

УДК 616.24-002.5:615.015.8:612.015.3[-092-08

## НАРУШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ЕГО КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

И.С. Гельберг, д.м.н., профессор; С.Б. Вольф, к.м.н., доцент;  
Е.Н. Алексюк, к.м.н., ассистент; В.С. Авласенко, к.м.н., доцент;  
Д.В. Шевчук, к.м.н., ассистент; Е.Н. Кроткова, к.м.н.;  
А.Г. Мойсеенок, д.б.н., член-корр. НАН РБ; А.В. Наумов, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
Институт фармакологии и биохимии НАН РБ, ГОКЦ «Фтизиатрия»

*В статье представлены результаты научно-исследовательской работы кафедры фтизиатрии за длительный период. В клинике и эксперименте изучены нарушения иммунорезистентности, метаболических процессов (витаминозного баланса, системы ПОЛ-АОС, белкового обмена, функции печени и др.), возникающих при туберкулезе, его химиотерапии, под влиянием низкодозового облучения, глюкокортикоидов. Разработаны новые и усовершенствованы существующие методы патогенетического воздействия, направленные на коррекцию выявленных нарушений: витаминный комплекс, ЭАК, ультразвук, метилурацил, биоактивные добавки, ронколейкин и др. Показана их клиническая эффективность, благоприятное влияние на иммунитет и метаболические процессы.*

**Ключевые слова:** туберкулез, метаболизм, иммунорезистентность, лечение.

*The article shows the results of the research at the Department of Phthisiology for a long-term period. The disturbances of immune resistance, metabolic processes (vitamin balance, POL-AO system, protein metabolism, hepatic function and etc.) developing in tuberculosis, its chemotherapy, under the influence of low-dosed radiation, glucocorticoids have been studied clinically and experimentally. Some new methods of pathogenic effect such as administration of vitamin complex, enterosorbent-antioxidant complex (EAC), methyluracil, bioactive additives roncoleikin and etc., ultrasound aimed at the correction of the revealed disturbances have been developed and the existing ones have been improved as well. Their clinical efficacy, favorable effect on immunity and metabolic processes have been shown.*

**Key words:** tuberculosis, pathogenic therapy, immunity, metabolism.

Одной из особенностей современного неблагоприятного патоморфоза туберкулеза, наряду с повышением его распространенности, является ухудшение клинической структуры, увеличение частоты распространенных и прогрессирующих форм. Более тяжелое течение туберкулезного процесса связано, в первую очередь, со значительными нарушениями резистентности и метаболических процессов, зависящих, прежде всего, от специфической интоксикации. Они усугубляются у пациентов с наличием значимых отягощающих факторов, социальных и медицинских, таких как зависимость от алкоголя и наркотиков, пребывание в ИТУ, социальная дезадаптация (БОМЖ и др.), ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, ХНЗОД, онкозаболевания и их химиотерапия и др., а также при развитии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Частота этих факторов среди больных туберкулезом – не менее 40%, а МЛУ – 20-25%.

Современная полихимиотерапия предполагает применение у большинства больных одновременно 4-5 противотуберкулезных препаратов (ПТП), каждый из которых по характеру своего действия является антиметаболитом, для макроорганизма – ксенобиотиком. С этим связано их возможное не-

гативное воздействие на обменные процессы и показатели резистентности макроорганизма.

Все эти нарушения снижают эффективность лечения, способствуют увеличению неблагоприятных исходов. Поэтому изучение, разработка и усовершенствование методов патогенетической терапии, направленных на коррекцию метаболических сдвигов, иммуномоделирующее действие, стимуляцию процессов заживления, остаются актуальными проблемами современной фтизиатрии и являются главным направлением в научно-исследовательской работе кафедры фтизиатрии ГрГМУ.

### 1. Нарушения витаминной обеспеченности при туберкулезе, химиотерапия, коррекция

При активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз, который не ликвидируется и может даже усугубляться в процессе химиотерапии, в особенности на ее начальном этапе, когда еще не ликвидирован интоксикационный синдром, а антивитаминный эффект ПТП уже проявляется. Всего обследовано более 1400 больных туберкулезом и 104 здоровых, проведена серия экспериментов на здоровых и зараженных морских свинках, собаках. Было установлено, что содержание общей аскорбиновой кислоты (АК) в крови у больных туберкулезом легких достоверно ниже, чем у здоровых. В

целом дефицит витамина С выявляется примерно у 90% больных активным туберкулезом легких. При этом повышается мочевая экскреция АК, что свидетельствует об ухудшении ее утилизации организмом. В эксперименте у морских свинок, которые, как и человек, не синтезируют АК, содержание ее в органах зараженных МБТ животных значительно ниже, чем у интактных.

Таким образом, при туберкулезе развивается выраженный дефицит и дисбаланс АК, в развитии которых имеет значение нарушение ее утилизации и восстановление из окисленных форм. Степень его зависит, в первую очередь, от фазы (в фазе распада больше) и распространенности туберкулезного процесса [3, 4, 9]. Е.Н. Алексюк (2004) показано, что в современный период дефицит АК у больных туберкулезом выражен в большей степени, чем 20-30 лет тому назад [4].

При всех клинических формах активного туберкулеза возникает дефицит витамина В<sub>2</sub>-рибофлавина. Его содержание в крови, выделение с суточной мочой, а также суточная экскреция после нагрузки 20 мг рибофлавина, у больных туберкулезом достоверно ниже, чем у здоровых. Недостаточность витамина В<sub>2</sub> выявлена у 95% обследованных больных. Ее степень зависит от клинической формы и распространенности туберкулезного процесса. Происходит также нарушение образования коферментных форм рибофлавина – флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавиномононуклеотида (ФМН), о чем свидетельствуют, в частности, результаты эксперимента, подтверждающие клинические данные.

Так, в печени зараженных морских свинок уровень свободного рибофлавина был меньше, чем у интактных в 2,1, общего – в 5,2 раза, а ФАД+ФМН – в 10,2 раза [9]. Н.И. Алексюк (1974) впервые доказано, что при оперативных вмешательствах у больных туберкулезом легких происходит резкое (в 2-4 раза) увеличение экскреции рибофлавина с мочой и ухудшение обеспеченности им организма. Дополнительное назначение рибофлавина (5 мг/сутки) повышает обеспеченность им больных в послеоперационном периоде. Прием метионина способствует снижению экскреции рибофлавина [5, 6].

У больных туберкулезом легких нарушается также обеспеченность витамином В<sub>1</sub> – тиаминем и возникает его дефицит. Степень его зависит, прежде всего, от клинической формы туберкулеза, от незначительной при туберкулемах до выраженной при диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе, а также от фазы и распространенности процесса. Нарушается также фосфорилирование тиамин, снижается содержание в крови его коферментной формы – тиаминдифосфата (ТДФ). Аналогичные результаты получены и в эксперименте, где содержание тиамин в тканях зараженных морских свинок оказалось ниже, чем у интактных.

Жаровиной М.М. (1986) в условиях клиники и эксперимента установлено, что дефицит фолиевой кислоты (ФК) возникает при распространенных и

тяжелых формах туберкулеза, при ограниченных – обеспеченность существенно не нарушается. Ухудшается утилизация витамина, так как экскреция ФК у больных выше, чем у здоровых при снижении уровня в крови. Наиболее выраженный дефицит развивается в начальном периоде лечения, в дальнейшем обеспеченность улучшается [11, 12].

При изучении показателей обеспеченности витамином РР – никотиновой кислотой (НК) – изучался уровень в крови ее коферментных форм НАД и НАДФ [16]. Степень нарушений обеспеченности витамином зависела от клинической формы туберкулезного процесса. Так, при очаговом туберкулезе легких ее показатели мало отличались от нормы. При инфильтративном туберкулезе выявлено умеренное снижение уровня НАД и НАДФ в крови. Выраженный дефицит витамина отмечен у больных с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом, когда наблюдалось достоверное снижение уровня коферментов.

Было показано значительное негативное влияние на исходную обеспеченность витамином С у больных туберкулезом таких отягощающих факторов, как сахарный диабет, ХНЗОД, зависимость от алкоголя. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки оказали менее существенное негативное влияние [3].

В условиях химиотерапии исходная недостаточность АК, рибофлавина, тиамин, НК усугублялась, особенно в первые 2 месяца лечения, что подтверждено и данными последних лет в отношении тиамин С. В условиях химиотерапии не выявлено усугубление дефицита ФК [3, 4, 9, 11, 12, 16].

При туберкулезных процессах, сопровождающихся эксудативной реакцией, с целью предупреждения развития выраженных фиброзных изменений на фоне химиотерапии довольно широко применяются глюкокортикоиды. Исследования их сочетанного влияния на обеспеченность витаминами позволило установить дальнейшее усугубление дефицита АК, тиамин, ФК, изменений показателей обеспеченности рибофлавином не выявлено [8, 9, 11]. Показано также, что при саркоидозе органов дыхания снижаются показатели обеспеченности АК в меньшей степени, чем при туберкулезе, что, с учетом длительного лечения глюкокортикоидами, требует ее назначения при данной патологии [4].

Ввиду наличия полигиповитаминоза больным туберкулезом показано назначение одновременно нескольких витаминов, однако при этом обычно не учитывается их взаимное влияние. Данный вопрос изучался в отношении ряда витаминов в клинике и эксперименте. Показан утилизирующий эффект в отношении АК, пантотеновой кислоты (ПК), витаминов В<sub>15</sub> и В<sub>6</sub>, положительное влияние НК, тиамин и рибофлавина по типу сберегающего действия. Получены данные об усилении дефицита АК при назначении биотина. В отношении рибофлавина выявлено положительное влияние типа улучшения утилизации, образования коферментных

форм и т.п. при назначении ПК, НК, витамина В<sub>15</sub>, витамина В<sub>6</sub> (в условиях дефицита), неблагоприятное по типу изгоняющего – действие АК и биотина. На обеспеченность тиаминем благоприятно влияли аскорбиновая, пантотеновая, пангамовая кислоты. Обнаружены выраженные конкурентные взаимоотношения с витамином В<sub>6</sub>, требующие их одновременного применения и в меньшей степени – с НК.

В отношении ФК выявлено выраженное утилизирующее действие витамина С, что требует их совместного применения. На обеспеченность НК благоприятно повлияли пантотенат и пангамат кальция (В<sub>5</sub> и В<sub>15</sub>), витамин В<sub>6</sub> – только в условиях ее дефицита, рибофлавин оказал отрицательное действие, усиливая выделение НК из организма [9, 12, 16].

С учетом вышеуказанных особенностей нарушений обеспеченности и взаимодействия витаминов на начальном этапе химиотерапии (2 месяца) рекомендован витаминный комплекс: АК – 250 мг, ПК – 100 мг, рибофлавин – 5 мг, витамин В<sub>15</sub> – 75 мг – все 2 раза в день перорально, тиамин хлорид 5% – 1,0 и витамин В<sub>6</sub> 5% – 1,0 в/мышечно путем чередования, никотинамид – 150 мг 2 раза в день, в дни, когда не вводится тиамин, аевит (витамин Е 100 мг, витамин А – 33 мг) по 1 капсуле – 2 раза в день. В дальнейшем дозы витаминов уменьшаются вдвое, можно прерывисто применять комплексы типа ундевита, декамеvита, гексавита [9].

## 2. Физиотерапевтические методы

**2.1. Применение ультразвука** у больных туберкулезом основано на его способности вызывать очаговую реакцию в зоне туберкулезного процесса, что способствует разрыхлению тканей (антифибротический эффект), усилению крово- и лимфообращения, повышению местной концентрации антибактериальных препаратов (АБП), стимуляции репаративных процессов.

Была разработана оригинальная методика ультразвукотерапии, состоящая из двух циклов по 15 сеансов с двухнедельным перерывом с интенсивностью 0,8-1,2 Вт/см<sup>2</sup>, время воздействия 3-10 минут, режим работы непрерывной, паравертебральной и локально на стороне поражения. Показаниями являются деструктивные (очаговые, инфильтративные, кавернозные, реже диссеминированные) процессы после ликвидации или значительного уменьшения очагово-инфильтративных изменений при сохранении полости распада. Наиболее показаны для лечения ультразвуком туберкулемы. На материале обследования и наблюдения за 317 больными, из которых 236 получали на фоне АБП ультразвукотерапию, а 81 были контрольными, достигнуто достоверное увеличение частоты закрытия полостей распада и ликвидации туберкулем, по сравнению с контрольной группой при всех формах туберкулеза легких (результаты через 6 месяцев-1 год после выписки из стационара). Проведено наблюдение за группой больных с туберкулемами до 10 лет. Положительный эффект у полу-

чавших ультразвук достигнут более 70%, не получавших – менее 50%. В последние годы частота назначения ультразвука снизилась из-за опасения обострения процесса у пациентов с МЛЮ МБТ.

В пользу наличия очаговой реакции свидетельствовало увеличение показателей сиаловых кислот, С-реактивного белка, его глобулиновой фракции, активности щелочной фосфатазы, лейкоцитов к концу 1-го цикла ультразвука со снижением через 2 недели. Методом зональной реопульмонографии было установлено, что под влиянием ультразвука повышается кровоток в зоне патологического очага в легком [1, 2].

**2.2. Миллиметровая резонансная терапия (МРТ).** Метод МРТ нашел применение при различной патологии как средство повышающее резистентность организма, способствующее нормализации метаболических нарушений. При туберкулезе ранее была мало изучена. Проводилось обследование и наблюдение за 205 больными туберкулезом органов дыхания, 102 из которых получали на фоне полихимиотерапии МРТ по оригинальной методике: аппаратом АМТ-КОБЕРТ-04-02 на 2-м уровне мощности в режиме качающейся частоты, на шейные и грудные паравертебральные зоны – 18 минут на сеанс, всего 8 сеансов, 103 пациентам (группа сравнения) назначалась только полихимиотерапия.

Было показано, что в стационарных условиях МРТ способствовала ускорению ликвидации интоксикационного синдрома, более быстрому полноценному рассасыванию очагово-инфильтративных изменений в легких, прекращению бактериовыделения и закрытия полости распада. Особенную ценность представляют отдаленные результаты в сроки 1-4 года после выписки из стационара. Общая эффективность лечения в группе, получавшей МРТ, составила 80,4±3,9%, только полихимиотерапию – 64,3±5,2%, (P<0,05), снижение инвалидизации (8,8±2,8 против 21,4±4,4% (P<0,05). Бактериовыделение к концу срока выявлялось у 17,6±3,7 в основной группе против 32,1±5,1% в группе сравнения (P<0,05), полости распада у 18,6±3,8 и 33,5±5,1% (P<0,05), соответственно. В группе лиц с наличием зависимости от алкоголя (78 пациентов) применение МРТ также позволило повысить результативность лечения. Таким образом, выявлен долговременный эффект МРТ.

При изучении факторов, способствующих успеху клинического применения МРТ, установлено, что под ее влиянием снижается липоперекисный дисбаланс. Меньшим было в основной группе содержание как первичных, так и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активизируется система антиоксидантной защиты (АОЗ) путем, в частности, повышения уровня витамина Е и активности каталазы крови.

МРТ оказала стимулирующее действие на показатели клеточного иммунитета, повысился уровень общих Т-лимфоцитов (СД3), Т-хелперов (СД4), а также индекс СД4/СД8, неспецифической резистентности в виде повышения фагоцитарного

индекса, фагоцитарного числа, уровня естественных Т-киллеров (СД16). Преимущества комплексного лечения перед одной антибактериальной терапией были более выражены у больных с диссеминированным и ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом [17, 18].

### 3. Методы стимулирующей терапии

**3.1. Метилурацил** является нестероидным анаболическим средством, усиливает процессы репарации и регенерации, лейкопоз, повышает неспецифическую резистентность организма. Препарат хорошо переносится. Представляло интерес изучение его эффективности у больных туберкулезом на фоне химиотерапии как при самостоятельном приеме, так и в сочетании с ультразвуком. Обследовано 128 человек, 57 из которых получали на фоне химиотерапии метилурацил по 1,0 3 раза в день (после 60 шт. по 1,0 2 раза в день), в течение 2-х месяцев ультразвук – по описанной выше методике (1-я группа), 20 – метилурацил (2-я группа), 51 – только антибактериальную терапию (контрольная группа). При сроках наблюдения до 2-х лет с момента поступления в 1-й группе клинический эффект, включая закрытие полостей распада и абациллирования, получен у 87,7%, во 2-й – в 75%, в контрольной – в 62,7%. Преимущества комплексного лечения перед одной антибактериальной терапией были более выражены у больных с диссеминированным и ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом [10].

**3.2. Иммуномоделирующая терапия.** Одной из главных причин неблагоприятного течения туберкулезного процесса является наличие у больных дисфункции иммунной системы, связанной прежде всего с нарушениями клеточного иммунитета. Возможна коррекция этого дисбаланса с помощью интерлейкина-2 (И-2). Его препарат ронколейкин – лекарственная форма И-2. Целесообразность и эффективность применения ронколейкина при туберкулезе изучена мало, особенно при наличии отягощающих факторов, а также МЛУ МБТ.

Был разработан и запатентован новый метод применения ронколейкина путем введения в подкожную клетчатку регионарных зон (непрямое эндолимфатическое введение), подмышечной и загрузинной. Он проще общепринятого внутривенного и не дает побочных реакций. Обследовано 149 больных туберкулезом легких, получавших полихимиотерапию и 35 здоровых лиц. 80 пациентов (1-я группа) получали ронколейкин непрямым эндолимфатическим методом, 16 – традиционным внутривенным, 41 – контрольная группа – только АБП. Доза ронколейкина – 0,1 мг/кг массы тела, в среднем 500.000 ед. Препарат вводился трехкратно 1 раз в сутки через 48 часов в подкожно-жировую клетчатку подмышечной области на стороне наибольшего поражения, реже – загрузинно. 2-я группа получала ронколейкин в той же дозировке традиционным внутривенным методом. Данная доза была рекомендована после обследования трех групп больных, получавших различные дозы рон-

колейкина (250 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ) и определения в крови иммунофенотипов Т-лимфоцитов. Определение показателей клеточного и гуморального иммунитета производилось в периферической крови у 149 пациентов и бронхоальвеолярном смыве (БАС) – у 82. Было установлено, что у больных туберкулезом легких с наличием отягощающих факторов (ХНЗОД, синдром зависимости от алкоголя, пребывание в ИТУ, несколько факторов одновременно), а также при МЛУ МБТ выявляются более тяжелые проявления туберкулезного процесса и снижаются результаты стационарного лечения.

Ронколейкин при непрямом эндолимфатическом введении оказывает выраженное иммунокорригирующее действие на показатели клеточного звена иммунитета как в периферической крови, так и в БАС – достоверно повышался уровень СД3, СД4, СД16, СД25, нормализовался иммунорегуляторный индекс (СД4/СД8). Клинически в стационаре отмечено повышение частоты прекращения бактериовыделения на 14,4%, закрытия полостей – на 24,8%, быстрой ликвидации интоксикации – на 44,1%, что лучше, чем при внутривенном введении ронколейкина. Побочные реакции не выявлялись, стоимость лечения одного больного снижалась, по сравнению с внутривенным способом, на 177167 рублей. Эти данные подтверждаются отдаленными результатами, полученными через 1,5-4,5 года. В контрольной группе эффективность составила 54,7%, в 1-й – 78%, во 2-й – 70,6%. Различия между 1-й и 3-й группами достоверно ( $P < 0,05$ ).

По данным отдаленных результатов при наличии отягощающих факторов и МЛУ МБТ эффективность оказалась выше, чем в контрольной группе с аналогичными факторами на 20,3%, летальность ниже на 16,1%. Определены показания к применению ронколейкина. Это распространенные формы туберкулеза легких, наличие отягощающих факторов и МЛУ МБТ, исходный клеточный иммунодефицит [14].

### 4. Особенности клинических проявлений туберкулеза, нарушений иммунорезистентности и метаболизма при хроническом низкодозовом облучении и их коррекция

Медико-биологические и социально-экологические последствия Чернобыльской катастрофы негативно сказались и на клинико-эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Было проведено исследование по изучению особенностей клиники и течения туберкулеза, динамики показателей резистентности и липоперекисного гомеостаза в условиях длительного воздействия низких доз внешнего и внутреннего облучения.

Обследовано 206 человек (189 больных туберкулезом и 17 здоровых лиц – жителей Гродненской области). Доза внутреннего облучения определялась аппаратом СИЧ по цезию и рассчитывалась в миллизивертах (мЗв). По уровню внутреннего облучения выделено 3 группы: 1-я – до 0,06

мЗв – 54 человека, 2-я – 0,06-0,1 мЗв – 62, 3-я – 0,1-0,5 мЗв – 73.

В результате проведенных исследований выявлено, что уровень инкорпорации радионуклидов повлиял на характер туберкулезных изменений. В 3-й группе вдвое чаще встречались распространенные инфильтративные и диссеминированные формы туберкулеза с выраженным интоксикационным синдромом, обострения и рецидивы заболевания. При этом нарастает дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, характерный для туберкулеза в целом – выражен в 3-й группе достоверно больше, чем в 1-й. Достоверно в большей степени нарушены показатели клеточного звена иммунитета (уровень популяций Т-лимфоцитов), гуморального (В-лимфоциты), неспецифической резистентности (фагоцитоз, активность комплемента).

С целью коррекции указанных нарушений предложен энтеросорбентно-антиоксидантный комплекс (ЭАК) в составе ферроцина, который в дальнейшем был заменен энтеросорбентом белосорбом (можно использовать также активированный уголь, другие энтеросорбенты), витаминами Е, А и С, первые два в составе препарата аевит по 3 капсулы (через месяц 2 капсулы) в день и 500 мг витамина С (ЭАК-2). Одна капсула аевита содержит 100 мг витамина Е и 33 мг витамина А.

Под влиянием ЭАК достигнуто снижение инкорпорации радиоцезия, особенно в 3-й группе. Чем выше был исходный уровень, тем больше выведение. Под влиянием ЭАК значительно снизилась интенсивность процессов ПОЛ, улучшилась антиоксидантная активность. При этом, несмотря на то, что ЭАК не является иммуномодулятором, достоверно улучшились показатели клеточного звена иммунитета, фагоцитарной и комплементарной активности. В контрольных группах показатели резистентности существенно не изменились за 4 месяца лечения. Отмечено и улучшение клинического течения туберкулезного процесса. Показано также гепатопротекторное действие ЭАК, позволившее значительно снизить частоту токсических побочных реакций при антибактериальной терапии. Все это свидетельствует о целесообразности включения ЭАК в комплекс лечения больных туберкулезом при наличии инкорпорированных в организме радионуклидов [7].

##### 5. Биологически активные добавки

Кафедрой фтизиатрии совместно с лабораториями Института фармакологии и биохимии НАН РБ и ЦНИЛ ГрГМУ были проведены исследования по изучению действия некоторых биологически активных добавок при туберкулезе органов дыхания.

Трофосан (биотроф) представляет собой набор биологически активных продуктов животных тканей (крупного рогатого скота), имеющих пищевые ГОСТы, которые в виде тонких гомогенатов консервируются в медовой среде, в его состав входит целый ряд биологически активных веществ. По результатам обследования 227 больных было показано протективное действие трофосана в отно-

шении функции печени, а также стимуляции белкового обмена. Из 11 изученных аминокислот в группе больных, получавших трофосан, повысился исходно сниженный их уровень у 7, в контрольной – только одной, недостоверно. Выявлены иммуностимулирующие свойства трофосана. Предложен и запатентован метод ингаляций с 10% раствором трофосана. Показано его выраженное стимулирующее влияние на показатели местного иммунитета, которые определялись в бронхоальвеолярном смыве. Эффект сохранился и через 2 месяца. Применение трофосана позволило снизить частоту побочного действия МБТ практически вдвое с 38,6% в контрольной группе до 19,7% у получавших трофосан. Показано также гепатопротекторное действие трофосана при полихимиотерапии.

Республика Беларусь является регионом дефицитным по селену, который обладает выраженным антиоксидантным действием. Ввиду токсичности чистого селена было синтезировано его нетоксичное производное диметилдипирозолилселенид, получившее название “селекор”. Проведенные исследования у 71 больного позволили установить наличие антиоксидантного эффекта у больных туберкулезом при назначении селекора по 50 мкг 2 раза в день в течение одного месяца. Применение селекора способствовало общему росту антиоксидантного потенциала организма.

Однако, как показали полученные в последние годы данные, селекор более целесообразно использовать в сочетании с другой биологически активной добавкой – аминокислотно-минеральным комплексом (АКМ-комплекс). Данный продукт является производным мумие-экстракта, изготовленным с применением современных технологий и имеющим стандартный состав. В него входят аминокислоты, олигопептиды, микроэлементы, полифенолы и т.д.

В результате обследования 96 больных различными формами туберкулеза легких, получавших полихимиотерапию в сочетании с АКМ (1-я группа – 96 человек), АКМ и селекором (2-я – 20) и только АБП (3-я – 40). Выявлено, что положительный эффект при стационарном лечении в 1-й и 2-й группах был на 15% выше, чем в 3-й. Отдаленные результаты изучаются в настоящее время.

Комбинированное применение АКМ и селекора привело к более выраженному снижению показателей ПОЛ и активации антиоксидантной системы, чем каждого из них в отдельности. Отмечено заметное стимулирующее действие АКМ на показатели белкового обмена. Определялся аминокислотный пул крови – 21 аминокислота. Под влиянием АКМ повысился уровень 15 из них. Добавление селекора не изменило показатели. Результаты исследований выявили также довольно выраженное стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета, а также фагоцитарную активность. В контрольной группе изменений не получено. Следует отметить, что трофосан, селекор и АКМ в Республике Беларусь зарегистрированы.

Проведено в клинике и эксперименте изучение применяемой в настоящее время длительной полихимиотерапии туберкулеза (4-5 препаратов одновременно) на ряд показателей жизнедеятельности микроорганизма: иммунорезистентность, липоперекисный гомеостаз, в том числе систему глутатиона, интоксикационный синдром, белковый обмен, функции печени. Обследовано 227 больных, проведен эксперимент на здоровых морских свинках, получавших полихимиотерапию. Выявлены нарушения, связанные непосредственно с действием полихимиотерапии, усугубление которых обуславливает развитие побочных реакций на ПТП. Дана сравнительная оценка нарушений ряда показателей метаболизма при побочных реакциях и без них. Предложена методика прогнозирования развития клинических значимых побочных эффектов на ПТП по динамике некоторых метаболических сдвигов. Показано положительное действие ЭАК, позволяющее снизить частоту токсических побочных реакций в 2 раза.

Таким образом, проведенные на кафедре фтизиатрии исследования по указанной проблеме позволили предложить ряд методов патогенетической терапии туберкулеза и внедрить их в клиническую практику. Утвержденные методические рекомендации и инструкции по применению – 4, получены патенты – 3.

### Выводы

1. При активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз, нарушение обеспеченности организма витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>15</sub>, РР, фолиевой кислоты, А, Е и участия их в метаболических процессах. В процессе химиотерапии полигиповитаминоз не ликвидируется, а при побочных реакциях на противотуберкулезные препараты в большинстве случаев усугубляется, применение глюкокортикоидов ухудшает баланс витаминов С и В<sub>1</sub>.

2. Одной из причин неблагоприятного течения туберкулезного процесса является наличие у больных дисфункции иммунной системы, связанной, прежде всего, с нарушением клеточного иммунитета. В условиях химиотерапии, особенно при наличии побочных реакций на противотуберкулезные препараты возможно усугубление имеющегося дисбаланса в иммунном ответе. Одновременно выявлены нарушения важных звеньев метаболизма: система ПОЛ-АОС, белковый обмен, дезинтоксикационная функция печени.

3. Хроническое низкодозовое облучение в первую очередь усиливает дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, снижает показатели иммунорезистентности у больных. Применение ЭАК нивелирует эти нарушения, способствует выведению радионуклидов из организма.

4. Разработаны и усовершенствованы методы применения при туберкулезе ультразвука, метилурацила и их сочетания, МРТ. Показано их стимулирующее влияние на репаративные процессы, иммунорезистентность, повышение эффективности комплексного лечения.

5. Предложена оригинальная методика применения ронколейкина у больных туберкулезом, доказано его стимулирующее действие на иммунорезистентность, повышение результатов лечения.

6. Изучено действие ряда биодобавок (трофосан, селен, АКМ) на показатели иммунитета и обменных процессов. Разработаны методики их применения при туберкулезе, позволяющие повысить эффективность лечения.

7. Изучено негативное влияние полихимиотерапии на ряд показателей жизнедеятельности организма, особенно при развитии побочных реакций. Предложена методика их прогнозирования, обосновано применение лечебно-профилактического комплекса (ЭАК) для их снижения.

### Литература

1. Авласенко, В.С. Лечение ультразвуком больных туберкулезом легких / В.С. Авласенко // Проблемы туберкулеза. – 1970. – № 1. – С. 51-53.
2. Авласенко В.С. Эффективность применения дифференцированной методики ультразвукотерапии в комплексном лечении деструктивных форм туберкулеза и туберкулем: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Авласенко. – Вильнюс, 1986. – 20 с.
3. Алексюк Е.Н. Обеспеченность аскорбиновой кислотой у больных туберкулезом легких с учетом факторов риска / Е.Н. Алексюк // Здравоохранение. – 2000. – № 9. – С. 8-10.
4. Алексюк Е.Н. Показатели обеспеченности аскорбиновой кислотой больных туберкулезом и саркоидозом органов дыхания и пути коррекции выявленных нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Алексюк – Минск, 2004. – 23 с.
5. Алексюк Н.И. Обеспеченность рибофлавином больных туберкулезом и изменение ее при резекции легкого / Н.И. Алексюк, И.С. Гельберг // Здравоохранение Беларуси. – 1972. – № 10. – С. 31-33.
6. Алексюк Н.И. Влияние оперативного лечения на обеспеченность рибофлавином больных туберкулезом легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.И. Алексюк – Минск, 1974. – 16 с.
7. Вольф С.Б. Клинические проявления туберкулеза, показатели липоперекисного гомеостаза, иммунорезистентности и их коррекция при хроническом низкодозовом облучении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Б. Вольф – Минск, 1996. – 20 с.
8. Влияние глюкокортикоидов на обеспеченность организма витаминами при химиотерапии туберкулеза / И.С. Гельберг [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1986. – № 8. – С. 31-35.
9. Гельберг И.С. Нарушения витаминного баланса и их коррекция при комплексном лечении туберкулеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.С. Гельберг – Москва, 1986. – 43 с.
10. Применение метилурацила в сочетании с ультразвуком при лечении деструктивных форм туберкулеза / И.С. Гельберг [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1977. – № 7. – С. 40-43.
11. Жаровина М.М. Влияние глюкокортикоидов на обеспеченность фолиевой кислотой при туберкулезе / М.М. Жаровина // Здравоохранение Беларуси. – 1974. – № 8. – С. 14-17.
12. Жаровина М.М. Обеспеченность фолиевой кислотой при туберкулезе и коррекция ее недостаточности в процессе комплексной этиопатогенетической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Жаровина. – Москва, 1986. – 22 с.
13. Кроткова, Е.Н. Применение ронколейкина лимфотропно в терапии распространенных форм туберкулеза легких и его влияние на показатели клеточного иммунитета / Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг, С.Б. Вольф // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 3. – С. 62-64.
14. Кроткова, Е.Н. Оценка клинической эффективности ронколейкина у больных распространенными формами туберкулеза легких по данным отдаленных результатов / Е.Н. Кроткова, И.С. Гельберг // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 4. – С. 46-49.
15. Кроткова, Е.Н. Комплексное лечение больных туберкулезом с применением рекомбинантного интерлейкина-2: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Кроткова – Минск, 2005. – 22 с.
16. Цишкевич, Ф.К. Обеспеченность никотиновой кислотой у больных туберкулезом легких при химиотерапии / Ф.К. Цишкевич // Клиника и профилактика туберкулеза. – Минск, 1973. – С. 141-144.
17. Шевчук, Д.В. Влияние миллиметровой терапии на функцию внешнего дыхания и метаболизм у больных туберкулезом / Д.В. Шевчук, И.С. Гельберг, Л.А. Пирогова // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 2(6). – С. 40-44.
18. Шевчук Д.В. Миллиметровая резонансная терапия в комплексном лечении больных туберкулезом легких и ее влияние на некоторые показатели резистентности, систему ПОЛ-АОС и функцию внешнего дыхания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Шевчук. – Минск, 2005. – 21 с.

Поступила 01.09.08