

Гаджиева Л.А., Ахмедов Д.Р.

Антиоксидантная терапия при бруцеллезе у женщин

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Gadzhieva L.A., Akhmedov D.R.

Antioxidant therapy for brucellosis in women

Резюме

С целью изучения антиоксидантной эффективности аминодигидрофталазиндиона натрия (галавита) исследованы 180 больных женщин бруцеллезом. Исследование «до-после» показало, что комплексная терапия с включением галавита (внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки 2 дня, затем через день по 100 мг в течение 10-15 дней) больных бруцеллезом женщин сопровождается достоверным снижением перекисного окисления липидов при всех формах бруцеллеза. Динамические изменения концентрации сульфгидрильных групп в крови характеризуются тенденцией к повышению, тогда как концентрация дисульфидных групп при остром и подостром бруцеллезе повышается, а при хроническом бруцеллезе – снижается. Тиолдисульфидный коэффициент при лечении галавитом острого и хронического бруцеллеза сопровождается повышением, при подостром – снижением. Комплексное лечение с галавитом при остром и хроническом бруцеллезе благоприятно влияет на антиоксидантную систему. Результаты исследования антиоксидантной активности галавита позволяют рекомендовать препарат в качестве дополнительного средства для повышения эффективности лечения всех форм бруцеллеза.

Ключевые слова: бруцеллез, лечение, антиоксидант, аминодигидрофталазиндион натрия, женщины

Summary

To study the antioxidant efficacy of aminodihydrophthalazinedione sodium (galavit), 180 patients with brucellosis were examined. The "before-after" study showed that complex therapy with the inclusion of galavit (intramuscularly at 100 mg twice a day for 2 days, then 100 mg every other day for 10-15 days) of patients with brucellosis of women is accompanied by a significant decrease in lipid peroxidation at all forms of brucellosis. Dynamic changes in the concentration of sulfhydryl groups in the blood tend to increase, while the concentration of disulfide groups increases with acute and subacute brucellosis, and in chronic brucellosis it decreases. Thioldisulfide coefficient in the treatment of galavit acute and chronic brucellosis is accompanied by an increase, with subacute - decrease. Complex treatment with galavit in acute and chronic brucellosis favorably affects the antioxidant system. The results of the study of the antioxidant activity of galavit allow us to recommend the drug as an additional means for increasing the effectiveness of treatment of all forms of brucellosis.

Key words: brucellosis, treatment, antioxidant, aminodihydrophthalazindione sodium, women

Введение

В последние десятилетия в патогенезе ряда болезней важное место отводится перекисному окислению липидов (ПОЛ) и состоянию антиоксидантной системы (АОС) [1, 2]. Результатом окисления биологически активных веществ могут быть деградация молекулы белков и липидов клеточных мембран, модификация нуклеиновых кислот, ингибирование ферментов, изменение структуры и свойств гормонов и их рецепторов [1-4]. Повышенная концентрация свободных радикалов и перекисей в клетке, а также активация процессов свободно-радикального окисления постепенно приводит к снижению буферной емкости АОС, создавая тем самым угрозу развития «окислительного стресса» [5-7, 8].

Результаты нескольких исследований показали, что интенсификация ПОЛ и нарастание антиоксидантной не-

достаточности у пациентов тесно связаны с тяжестью течения бруцеллеза и напрямую зависят от частоты развития осложнений [5, 6, 8]. Достижение патологического уровня в крови конечных и промежуточных продуктов свободно-радикального окисления, повышение содержания насыщенных жирных кислот, усиление хемиллюминесценции, повреждение мембран эритроцитов, активация фосфолипаз описаны при многих инфекциях, в том числе и при бруцеллезе.

Результаты исследований А.С. Абусуевой [3] показали, что при различных клинических формах бруцеллеза в сыворотке крови повышается содержание первичных продуктов ПОЛ, особенно у больных острым бруцеллезом.

Ряд авторов считает, что концентрация малонового диальдегида (МДА) в крови является показателем актив-

Таблица 1. Распределение обследованных женщин по форме бруцеллеза и возрасту

Возрастная группа, лет	Здоровые	Бруцеллез			Всего
		Острый	Подострый	Хронический	
18-29	8	21	5	28	62
30-39	11	7	2	27	47
40-49	11	19	3	38	71
Итого	30	47	10	93	180

ности ПОЛ. Определение уровня МДА, антиоксидантной активности, содержания дисульфидных, сульфгидрильных групп с расчетом тиолдисульфидного коэффициента (ТДК) позволяет оценивать буферную емкость АОС у больных различными клиническими формами бруцеллеза [5, 6, 8].

Итак, анализ результатов исследований, посвященных изучению состояния АОС, свидетельствует о ее немаловажной роли в патогенезе бруцеллезной инфекции, что является актуальным при выборе антиоксидантной терапии заболевания.

Цель исследования: изучение состояния АОС у больных женщин бруцеллезом для расширения представления о патогенезе бруцеллеза и усовершенствования его терапии.

Материал и методы

В исследование вошли 180 больных женщин бруцеллезом в возрасте 18-50 лет, а также 30 практически здоровых женщин того же возраста (табл. 1).

Всем больным проводились общеклинические лабораторные исследования (общие анализы крови, общий анализ мочи с оценкой физико-химических свойств и исследование мочевого осадка на анализаторе мочи, определение альбуминурии/протеинурии с помощью мочевых полосок для визуальной интерпретации, определение микроальбуминурии, мочевины, креатинина, проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина), проба Зимницкого, анализ по Нечипоренко, общий анализ кала, биохимический анализ крови), исследования для подтверждения диагноза бруцеллеза (реакция Райта, Хеддльсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным антигеном, внутрикожная аллергическая проба Бюрне), инструментальные (R-графия, ультросонографическое исследование органов брюшной полости и почек на аппарате УЗИ с доплерографией, МРТ) исследования, бактериологические методы выделения бруцелл из крови в условиях Республиканской противочумной станции.

Согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) все исследования проводились после добровольного информированного согласия женщин на проведение исследований.

Исследование интенсивности ПОЛ проводили по методике Г.Л. Андреевой с соавт. (1988), определяя один из промежуточных продуктов перекисного окисления — малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты.

Изучение функционального состояния АОС с количественным определением сульфгидрильных групп и

дисульфидных связей в гемолизате прямым и обратным амперометрическим титрованием (методика В.В. Соколовского с соавт.) [5].

Тиолдисульфидный коэффициент является соотношением содержания SH- и SS-групп и вычисляется по формуле:

$$\text{ТДК} = \text{SH} / \text{SS},$$

где SH – концентрация в гемолизате сульфгидрильных групп, ммоль/л,

SS – концентрация в гемолизате дисульфидных групп, ммоль/л.

К основной терапии противовоспалительными, антигистаминными и антибактериальными препаратами добавляли аминодигидрофталазиндион натрия (галавита), который вводился внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем вводили препарат через день по 100 мг. В зависимости от степени тяжести заболевания, курс составлял 10-15 инъекций.

Статистическую обработку полученных данных проводились с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. При нормальном распределении определялись следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (\pm SD). Для непараметрических количественных данных определялись медиана, квартили, 5% и 95% перцентили.

Для расчета достоверности различий использованы непараметрические критерии Манна-Уитни (при несвязанных выборках) и Вилкоксона (при связанных выборках). Различия считались значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комплексная терапия с включением галавита больных бруцеллезом женщин сопровождается достоверным снижением ПОЛ в 2,3 раза ($P=0,003$) при остром бруцеллезе, в 1,3 раза ($P=0,061$) – при подостром и в 1,6 раза ($P=0,002$) – при хроническом. Динамические изменения концентрации SH- групп в крови характеризуются тенденцией к повышению, тогда как концентрация SS-групп имеет свойственные ей особенности, то есть при остром и подостром бруцеллезе показатель после лечения галавитом повышается, а при хроническом бруцеллезе – снижается. Сравнительный анализ динамики ТДК показывает, что при лечении галавитом острого и хронического бруцеллеза сопровождается повышением, при подостром – снижением показателя (табл. 2).

Следует обратить внимание на достоверные изменения показателей АОС после лечения галавитом больных острым бруцеллезом. Так, на фоне значительного снижения ПОЛ и концентрации SS-групп отмечается достовер-

Таблица 2. Динамика показателей антиоксидантной системы после лечения галавитом больных женщин острым, подострым и хроническим бруцеллезом

Показатель	Статистика	Здоровые доноры	Острый бруцеллез		Подострый бруцеллез		Хронический бруцеллез	
			До	После	До	После	До	После
ПОЛ, ед. оптической плотности	M	1,53	7,5	3,3	4,2	3,3	4,4	2,7
	SD	0,09	1,0	0,6	1,0	0,5	1,2	0,7
SH, ммоль/л	M	11,8	5,3	9,5	7,5	9,5	7,3	9,8
	SD	0,16	1,2	0,5	1,3	0,5	1,2	0,6
SS, ммоль/л	M	4,2	5,6	4,7	3,4	4,6	5,4	4,6
	SD	0,18	1,2	0,7	0,8	0,8	1,1	0,7
ТДК	M	2,98	1,0	2,1	2,3	2,1	1,4	2,2
	SD	0,15	0,3	0,3	0,6	0,4	0,4	0,6

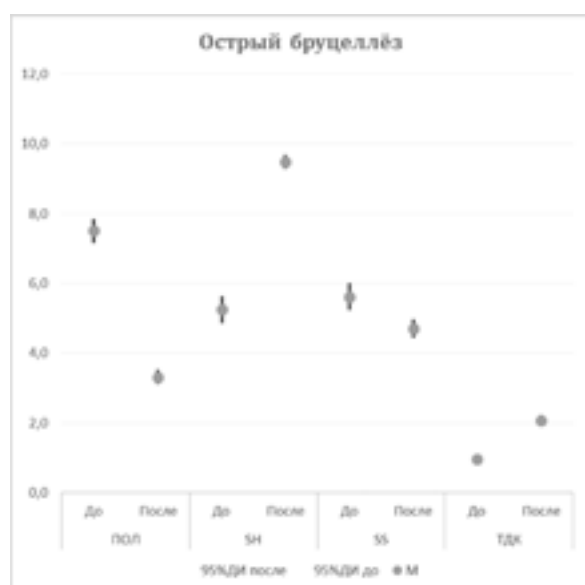


Рис. 1. Показатели антиоксидантной системы у больных женщин острым бруцеллезом до и после лечения с включением галавита в комплексную терапию.

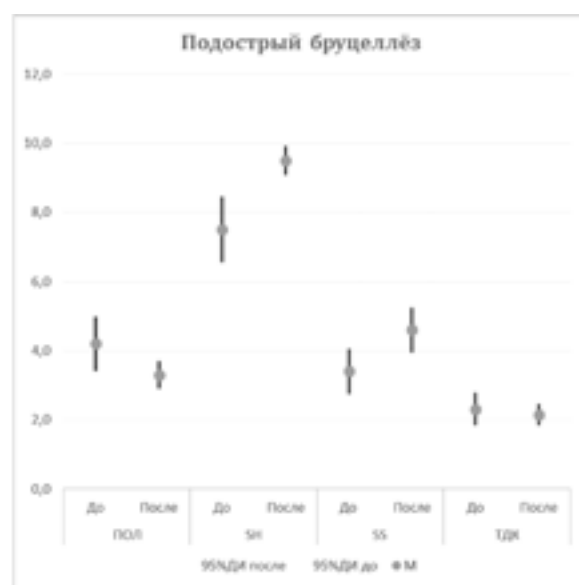


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы у больных женщин подострым бруцеллезом до и после лечения с включением галавита в комплексную терапию.

ное повышение содержания SH-групп в крови и ТДК при остром бруцеллезе (рис. 1).

Особенность динамики АОС при лечении галавитом больных женщин подострым бруцеллезом характеризуется наличием незначительной динамики показателей. На фоне незначимого снижения ПОЛ и ТДК отмечается значительное повышение уровня SH-групп, а также SS-групп (рис. 2).

Направленность изменений показателей АОС после лечения галавитом больных хроническим бруцеллезом женщин аналогична таковой при остром бруцеллезе. При этом достоверное снижение ПОЛ (в 1,6 раза, $P=0,002$) и SS-групп (в 1,2 раза, $P=0,001$) сопровождается повышением уровня SH-групп (в 1,3 раза, $P=0,042$) и ТДК (в 1,9 раза, $P=0,037$) (рис. 3).

Следовательно, комплексное лечение с включением галавита больных женщин острым и хроническим бруцеллезом оказывает благоприятное влияние на АОС, тогда как при подостром бруцеллезе эффективность пре-

парата не столь демонстративна по сравнению с другими формами бруцеллеза.

Таким образом, галавит при лечении бруцеллеза у женщин проявляет значительный антиоксидантный эффект, что объясняет не только его иммуностимулирующее действие, но и выраженную клиническую эффективность препарата.

Результаты исследования клинической, иммунотропной и антиоксидантной активности галавита позволяют рекомендовать препарат в качестве дополнительного средства для повышения эффективности лечения всех форм бруцеллеза.

Полученные данные свидетельствуют о снижении активности антиоксидантной системы крови, антиокислительной активности крови и повышении интенсивности перекисного окисления липидов у наблюдаемых больных различными клиническими формами бруцеллеза, что определяет необходимость коррекции выявленных нарушений с использованием препаратов антиоксидантного действия.

А.В. Karabulut и др. [9], исследовав активность супероксиддисмутазы лейкоцитов, продемонстрировали снижение активности фермента у больных острым и хроническим бруцеллезом наблюдалось возрастание до нормального уровня активности лейкоцитарной супероксиддисмутазы у больных бруцеллезом, что свидетельствует об обоснованности включения антиоксидантов в комплексную терапию бруцеллеза.

Выводы

1. Результаты нашего исследования позволили выявить у больных бруцеллезом повышение уровня ПОЛ, дисульфидных групп, снижение активности АОС, содержания сульфгидрильных групп и ТДК по сравнению с таковым показателем у здоровых лиц.

2. На фоне комплексной терапии с назначением антиоксиданта галавита отмечалось клиническое улучшение состояния больных и снижение ПОЛ, дисульфидных групп, повышение содержания сульфгидрильных групп и ТДК, что свидетельствует о возрастании активности АОС и снижении интенсивности ПОЛ у больных бруцеллезом. ■

Гаджиева Лайлаханым Амаровна, аспирант кафедры инфекционных болезней ДГМУ, Ахмедов Джалалутдин Расулович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ДГМУ. Автор, ответственный за переписку - Гаджиева Лайлаханым Амаровна, тел. 8(989) 481 2555. эл. адрес: leila5379@gmail.com

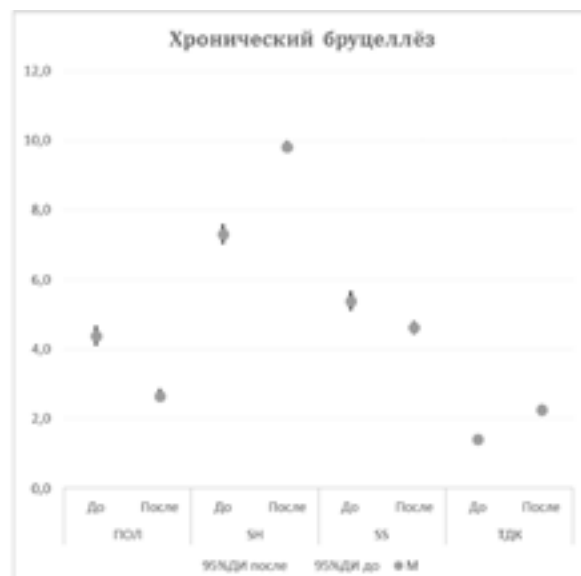


Рис. 3. Показатели антиоксидантной системы у больных женщин хроническим бруцеллезом до и после лечения с включением галавита в комплексную терапию.

Литература:

1. Алигишиева М.Д. Роль антиоксидантной системы в развитии кардиогемодинамических нарушений у больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 2000. 18 с.
2. Ахмедова М.Д. Клинико-патогенетические аспекты развития кардиоваскулярных нарушений у больных бруцеллезом и современные возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 32 с.
3. Абусуева А.С. Экологическая эпидемиология заболеваемости бруцеллезом в Республике Дагестан за 2010-2011 годы. Проблемы экологической медицины: материалы I Республиканской научно-практической конференции. Махачкала, 2012. С. 162-169.
4. Ляпина Е.П., Хронический бруцеллез: этиология, патогенез, клиника, лечение. Саратов, 2011.
5. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови, как показатель состояния неспецифической резистентности организма: учебное пособие. СПб, 1996. 30 с.
6. Тагирбекова А.Р. Клинико-патогенетическая оценка состояния портально-печеночного кровотока и свободно-радикального окисления белков у больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2006. 33 с.
7. Ющук Н.Д. Диагностическое значение тиолдисульфидного звена антиоксидантной системы при бруцеллезе. Клиническая лабораторная диагностика 2009; 7: 10-2.
8. Willcox J.K., Ash S.L., Catignani G.L. Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit. Rev. Food Sci. Nutr 2004; 44(4): 275-95.
9. Karabulut A.B., Sonmez E., Bayindir Y. Effect of the treatment of brucellosis on leukocyte superoxide dismutase activity and plasma nitric oxide level. Ann Clin Biochem 2005; 42(Pt 2): 130-2.