

Г.Л.Гуревич

**ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОРРЕКЦИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С
РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В
СОВРЕМЕННЫХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

**THE EVALUATION OF DIFFERENT METHODS OF METABOLIC DISORDERS CORRECTIONS
IN SPREADING FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN MODERN RADIOECOLOGIC
CONDITIONS**

G.L. Gurevich

S u m m a r y

The efficacy of different treatment programmes using enterosorbent Polifepan, α -Tokopherol, L-Thyroxine and their combinations for wide-spreading pulmonary tuberculosis was studied in patients living in districts with radionuclear polutions. It was found that combined treatment with Polifepan and α -Tokopherol besides their antioxidative and antiaterogenic effects may normalise hormonal regulation by stimulation the basal secretion of thyroid hormones and testosterone and diminishing the stress reaction. The use of α -Tokopherol besides complimentary action lead to decreasing of peroxide lipid oxidative products and atherogenic factors.

Р е з ю м е

Изучена эффективность различных режимов патогенетической терапии с использованием энтеросорбента полифепана, α -токоферола, L-тироксина и их сочетанного применения у 134 больных с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на территориях с различной степенью загрязнения радионуклидами. Установлено, что курсовое назначение полифепана и витамина Е, помимо антиоксидантного и антиатерогенного эффектов, оказывает нормализующее воздействие на гормональную регуляцию, стимулируя базальную секрецию гормонов щитовидной железы и тестостерона и уменьшая стрессорную реакцию. Применение L-тироксина, кроме заместительного действия, приводит к уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов и атерогенных факторов.

В последние годы в Республике Беларусь наблюдается отрицательный патоморфоз туберкулеза, проявляющийся возрастанием заболеваемости и смертности, резким утяжелением течения болезни, особенно выраженным на территориях, пострадавших от аварии на ЧАЭС [1,4]. Проведенные нами комплексные клинико-лабораторные исследования позволили установить, что ухудшение клинического течения заболевания сопровождается глубокими и стойкими нарушениями гомеостаза и, в частности, гормонпродуцирующей функции щитовидной железы (ЩЖ), антиоксидантной защиты, структурно-функционального состояния клеточных мембран, клеточного и гуморального иммунитета [1,6,7]. Традиционное антибактериальное лечение, проводимое у больных с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, в 32—54% случаев не приводит к заживлению туберкулезных изменений и сопровождается возрастанием метаболических нарушений [1,6,7]. Отсутствие нормализации метаболических

параметров в процессе комплексной противотуберкулезной терапии диктует необходимость изыскания способов устранения нарушений гомеостаза организма и тем самым повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий. На основании полученных результатов, у определенной категории больных туберкулезом легких целесообразным является включение в общепринятые схемы лечения лекарственных или иных терапевтических средств, направленных на повышение продукции тиреоидных и половых гормонов, антиоксидантного антиагрегатного и антиатерогенного потенциала организма, восстановление структурно-функционального состояния клеточных мембран.

Целью настоящей работы явилась апробация методов коррекции метаболических нарушений с помощью курсового назначения энтеросорбентов, антиоксидантных препаратов, L-тироксина и их сочетанного применения.

Под нашим наблюдением находились 134 больных в возрасте от 20 до 59 лет (105 мужчин и 29 женщин).

с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на территориях с различным уровнем радиоактивного загрязнения (от 5 до 30 Ки/км²) и 40 практически здоровых лиц (доноров) из "чистых" в радиоэкологическом отношении регионов. Среди обследованных больных у 98 был диагностирован инфильтративный, у 31 — диссеминированный и у 6 — фиброзно-кавернозный туберкулезный процесс, причем во всех случаях он был выявлен впервые. Также у всех больных определялись полости распада в легких (у 87 — множественные) и бактериовыделение (у 97, или 72,3%, оно выявлялось с помощью простой бактериоскопии и у 128 регистрировалось многократно). 38 больных с распространенными формами туберкулеза легких получали традиционную полихимиотерапию туберкулеза и составили контрольную группу (КГ) наблюдения, а остальные (составляющие экспериментальную группу — ЭГ) на этом фоне получали различные виды патогенетического лечения: энтеросорбцию (24), сочетанное назначение энтеросорбента с антиоксидантом (25), L-тироксин (21), а также комплексное применение вышеуказанных препаратов (25 больных). Распределение больных по группам проводилось методом случайного отбора. Все группы больных были сопоставимы между собой по возрастному-половому составу, соотношению клинических форм туберкулеза, характеру начальных проявлений заболевания.

В качестве энтеросорбента использован полифепан, полученный в центре сорбционных технологий Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей. Назначался больным в суточной дозе 0,7 г/кг, разделенной на три приема в первые дни после поступления больных в стационар. Курс лечения составлял 14 сут. Антиоксидантную терапию проводили с использованием α -токоферола по 1 капсуле (400 мг; ФРГ) ежедневно *per os* в течение 2 мес. L-тироксин применялся после 3 мес от начала комплексной противотуберкулезной терапии в течение 8 нед в суточной дозе 100 мг с учетом наблюдений С.И. Шарунова [10] и других исследователей о нецелесообразности назначения заместительной тиреоидной терапии на ранних стадиях туберкулезного процесса.

Для оценки гормонального гомеостаза у больных и здоровых лиц с помощью радиоиммунологических методов изучали содержание в плазме крови следующих показателей: тироксина (Т₄), общего (Т₃) и реверсивного трийодтиронина (rТ₃), тироглобулина (ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, пролактина, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тестостерона. Значения гормональных показателей выражались в общепринятых единицах (в нмоль/л, в пмоль/л, в мед/л). Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови — диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида — МДА (в Е/мл), среднемолекулярных пептидов — СМ (в усл. ед.), а также уровень жирорастворимых антиоксидантов — α -токоферола (α -ТФ), ретинола (в мкмоль/л) и церулоплазмина — ЦП (в мг/л) оценивали с помощью унифицированных спектрофотометрических и спектофлуориметрических мето-

дов [5,8]. С целью оценки степени выраженности атерогенных нарушений в организме рассчитывали холестеринные коэффициенты атерогенности (КА) липопротеинового спектра плазмы (сыворотки) крови по известной и модифицированной (КА_м) нами методике [3,11]. Кроме того, в крови обследуемых лиц определяли показатель скорости агрегации тромбоцитов (V_{агр.}), соотношение ХС и фосфолипидов (ФЛ) в мембране эритроцитов (ХС_{эп}/ФЛ_{эп}), показатель гемолиза эритроцитов (Г_{эп}) при 30-минутной экспозиции с использованием известных методических подходов.

Динамика основных биохимических, биофизических и иммунологических параметров у больных КГ в сопоставлении с донорами представлены в таблице.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии нормализации большинства метаболических показателей и их неблагоприятной динамике в процессе химиотерапии. Это касается прежде всего дефицита тиреоидных гормонов, ИРИ и тестостерона на фоне возрастания базальной секреции ТТГ, АКТГ и кортизола, что является достоверным проявлением гипотиреоидного состояния, полигландулярной недостаточности, стрессорной реакции со стороны надпочечников и нарушенной связи между периферическим и центральным звеньями гормональной системы [7,12]. Нарушения гормональной регуляции коррелировали с дефицитом жирорастворимых антиоксидантов и накоплением в крови продуктов ПОЛ, повышением скорости агрегации тромбоцитов и изменением структурно-функционального состояния мембран (возрастание соотношения ХС_{эп}/ФЛ_{эп} и снижение их устойчивости к гемолизу). Отсутствие положительной динамики лабораторных тестов сопровождалось и низкой эффективностью проводимой химиотерапии. Только у 18 из 38 больных данной группы к 6 мес лечения наступило прекращение бактериовыделения, а полости распада закрылись у 11 пациентов КГ.

Результаты лабораторного обследования больных ЭГ при поступлении в стационар не отличались от значений у КГ ($p > 0,05$).

В результате курсового назначения полифепана у больных (ЭГ₁) к 2—3 мес химиотерапии наблюдалось значительное возрастание значений Т₄ (до $72,5 \pm 4,92$ нмоль/л), Т₃ (до $0,889 \pm 0,19$ нмоль/л), тестостерона (до $27,9 \pm 6,8$ нмоль/л), устойчивости эритроцитов к гемолизу ($50,15 \pm 4,69\%$) на фоне снижения базальной секреции ТТГ ($1,61 \pm 0,54$ мед/л), АКТГ ($14,8 \pm 3,66$ пмоль/л), содержания ДК ($1,64 \pm 0,20$ Е/мл), СМ ($0,155 \pm 0,019$ усл. ед.), ЦП ($153,5 \pm 16,1$ мг/л), КА ($3,63 \pm 0,95$), соотношения ХС_{эп}/ФЛ_{эп} в эритроцитах (до $0,883 \pm 0,19$). Все эти показатели перестали достоверно отличаться от нормальных значений у доноров ($p > 0,05$). Определенная нормализация под влиянием энтеросорбента наметилась в значениях ТГ, кортизола, пролактина, МДА, КА_м, которые вместе с тем продолжали достоверно ($p < 0,05$) отличаться от здоровых лиц. Достоверные различия по отношению к КГ в этот период отмечались в содержании тестостерона, МДА, СМ, КА, КА_м ($p < 0,05$) и ДК ($p < 0,001$). Вместе с тем достигнутая коррекция нарушений гомеостаза под

Ведущий в мире антибиотик-макролид

КЛАЦИД

КЛАРИТРОМИЦИН



АББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ США

Россия, Москва 123056, Грузинский переулок, 3, кв. 162.

Телефоны: (095) 254-1774, 254-6852, 254-4991. Факс: (095) 230-2462.

Динамика определяемых лабораторных показателей у больных КГ ($X \pm Sx$)

Метаболические показатели	Практически здоровые лица (доноры)	Больные туберкулезом легких (КГ)		
		При поступлении	Через 2—3 мес	Через 5—6 мес
T ₄	85,47±4,74	58,5±4,36*	62,2±3,87*	35,5±5,43*
T ₃	1,39±0,18	0,602±0,10*	0,737±0,13*	0,653±0,12*
ТГ	21,20±2,27	10,41±2,21*	9,91±2,44*	8,15±2,05*
ТТГ	1,04±0,15	1,68±0,43	1,75±0,27**	4,15±0,37*
rT ₃	0,15±0,018	0,152±0,21	0,224±0,03**	0,194±0,016
T ₄ /T ₃	63,4±3,25	142,6±9,5*	105,8±12,0*	104,5±15,3**
Кортизол	649,7±81,4	1208,4±158,9**	1246,0±130,6*	1355,0±137,4*
АКТГ	3,98±0,87	23,4±7,89**	14,8±3,66**	14,16±3,31**
Пролактин	143,3±29,4	335,2±50,3*	465,4±56,8*	644,6±76,6*
ИРИ	176,3±19,6	90,5±18,2*	57,5±16,1*	76,7±17,6*
Тестостерон	42,6±4,1	15,8±4,13*	11,6±4,4*	15,3±4,2*
ДК	1,42±0,12	2,61±0,19*	2,47±0,18*	2,16±0,19*
МДА	0,24±0,01	0,41±0,018*	0,366±0,017*	0,309±0,021**
СМ	0,161±0,018	0,243±0,017*	0,235±0,021**	0,204±0,016
α-ТФ	12,96±1,23	5,342±0,72*	6,91±0,86*	7,86±0,93*
Ретинол	1,36±0,22	0,751±0,17**	0,950±0,29	1,175±0,33
ЦП	125,1±14,7	168,6±13,5**	178,4±15,8*	167,7±15,3**
ДК/α-ТФ	0,137±0,01	0,625±0,035*	0,374±0,030*	0,289±0,034*
МДА/α-ТФ	0,019±0,003	0,084±0,007*	0,056±0,0055*	0,044±0,0049*
КА	2,20±0,11	5,56±0,46*	7,23±0,78*	8,095±0,41*
КА _м	0,81±0,06	11,63±2,57*	9,92±2,72*	11,12±1,98*
V _{агр}	21,23±0,96	22,65±2,11	27,0±2,27**	25,95±2,45
ХС _{эп} /ФЛ _{эп}	0,79±0,11	1,125±0,11**	1,447±0,23**	1,313±0,15**
Г _{эп}	58,5±3,2	36,84±4,12*	44,65±4,47**	39,78±3,42*

П р и м е ч а н и е. ** и * — достоверность различия по отношению к практически здоровым лицам соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

влиянием полифепана оказалась нестойкой и после отмены препарата к 5—6 месяцам лечения у больных ЭГ₁ вновь регистрировались достоверные отклонения от нормальных величин со стороны T₄, T₃, ТТГ, тестостерона, ЦП, КА, Г_{эп}. Полученные в отношении воздействия полифепана результаты согласуются с полученными ранее данными об антиоксидантных, антиатерогенных и мембраностабилизирующих эффектах энтеросорбции при различных патологических состояниях [2,9].

Сочетанное назначение полифепана и α-токоферола (ЭГ₂) приводило к еще более выраженной, чем в подгруппе ЭГ₁, нормализации ряда метаболических и биофизических параметров у больных с распространенными формами туберкулеза легких. К 2—3 мес лечения в отличие от контрольной группы исчезли сдвиги по отношению к донорам в значениях T₄ (74,9±4,88 нмоль/л), T₃ (0,977±0,20 нмоль/л), ТТГ (1,40±0,59 мед/л), кортизола (993,8±180,4 нмоль/л), АКТГ (11,6±5,12 пмоль/л), тестостерона, ДК (1,55±0,19 Е/мл), МДА (0,225±0,023 Е/мл), СМ (0,165±0,023 усл.ед), α-ТФ (10,4±1,07 мкмоль/л) ДК/α-ТФ (0,146±0,028), МДА/α-ТФ (0,023±0,0047), КА (2,97±0,85), КА_м (1,84±1,03), V_{агр} (20,3±2,31), ХС_{эп}/ФЛ_{эп} (0,829±0,16), Г_{эп} (53,87±4,12).

Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлялись в содержании T₄, тестостерона, СМ, α-ТФ, СМ в плазме крови, V_{агр}, тромбоцитов, соотношении ХС/ФЛ в мембране эритроцитов ($p < 0,05$); а также в уровнях ДК, МДА и значениях показателей ДК/α-ТФ, МДА/α-ТФ, КА, КА_м ($p < 0,001$).

По сравнению с группой больных, получавших один полифепан, в случае сочетанного с витамином Е приема энтеросорбента значительно больше показателей сохраняли нормальные значения и к 5—6 мес комплексной терапии. Это касалось T₃ (0,890±0,20 нмоль/л), ТТГ (2,12±0,65 мед/л), ДК, МДА, СМ, α-ТФ, ДК/α-ТФ (0,194±0,032), МДА/α-ТФ (0,031±0,0071), КА, КА_м (2,31±1,06), V_{агр}, ХС_{эп}/ФЛ_{эп} (0,958±0,18). Достоверно по отношению к больным КГ на данном этапе химиотерапии изменялись значения ТТГ, ДК/α-ТФ ($p < 0,05$), а также T₄, пролактина, КА и КА_м ($p < 0,001$). Вместе с тем на 5—6-м месяце лечения и для данной группы было характерно возрастание величины отклонения от нормальных значений ($p < 0,05$) отдельных показателей (кортизол, АКТГ, тестостерон).

У больных ЭГ₃, получавших при поступлении в стационар традиционную антибактериальную терапию, значения определяемых показателей гомеостаза к 2—3

мес лечения соответствовали динамике метаболических параметров у больных КГ, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между данными группами в указанный период наблюдения. После курсового назначения L-тироксина к 5—6-му месяцам пребывания больных в стационаре наблюдалось исчезновение характерных для больных КГ сдвигов в значениях КА ($4,07 \pm 1,21$), T_4 ($77,2 \pm 5,85$), T_3 ($1,220 \pm 0,23$), ТГ ($13,6 \pm 2,94$ мкг/л), ТТГ ($1,83 \pm 0,76$), T_4/T_3 ($61,6 \pm 13,23$) по отношению к донорам ($p > 0,05$). Достоверные различия между больными ЭГ₃ и КГ в этот период регистрировались в значениях T_3 , ТТГ, T_4/T_3 , КА ($p < 0,05$) и T_4 ($p < 0,001$).

В группе ЭГ₄ (на фоне последовательного назначения вышеуказанных патогенетических средств) к 2—3-му месяцам динамического наблюдения достоверные отклонения ($p < 0,05$) по отношению к донорам продолжали сохраняться в значениях кортизола, пролактина, ИРИ и ЦП. Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлялись в величинах T_4 , ДК, СМ, α -ТФ, KA_M , $V_{арр}$, $XC_{эр}/\Phi L_{эр}$ ($p < 0,05$), тестостерона, МДА, ДК/ α -ТФ, КА ($p < 0,001$). К 5—6-му месяцам пребывания больных ЭГ₄ в стационаре только базальный уровень секреции кортизола и ИРИ отличался от нормальных значений у доноров ($p < 0,05$). Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлены в значениях T_3 ($1,109 \pm 0,19$), ДК/ α -ТФ ($0,188 \pm 0,037$), KA_M ($4,62 \pm 2,36$), $XC_{эр}/\Phi L_{эр}$ ($0,891 \pm 0,17$) с уровнем вероятности $p < 0,05$, а также T_4 ($74,4 \pm 5,56$), ТТГ ($0,97 \pm 0,74$), пролактина ($270,1 \pm 88,5$), КА ($2,98 \pm 1,07$) с уровнем вероятности $p < 0,001$.

Нормализация метаболических параметров сопровождалась более высокой эффективностью проводимого лечения. Все больные ЭГ₄ отмечали хорошую переносимость патогенетического лечения и противотуберкулезных препаратов. Так же, как в группах ЭГ₁ и ЭГ₂, у данной категории больных в течение 2 нед значительно улучшилось самочувствие, исчезли проявления туберкулезной интоксикации. В данной группе прекращение бактериовыделения к 6 мес лечения наблюдалось у 19, а полости распада закрылись у 16 из 25 больных, что значительно превышало эффективность лечения больных КГ.

Таким образом, комплексное и последовательное назначение больным с распространенными формами туберкулеза легких патогенетических средств: полифепана, витамина Е и L-тироксина повышает эффективность противотуберкулезных препаратов и оказывает более выраженный нормализующий эффект на метаболические параметры, чем изолированный прием

каждого из препаратов. При этом выявлено потенцирующее влияние и перекрестное действие применяемых патогенетических методов коррекции метаболических нарушений. Так, установлено нормализующее влияние курсового применения энтеросорбента и антиоксиданта на гормональную регуляцию (стимуляция секреции гормонов щитовидной железы и тестостерона, уменьшение стрессорной реакции со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы). С другой стороны, заместительная терапия L-тироксина оказывала выраженные в различной степени антиоксидантный и антиатерогенный эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовская А.К., Гуревич Г.Л., Ломако М.Н. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания в условиях современной экологической ситуации // *Здравоохран. Беларуси.*— 1992.— № 3.— С.15—20.
2. Андрейчин М.А., Гебеш В.В., Гнатюк М.С. и др. Энтеросорбция: достижения, проблемы, перспективы // *Врач. дело.*— 1991.— № 9.— С.12—19.
3. А.с. 1138131 СССР. Способ диагностики атеросклероза у больных пневмониями / Камышников В.С., Колб В.Г., Ломако М.Н., Гуревич Г.Л. // *Открытия.*— 1985.— № 5.— С.18.
4. Борщевский В.В., Калечиц О.М. Новые подходы к организации противотуберкулезной работы среди детей и взрослых в современной радиоэкологической ситуации // *Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медикопсихологическая реабилитация пострадавших: Сборник материалов 4-й международной конф.*— Минск, 1995.— С.114—115.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофлуориметрическое определение содержания гидроперекисей в плазме крови // *Лаб. дело.*— 1983.— № 3.— С.33—35.
6. Гуревич Г.Л., Колб В.Г., Камышников В.С., Зубовская Е.Т. Липиды и липопротеины у больных туберкулезом легких, проживающих на территориях с различным радиационным фоном // *Современные аспекты фтизиопульмонологии.*— Минск, 1994.— С.82—88.
7. Гуревич Г.Л., Абрамовская А.К., Шерстюк Г.В., Грозовская М.С. Особенности гормональной регуляции у больных туберкулезом легких в неблагоприятных радиоэкологических условиях // *Здравоохран. Беларуси.*— 1994.— № 8.— С.27—30.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии.*— Минск: Беларусь, 1982.
9. Шаврова Е.М., Солодовникова Ф.Н., Хмара И.М. и др. Использование энтеросорбента "Ваулен" в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита // *Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сборник материалов 4-й международной конф.*— Минск, 1995.— С.156—160.
10. Шарунов С.И. Гормональные воздействия на клиничко-функциональные признаки фиброза при лечении туберкулеза легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
11. Ika S. // *Zschr. inn. Med.*— 1962.— Bd 17, № 2.— S.82—83.
12. *Endocrinology and Metabolism* / Ed. P. Felling. 2-nd Ed.— New York: McGraw-Hill Book Company, 1987.

Поступила 15.02.96