

УДК 616-002.5-08-06:615.28

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

С.Б. Вольф, доцент, к.м.н.; И.С. Гельберг, профессор, д.м.н.;
Е.Н. Пигалкова; Д.В. Шевчук, доцент, к.м.н.;
В.С. Авласенко; В.В. Зинчук, профессор, д.м.н.; В.Л. Мороз
Гродненский государственный медицинский университет
Научный руководитель – профессор И. С. Гельберг

Изучалось органотропное действие полихимиотерапии у больных туберкулезом, а также в эксперименте. Установлена высокая частота побочных реакций (38,5%), в большей степени токсических, наблюдается тенденция к усугублению исходной витаминной недостаточности, нарастает дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, ухудшаются показатели функции печени, сохраняется белковая недостаточность и вторичный иммунодефицит. Применение патогенетических средств, обладающих многокомпонентным действием – энтеросорбентно-антиоксидантного комплекса (ЭАК) и трофосана на фоне базисной терапии позволяет корректировать указанные нарушения резистентности и метаболизма. Трофосан оказывает более выраженное иммуномодулирующее, белковостимулирующее, гепатопротекторное действие, а ЭАК – антиоксидантное и радиозащитное. Для коррекции С-витаминной недостаточности могут быть использованы ЭАК, а также АОК-селен.

Organotropic effect of polychemotherapy both in patients with tuberculosis and in the experiment has been studied. A high rate of side-effects (38,5%), which are toxic to a great extent has been determined. There is a tendency to deterioration of initial vitamin deficiency. PLO-AOA imbalance increases, hepatic function worsens, protein insufficiency and secondary immunodeficiency persists. The administration of pathogenetic remedies possessing multicomponent action such as enterosorbentantioxigant complex (EAOC) and Trofosan at the background of basic therapy allows to correct the mentioned disturbances of resistance and metabolism. Trofosan produces more marked immunomodulating, protein-stimulating, hepatoprotective effect and EAOC produces an antioxidant and radioprotective action. EAOC as well as AOC-selenium may be administered to correct vitamin C deficiency.

Современный период во фтизиатрии характеризуется отрицательным патоморфозом туберкулеза. Основным его проявлением можно считать повышение заболеваемости с наличием стабилизации в последние годы. Одновременно отмечается ухудшение клинической структуры туберкулеза, повышение удельного веса распространенных и деструктивных процессов с бактериовыделением. Нарастает частота лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) и, что особенно неблагоприятно, – полирезистентности.

В этих условиях, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в Беларуси для лечения больных туберкулезом используется усовершенствованная методика полихимиотерапии, т.е. одновременный прием 4-5 противотуберкулезных препаратов, при котором обеспечивается не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие комплекса АБП.

В то же время, этиотропные противотуберкулезные препараты являются по характеру своего действия антиметаболитами. Они способны оказывать отрицательное влияние на различные процессы жизнедеятельности макроорганизма. В кли-

нике это действие проявляется прежде всего в виде побочных реакций на АБП и препятствует достижению оптимального клинического эффекта.

Поэтому для рационального проведения полихимиотерапии необходимо знание её органотропных воздействий с целью их предупреждения и коррекции, что несомненно повысит эффективность лечения в целом.

Материалы и методы

Обследовано 227 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении. Преобладали мужчины – 85,9%, в трудоспособном возрасте – 86,8%. Наиболее часто диагностировалась инфильтративная форма туберкулеза – у 129 (56,8%) пациентов, в 35 случаях (17,2%) выявлены ограниченные процессы – очаговый и туберкулема, в 31 (13,6%) – диссеминированный, в 23 (10,1%) – фиброзно-кавернозный, в 5 (2,2%) – прочие. У 135 (59,5%) пациентов обнаружены полости распада в легких, у 128 (56,4%) – бактериовыделение. Различные факторы риска обнаружены у 186 (81,9%).

Всем пациентам назначались 4-5 противотуберкулезных препаратов одновременно, чаще всего

изониазид, рифампицин, пиперазид, стрептомицин, этамбутол. Обследование производилось при поступлении и через 1 – 2 месяца после начала химиотерапии.

Применялись следующие методы изучения резистентности и метаболизма: определение показателей иммунитета – уровень Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитоза; обеспеченность витаминами С и В₁ – общий тиамин и тиаминдифосфат (ТДФ) в крови, общая аскорбиновая кислота (АК), её окисленные формы, свободная АК в крови и моче; перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантный статус (АОС) – общий уровень ПОЛ и антиоксидантной активности, продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), шиффовые основания (ШО), антиоксидантные ферменты – каталаза, супероксиддисмутаза (СОД) и витамины Е и А – все в крови; функция печени – уровень АЛТ и АСТ, билирубина, тимоловая проба – в крови, антипириновый тест – в слюне; белковый обмен – общий белок и уровень 16-ти аминокислот крови; функция внешнего дыхания – ЖЕЛ, форсированная ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 сек., пробы Штанге, Генчи и некоторые другие.

В поддержании нормального гомеостаза организма большое значение придается функциональному состоянию системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) – антиоксидантного статуса (АОС).

Активизация процессов ПОЛ возникает при активном туберкулезе. Достоверно повышались в крови, по сравнению со здоровыми, уровни продуктов ПОЛ, показатели АОС до лечения были ниже, чем у здоровых. Это относится к обеспеченности витаминами Е, А, С, активности фермента каталазы.

В процессе полихимиотерапии в течение 1 – 3 месяцев еще более повышается общий уровень ПОЛ, а также ДК и МДА, сохраняется высокое исходное содержание ШО.

Показатели АОС также сохраняются на прежнем уровне, оставаясь намного ниже, чем у здоровых. Это касается общей антиоксидантной активности, уровня витаминов С, Е, А, каталазной активности (последняя несколько повышается к 3-м месяцам лечения).

Таким образом, у больных туберкулезом легких отмечается выраженный дисбаланс в системе ПОЛ – АОС, который не ликвидируется при полихимиотерапии, а даже усугубляется на начальном ее этапе.

Хорошо известен факт, что при активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз.

Содержание АК в крови и выделение её с мочой у здоровых людей (основные показатели обеспеченности) в настоящее время ниже, чем 20 – 25 лет тому назад, а процентное содержание метаболически неактивных окисленных форм почти вдвое выше, т. е. обеспеченность витамином С здоровых лиц несколько ухудшилась. Более выражен его дефицит и у больных туберкулезом по сравнению с показателями прошлых лет (различная степень С-витаминной недостаточности наблюдается у 90% больных). Проведение полихимиотерапии на протяжении 1.5 – 2 месяцев не приводит к улучшению баланса АК, имеется даже некоторая тенденция к усугублению дефицита.

У больных туберкулезом имеется выраженный исходный дефицит витамина Е, который усугубляется при полихимиотерапии. Это относится и к витамину А.

При полихимиотерапии усугубляется также исходный дефицит витамина В₁ за счет биологически активной формы тиамина – тиаминдифосфата. При лечении до 6 месяцев дефицит тиамина сохраняется.

У большинства больных туберкулезом до лечения не выявлялось нарушений функции печени. В то же время после 1 – 2 месяцев полихимиотерапии возникает достоверное изменение АЛТ, АСТ, тимоловой пробы, билирубина в сторону ухудшения.

Следует отметить, что у большинства больных клинических проявлений нарушения функции печени не отмечалось.

Таким образом, полихимиотерапия у больных туберкулезом приводит к определенному гепатотоксическому эффекту. Поскольку проявления токсического действия часто являются субклиническими, они могут не привлекать внимания врачей. Не осуществляется корректирующая терапия, что приводит к усугублению нарушений функции печени.

Под влиянием туберкулезного процесса возникает недостаточность большинства аминокислот. Из 16-ти исследованных аминокислот в крови уровень 14-ти оказался ниже, чем у здоровых. В условиях полихимиотерапии до 2-х месяцев аминокислотный дефицит сохраняется, что, несомненно, препятствует нормальному течению репаративных процессов, особенно у больных с деструктивными формами туберкулеза.

В современных условиях туберкулезный процесс часто развивается на фоне тех или иных нарушений неспецифической резистентности и иммунитета. Обнаружено снижение уровня общих Т-лимфоцитов (CD₃), активных Т-лимфоцитов, Т-хел-

перов (CD_4), Т-супрессоров (CD_8), Т-киллеров (CD_{16}), В-лимфоцитов (CD_{19}), фагоцитарной активности, уровня комплемента, повышение иммуноглобулинов класса G и др. После двух месяцев полихимиотерапии улучшения ни по одному из показателей не происходило, а по отдельным имелась некоторая тенденция к дальнейшему ухудшению. Следует думать об определенном иммуносупрессивном действии полихимиотерапии.

Таким образом, при полихимиотерапии больных туберкулезом выявлено многообразное действие комбинированного применения препаратов на различные стороны жизнедеятельности организма. Несмотря на выраженный антибактериальный эффект, наблюдаемый у большинства пациентов, сохраняются или возникают нарушения неспецифической резистентности и иммунитета, белкового обмена, имеется тенденция к усугублению исходной витаминной недостаточности, нарастает дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, ухудшаются показатели печеночных проб.

В клинике эти нарушения, в частности, проявляются относительно высокой частотой побочных реакций при полихимиотерапии. Побочное действие комплекса АБП обнаружено у 38.5% больных, получавших химиотерапию без патогенетических средств. В 73.1% случаев из них это были токсические реакции, в 24.2% - аллергические и в 2.7% - дисбактериозы. В 24.1% от общего числа они расценивались как неустрашимые.

Изложенное свидетельствует, что нарушения резистентности и метаболизма, вызванные применением полихимиотерапии, несомненно требуют коррекции в виде назначения методов патогенетического воздействия.

Для ликвидации С и Е витаминной недостаточности, повышения антиоксидантной активности может применяться комплекс АОК-селен, выпускаемый в Беларуси НПО «Малкут», в состав которого (в одной растворимой таблетке) входят АК – 200 мг, α -токоферол – 50 мг, витамин А – 6 мг (около 20.000 МЕ), селен – 20 мкг. Для создания достаточной концентрации витамина С в крови, когда снижение ее по сравнению со здоровыми людьми становится недостоверным, необходим прием 4-х таблеток АОК-селена в сутки. При этом проявляется и антиоксидантный эффект. У больных с малыми формами туберкулеза, а также в фазе продолжения, можно применять 2 таблетки АОК-селена. У детей - 1–2 таблетки в зависимости от возраста.

Для коррекции многочисленных нарушений резистентности и метаболизма целесообразен поиск средств патогенетического воздействия, облада-

ющих также многообразным действием на различные системы организма. В этом отношении значительный интерес представляют продукты серии «Трофосан» и «Биотроф».

Концепция, заложенная в основу разработки препаратов данной серии, заключалась в обеспечении организма с их помощью природными биорегуляторами. Источником являются органы и ткани крупного рогатого скота в возрасте не старше 12-ти месяцев, имеющих пищевые ГОСТы. Трофосан содержит ряд ферментов: эндогенные протеазы, каталазу, фосфатазы и др.; 16 аминокислот, включая незаменимые; полипептидные факторы головного мозга, печени, тимуса, селезенки и др. органов; фосфолипиды, глюкозу и фруктозу; соли органических кислот; витамины, микроэлементы.

Продукты серии «Трофосан» разрешены к применению и зарегистрированы в качестве биологически активных добавок (БАД) в Беларуси (удостоверения МЗ № 08-33-0.148553 и № 08-33-0.148556), России и Украине.

При туберкулезе в условиях полихимиотерапии трофосан рекомендуется применять в среднем в течение 1 – 1.5 месяцев, при тяжелых формах – до двух месяцев или повторить курс после месячного перерыва. Назначается за 30 минут до еды: 1 чайная ложка 3 раза в день, или 5 – 7 драже 3 раза в день, или 2 капсулы 2 – 3 раза в день. Побочных реакций на трофосан при его применении у большого числа больных туберкулезом не отмечено.

Трофосан обладает выраженным гепатопротекторным действием.

Показатели печеночных проб, которые повышаются в условиях полихимиотерапии, при одновременном назначении трофосана имели тенденцию к снижению по сравнению с исходными и оказывались значительно ниже аналогичных при полихимиотерапии без трофосана. При назначении трофосана не наблюдалось усугубления дисбаланса в системе ПОЛ-АОС в первые месяцы полихимиотерапии. Трофосан оказывает также значительный белковостимулирующий эффект. При его приеме в крови больных нарастало содержание большинства аминокислот, в ряде случаев превышая их уровень у здоровых лиц. Уровень общего белка в крови значительно повышался.

Иммуномодулирующее действие трофосана, обнаруженное рядом авторов, выявляется и при туберкулезе. Его использование привело к повышению содержания общих (CD_3) до уровня здоровых лиц, активных Т-лимфоцитов, Т-хелперов (CD_4), В-лимфоцитов (CD_{19}), некоторому снижению Т-супрессоров (CD_8), уменьшению (до уровня здоровых) содержания иммуноглобулинов клас-

са G. Повышалась активность комплемента.

В клинике благоприятный эффект трофосана проявляется прежде всего в уменьшении частоты побочных реакций на АБП в 2 раза. При этом отмечалось ускорение темпов ликвидации клинических проявлений интоксикации, несколько более частое и быстрое прекращение бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Перспективным в смысле стимуляции местного иммунитета является применение 5 – 10% растворов трофосана и биотрофа в виде ультразвуковых аэрозольных ингаляций.

На кафедре фтизиатрии ГГМУ предложен для патогенетической терапии больных туберкулезом энтеросорбентно-антиоксидантный комплекс (ЭАК-2) в составе: энтеросорбент «Белосорб», производимый в Беларуси, и комплекс антиоксидантных витаминов – А, Е, С. Белосорб назначается в дозе 0.1 г/кг массы тела в среднем 6.0 г в сутки (по 2.0 г 3 раза в день) через 1.5 – 2 часа после приема лекарств. Специально проведенное исследование показало, что при назначении основных противотуберкулезных препаратов – изониазида и рифампицина – не происходит снижения их содержания в крови по сравнению с контрольной группой больных, не получавших белосорб.

Витамин Е назначается в дозе 300 мг, А – 100 тыс. МЕ (около 30 мг), С – 500 мг в сутки. Можно применять аевит по 1 капс. 3 раза в день в сочетании с витамином С.

Согласно полученным данным, ЭАК в условиях полихимиотерапии больных туберкулезом обладает значительным антиоксидантным эффектом, его применение позволяет ликвидировать дисбаланс в системе ПОЛ-АОС. Отмечается некоторая стимуляция белкового обмена, выраженная, однако, слабее, чем при назначении трофосана. ЭАК оказывает также гепатопротекторный эффект. При его назначении не происходило достоверного увеличения показателей печеночных проб, как это наблюдается при полихимиотерапии без применения патогенетических средств.

Содержание витамина Е в крови повышается почти до уровня здоровых лиц, а витамина С через две недели лечения даже превышало его, через месяц после отмены ЭАК оно остается выше, чем у больных, получающих только химиотерапию. Переносимость ЭАК хорошая. Побочных реакций не наблюдалось.

ЭАК оказал положительное действие на параметры иммунитета и неспецифической резистентности. Однако иммуномодулирующее действие ЭАК несколько слабее, чем трофосана.

Важным свойством ЭАК, особенно в условиях

Беларуси, является его радиопротекторный эффект. Назначение ЭАК приводит к быстрому снижению уровня инкорпорированных радионуклидов и внутреннего облучения. Оно выражено тем больше, чем выше исходный показатель.

При этом, в 1.8 раза снижается частота побочных реакций. При назначении ЭАК отмечается и положительная клиническая динамика. Быстрее исчезают симптомы интоксикации, уменьшаются сроки прекращения бактериовыделения в стационаре, повышается интенсивность рассасывания очагово-инфильтративных изменений и, в некоторой степени, заживления полостей распада. Все это позволяет рекомендовать ЭАК-2, в первую очередь, больным туберкулезом с наличием выраженных проявлений интоксикационного синдрома, при остро прогрессирующем течении. Курс ЭАК показан также лицам из загрязненных радионуклидами территорий и при наличии повышенного уровня внутреннего облучения (если возможно его определить).

Таким образом, применение энтеросорбентно-антиоксидантного комплекса у больных туберкулезом в условиях полихимиотерапии способствует, в определенной степени, повышению иммунорезистентности, обладает гепатопротекторным эффектом и значительно выраженным антиоксидантным действием. Наилучшие результаты могут быть получены при совместном применении трофосана и ЭАК, т. к. у трофосана более выражено белково- и иммуностимулирующее, гепатопротекторное действие, а у ЭАК – антиоксидантное и радиозащитное.

Среди физических методов патогенетической терапии, обладающих многосторонним воздействием на организм человека, в последнее время значительное место занимает миллиметровая резонансная терапия (МРТ).

В настоящее время для лечения больных этим методом используется аппаратура с рабочим диапазоном 52 – 78 ГГц, выходной мощностью до 100 мкВт/см².

Учитывая данные литературы, мы воздействовали на область тимуса, шейные и грудные паравертебральные сегменты (С₃-С₄, Th₃-Th₄, Th₅-Th₆, Th₇-Th₈) по 2 минуты на одну зону, продолжительность одного сеанса составила 18 минут. Курс лечения - 8 ежедневных процедур. При необходимости повторялся спустя 2 недели. Воздействие проводилось в режиме «качающейся частоты» на уровне мощности 0.1 мВт–0.2 мВт - 2-й уровень.

Установлено, что при проведении полихимиотерапии в течение двух – трех месяцев функция внешнего дыхания в целом не улучшается. Более

того, многие ее показатели: МОД, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅ - снижаются весьма заметно (29%, 26.9%, 26%, 28.8%, 26.7% соответственно), менее значительно – ЖЕЛ (16%). После курса МРТ происходит выраженное повышение показателей проб Штанге и Генчи, индекса Тиффно, ОФВ₁, МОС₂₅ и МОС₃₀ (34%, 37%, 21%, 17%, 16.7%, 21.3% соответственно), не снижались МОД и ЖЕЛ (+3.7% и -4.4%). В целом функция внешнего дыхания в процессе комплексного лечения с применением МРТ улучшается.

Применение в комплексном лечении МРТ приводит к достоверному снижению уровня ДК и ШО, выраженному повышению каталазной активности, умеренному увеличению содержания витамина Е в крови.

МРТ обладает иммуностимулирующим действием, которое проявляется и в условиях полихимиотерапии. По сравнению с исходными и аналогичными у пациентов, получавших только химиотерапию, показателями, наблюдается повышение уровня общих Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности.

При комплексном лечении в стационаре с применением МРТ отмечается более быстрая ликвидация клинических проявлений интоксикации, рентгенологическая динамика. На 10 дней сократился средний срок пребывания пациентов в стационаре. Переносимость процедур хорошая, лишь в 2% отмечалось общее недомогание, появление небольших болей в области сердца, чувство дискомфорта. МРТ показана при различных формах туберкулеза. Она может применяться и при остром течении туберкулезного процесса после снижения температуры, хотя бы до субфебрильной. У больных с туберкулемами она способствует их обратному развитию.

Выводы

1. Полихимиотерапия в условиях неблагоприятного патоморфоза туберкулеза необходима для достижения высокой эффективности лечения, од-

нако она обладает рядом негативных органотропных воздействий.

2. В условиях полихимиотерапии наблюдается тенденция к усугублению исходного поливитаминозного дефицита, дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, ухудшаются показатели функции печени, сохраняются белковая недостаточность и вторичный иммунодефицит.

3. В клинике отмечается высокая частота побочных реакций на антибактериальные препараты, в большей степени токсических.

4. Для преодоления негативных эффектов необходимы средства патогенетической терапии, обладающие многокомпонентным действием.

5. Применение на фоне базисной терапии трофосана (биотрофа) и ЭАК-2 позволяет корректировать указанные нарушения резистентности и метаболизма. Трофосан оказывает более выраженное иммуномодулирующее (в том числе на местный иммунитет), белкостимулирующее и гепатопротекторное действие, а ЭАК – антиоксидантное и радиозащитное. Для коррекции поливитаминозной недостаточности целесообразно назначать витаминный комплекс.

6. Миллиметровая резонансная терапия позволяет корректировать ряд негативных воздействий туберкулезного процесса и полихимиотерапии, таких как нарушение функции внешнего дыхания, дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, снижение иммунорезистентности.

7. Все рекомендуемые методы оказывают положительное влияние на динамику клинических проявлений и течения туберкулезного процесса.

Литература

1. Рудой Н. М., Симонян Л. К., Репина Л. О. О переносимости лекарственных препаратов на различных этапах лечения туберкулеза // *Клин. медицина.* – 1973. - № 3. – С. 80 - 82.
2. Туберкулез. Руководство для врачей /под ред. А. Г. Хоменко/. – М., 1996. – 496 с.
3. «Трофосан». Справочник по лечебно-профилактическому использованию. – Мн., 2001. – 39 с.
4. Шмелев Н. А., Степанян Э. С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – 280 с.
5. Энтеросорбция /под ред. Н. А. Белякова/. - Л., 1991. - 336 с.

Неправильное лечение астмы и артрита может стать причиной инфаркта миокарда

Гормональная терапия глюкокортикоидами, широко применяющаяся при лечении тяжелых форм астмы и аутоиммунных заболеваний, повышает риск развития болезней сердечно-сосудистой системы. К такому выводу пришли ученые University of Dundee (Шотландия), представившие результаты своих исследований на проходившей в Глазго конференции British Endocrine Societies.

Коллектив врачей под руководством доктора Брайна Уокера проанализировал истории болезни 164 000 человек, страдавших бронхиальной астмой и ревматоидным артритом в период между 1993 и 1996 годами. Примерно половине пациентов на протяжении этого времени был хотя бы однажды назначен курс глюкокортикоидов, а 2 процента регулярно получали высокие дозы этих препаратов. Именно среди последних врачи отметили увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний почти на 70%.

“Глюкокортикоиды очень эффективны, и их преимущества в лечении соответствующей патологии, без сомнения, перекрывают недостатки. Тем не менее, врачам следует с осторожностью назначать высокие дозы глюкокортикоидов в течение продолжительного периода, в особенности пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний”, - заявил Брайн Уокер.

medvestnik.ru