < 0{,}05$).

После комплексной терапии без применения цитофлавина у пациентов ХП (1-я группа) отмечалась интенсификация процессов ПОЛ, что подтверждалось увеличением продуктов липопероксидации в эритроцитах

Таблица 1. **Динамика показателей прооксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом с сохраненной функцией почек в зависимости от вида терапии**

1-я группа (n = 26)		2-я группа (n = 27)	
Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия без цитофлавина (после лечения)	Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия + цитофлавин (после лечения)
1. МДА эр (2,69 ± 1,21 нмоль/мл, n = 40)*			
4,87 ± 0,79 (1 – 2)**	5,34 ± 0,69 ↑ на 9%	4,79 ± 0,69 (1 – 2)**	3,1 ± 1,11 ↓ на 36%
2. МДА пл (3,51 ± 1,31 нмоль/мл, n = 40)*			
4,39 ± 1,22 (1 – 2)**	5,11 ± 1,22 ↑ на 16%	4,4 ± 1,19 (1 – 2)**	3,4 ± 1,31 ↓ на 23%
3. ДК эр (3,49 ± 1,27 нмоль/мл, n = 40)*			
5,12 ± 0,98 (1 – 2)**	4,98 ± 0,95 ↓ на 3%	5,08 ± 0,94 (1 – 2)**	4,1 ± 0,97 ↓ на 20%
4. ДК пл (3,74 ± 1,52 нмоль/мл, n = 40)*			
5,2 ± 1,12 (1 – 2)**	4,56 ± 1,12 ↓ на 13%	5,06 ± 1,17 (1 – 2)**	3,8 ± 0,75 ↓ на 24%
5. ШО (54,3 ± 1,9 усл. ед., n = 40)*			
133,9 ± 3,45 (1 – 2)**	112,2 ± 4,25 ↓ на 16%	131,2 ± 3,27 (1 – 2)**	81,2 ± 5,14 ↓ на 38%

Примечание. Здесь и в табл. 2:* – норма по результатам обследований контрольной группы; ** – (1 – 2) – разница (в %) между показателями 1-го и 2-го обследований (р,05); ↑ – увеличение показателя; ↓ – снижение показателя; – - нет достоверных изменений в показателях.

Таблица 2. **Динамика показателей антиоксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом с сохраненной функцией почек в зависимости от вида терапии**

1-я группа (n = 26)		2-я группа (n = 27)	
Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия без цитофлавина (после лечения)	Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия + цитофлавин (после лечения)
1. КАТ эр (36,8 ± 0,97 мкмакт/л, n = 40)*			
55,2 ± 1,98 (1 – 2)**	42,8 ± 1,57 ↓ на 22%	54,8 ± 1,6 (1 – 2)**	49,4 ± 1,12 ↓ на 10%
2. СОД (62,15 ± 2,85 усл. ед. на 1 мл эр, n = 40)*			
81,9 ± 2,18 (1 – 2)**	68,9 ± 1,77 ↓ на 16%	80,3 ± 1,98 (1 – 2)**	78,2 ± 1,97 ↓ на 3%
3. ЦП (1,2 ± 0,17 мг/мл, n = 40)*			
1,62 ± 0,15 (1 – 2)**	1,37 ± 0,13 ↓ на 15%	1,59 ± 0,19 (1 – 2)**	1,58 ± 0,14 –
4. ТФР (2,84 ± 0,77 г/л, n = 40)*			
1,97 ± 0,41 (1 – 2)**	2,11 ± 0,38 ↑ на 7%	1,90 ± 0,35 (1 – 2)**	2,69 ± 0,29 ↑ на 30%
5. у – б ОК эр (354,12 ± 3,12 ммоль/л, n = 40)*			
345,7 ± 3,19 (1 – 2)**	346,9 ± 2,59 –	344,4 ± 2,62 (1 – 2)**	349,8 ± 2,15 –
6. у – б ОК пл (50,9 ± 1,65 ммоль/л, n = 40)*			
48,7 ± 1,78 (1 – 2)**	49,1 ± 1,38 –	48,9 ± 1,31 (1 – 2)**	49,4 ± 1,42 –

Таблица 3. **Динамика показателей фосфолипидного спектра плазмы крови у больных хроническим пиелонефритом с сохраненной функцией почек в зависимости от вида терапии**

Показатель	Группа контроля, (n = 40)	Группы больных ХП с сохраненной функцией почек			
		1-я группа (n = 26)		2-я группа (n = 27)	
		Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия без цитофлавина (после лечения)	Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия + цитофлавин (после лечения)
		Плазма, 10^{-2} ммоль/л			
ФЛ общие	187,2 ± 2,85	249,70 ± 10,4 (1 – 2)**	231,70 ± 5,4 ↓ на 7%	250,0 ± 9,4 (1 – 2)**	219,10 ± 4,1 ↓ на 13%
ФХ	130,73 ± 2,39	165,23 ± 9,8 (1 – 2)**	140,3 ± 5,8 ↓ на 16%	164,27 ± 8,3 (1 – 2)**	150,13 ± 5,1 ↓ на 9%
ЛФХ	10,12 ± 0,73	14,11 ± 1,31 (1 – 2)**	12,0 ± 1,1 ↓ на 15%	15,0 ± 1,29 (1 – 2)**	10,1 ± 0,91 ↓ на 34%
СФМ	35,18 ± 0,77	54,51 ± 3,28 (1 – 2)**	53,1 ± 2,81 –	55,1 ± 2,98 (1 – 2)**	43,45 ± 2,78 ↓ на 22%
ФЭА	11,22 ± 0,94	16,11 ± 1,19 (1 – 2)**	15,12 ± 1,09 ↓ на 6%	16,391 ± 1,2 (1 – 2)**	14,11 ± 1,13 ↓ на 3%
ФС	24,42 ± 0,91	28,98 ± 1,44 (1 – 2)**	27,8 ± 1,4 ↓ на 4%	29,91 ± 1,52 (1 – 2)**	25,68 ± 1,32 ↓ на 30%

Примечание. Здесь и в табл.4:** - (1 – 2) – разница (в %) между показателями 1-го и 2-го обследований (p,05); ↑ – увеличение показателя; ↓ – снижение показателя; – - нет достоверных изменений в показателях.

Таблица 4. **Динамика показателей фосфолипидного спектра эритроцитов крови у больных хроническим пиелонефритом с сохраненной функцией почек в зависимости от вида терапии**

Показатель	Здоровые, n = 40	Группы больных ХП с сохраненной функцией почек			
		1-я группа (n = 26)		2-я группа (n = 27)	
		Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия без цитофлавина (после лечения)	Исходные данные (до лечения)	Базисная терапия + цитофлавин (после лечения)
		Плазма, 10 – ^{2} ммоль/л			
ФЛ общие	229,58 ± 2,85	262,67 ± 11,4 (1 – 2)**	242,50 ± 7,8 ↓ на 8%	260,7 ± 10,1 (1 – 2)**	231,60 ± 8,2 ↓ на 22%
ФХ	69,66 ± 0,82	81,33 ± 2,49 (1 – 2)**	75,23 ± 2,8 ↓ на 7%	80,5 ± 2,52 (1 – 2)**	70,3 ± 1,8 ↓ на 13%
ЛФХ	2,86 ± 0,31	8,97 ± 1,14 (1 – 2)**	6,11 ± 1,31 ↓ на 32%	8,86 ± 1,19 (1 – 2)**	3,9 ± 1,19 ↓ на 62%
СФМ	58,77 ± 1,67	72,11 ± 1,61 (1 – 2)**	71,51 ± 2,28 –	73,17 ± 1,56 (1 – 2)**	62,18 ± 1,8 ↓ на 16%
ФЭА	72,58 ± 1,88	69,7 ± 1,92 (1 – 2)**	72,1 ± 1,19 ↑ на 4%	68,4 ± 1,81 (1 – 2)**	64,16 ± 1,22 ↓ на 6%
ФС	24,42 ± 0,91	28,98 ± 1,44 (1 – 2)**	27,8 ± 1,4 ↓ на 4%	29,91 ± 1,52 (1 – 2)**	25,68 ± 1,32 ↓ на 14%

и плазме (МДА на 9 и 16 % от исходных значений соответственно). При этом содержание ДК в эритроцитах и плазме снижалось незначительно – на 3 и 13 % соответственно. Уровень ШО в эритроцитах составил 112,2 ± 4,25 усл. ед., что на 16 % ниже исходного уровня (табл. 1). Параллельно снижалось содержание компонента антиоксидантной системы в плазме: ЦП на 15 % от исходного уровня. При этом концентрация ТФР увеличивалась на 7 % от значений до начала базисной терапии. Каталитическая активность КАТ и СОД была снижена на 22 и 16 % соответственно (табл. 2). На уровень α-ТОК в плазме и эритроцитах базисная терапия не оказывала влияния. После комплексной терапии с включением цитофлавина у больных ХП с сохраненной функцией почек (группа 2) наблюдалось угнетение процессов ПОЛ, что подтверждалось снижением продуктов липопероксидации в эритроцитах: МДА на 36 %, ДК на 20 % и ШО на 38% от исходного уровня (табл. 1). Параллельно снижалось содержание продуктов ПОЛ в плазме: МДА на 23 %, ДК на 25 % от значений до начала лечения. Одновременно отмечалось повышение концентрации ТФР на 30 % от исходного уровня. При этом содержание ЦП было сохранено на прежнем уровне, а активность КАТ и СОД были снижены незначительно – на 10 и на 3 % соответственно (табл. 2).

Таким образом, уровень компонентов АОС у больных с включением цитофлавина в базисную терапию оставался на достаточно высоком уровне, тогда как у больных без применения цитофлавина происходило снижение антиокислительного потенциала крови.

У пациентов ХП в 1-й группе отмечалось снижение уровня общих ФЛ в плазме на 7 % от исходного уровня. При этом снижалось содержание фосфолипидных фракций в плазме ФХ, ЛФХ и ФЭА на 16, 15 и 6 % соответственно (табл. 3). Аналогичная тенденция к снижению общих ФЛ наблюдалась в эритроцитах у больных ХП в 1-й группе - на 8%. При этом уровень ФХ, ЛФХ, ФЭА и ФС снижался на 7, 32, 4 и 4% соответственно от исходного уровня. Во 2-й группе у пациентов отмечалось снижение общего пула ФЛ в плазме и эритроцитах - на 13 и 22% от исходного уровня (табл. 3 и 4). Одновременно уменьшалось количество фракций ФЛ в плазме: ФХ, ЛФХ, СФМ и ФЭА на 9, 34, 22 и 13% соответственно, от изначального уровня (табл. 3). При анализе содержания ФЛ фракций в эритроцитах выявилось снижение уровня ФХ, ЛФХ, СФМ, ФЭА ФС на 13, 62, 16 и 14 % соответственно.

При сравнительном анализе показателей фосфолипидного спектра плазмы и эритроцитов у пациентов в 1-й и во 2-й группах выявилась закономерность: при лечении пациентов общепринятыми методами несмотря на снижение общего пула ФЛ в плазме падение фракции ФХ, обладающей антиоксидантными свойствами, было большим, чем в группе пациентов с включением в терапию цитофлавина – 16 против 9% (см. табл. 3). Одновременно наблюдалось более значительное снижение в плазме цитолитического ЛФХ во 2-й группе, чем в 1-й – 34 против 15%. У пациентов в 1-й группе снижение общих ФЛ в эритроцитах было менее значительно, чем у больных во 2-й группе. При этом количество ЛФХ у больных в 1-й группе было менее снижено, чем у пациентов во 2-й группе (см. табл. 4).

ВЫВОДЫ

1. Введение цитофлавина в схему базисной терапии больных хроническим пиелонефритом (ХП) с сохраненной функцией почек ведет к снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления.

2. При включении цитофлавина в базисную терапию ХП происходит восстановление фосфолипидного пула плазмы и мембран эритроцитов, что свидетельствует о его антиоксидантном и мембранопротекторном действии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А Алексеева, А. А. Петров, Т. В. Саватеева и др., *Врач*, № 12, 29 – 30 (2001).
2. В. В. Афанасьев, И. Ю. Лукьянова, *Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике*, Тактик-Студио, Санкт-Петербург (2010).
3. В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная, *Лаб. дело*, № 3, 33 – 35 (1983).
4. И. В. Гордюшина, *Материалы Всероссийской конференции и IX научно-практической конференции ПИУВ МЗ*, Т. 1, 146 – 147(2002).
5. Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, Л. Ф. Ефимова, *Лаб. дело*, № 10, 30 – 32 (1983).
6. И. В. Зарубина, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, № 1, 19 – 28 (2002).
7. В. А. Исаков, А. Л. Коваленко, Г. С. Архипов, *Человек и инфекция: III Международный Медицинский Форум*, 139 – 144 (2004).
8. Т. Г. Кожока, *Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки*, *проблемы производства и обеспечения населения*, Москва (2007).
9. М. А. Королюк, Л. И. Иванова, К. М. Майорова и др., *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).
10. Румянцева В. И, А. Л. Коваленко, М. Г. Романцов, *Врач*, № 11, С. 59 – 60 (2004).
11. Н. К Рудакова – Шилина., Н. П. Матюхова, *Лаб. дело*, № 1, 19 – 22 (1982).
12. Р. П. Савченко, И. В Гордюшина., Ю. Ю. Даутов, *Клин. лаб. диагн.*, № 10, 1 – 2 (2000).
13. В. Е. Цветцих, Б. А. Бердичевский, В. Р Султанбаев и др., *Урология*, № 3, 13 – 15 (2000).
14. Н. П. Чеснокова., Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова, М. Г. Романцов и др., *Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов*, Саратов (2006).
15. R. Dagenais, R. Marchioli, S. Yusuf, *Curr. Cardiol. Rep.*, № 2, 293 – 299 (2002).
16. C. Estevens, W. Klaus, *Cienc. E. cult.*, № 5, 144 – 146 (2000).
17. S. Kalkan, O. Aygoren, A. Akgun, *J. Toxicol. Clin. Toxcol.*, № 42(7), 945 – 954 (2004).

Поступила 04.03.11

ANTIOXIDANT AND MEMBRANOPROTECTOR TREATMENT OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

I. V. Gordyushina[1], R. P. Savchenko[1], D. S. Sukhanov[2], A. Yu. Petrov[2], and M. G. Romantsov[2]

[1] Penza Institute of Advanced Medical Training. Penza, Russia;
[2] Mechnikov State Medical Academy, Piskarevskii prosp. 47, St. Petersburg, 195067, Russia

The results of investigation of the clinical efficiency of using the antioxidant drug cytoflavin in a complex therapy of patients with chronic pyelonephritis prior to development of azotemia are presented. It is shown that cytoflavin in combination with basic therapy reduces the intensity of lipid peroxidation processes (as monitored using diene conjugates, malonic dialdehyde, and Schiff base metabolites) with retention of the antioxidant status. The proposed treatment normalizes the ratio of blood plasma phospholipid fractions and erythrocytes membranes.

Key words: Chronic pyelonephritis, phospholipids, lipid peroxidation, antioxidant protection, cytoflavin