

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ЧАСТОТЫ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Квитослава МАЖАК, канд. биол. наук

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Львовского национального медицинского института имени Данила Галицкого

Резюме

У 608 впервые выявленных больных на деструктивный туберкулез легких с бактериовыделением (в 25% случаев с мультирезистентностью возбудителя) и у 188 больных без деструкции изучены особенности изменений биохимических процессов, а также сочетание генетических маркеров крови при различном течении специфического процесса. Проведенными исследованиями установлено, что основными чертами патоморфоза в последнее время были рост заболеваемости деструктивными распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением, повышение среди стационарного контингента больных удельного веса пациентов с диссеминированным -51,0 % и инфильтративным – 46,9 % туберкулезом легких. Установлено, что применение дифференцированного подхода к лицам с разным генетическим фоном, направленностью и выраженностью изменений биохимических процессов при использовании патогенетических средств в комплексной химиотерапии дает возможность предотвратить развитие побочных реакций на антимикобактериальные препараты или уменьшить их тяжесть, уменьшает уровень эндогенной интоксикации, оптимизирует адаптационные резервы, балансирует окислительно-восстановительные процессы

Ключевые слова: туберкулез, антимикобактериальные препараты, биохимические исследования

Summary. Biochemical aspects of formation of destructive forms of pulmonary tuberculosis with bacteria treatment in conditions of the growing frequency of chemical resistance of the castrer

In 608 newly diagnosed patients for destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion (in 25% of cases with multiresistance of the pathogen) and in 188 patients without destruction, the features of changes in biochemical processes were studied, as well as a combination of genetic blood markers for different specific process. Studies have established that the main features of pathomorphosis in recent years have been an increase in the incidence of destructive common forms of pulmonary tuberculosis with bacterial excretion, an increase among the stationary cohort of patients with the proportion of patients with disseminated -51.0% and infiltrative - 46% of pulmonary tuberculosis. It has been established that the use of a differentiated approach to individuals with different genetic backgrounds, orientation and severity of changes in biochemical processes when using pathogenetic agents in complex chemotherapy makes it possible to prevent

the development of adverse reactions to antimycobacterial drugs or reduce their severity, reduces the level of endogenous intoxication, optimizes adaptation reserves, balances redox processes.

Key-words: tuberculosis, antimycobacterial drugs, biochemical

Увеличение в общей структуре заболеваемости на туберкулез удельного веса деструктивного туберкулеза легких, частоты тяжелых, остро прогрессирующих форм, необходимость повышения эффективности лечения на фоне частоты роста резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам диктуют настоятельную необходимость дальнейшего исследования патогенеза заболевания, уточнения механизмов развития деструкции и разработки новых технологий этиопатогенетической терапии, что позволит повысить качество лечения и его последствия, уменьшить резервуар туберкулезной инфекции, в т. ч. химиорезистентной, количество дней временной нетрудоспособности и уровень инвалидности. В сложной иерархии биосимбиотических взаимоотношений МБТ и макроорганизма исход туберкулезного процесса находится в полной зависимости от иммунометаболического статуса, интенсивности нарушений функционального состояния организма больного, метаболизма легочной ткани.

Цель исследования. Изучить биохимические аспекты формирования деструктивных форм туберкулеза легких с бактериовыделением в условиях возрастающей частоты химиорезистентности возбудителя и разработать пути коррекции возникающих нарушений.

Материал и методы. Для выяснения причин неэффективного лечения проведен анализ клинических наблюдений, специальных биохимических исследований и эффективности лечения 608 впервые выявленных больных на деструктивный туберкулез легких с бактериовыделением (в 25% случаев с мультирезистентностью возбудителя) и 188 больных без деструкции на стационарном этапе лечения в возрасте от 18 до 60 лет. Мужчин было 72%. У 78% больных выявлена сопутствующая патология: хронические неспецифические заболевания легких (47,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (36,6%), сердечно-сосудистая недостаточность (32%), сахарный диабет (8%). Все обследованные больные были ВИЧ-отрицательными. Всем больным проводили интенсивную терапию стационарного этапа лечения соответственно адаптированной в Украине DOTS-стратегии, общеклинические, рентгеномографические, функциональные и лабораторные методы обследования. С целью повышения

эффективности химиотерапии и коррекции нарушений метаболических процессов апробировано дифференцированное использование медикаментозных и немедикаментозных (озоно-лазеротерапия) патогенетических средств.

В качестве материала для проведения биохимических исследований использовали эритроциты и сыворотку крови. Мембраны эритроцитов выделяли общепринятыми методами. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов судили по содержанию начальных (диеновые конъюгаты – ДК) и конечных продуктов (малоновый диальдегид – МДА) этих процессов. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по активности церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови и ключевых ферментов антиоксидантного статуса – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Содержание аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови определяли методом Martinek в модификации G.Giusti (1974). Неспецифическую реактивности организма оценивали по динамике изменений показателей реакций острой фазы воспаления: гаптоглобина (Hr), трансферрина (Tr), фибриногена (Ф), С-реактивного белка (С-РБ), протеинограммы. О напряженности протеолитических процессов судили за величиной активности протеиназ (ПА), $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ – ПИ). В отдельных случаях, с целью раскрытия механизмов формирования гипоксических состояний и усиления метаболической интоксикации изучалась изоструктура НАД-зависимых дегидрогеназ: лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ), ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы. Изоферментный спектр лактат- (ЛДГ₁₋₅), малат-(МДГ₁₋₄), сукцинатдегидрогеназ (СДГ₁₋₄) изучали методом электрофореза с последующей инкубацией в специфических смесях. Степень выраженности эндогенной интоксикации организма оценивали по уровню молекул малой и средней массы (ММС), рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я.Я.Кальф-Калифа, ядерный индекс интоксикации (ЯИИ). У больных определяли следующие генетические маркеры: фенотип гаптоглобина (Hr) по Davis в модификации Н.П. Осинной (1982), тип инактивации ГИНК по Л.П. Гребеннику (1961), группы крови и резус фактор. Контрольную группу составила кровь 30 доноров. При статистиче-

ской обработке материала использованы критерии вероятности Стюдента, метод Фишера.

Результаты. Проведенными исследованиями установлено, что основными чертами патоморфоза в последнее время были рост заболеваемости деструктивными распространенными формами туберкулеза легких с бактериовыделением, повышение среди стационарного контингента больных удельного веса пациентов с диссеминированным - 51,0 %, инфильтративным – 46,9 % туберкулезом легких. Установлено, что особенностями формирования деструктивного туберкулеза легких было развитие заболевания на фоне выраженной интенсификации процессов ПОЛ (увеличения уровня ДК в 1,8 раза, МДА – в 2,2, угнетения антиоксидантного потенциала организма - снижение активности СОД на 55%, каталазы на 65%, увеличения уровня эндогенной интоксикации - ММС в 2 раза, ЛИИ также в 2 раза. Одновременно регистрировались нарушения белкового обмена, общий белок достоверно снижался (59 ± 2 г/л) как в сравнении с показателями контроля ($p < 0,05$), так и в сравнении с больными без деструктивных изменений в легких ($p < 0,05$). Уровень Нр был повышен в 1,8 раза, Тф в 1,5, фибриноген – 2,4, мочевины - 1,9; уровень ЦП достоверно превышал контрольные значения у 93% больных, концентрация С-РБ превышала контрольные значения в среднем на 178%, частота встречаемости патологических величин АДА (более $26,5 \pm 1,44$ ус. ед.) составила 74%, гиперферментемия развивалась в основном за счет прироста активности 2-дезоксидеокси-АДА – в среднем на 91%. Обнаружено высокую степень корреляции между активностью АДА, АДА-2, концентрацией С-РБ и ММС, а также Нр, что свидетельствует о вовлечении иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток в патологический процесс. У больных с наличием выраженных деструктивных изменений наблюдался более выраженный дисбаланс в системе протеиназы-ингибиторы.

Применение интенсивной полихимиотерапии на фоне сопутствующей патологии осложняется побочными реакциями (ПР), частота которых составила в среднем 37%. Проведенные исследования позволили установить, что среди больных туберкулезом легких с различным генетическим фоном имеется существенная разница в предрасположенности к развитию ПР от химиопрепаратов. В группе лиц с неблагоприятным сочетанием генетических маркеров (фенотип Нр 2:2, слабый тип инактивации ГИНК, В (Ш) группа крови, Rh-) развитие ПР реакций возникает у 95% случаев. При других сочетаниях маркеров ПР возникают

только у 23,6% случаев. Применение дифференцированного подхода к лицам с разным генетическим фоном при использовании патогенетических средств в комплексной химиотерапии дает возможность предотвратить развитие ПР или уменьшить их тяжесть. Среди больных, которые получали разные методы патогенетической терапии были в основном лица с относительно неблагоприятной комбинацией генетических маркеров, остро прогрессирующими распространенными процессами в легких.

Заключение. Дифференцированное применение патогенетических средств в зависимости от направленности и выраженности изменений биохимических процессов, а также сочетания генетических маркеров крови в интенсивной фазе стационарного этапа химиотерапии способствует повышению на 27% частоты закрытия деструкций в легочной ткани, улучшает переносимость противотуберкулезных препаратов, уменьшает уровень эндогенной интоксикации, оптимизирует адаптационные резервы, балансирует окислительно-восстановительные процессы у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Литература

1. Ю. І. Фещенко, *Перспективи покращання ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз: світові тенденції та вітчизняні досягнення.* Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, О. П. Чоботар, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко, Л. В. Щербакова, Н. В. Гранкіна // *Інфекційні хвороби.* - 2017. № 4. С. 10-21. http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_4_4
2. Yu. I. Feshchenko, N.A. Lytvynenko, H.O. Varytska, O.P. Chobotar, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko, V.V. Davydenko, L.V. Shcherbakova, N.V. Hrankina *Prospects for improving the treatment efficacy for patients with multidrug resistant tuberculosis: global trends and national advances.* - http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tlkhvil_2016_1_8
3. Мажак К. Д. *Доцільність застосування патогенетичної терапії в комплексному лікуванні деструктивного туберкульозу легень.* К. Д. Мажак, О. А. Ткач, Є. І. Писаренко, Н. Є. Лаповець [та ін.] // *Розвиток науки в XXI столітті: збірник зі статтями (рівень стандарту, академічний рівень) – Ч.1.* - Харків, «Знання», 2018. – С. 23-34. Режим доступу: http://nicznanie.org.ua/images/docs/October_2018/Kharkiv_october_2018_part_1.pdf
4. Mazhak K. D., Tkach O. A., Pisarenko E. I, Lapovets N. E. et all. *The expediency of the use of pathogenetic therapy in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis.* Development of science in the XXI century: http://nic-znanie.org.ua/images/docs/October_2018/Kharkiv_october_2018_part_1.pdf