

УДК 616.24–002.5–056.5–08

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ВЫДЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

© 2007 г. Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева

Change of parameters the POF at patients with medicine sensitive tuberculosis easy is revealed depending on spent treatment – inclusion in the circuit of therapy of homeopathist preparations and wobenzymе results in normalization of parameters the POF, and at use only standard modes of infringement in system FRO are kept.

Главная роль в противотуберкулезной защите организма принадлежит мононуклеарным фагоцитам и полиморфноядерным нейтрофилам, основным бактерицидным механизмом которых является продукция активных форм кислорода (АФК), инициирующих перекисную деструкцию мембранных липидов микобактерий туберкулеза [1]. Ткань легких в избытке содержит ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких и особое значение имеет при туберкулезе легких. АФК превращает ненасыщенные жирные кислоты в гидроперекиси, что приводит к повреждению мембран и гибели клеток. Продукты ПОЛ – ненасыщенные альдегиды и малоновый альдегид являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Окисление липидных молекул под действием АФК приводит к повышению проницаемости мембран [3]. В обеспечении биоцидности полиморфноядерных лейкоцитов важная роль принадлежит миелопероксидазе (МПО), которая катализирует взаимодействие перекиси водорода с ионами хлора, иода и других галоидов с образованием гипогалоидов, способных повреждать мембранные белки и липиды. Защиту от повреждающего действия АФК обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. Т.А. Колпакова с соавт. (1996) отметили, что у больных деструктивным туберкулезом легких интенсивность хемилюминесценции выше, чем у здоровых людей. В процессе этиотропного и патогенетического лечения показатели ХЛ постепенно нормализуются [4]. В работе [5] установлено, что степень увеличения количества продуктов ПОЛ коррелирует с тяжестью течения туберкулезного процесса. По данным Т.И. Виноградовой, противотуберкулезные препараты обладают значительной гепатотоксичностью, и само противотуберкулезное лечение может стимулировать свободнорадикальное окисление [6]. Представленные данные свидетельствуют о сложности взаимоотношений возбудителя туберкулеза и макроорганизма. Стимуляция СРО является защитной реакцией организма, направленной на деструкцию возбудителя, однако собственные антиоксидантные системы микобактерий туберкулеза предотвращают их гибель, и продолжающаяся генерация свободных

радикалов вызывает деструкцию окружающих тканей легкого.

Цель исследования – выявление динамики показателей ПОЛ у больных инфильтративным туберкулезом легких с выделением лекарственно чувствительных микобактерий в процессе лечения стандартными режимами химиотерапии и сочетанием стандартных режимов с гомеопатическими средствами и вобэнзимом.

Материалы и методы

Под наблюдение были взяты 44 больных инфильтративным туберкулезом легких с выделением лекарственно чувствительных микобактерий, которые в результате проспективной рандомизации (на основе метода «случайных чисел» с помощью компьютерных кодов с использованием Microsoft Office Excel 5.0.) были разделены на две группы наблюдения. Основная группа больных получала на фоне стандартной терапии гомеопатический комплекс и вобэнзим, группа сравнения – только стандартную терапию противотуберкулезными препаратами. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Результаты количественных исследований подвергались статистической обработке стандартными методами с помощью компьютерной программы Microsoft Offis Excel 2003 в системе Windows XP.

Обследование пациентов проводилось согласно приказу № 109 от 21.03.03 г. МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Дополнительно определяли показатели ПОЛ – хемилюминесценцию (ХЛ) плазмы крови, активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, активность каталазы эритроцитов (КА-Тэр.) и плазмы (КАТпл.), активность миелопероксидазы (МПО).

Показатели свободнорадикального окисления определяли в венозной крови, взятой из локтевой вены в утренние часы натощак. Люминолзависимую ХЛ плазмы крови, индуцированную перекисью водорода, проводили по методу [7]. Активность фермента выражали в усл. ед./мг Нв. Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюк с соавт. [8]. Определение активности МПО определяли колориметрически [9].

В основную группу вошли 22 больных, из них 18 мужчин (81,8 %) и 4 женщины (18,2 %). Средний возраст больных составил $36,4 \pm 2,8$ лет. По формам тубер-

кулеза больные распределились следующим образом: инфильтративный туберкулез – 17 чел., диссеминированный – 3, фиброзно-кавернозный – 2. В группу сравнения вошли 20 больных, из них 16 мужчин (80,0 %) и 4 женщины (20,0 %). Средний возраст больных в группе сравнения составил $35,8 \pm 3,6$ лет. По формам туберкулеза больные группы сравнения распределились следующим образом: инфильтративный туберкулез – 16 чел., диссеминированный – 2, фиброзно-кавернозный – 2. У всех больных в мокроте были выявлены лекарственно чувствительные микобактерии туберкулеза, отмечались явления туберкулезной интоксикации – слабость, потливость, повышение температуры, кашель с выделением мокроты, у 12 больных (227,3 %) – одышка, в 100 % случаев при рентгенологическом исследовании были выявлены очаговые, инфильтративные изменения и полости распада. По возрасту, полу, распространенности туберкулезных изменений в легких, выраженности клинических симптомов сформированные группы однородны. Статистическая обработка данных, проведенная с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2003 в системе Windows XP, не выявила различий по изучаемым признакам ($p > 0,05$).

После проведения клинико-лабораторного и рентгенологического обследования больным группы сравнения были назначены противотуберкулезные препараты согласно стандартным режимам химиотерапии. Больным основной группы на фоне стандартных режимов были назначены гомеопатический комплекс из 7 компонентов (№ приоритетной заявки 2006125950(028144), решение о выдаче патента на изобретение от 10.01.07 г.) по 5 крупинки 3 раза в день и вобэнзим по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до приема пищи. Выбранные гомеопатические препараты обладают возможностью восстановления нарушенного гомеостаза на уровне регуляции высших отделов центральной нервной системы и иммунологиче-

ского статуса. Способность вобэнзима влиять на иммунологическую реактивность организма, повышать функциональную активность макрофагов и фагоцитарную активность клеток дает нам возможность использовать его в патогенетической терапии туберкулеза легких. Результаты лечения оценивали через 4 мес. по выраженности клинических проявлений, рассасыванию инфильтрации, закрытию полостей распада и абациллированию, кроме того, проведен анализ динамики показателей ПОЛ в процессе лечения больных стандартными и комбинированными режимами терапии.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что до начала терапии спонтанное свечение крови больных обеих групп значительно превышало нормальные величины в сравнении с контрольной группой здоровых доноров. Активность СОД была почти в два раза ниже, чем у здоровых доноров. Каталаза плазмы крови существенно не отличалась от аналогичного показателя у доноров, а каталаза эритроцитов была пониженной. Активность МПО у больных туберкулезом легких превышала данный показатель у здоровых лиц. Таким образом, до начала проведения противотуберкулезной терапии антиоксидантная защита у больных была снижена (табл. 1).

В норме в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса.

Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию деструкции легочной ткани, однако недостаток радикалов также влияет на жизненно важные функции организма, поэтому важно применение гомеопатических средств, которые обладают регули-

Таблица 1

Состояние ПОЛ у больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью микобактерий до лечения

Показатель	Основная группа (n = 22) M ± m	Группа сравнения (n = 20) M ± m	Здоровые доноры (n = 10) M ± m
Хемилюминисценция, имп./6 с	4512,73 ± 683,14 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	4521,63 ± 673,17 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	3310,00 ± 219,04
Супероксиддисмутаза в эритроцитах, у.е./мгНв	5,98 ± 1,86 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,89 ± 1,94 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	11,46 ± 0,83
Каталаза плазмы, мкМ H ₂ O ₂ /мин·л	31,23 ± 2,64 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	31,30 ± 2,58 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	32,43 ± 2,53
Каталаза эритроцитов, мкМ H ₂ O ₂ /мин·мг Нв	93,72 ± 9,68 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	93,68 ± 12,11 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	133,5 ± 1,77
Миелопероксидаза, у.е./мг·мин	2,326 ± 0,31 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,362 ± 0,53 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,163 ± 0,29

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий показателей ПОЛ у больных основной группы и группы сравнения, p_2 – у групп наблюдения и здоровых доноров.

рующим действием на СРО. Нарушение стационарности СРО – универсальный, неспецифический механизм патогенеза легочных заболеваний. Легкие наиболее уязвимы в этом отношении, так как в них повышена возможность протекания свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов легкие непосредственно подвергаются действию кислорода – инициатора окисления. По нашим данным, комбинированное применение гомеопатических препаратов и вобэнзима значительно влияет на эти процессы.

Через 4 мес. от начала проведения терапии согласно стандартным режимам у больных группы сравнения показатели ПОЛ существенно не изменились, тогда как под воздействием гомеопатических препаратов и вобэнзима у больных основной группы состояние ПОЛ значительно улучшилось. Интенсивность ХЛ понизилась и приблизилась к таковой у здоровых доноров. Хемилюминисценция является интегральным показателем, и ее интенсивность зависит от активности свободнорадикальных процессов, содержания продуктов перекисного окисления и уровня антиоксидантной защиты. Под влиянием гомеопатических препаратов существенно возрастает активность антиоксидантных ферментов и снижается интенсивность свободнорадикального окисления. Активность СОД повысилась, а МПО – понизилась. Значительно увеличилась активность каталазы эритроцитов, что играет существенную роль при лечении изониазидом. С одной стороны, она защищает микобактерии от деструктивного действия перекиси водорода и пероксинитрита, генерируемых фагоцитами, с другой – повышает эффективность лечения изониазидом, так как каталаза окисляет восстановленный изониазид, переводя его в активную форму, способную ингибировать активность ферментов, обеспечивающих синтез главного компонента клеточной стенки микобактерий – миколовой кислоты [10]. Повышение активности каталазы имеет положительное значение, так как следствием этого является уменьшение содержания перекиси водорода, являющейся поставщи-

ком самого агрессивного гидроксильного радикала. Снижение продукции гидроксильного радикала, в свою очередь, уменьшает угрозу окислительного повреждения окружающих тканей, что несомненно способствует закрытию полостей, образовавшихся вследствие свободнорадикальной деструкции легочной ткани. Закрытие полостей распада легочной ткани при туберкулезе способствует также и достоверное изменение миелопероксидазной активности под действием гомеопатического лечения. Известно, что гомеопатические препараты, действуя на информационном уровне, активируют собственные компенсаторные механизмы [11].

Таким образом, у больных основной группы под влиянием сочетания стандартной терапии с гомеопатическими препаратами и вобэнзимом состояние ПОЛ нормализовалось, а у больных, получивших только стандартную терапию, существенно не изменилось (табл. 2). Это подтверждалось улучшением клинического состояния больных основной группы, исчезновением симптомов туберкулезной интоксикации, а также показателями эффективности лечения – закрытием полостей распада и абациллированием (табл. 3). Из вышеизложенного следует, что в результате исследования выявлено изменение показателей ПОЛ у больных с лекарственно чувствительным туберкулезом легких в зависимости от проводимого лечения – включение в схему терапии гомеопатических препаратов и вобэнзима приводит к нормализации показателей ПОЛ, а при использовании только стандартных режимов нарушения в системе СРО сохраняются.

Добавление гомеопатических препаратов и вобэнзима к стандартным режимам лечения больных туберкулезом легких с выделением лекарственно чувствительных микобактерий повышает показатели эффективности лечения: закрытие полостей распада – в 2,2 раза, абациллирование – в 2.

Таблица 2

Сравнительная оценка состояния ПОЛ у больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью микобактерий после проведения стандартной и комбинированной терапии

Показатель	Основная группа (n = 22) M ± m	Группа сравнения (n = 20) M ± m	Здоровые доноры (n = 10) M ± m
Хемилюминисценция, имп./6 с.	3425,14 ± 497,83 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	4584,23 ± 571,43 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	3310,00 ± 219,04
Супероксиддисмутаза в эритроцитах, у.е./мгН	10,22 ± 1,83 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	6,16 ± 1,89 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	11,46 ± 0,83
Каталаза плазмы, мкМ Н ₂ O ₂ , мин·л	31,52 ± 2,42 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	31,61 ± 2,85 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	32,43 ± 2,53
Каталаза эритроцитов, мкМ Н ₂ O ₂ /мин·мг Нв	128,96 ± 5,31 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	107,36 ± 13,74 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	133,5 ± 1,77
Миелопероксидаза, у.е./мг·мин	1,418 ± 0,31 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	2,386 ± 0,95 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	1,163 ± 0,29

Примечание. p₁ – уровень статистической значимости различий показателей ПОЛ у больных основной группы и группы сравнения после проведения терапии; p₂ – у больных групп наблюдения после проведения терапии и здоровых доноров.

Таблица 3

Эффективность лечения больных лекарственно чувствительными формами туберкулеза легких стандартной и комбинированной терапией

Контингент больных	Абациллирование, абс./% Р ± mр	Закрытие полостей распада, абс./% Р ± mр
Основная группа (n = 22 чел.)	22 чел. 100,00 ± 3,99 % *	19 чел. 86,37 ± 7,48 %*
Группа сравнения (n = 20 чел.)	10 чел. 50,00 ± 3,62 %*	8 чел. 40,00 ± 11,23 %*

* – уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения после проведения стандартной и комбинированной терапии – $p < 0,05$.

Литература

1. *Авербах М.М.* Иммунологические аспекты легочной патологии. М., 1980.
2. *Владимиров Ю.А.* // Соросовский образов. журн. 2000. Т. 6. С. 13–19.
3. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М., 2001.
4. *Колпакова Т.А., Пряхина В.Н., Зырянова Т.В.* Сверхслабое свечение сыворотки крови у больных туберкулезом // 6-й национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. С. 16–23.
5. *Сиренко И.А., Шматько С.А.* // Украинский пульмонологический журнал. 2004. № 1. С.40–41
6. www.rusmg.ru/php/content.php. 10.
7. *Шестаков В.А., Бойчевская В.А., Шерстнев М.П.* // Вопр. мед. химии. 1979. Т. 25. Вып. 2. С. 132–137.
8. *Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
9. *Саидов М.З., Пинегин Б.В.* // Лаб. дело. 1991. № 3. С. 56–59.
10. *Bulatovic V. et al.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. P. 2765–2771.
11. *Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И.* Элементы информационной биологии и медицины. М., 2002.

Ростовский государственный медицинский университет

15 декабря 2006 г.