

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ВИТАМИНОТЕРАПИИ И ВИТАМИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Ю.И. Журавлев, В.Л. Клишевичус

Витамины достаточно хорошо и многосторонне изучены, накоплен большой опыт в их клиническом использовании при обширной группе заболеваний внутренних органов. Вместе с тем в последние годы биохимиками, физиологами и клиницистами открыт ряд новых сведений, существенно изменивших представления о роли соединений этого класса в организме.

В частности показано, что альфа-токоферол (ТФ), аскорбат (АК), ретинол и некоторые другие витамины участвуют в обеспечении морфофункциональных свойств клеточных мембран.

Это достигается путем ингибирования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые будучи активированными сверх физиологического уровня способны приводить к повреждению клеток вплоть до их гибели. Такой механизм задействован в патогенезе многих распространенных заболеваний (хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), ИБС, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.). В связи с этим витамины предложено относить к группе антиоксидантов (АО).

АК широко используется в практике врачей различных специальностей. Однако АК редко применяется целенаправленно с целью коррекции ПОЛ и до сегодняшнего дня окончательно не выработано четкого представления о ее дозах, режимах введения для достижения оптимального АО-эффекта. Имеются указания [13] на необходимость использования высоких доз АК для максимальной реализации ее АО-действия. Доказано [2], что использование АК в качестве монотерапии нецелесообразно, так как она может выступать при этом и в роли блокатора и в роли инициатора ПОЛ. Поэтому назначение АК должно сочетаться с другими АО [8, 9]. Наиболее оптимальными дозами АК при которых ее АО-эффект проявляется в полной мере по мнению ряда авторов [5, 8] являются 1-2 г/сут.

Механизм действия АК связан с предотвращением ПОЛ ненасыщенных жирных кислот, с удалением различных АФК (в том числе синглетного кислорода) и свободных радикалов. Поскольку АК связывает между собой тиолы и мембранные ингибиторы СРО она является незаменимым АО [11, 12]. Появились сведения [14], что АК может блокировать образование проксимальных канцерогенов и их взаимодействие с ДНК.

Другим важным природным АО является ТФ. Это соединение, выполняющее роль мощного ингибитора в отношении ускоренного темпа процессов ПОЛ, относят к группе основных АО [1]. Механизм действия ТФ заключается в его взаимодействии с поверхностной мембраной клетки. При этом изменяется ее проницаемость, что положительно отражается на некоторых клеточных функциях (фагоцитарная активность и др.) [10].

Имеются сведения [6] о снижении синтеза фосфолипидов в легких в условиях дефицита ТФ и интенсификации ПОЛ. Показано [7], что снижение концентрации ТФ в биологических мембранах влечет за собой также снижение антиокислительной активности липидов и стимуляцию липопероксидации.

В качестве мембранозащитного и АО-препарата ТФ применялся для лечения больных РЛ и ХНЗЛ [4]. Показано, что введение больным РЛ ТФ в пред- и послеоперационном периоде способствует снижению активности ПОЛ вызванной операционной травмой и числа послеоперационных пневмоний. Исследователи [10] связывают это со способностью ТФ повышать иммунную реактивность организма.

Современными исследованиями [8, 9] показано, что ТФ при применении его в традиционных среднетерапевтических дозах не способен максимально проявлять свой АО-потенциал. Получило обоснование применение ТФ в лечебных целях в дозе 600 мг/сут.

Существенный вклад в АОЗ организма вносит в условиях патологии витамин А. Из работы [3] известно, что для проявления АО-свойств ретинол нуждается в присутствии токоферолов.

В литературе активно обсуждается проблема профилактики и лечения онкологических заболеваний с использованием АО. в этом направлении имеются положительные сдвиги. В частности, показано [15] значение высоких доз ретинола в качестве эффективного и безопасного способа профилактики злокачественных новообразований.

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности комплекса АО в терапии больных ХНЗЛ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 79 больных с хроническим простым (ХБ) и обструктивным бронхитом (ХОБ) и 56 чел. – с бронхиальной астмой (БА). В группе пациентов с БА в 27 случаях имело место течение средней тяжести, в 23 – тяжелое. Эти пациенты, выделенные в I группу получали в процессе лечения, на фоне базисной терапии, комплекс антиоксидантов (КАО) включающий АК по 1,5 г/сут и ТФ по 600 мг/сут. В группе сравнения (II группа) наблюдалось 80 больных с ХБ и 55 – с БА, не получавших КАО. Контрольную группу составили 45 доноров. Больные обеих групп обследованы при поступлении по общеклинической программе с использованием рентгенографии и рентгенотомографии легких, спирографии, радиоизотопного сканирования легких, лабораторных тестов (острофазовые протеины, трипсин и антитрипсин, иммунограмма и др.). Кроме того изучалось состояние процессов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС).

Состояние энзимного звена АОС оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КА) и церулоплазмينا (ЦП). Состояние неферментативного звена АОС оценивали по содержанию ТФ и АК. Интенсивность процессов ПОЛ определяли уровнем малонового диальдегида (МДА).

Активность СОД в эритроцитах определяли методом Baechamp and J. Fridovich (1971). Активность КА в эритроцитах определяли спектрофотометрическим методом Beers and Sizer (1952). Содержание ТФ в плазме крови определяли флуориметрическим методом B. de Lumen et al. (1982). Содержание АК в плазме крови определяли методом Рыжовой А.П. (1960). ЦП определяли по методу О.П. Сивериной с соавт. (1986). Исследование состояния АОС и других клинико-лабораторных показателей осуществлялось в динамике (при поступлении и на 12 сутки лечения).

Результаты исследования и их обсуждение

У больных как I так и II групп при поступлении в клинику выявлены нарушения в АОС, выражающиеся в дефиците ТФ, АК, разнонаправленных сдвигах в активности СОД, КА и ЦП ($p < 0,001 - 0,005$) и повышении уровня МДА в сыворотке крови ($p < 0,001$). На этом фоне отмечалось достоверное повышение уровня МСМ в крови ($p < 0,001$), острофазовых протеинов ($p < 0,005$), угнетение Т- лимфоцитарного звена иммунной системы.

Под влиянием проводимой терапии у больных ХПБ, получавших на фоне базисной терапии КАО, отмечена существенная положительная динамика со стороны процессов ПОЛ: достигали нормальных значений уровни ТФ, АК, каталазная активность, будучи изначально повышенной, практически не отличалась от нормы, хотя СОД оставалась достоверно повышенной ($p < 0,005$). При этом концентрация МДА снижалась ($p < 0,001$) практически до нормальных значений ($8,0 \pm 0,02$ мкмоль/л).

Назначение КАО больным ХОБ II стадии приводило к существенным положительным сдвигам со стороны неферментативного звена АОС (повышение уровней ТФ на 21%, АК- на 57%, $p < 0,005-0,001$).

На этом фоне активность СОД повышалась ($p < 0,01$), а активность КА не отличалась от показателя в контрольной группе ($p > 0,02$). В этих условиях, в 52% случаев, достоверно ($p < 0,005$) снижался уровень МДА, по сравнению с группой больных не получавших КАО.

Существенное снижение АО-потенциала у больных ХОБ III стадии, особенно с гнойно-обструктивным его вариантом, определяло слабый ответ на коррекцию ПОЛ: после курса витаминотерапии, на фоне повышения концентрации АК в крови ($p < 0,005$), на 27% повышалась активность СОД ($p < 0,005$), и (уровень же КА и альфа-ТФ оставался сниженным, $p < 0,05$). Наиболее низким был ответ на введение КАО у больных старше 60 лет, а также при гнойно-обструктивном варианте ХОБ. В этой подгруппе не удалось добиться снижения интенсивности ПОЛ, и уровень МДА, в 95% случаев, превышал 9,9 мкмоль/л ($p < 0,005$).

Назначение витаминов С и Е больным с легким течением БА позволило добиться активации АОС во всех случаях. После коррекции процессов ПОЛ КАО в этой группе у всех больных наступила стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Коррекция процессов ПОЛ у пациентов со средне-тяжелым течением БА приводила к положительным сдвигам со стороны АОС, однако они затрагивали, преимущественно, неферментативное ее звено (уровни ТФ и АК повышались в 1,4 и 2 раза соответственно, $p < 0,01$). Сопоставление динамики показателей процессов ПОЛ с показателями активности сопутствующего ХБ показало, что в случаях, когда ХБ находился в фазе ремиссии, эффективность коррекции была выше. В то же время, на фоне обострения сопутствующего ХБ, у пациентов страдающих БА, многие показатели состояния АОС отражали имеющийся дисбаланс. Так, у последних труднее поддавались коррекции уровни ТФ и АК, сохранялась тенденция к депрессии антиокислительных энзимов, как правило не достигал нормы уровень МДА ($p < 0,05$). Это связано, по-видимому, с избыточным вовлечением обоих звеньев АОС в антирадикальные процессы и истощением их резервных возможностей.

Перестройка работы АОС у пациентов со среднетяжелым течением БА, без признаков обострения ХБ, выражалась в практически полной ликвидации дефицита неферментативных факторов ($p < 0,05 - 0,01$), сохранении высокой активности СОД и КА. Этого оказывалось достаточно для эффективного ингибирования процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало снижение уровня МДА, в среднем до $6,8 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Назначение КАО пациентам с тяжелым течением БА показало, что динамические изменения при этом затрагивают, преимущественно, неферментативное звено АОС. В то же время отмечалась слабая, порой отрицательная, динамика со стороны АО-ферментов. Результаты исследований показали, что в случаях гормонозависимой БА добиться положительных сдвигов в показателях состояния процессов ПОЛ намного труднее, чем у пациентов без стероидной зависимости.

Несмотря на активизацию отдельных звеньев АОС, у всех больных с тяжелым течением БА, после курса АО-терапии, сохранялся достоверно повышенный уровень МДА ($p < 0,005$), что позволило расценить коррекцию ПОЛ исследуемым КАО, в этой группе, как низкоэффективную.

Снижение уровня МДА и нормализация метаболических процессов в клетке сопровождалась у больных ХНЗЛ значительным снижением степени эндогенной интоксикации. Особенно существенные положительные сдвиги уровня МСМ отмечены в 100% случаев простой формы ХБ, 75% случаев ХОБ II стадии, 67% случаев БА с легким и среднетяжелым течением. Установлено, что в случаях БА, когда приступы удушья протекают на фоне ремиссии сопутствующего ХБ, применение КАО оказывается более успешным.

Анализ результатов исследования показал достаточно устойчивую корреляционную связь между снижением уровня МДА и нарастанием числа Т-лимфоцитов, а также нормализацией уровня IgG ($r = 0,643-0,876$).

Выводы

1. Включение в программу базисной терапии при ХНЗЛ аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола в научно-обоснованных дозах (1,5 г/сут и 600 мг/сут соответственно) позволяет достигнуть нормализации процессов ПОЛ в 85% случаев с начальными, и в 43% случаев с поздними стадиями заболевания.

2. Витамины С и Е, при введении их в адекватных терапевтических дозах, оказывая ингибирующее влияние на процессы ПОЛ, способствуют снижению степени эндогенной интоксикации и оказывают модулирующий эффект на отдельные звенья иммунной системы.

3. Результаты работы позволяют рекомендовать использование АК и ТФ в комплексном лечении больных ХБ и БА, в приведенных дозах, курсами не менее 12 дней, как в стационарных так и в амбулаторных условиях.

Библиографический список

1. Билян Л.Ф., Овсепян Л.М., Осипова Э.Н. Нормализующие эффекты токоферола на фосфолипидный спектр, процессы перекисеобразования и эндогенный уровень этого витамина в мембранах эритроцитов больных острым лейкозом//Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе разл. забол.: Сб. науч. трудов. - Ереван. - 1988. - С. 48-53.
2. Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н. Антиоксиданты в клинической практике // Тер. архив. - 1989. - № 3. - С. 122-125.
3. Галкина С.И. Влияние различных форм витамина А и его сочетания с витамином Е на перекисное окисление липидов // Вопр. мед. химии. - 1984. - №4. - С. 91-97.
4. Громова Е.Г. Роль аскорбиновой кислоты в коррекции нарушений некоторых показателей гомеостаза у больных раком легкого до операции и в раннем послеоперационном периоде. - Дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1988. - 149 с.
5. Громова Е.Г., Морхов Ю.К., Ефтодий В.В., Ольшевская Е.В., Комаров А.Н. Роль биоантиоксидантов в коррекции перекисного окисления липидов и профилактики осложнений при хирургическом лечении больных раком легкого // Мат. Всесоюз. конф. «Метаболические нарушения и их коррекция в онкологии». - М., 1991. - С. 19-21.
6. Дороватский В.А., Муравлева Л.Е. Изменение сурфактантной системы легких и индуцированной хемилуминесценции легочных смывов после голодания и влияние на них альфаокоферола // Патфизиол. и эксперим. терапия. - 1989. - №2. - С. 20-21.
7. Иванов И.И. К вопросу о роли токоферола в процессе злокачественного роста // Актуальные вопросы совр. онкологии. - М., 1975. - №4. - С. 30-42.
8. Ларионова В.Б. Использование антиоксидантов в комплексе интенсивной терапии у больных раком легкого: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1990. - 49 с.
9. Михаевич О.Д. Некоторые особенности процессов перекисного окисления липидов у онкологических больных и возможности их коррекции: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - М., 1992. - 16 с.
10. Плещитый К.Д., Сухих Г.Г., Давыдова Т.В. Влияние витамина Е на содержание Т- и В- лимфоцитов в периферической крови, активность киллеров и некоторые показатели неспецифически резистентности // Вопр. питания. - 1984. - №4. - С. 42-45.
11. Bertram J.S. Inhibition of the carcinogenesis process and of expression of the neoplastic phenotype. // Biol. Responses cancer progr. potential appl. -New-York-London, 1984. -Vol.2. - P.45-92.
12. Cameron E. Biological function of ascorbic acid and the pathogenesis of survy. // Med. Hypotheses. - 1976. -Vol.2. -P.154-163.
13. Niki E., Saito T., Kawakami A. Inhibition of oxidation of methylionoleste in solution by vitamin E and vitamin C. // J. Biol. Chem. -1984. -Vol.259, №7. -P.4177-4182
14. Mirvish S. Ascorbic acid inhibition of N-nitroso compounds formation in chemical, food, and biological systems, In. Induction and Development, New York, 1989, - P. 101-126.
15. Pastorino U., Chiesa G., Intante M., Soresi E. et al. Safety of High-Dose Vitamin A Randomised Trial on Lung Cancer Chemoprevention // Oncology. - 1991. Vol 48, №2. - P. 131-137.