

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

УДК 616-002.5-08-06:615.28

**ВОЛЬФ
СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ**

**ОСЛОЖНЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА:
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.00.26- фтизиатрия

Гродно, 2009

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия занимает ведущее место в лечении больных туберкулезом. В настоящее время лечение туберкулеза интенсифицировано (полихимиотерапия), на начальном этапе применяют 4-5 противотуберкулезных препаратов (ПТП). Однако наряду с бактерицидным и бактериостатическим эффектом, ПТП обладают органотропным действием на макроорганизм. При этом они могут оказывать негативное влияние на многие его органы и системы. Нередко у больных туберкулезом на фоне лечения возникают нарушения функции органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной и периферической нервной системы, иммунной системы, сердечно-сосудистой системы, системы кроветворения [В.Ю. Мишин и др. 2003; Э. Ливчане 2003; И.С. Камышан, 2004; М.Г. Мусабеева 2006 и др.]. В клинике они проявляются в виде побочных реакций (ПР).

По данным многочисленных авторов, частота ПР на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах от 16,9 до 97,0% [К.С. Казаков и др., 1990; Ф.К. Таштулатова, 2003; В.А. Краснов, 2004; М.А. Карачунский, 2004; А.В. Лысов и др., 2006; и др.]. Введение предложенных ВОЗ схем лечения больных туберкулезом, в частности, полихимиотерапии, увеличило число появления ПР на ПТП [Ю.В. Просветов, 2000; С.В. Николаева, 2003; М.А. Тхоровский, 2004;]. Качество любого лечения определяется его эффективностью. Развитие ПР нередко приводит к временной отмене ПТП, изменению схемы химиотерапии, снижая тем самым эффективность лечения больных [С.В. Николаева, 2003; Э. Ливчане, 2003; Н.А. Черных и др., 2004; В.И. Чуканов и др., 2006 и др.].

Влияние ПТП на органы и системы организма реализуется через нарушения клеточного метаболизма. Имеется достаточно оснований полагать, что усиление ПОЛ является универсальной реакцией клеток организма, подвергающихся воздействию ксенобиотиков [В.У. Буко, 1998; Vermeulen N. et al., 1998; Hins R.N. et al., 2001; и др.]. В литературе имеется ряд работ, где указывается на способность ПТП инициировать липоперекисное окисление [Н.П. Скакун и др., 1991; Н. Георгиева, 2002; А.Г. Мондодоев и др., 2006; и др.]. В то же время другие авторы такого влияния не выявили [Н.И. Андржеюк и др., 1990].

Главным органом метаболизма лекарств является печень. По литературным данным, у 6,6-47,2% больных возникают повреждения печени в процессе химиотерапии [В.В. Ерохин и др., 1991; А.В. Елькин и др., 1992; С.В. Оковитый и др., 2006; и др.]. Система микросомальных монооксигеназ и функционально связанные с ней ферменты, катализирующие реакции конъюгации, играют основную роль в обеспечении процессов детоксикации

[И.П. Сутько и др., 2002; Т. Лопаткина, 2003; Ю.Х. Мараховский, 2005; и др.]. Исследования, посвященные влиянию 4-5 ПТП на функционирование системы микросомального окисления, единичны [В.И. Коржов и др., 2000].

Одним из звеньев антиоксидантной защиты клетки является система глутатиона. Развитие адекватного адаптационного ответа системы глутатиона на раздражение во многом определяет способность защиты клетки от избыточного накопления токсических метаболитов, образующихся при биотрансформации лекарств и окислительном стрессе. В то же время данные о влиянии ПТП на систему глутатиона противоречивы [Р.Ю. Абдуллаев, 1993; Rana S. V. et al., 1997; О.Ю. Катикова и др., 2002].

Ведущая роль в сопротивляемости организма туберкулезной инфекции отводится клеточному иммунитету. Отрицательное действие на иммунитет больных туберкулезом может оказывать антибактериальная терапия. Описаны как иммунодепрессивные эффекты ПТП [Н.А. Шмелев и др., 1977; В.В. Новицкий и др., 2005; Khmelevskaya I.G., 2000;], так и отдельные стимулирующие [А.Е. Александрова, 1996; Д.Д. Саакаева, 1998;]. Проведенные исследования [В.Ю. Мишин и др., 2003] показали, что влияние осложненной химиотерапии на иммунный ответ неоднозначно. Литературные данные свидетельствуют о попытках коррекции иммунологических и метаболических нарушений, вызванных ПТП [Г.Л. Гуревич, 1997; А.Е. Дитятков и др., 2005; А.В. Лысов и др., 2006 и др.] Однако проблема побочного воздействия их на организм до настоящего времени остается актуальной.

В литературе имеется много работ, посвященных влиянию одного, двух, реже трех ПТП на организм. В то же время, влияние полихимиотерапии (4-5 ПТП) на макроорганизм отражено в единичных публикациях. Недостаточно изучена роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы в развитии ПР. Отсутствуют данные литературы о характере и возможностях печени по биотрасформации комплекса ПТП, о влиянии осложненной полихимиотерапии на обмен свободных аминокислот. Сложность и многообразие иммунных механизмов и феноменов при развитии побочных реакций на лекарственные средства определяют противоречивость данных литературы по этой проблеме и диктуют необходимость дальнейших исследований по изучению влияния полихимиотерапии на иммунитет.

Отдельной задачей является исследование факторов, влияющих на развитие ПР, их взаимосвязей, степени влияния и разработка на этой основе метода определения степени риска развития побочных реакций. В литературе имеются единичные публикации по данной теме, которые, однако, носят

противоречивый характер. Необходимость и значимость разработки такого подхода в прогнозировании бесспорна.

Изучение механизмов побочного действия ПТП позволит разработать более рациональные методы устранения их негативного влияния на организм больного. Литературные данные свидетельствуют о многочисленных попытках коррекции иммунологических и метаболических нарушений, вызванных ПТП. Но, несмотря на значительное число публикаций, посвященных корригирующим методам, перспективность этого направления сохраняется.

Суммируя литературные данные по проблеме негативного влияния противотуберкулезных препаратов на макроорганизм, правомерно заключить, что многие аспекты остаются неясными, неоднозначными или недостаточно изученными. Учитывая изложенное, представляется целесообразным комплексное (клинико-экспериментальное) исследование по рассматриваемой проблеме.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация является частью плана НИР УО «Гродненский государственный медицинский университет» по теме: «Изучить влияние полихимиотерапии на показатели резистентности и метаболизма у больных туберкулезом с учетом лекарственной устойчивости микобактерий». Работа выполнялась на кафедре фтизиатрии с курсом профпатологии ГрГМУ в рамках задания государственных научно-технических программ: «Усовершенствовать систему противоэпидемиологической борьбы с распространенными инфекционными болезнями, создать новые средства и способы для их диагностики и профилактики» Приказ Председателя ГКНТ РБ от 05.03.1998 года № 43 (номер госрегистрации № 19981362 от 12.05.1998 года) и «Разработать новые и усовершенствовать имеющиеся методы медико-социальной реабилитации больных туберкулезом в современных условиях», Приказ Председателя ГКНТ РБ от 13.03.2001 года № 78 (номер госрегистрации № 2002845 от 20.03.2002 года).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: клинико-патогенетическая оценка состояния иммунорезистентности и метаболизма при развитии побочных реакций на полихимиотерапию туберкулеза, обоснование возможности их прогнозирования и профилактики.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Определить частоту и характер ПР на ПТП, тяжесть их проявления, устранимость и влияние на эффективность лечения при стандартном режиме полихимиотерапии.

2. Выявить влияние характера, тяжести и устранимости ПР на состояние системы ПОЛ-АОЗ, детоксицирующей функции печени и белкового обмена у больных туберкулезом.

3. Проанализировать состояние иммунного ответа и эндогенной интоксикации у больных туберкулезом с различным характером ПР на ПТП.

4. В эксперименте исследовать систему ПОЛ-АОЗ, лекарственнодетоксицирующую функцию печени, морфофункциональное состояние внутренних органов интактных морских свинок при длительном введении ПТП, оценить способность антиоксидантных витаминов и энтеросорбента нивелировать выявленные нарушения.

5. Разработать метод выявления больных с риском развития ПР на ПТП и обосновать возможности их профилактики с использованием лечебно-профилактического комплекса.

Объект исследования: больные туберкулезом легких, находившиеся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера, практически здоровые лица и экспериментальные животные (морские свинки).

Предмет исследования: клиничко-рентгенологические характеристики туберкулезного процесса, лабораторные, биохимические, иммунологические, морфологические и гистохимические показатели в динамике при комплексном лечении с применением лечебно-профилактического комплекса и без него.

Положения, выносимые на защиту

1. Негативные проявления современной химиотерапии туберкулеза могут проявляться в виде ПР на ПТП, которые развились у 30,1% обследованных пациентов. Реакции токсического характера наблюдаются у 15,2% больных, аллергические – у 9,1% и токсико-аллергические реакции – у 5,8%. Неустранимые ПР составили 9,1% среди всех больных. Эффективность лечения больных туберкулезом при развитии ПР на ПТП снижается.

2. Развитие ПР на ПТП усугубляет имеющийся дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, сопровождается нарастанием интенсивности реакций ПОЛ и снижением возможностей системы АОЗ. Выраженность и длительность нарушений липоперекисного гомеостаза сопряжены с характером ПР и возможностью их устранения. Наиболее значимые нарушения липоперекисного гомеостаза выявлены при токсических и токсико-аллергических ПР с тяжелым течением и невозможностью их устранения.

3. Появление у больных туберкулезом ПР на ПТП негативно сказывается на динамике показателей эндогенной интоксикации и иммунного ответа, снижая эффективность лечения. Выраженность этих изменений зависит от характера побочных реакций и их устранимости.

4. Длительное введение (60 дней) животным 5 ПТП приводит к нарушениям липоперекисного гомеостаза, лекарстведетоксицирующей функции печени и морфофункциональным изменениям в печени и почках. Использование витаминов А, Е и С в комплексе с энтеросорбентом в значительной степени нивелирует эти негативные последствия.

5. Построенная модель прогнозирования ПР способна выявить больных с риском развития ПР на ПТП. Применение лечебно-профилактического комплекса у таких больных позволило нивелировать метаболические и иммунологические нарушения, вызванные ПТП, снизить частоту возникновения ПР, тяжесть их проявления и повысить эффективность лечения.

Личный вклад соискателя

Автором лично была выделена проблема, определены цель и задачи исследования, выполнен патентно-информационный поиск по теме диссертации, осуществлен отбор больных, формирование групп для исследования. Проведено их клиническое обследование и динамическое наблюдение за состоянием пациентов, развитием у них побочных реакций на ПТП. Соискатель оценивал характер ПР, выраженность проявления, устранимость, [1, 5, 11, 22, 26, 30]. Автором лично изучена динамика клинических, биохимических и иммунологических показателей у больных туберкулезом [1, 2, 7, 8, 9, 15, 16, 20, 36, 37, 47, 48, 51]. Совместно с сотрудниками лаборатории биохимической токсикологии и наркологии ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН РБ», ЦНИЛа и кафедры физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» проведены экспериментальные исследования по влиянию ПТП на лекарстведетоксицирующую функцию печени, липоперекисный гомеостаз, морфофункциональное состояние внутренних органов морских свинок. Результаты исследования отражены в совместных публикациях [1, 3, 4, 12, 13, 14, 18, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 32, 39, 41, 42, 45, 46, 49, 50, 52]. Автором проведен статистический анализ полученных результатов, совместно с сотрудниками отдела общеобразовательных информационных технологий ГрГМУ разработан метод определения риска развития ПР на ПТП [10]. По результатам исследования автором предложен лечебно-профилактический комплекс, снижающий влияние ПТП на организм больного, оценены возможности данного комплекса [1, 6, 17, 19, 29, 30, 33, 34, 53, 54]. Автором составлена компьютерная база данных по всем разделам диссертационного

исследования. Самостоятельно проведена статистическая обработка, проанализированы и обобщены полученные данные, сделаны выводы и рекомендации.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 2-м белорусско-российском симпозиуме «Биохимические механизмы эндогенной интоксикации» (Гродно, 1997); VI съезде фтизиатров Беларуси (Минск, 1998); научно-практическом семинаре «О роли биоантиоксидантов в лечении и профилактике различных патологических состояний» (Гродно, 1999); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» (Гродно, 1999); VII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2000); научно-практической конференции «Современная этиотропная терапия инфекционных болезней человека» (Расширенный пленум инфекционистов Республики Беларусь, Гомель, 2000); XXXVII zjazd Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumologicznego (Zabrze, 2001), II – й Международной научной конференции «Аминокислоты и их производные в биологии и медицине» (Гродно, 2001); Международной конференции «Проблемы медико-социальной экспертизы, профилактика инвалидности и реабилитации в современных условиях» (Минск, 2001); II – й итоговой научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии человека» (Минск, 2001); V Международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Гродно, 2002); научно-практической конференции «Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии» (Минск, 2003); VI Международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Минск, 2004); Республиканской научно-практической конференции «Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза» (Минск, 2006); XI съезде терапевтов Республики Беларусь (Минск, 2006); научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения болезней органов дыхания» (Гомель, 2007); VII съезде фтизиатров Республики Беларусь (Минск, 2008); XXX zjazd Polskiego Towarzystwa Chorob pluc (Katowice, 2008), 9th Central and Eastern European Conference Allergy Asthma and Clinical Immunology (Lodz, 2008) Международной научно-практической конференции «Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop TB» в практическое здравоохранение» (Гродно 2009 г.).

Опубликованность результатов диссертации

Результаты работы опубликованы в 54 научных работах общим объемом 26,4 авторских листа. В том числе 19 статей, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (9,1 авторских листа), 1 монография (12,2 авторских листа), 33 работы в материалах конференций,

тезисах докладов, сборниках статей (5,1 авторских листа). Соискатель является соавтором одной инструкции по применению «Методы предупреждения и коррекции органотропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза» 26.03.03 № 45-0202, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение 30.07.09 № а 20090416.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 269 страницах машинописи; состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 531 источник (333- русскоязычных, 198 - зарубежных авторов) и 53 собственных публикаций, приложений. Работа иллюстрирована 86 таблицами. Основные положения диссертации, исключая таблицы, библиографию и приложения, изложены на 162 страницах машинописного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинические, лабораторные, биохимические, иммунологические и морфофункциональные исследования проводились в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера, Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ), лаборатории биохимической токсикологии и наркологии ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН РБ». Обследовано 490 больных туберкулезом органов дыхания. Среди пациентов преобладали мужчины (85,3%) в возрасте от 18 до 70 лет. У большинства туберкулезный процесс носил распространенный характер (более 2-х сегментов) у 70,4%, с наличием полостей распада в легких - у 45,1% и бактериовыделением – у 57,8%. Подавляющее большинство обследованных пациентов (87,7%) выявлены впервые.

С целью изучения частоты и характера ПР ПТП первоначально под наблюдением находилась группа из 329 пациентов, у которых проводились углубленные клинические, рентгенологические, биохимические, иммунологические и инструментальные исследования. По возрастному составу и полу, характеру туберкулезного процесса, схемам химиотерапии и сопутствующей патологии пациенты данной группы значительно не отличались от всего массива обследованных. В дальнейшем, по мере появления ПР на ПТП 329 больных разделились на 2 группы. В контрольную вошли 230 пациентов, у которых не было выявлено ПР. Основную группу составили 99 больных, при обследовании которых были выявлены ПР на ПТП. Ретроспективно проведен сравнительный анализ между группами по

клиническим, лабораторным, биохимическим и иммунологическим данным. Выявлены прогностические факторы, ассоциированные с развитием ПР на ПТП.

Для изучения влияния ПТП на показатели липоперекисного гомеостаза, детоксицирующую функцию печени и морфофункциональное состояние внутренних органов проведен эксперимент. Первоначально из 45 интактных животных были образованы 3 группы: две основные (опытные) и одна контрольная. 9 животным 1-й опытной группы на протяжении 2-х месяцев (60 дней) вводили ежедневно 2 ПТП: внутримышечно изониазид и внутрь рифампицин. Вторую опытную группу составили 15 животных, которым на протяжении 60 дней ежедневно вводили 5 ПТП: внутримышечно изониазид и стрептомицин, внутрь – рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Препараты вводили в дозах, соответствующих терапевтическим. Животные контрольной группы (14 морских свинок) получали на всем протяжении эксперимента (60 сут.) физиологический раствор (0,85% раствор NaCl) в эквивалентном количестве внутримышечно. Все животные находились в равноценных условиях содержания и на одинаковом корме вивария. Через 60 суток после начала эксперимента животные опытных и контрольной групп подвергались эвтаназии. Изучалась морфологическая картина их внутренних органов, рассчитывались соматические коэффициенты, проводились биохимические гистохимические исследования. Для изучения возможности коррекции метаболических нарушений, выявленных в ходе первого этапа эксперимента, проведен второй его этап. Дополнительно были сформированы 3 группы: 2 опытные и одна контрольная. Первую (контрольную) группу составили 14 животных, которым внутримышечно вводили физиологический раствор. Во вторую опытную группу вошло 15 животных, получавших в течение 60 суток 5 ПТП по указанной выше схеме. Третью опытную группу составили 20 морских свинок. Животным этой группы в дополнение к 5 ПТП (используемым по указанной схеме) вводили комплекс витаминов (α -токоферола ацетат, аскорбиновую кислоту, ретинола ацетат) и энтеросорбент. Через 60 суток эксперимента животные всех групп подвергались эвтаназии. Изучение вышеуказанных показателей проводилось по описанной ранее схеме.

Для определения риска развития ПР на ПТП у вновь поступающего больного в прогностических группах использовали дискриминантный анализ. Анализировались факторы влияющие на развитие побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Строилась модель - уравнение линейной пошаговой дискриминантной функции для прогностических групп 1 (без ПР на ПТП) и 2 (с ПР на ПТП). Работоспособность модели, оценку чувствительности, специфичности и прогностической значимости модели

осуществляли при построении таблицы сопряженности распределения больных дополнительной (экзаменационной) выборки (70 пациентов).

Изучение эффективности лечебно-профилактического комплекса проведено при рандомизированном исследовании. На основании дискриминантного анализа отобрана группа больных туберкулезом (91 пациент) с риском развития ПР на ПТП, которые рандомизированы в 2 группы. В основную группу вошло 46 больных туберкулезом органов дыхания с риском развития ПР на ПТП, которым назначение ПТП дополнялось лечебно-профилактическим комплексом. Группу сравнения (контроля) составили 45 больных туберкулезом органов дыхания с риском развития ПР на ПТП, которым в процессе химиотерапии лечебно-профилактический комплекс не назначался. Изучение эффективности лечебно-профилактического комплекса проводилось путем сравнительного анализа результатов частоты и характера побочных реакций на ПТП, клиничко-рентгенологических, а также биохимических, иммунологических показателей у больных основной и контрольной групп.

Методы исследования включали: клинические (жалобы, анамнез, объективное обследование, частота и характер ПР на ПТП, их вид, время наступления, тяжесть проявлений, длительность, устранимость); инструментальные (рентгенологические, бронхологические, ЭКГ, спирография, реакция Манту) лабораторные (общие и биохимические анализы крови и мочи, бактериоскопические и бактериологические анализы мокроты на наличие микобактерии туберкулеза). Эффективность стационарного лечения оценивались по принятым критериям: времени ликвидации интоксикационного синдрома и прекращения бактериовыделения, срокам рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких и закрытию в них полостей распада.

Дополнительно исследование включало:

Изучение показателей иммунорезистентности (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD19, иммуноглобулины G, A и M, фагоцитарное число (ФЧ), и фагоцитарная активность (ФА) нейтрофилов, комплементарная активность). Исследование показателей системы ПОЛ-АОЗ (диеновых конъюгатов (ДК) [В.Б. Гаврилов, 1983], малонового альдегида (МДА) [M. Ishihara, 1978]. и оснований Шиффа (ШО) [B.L. Fletcher, 1973]; антиоксидантных факторов – активность каталазы [М.А. Королюк, 1988], глутатионредуктазы (ГР) [С.А. Хотимченко, 1987] и глутатионпероксидазы (ГПО) [А.А. Кругликова, 1976], уровень α -токоферола, ретинола [Р.И. Черняускене, 1984] и глутатиона [J. Sedlak, 1968]. О выраженности интоксикационного синдрома, наряду с клиническими и лабораторными данными, судили по спленоцитотоксическому тесту (СЦТ) [О.А. Радькова, 1991], уровню

циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [Ю.А. Евстафьев, 1972], гематологическому показателю интоксикации (ГПИ) [В.С. Васильев, 1983]. Функциональное состояние печени изучалось и по антипириновому тесту. Детоксицирующая функция печени в эксперименте исследовалась по содержанию в печени цитохромов P-450 и b₅ [H. Frohlich, 1983] скорости окисления НАДН и НАДФН [R. Kato, 1965], активности НАДФН-цитохром P 450 и НАДН-цитохром b₅ редуктаз [M.J. Coon, 1992], УДФ-глюкозодегидрогеназы, УДФ-глюкуронил и глутатионтрансфераз [K.J. Isselbacher, 1965], деметилированию амидопирина, гидроксильрованию анилина [R. Kato, 1965], уровню восстановленного глутатиона и активностей ГПО, ГР, микросомальной и цитозольной ГТ (глутатионтрансферазы) [W.H. Habig, 1974]. В цитозоле гепатоцитов определялись также активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [В.А. Костюк, 1990], интенсивность «быстрой вспышки» хемилюминесценции постмикросомальной фракции и антиокислительная активность. У животных анализировалась морфологическая картина внутренних органов, рассчитывались соматические коэффициенты, проводились гистохимические реакции по определению уровня активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), NADH-дегидрогеназ (NADH-ДГ), NADPH-дегидрогеназ (NADPH-ДГ) и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [Г.Б. Ковальский, 1978] в цитоплазме клеток печени и уровня активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СДГ, NADH-ДГ и NADP-ДГ в цитоплазме клеток почек. В альвеолярных макрофагах исследовалась активность кислой фосфатазы [З. Лойда, 1982].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались на персональном компьютере с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 6.0 и офисного приложения Excel. Критерий для сравнения полученных данных (t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни либо парный тест Вилкоксона) выбирался, исходя из закона распределения элементов исследуемых выборок. Проверку гипотез о наличии (отсутствии) связи между качественными признаками (бинарными) в группах проводили с использованием точного критерия Фишера, хи-квадрата, при малых частотах с поправкой Йейтса.

При сравнении различий между тремя группами использовали специальные методы – «Апостериорные сравнения средних». О силе связи судили по величине коэффициента корреляции (Пирсона или Спирмена). Пороговые значения показателей, значимо ассоциированных с развитием ПР на ПТП у больных туберкулезом, определяли с помощью пошагового дискриминантного анализа и показателя отношения шансов (ОШ). Абсолютный и относительный риски, а также показатель снижения относительного риска развития ПР на ПТП у больных туберкулезом в

группах с использованием лечебно-профилактического комплекса и без него рассчитывался с помощью таблицы сопряженности, содержащей частоты бинарных значений.

Результаты исследования и обсуждение

При лечении больных туберкулезом ПР на ПТП развились у 99 (30,1%) пациентов из 329. Чаще они появляются у больных с распространенным туберкулезом у 76 (76,8%, 95% ДИ 68,4-85,1) пациентов основной группы и у 136 (59,1%, 95% ДИ 52,7-65,4) в группе контроля, $\chi^2=9,41$, $p<0,01$, имеющих деструктивные изменения в легких, у 65 (65,7%, 95% ДИ 56,3-75,0) больных основной группы и у 118 (51,3%, 95% ДИ 44,8-57,7) – контрольной, $\chi^2=5,78$, $p=0,02$ и бактериовыделение - у 65 (65,6%, 95% ДИ 56,3-75,0) пациентов из основной группы и у 119 (51,7%, 95% ДИ 45,3-58,2) – контрольной, $\chi^2=5,44$, $p=0,02$. Сочетание туберкулеза с другими заболеваниями у больных основной группы отмечено в 63,6% (95% ДИ 54,1-73,1) случаев и в 36,9% (95% ДИ 30,7-43,2) случаев в контроле, $\chi^2=23,42$, $p<0,001$. С увеличением количества ПТП растет и частота развития ПР на них. Из 76 пациентов, находящихся на лечении тремя ПТП (HRZ), у 15 (19,7% 95% ДИ 10,8-28,6) в процессе лечения выявлены ПР. При режиме лечения пятью ПТП (HRZES) проводимом 60 больным, у 25 (41,7% 95% ДИ 29,2-54,1) больных развились ПР, $\chi^2=7,77$, $p<0,01$. Среди побочных реакций наиболее часто встречались реакции токсического характера - у 50 (15,2%, 95% ДИ 11,3-19,0) пациентов. Значимо реже встречались аллергические реакции - у 30 (9,1%, 95% ДИ 6,0-12,3) заболевших, $\chi^2=5,69$, $p=0,01$. Токсико-аллергические реакции установлены всего у 19 (5,8%, 95% ДИ 3,3-8,3) больных, что было меньше в сравнении с числом токсических ПР, $\chi^2=15,56$, $p<0,001$. Средние сроки появления ПР на ПТП составили – Me 29,14 (min.- max. 22,0-36,0), из них токсических реакций – Me 30,56 (min.- max. 21,0-37,0), аллергических – Me 24,14 (min.- max. 10,0-33,0), токсико-аллергических - Me 29,84 (min.- max. 22,0-36,0). Неустраняемые ПР на ПТП отмечены у 30 (9,1%) из 329 пациентов. Наиболее часто они наблюдались у больных, в режиме которых использовались 4 ПТП (HRZE) – 18 (9,3%) из 193 лечившихся и 5 ПТП (HRZSE) – 10 (16,7%) из 60 пациентов. Полной непереносимость ПТП не выявлено. Эффективность лечения в группе больных туберкулезом с ПР на ПТП оказалась достоверно ниже, в сравнении с больными, где ПР на ПТП не наблюдались. К 2 месяцам стационарного лечения прекращение бактериовыделения наступило у 32 больных (48,5%, 95% ДИ 36,4-60,5) из группы без ПР и лишь у 20 (30,8%, 95% ДИ 19,5-41,9) больных в группе с ПР, $\chi^2=4,29$, $p=0,04$. Закрытие полостей распада к четверем месяцам терапии отмечено у 34 (53,1%, 95% ДИ 40,9-65,3) больных со спокойным течением

химиотерапии и лишь у 22 (33,8% 95% ДИ 22,3-45,3) пациентов у которых развились нежелательные реакции на лечение, $\chi^2=4,88$, $p=0,03$.

Развитие ПР на ПТП усугубляет имеющийся дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ и сопровождается нарастанием интенсивности реакций ПОЛ в виде увеличения содержания в крови его продуктов – ДК (Ме, 25%-75%, с 9,62 нмоль/мл (7,62-11,24) до 13,38 нмоль/мл (9,94-16,59), $p<0,01$, МДА (с 1,28 мкмоль/мл (0,94-1,78) до 1,77 мкмоль/мл (1,26-2,07), $p<0,01$. Одновременно снижается функциональная емкость АОЗ, уменьшается содержание и активность антиоксидантов (α -токоферола (с 15,74 мкмоль/л (13,33-19,94) до 14,37 мкмоль/л (11,05-18,03), $p<0,01$, ретинола (с 1,74 мкмоль/л (1,37-1,93) до 1,30 мкмоль/л (1,11-1,68), $p<0,01$, восстановленного глутатиона (с 1,96 мкмоль/мл эр. масс (1,63-2,44) до 1,71 мкмоль/мл эр. масс (1,53-2,32), $p=0,02$, каталазы (с 197,55 мкмоль H_2O_2 /мл/с (131,21-245,44) до 161,05 мкмоль H_2O_2 /мл/с (107,91-215,61), $p<0,01$, глутатионредуктазы (с 4,01 нмольАДФН₂/мин/г Нв (3,36-4,71) до 3,89 нмольАДФН₂/мин/г Нв (3,09-4,47), $p<0,01$). У этих больных (основная группа) показатели свободнорадикального окисления липидов и АОС значимо отличаются не только от своих исходных значений, но и от таковых показателей у больных контрольной группы (без ПР на ПТП).

Через 3 месяца химиотерапии у больных туберкулезом с ПР на ПТП сохраняется дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ. У них остается повышенным уровень ДК (13,77 нмоль/мл (10,92-16,91) и 9,62 нмоль/мл (7,62-11,24), $p<0,01$), МДА (1,78 мкмоль/мл (1,35-2,01) и 1,28 мкмоль/мл (0,94-1,78), $p<0,01$) и ШО (205,63 Ед/мл (128,15-275,61) и 161,45 Ед/мл (108,21-261,43), $p<0,01$) в сравнении с исходными значениями. При этом показатели АОЗ повышаются до исходных значений, однако не способны компенсировать активацию свободнорадикального окисления липидов. Иная картина наблюдалась у пациентов без ПР на ПТП. Через 3 месяца лечения у них отмечается компенсаторное нарастание емкости АОС в виде повышения показателей антиоксидантной системы, которые значимо превышают свои исходные значения (α -токоферола (с 17,22 мкмоль/л (15,12-20,78) до 19,74 мкмоль/л (17,39-22,53), $p<0,01$, ретинола (с 1,60 мкмоль/л (1,25-1,89) до 1,91 мкмоль/л (1,67-2,11), $p<0,01$, восстановленного глутатиона (с 2,13 мкмоль/мл эр. масс (1,88-2,40) до 2,34 мкмоль/мл эр. масс (2,03-2,53), $p=0,04$, каталазы (с 212,91 мкмоль H_2O_2 /мл/с (144,22-265,31) до 232,50 мкмоль H_2O_2 /мл/с (186,18-274,41), $p=0,01$, глутатионредуктазы (с 3,78 нмольАДФН₂/мин/г Нв (3,23-4,79) до 4,23 нмольАДФН₂/мин/г Нв (3,74-4,84), $p<0,01$). На этом фоне снижается степень инициации ПОЛ и его показатели значимо не отличаются от исходных значений. Различия в показателях ПОЛ и АОЗ у больных с ПР и без них сохраняются (ДК 13,77 нмоль/мл (10,92-16,91) и 7,66 нмоль/мл (5,05-

9,42), $p < 0.01$, МДА (1,78 мкмоль/мл (1,35-2,01) и 1,35 мкмоль/мл (1,09-1,62), $p < 0,01$, α -токоферол (16,27 мкмоль/л (13,47-19,65) и 19,74 мкмоль/л (17,39-22,53), $p < 0,01$, ретинол (1,43 мкмоль/л (1,26-1,82) и 1,91 мкмоль/л (1,67-2,11), $p < 0,01$, каталаза (143,21 мкмоль H_2O_2 /мл/с (113,92-198,98) и 232,50 мкмоль H_2O_2 /мл/с (186,18-274,41), $p < 0,01$, соответственно

Выраженность и длительность нарушений липоперекисного гомеостаза зависит от характера ПР. У больных с аллергическими реакциями состояние в системе взаимоотношений между интенсивностью свободнорадикального окисления липидов и емкостью АОЗ носит характер неустойчивой компенсации. На фоне патогенетической терапии и устранения клинических проявлений аллергических ПР на ПТП нарушения в системе липоперекисного гомеостаза нивелируются, а дисбаланс между ПОЛ и АОЗ устраняется. Развитие токсических ПР ведет к более выраженной инициации процессов ПОЛ и появлению признаков декомпенсации адаптационных сдвигов в системе АОЗ. При устранении клинических проявлений токсических ПР на ПТП имевшийся дисбаланс в системе ПОЛ- АОЗ уменьшается, однако полностью не устраняется. Наиболее выраженные нарушения в липоперекисном гомеостазе наблюдались у больных с токсико-аллергическими реакциями, которые развивались на фоне дисбаланса в системе ПОЛ-АОС. При этом усугубляются уже имеющиеся нарушения в липоперекисном гомеостазе у больных туберкулезом, ведя к появлению метаболической декомпенсации со стороны АОЗ и её неспособности развивать компенсаторные реакции в ответ на усиление активности реакций ПОЛ. Исходно показатели ПОЛ у больных, где в последующем развились токсико-аллергические ПР значительно превышали таковые у больных группы контроля ДК (11,66 нмоль/мл (9,71-14,09) и 8,96 нмоль/мл (6,13-12,82), $p = 0,01$) и ШО (189,10 Ед/мл (147,10-254,10) и 153,71 Ед/мл (101,31-245,23), $p = 0,05$). При этом выявлено значимое снижение показателей АОС - α -токоферола (14,52 мкмоль/л (10,62-15,23) и 17,22 мкмоль/л (15,12-20,78), $p < 0,01$, каталазы (131,90 мкмоль H_2O_2 /мл/с (110,60-155,90) и 212,90 мкмоль H_2O_2 /мл/с (144,22-265,31), $p < 0,01$, восстановленного глутатиона (1,87 мкмоль/мл эр. масс (1,64-2,01) и 2,13 мкмоль/мл эр. масс (1,88-2,40), $p = 0,03$, глутатионредуктазы (3,28 нмольАДФН₂/мин/г Нв (2,95-3,64) и 3,78 нмольАДФН₂/мин/г Нв (3,23-4,79), $p = 0,02$), соответственно. С развитием токсико-аллергических ПР наблюдается значимое снижение показателей АОС на фоне значимого повышения показателей ПОЛ. Через 3 месяца химиотерапии указанные показатели не достигают своих исходных значений.

Появление у больных устранимых ПР сопровождается инициацией реакций ПОЛ. В то же время, по мере их устранения наблюдается снижение уровня ДК и МДА и их содержание значимо не различается от такового у

больных без ПР на ПТП. Напротив, развитие у больных неустраняемых ПР, которые появлялись на фоне исходного дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, влекло за собой его усиление. Через 1 месяц химиотерапии наблюдалось увеличение содержания продуктов ПОЛ – ДК (с 10,19 нмоль/мл (7,21-11,05) до 14,59 нмоль/мл (12,53-16,23), $p < 0,001$, МДА (с 1,55 мкмоль/мл (1,44-1,97) до 1,89 мкмоль/мл (1,42-2,17), $p < 0,01$ и ШО (с 182,40 Ед/мл (162,40-231,80) до 224,10 Ед/мл (178,20-299,70), $p < 0,01$ и их значения были значимо выше таковых в группе без ПР на ПТП. Уровень антиоксидантов и активность антиоксидантных ферментов на этом фоне достоверно снизились в сравнении со своими исходными значениями (α -токоферола (с 14,92 мкмоль/л (13,58-18,33) до 11,13 мкмоль/л (10,23-14,28), $p < 0,001$, ретинола (с 1,58 мкмоль/л (1,33-1,89) до 1,24 мкмоль/л (1,14-1,44), $p < 0,01$, восстановленного глутатиона (с 1,89 мкмоль/мл эр. масс (1,53-2,14) до 1,49 мкмоль/мл эр. масс (1,31-1,70), $p = 0,03$, каталазы (с 138,70 мкмоль H_2O_2 /мл/с (110,60-166,20) до 106,70 мкмоль H_2O_2 /мл/с (75,30-134,20), $p < 0,01$, глутатионредуктазы (с 3,33 нмольАДФН $_2$ /мин/г Нв (1,97-3,79) до 3,08 нмольАДФН $_2$ /мин/г Нв (2,32-3,39), $p = 0,03$) и показателями в группе без ПР на ПТП. В дальнейшем, по мере замены ПТП и ликвидации ПР, дисбаланс между свободнорадикальным окислением липидов и емкостью АОЗ частично нивелируется. И все же к 3-м месяцам лечения содержание продуктов ПОЛ в крови больных сохраняется значимо выше, чем в группе без ПР и своих исходных значений. К этому сроку отмечается увеличение уровня антиоксидантов. Концентрации ретинола, восстановленного глутатиона достоверно не отличались от своих исходных значений. При этом значимое различие в показателях АОЗ между группами с неустраняемыми ПР и без них ПР остается.

Таким образом, нарушение липидперекисного гомеостаза является одним из звеньев в патогенезе развития ПР на ПТП. При этом наличие исходно дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ у больных туберкулезом является фактором риска развития осложнений полихимиотерапии, влияя на их проявления и устранимость.

У 9,1% больных туберкулезом на фоне полихимиотерапии развились гепатотоксические побочные реакции на ПТП, которые проявлялись от незначительных кратковременных сдвигов биохимических показателей крови до выраженных клинико-биохимических проявлений поражения печени по типу острого токсического гепатита. Клинические проявления гепатотоксических реакций сопровождались повышением в крови уровня общего билирубина с 15,90(11,60-18,30) мкмоль/л до 28,80(19,80-39,80) мкмоль/л, $p < 0,001$, увеличением активности АЛТ с 34,0(29,0-39,0) IU/L до 138,0(98,0-153,0) IU/L, $p < 0,001$, АСТ с 35,0(29,0-39,0) IU/L до 98,0(78,0-110,0) IU/L, ($p < 0,001$). Результаты проводимых исследований позволяют

считать, что у больных туберкулезом с исходным снижением уровня АОЗ и дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ при развитии гепатотоксических реакций на фоне проводимой полихимиотерапии развиваются признаки декомпенсации антиоксидантных механизмов. При этом наблюдалась интенсификация реакций ПОЛ. Через месяц полихимиотерапии у больных основной группы выявлено достоверное снижение показателей АОЗ: уровня α -токоферола с 15,76(13,78-19,14) мкмоль/л до 13,10(9,53-16,14) мкмоль/л, $p < 0,01$, ретинола с 1,62(1,32-1,78) мкмоль/л до 1,29(1,13-1,64) мкмоль/л, $p < 0,01$, а также активности каталазы с 174,84 мкмоль H_2O_2 /мл/с до 149,84 мкмоль H_2O_2 /мл/с, $p < 0,01$, глутатионпероксидазы ($p = 0,03$) и глутатионредуктазы ($p = 0,04$) в сравнении с исходными значениями. Пролонгированный окислительный стресс ведет к истощению системы глутатиона. Следует отметить, что у больных основной группы на фоне развития гепатотоксических ПР отмечалось снижение содержания в плазме крови глицина, глутаминовой кислоты и цистеина, аминокислот, участвующих в процессе образования глутатиона. У больных данной группы наблюдалось наличие умеренной степени линейных корреляционных положительных связей между показателем указанных аминокислот и показателем восстановленного глутатиона – глутатиона и глицина ($r = 0,64$, $p = 0,03$), глутатиона и глутаминовой кислоты ($r = 0,61$, $p = 0,04$), глутатиона и цистеина ($r = 0,67$, $p = 0,03$). Одновременно отмечено достоверное увеличение показателей ПОЛ: диеновых конъюгатов с 9,17 нмоль/мл до 13,93 нмоль/мл, $p < 0,001$, малонового диальдегида с 1,30 мкмоль/мл до 1,68 мкмоль/мл), $p < 0,001$ и оснований Шиффа с 167,12 Ед/мл до 191,12 Ед/мл), $p < 0,01$. Инициация процессов свободнорадикального окисления липидов ведет к нарастанию уровня высокорекреакционных продуктов ПОЛ, нарушающих функционирование системы ферментативного комплекса мембран эндоплазматической сети, осуществляющей лекарствометаболизирующую функцию. Через месяц полихимиотерапии при появлении у больных туберкулезом гепатотоксических ПР на ПТП период полуэлиминации антипирина увеличился с 13,85 час. (12,10-15,45) до 20,25 час. (19,1-25,0), $p < 0,001$, в сравнении с исходным значением и стал значимо различаться с таковым показателем у больных без ПР на ПТП ($p < 0,001$). Одновременно у больных основной группы наблюдалось снижение константы скорости элиминации с 57,75 мг/ч (47,12-63,15) до 41,78 мг/ч (35,56-49,15), $p < 0,001$. Подтверждением взаимосвязи между процессами ПОЛ, уровнем АОЗ и микросомальным окислением явилось наличие корреляционных связей, положительных между периодом полуэлиминации антипирина из крови и содержанием МДА ($r = 0,67$, $p = 0,03$), и отрицательных – между периодом полуэлиминации и уровнем α -токоферола ($r = -0,64$, $p = 0,03$) и

восстановленного глутатиона (и $r=-0,71$, $p=0,02$). Вышеуказанные показатели у больных основной группы значимо отличались не только от своих исходных значений, но и от таковых контрольной группы. Динамики этих показателей у больных туберкулезом контрольной группы в сравнении с исходными значениями не выявлено.

Нарастающей дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, истощение восстановленного глутатиона и нарушения в системе микросомального окисления способствуют развитию гепатотоксических ПР на ПТП у больных туберкулезом. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на обмен свободных аминокислот, усугубляя метаболические нарушения, вызванные туберкулезом. У больных туберкулезом с ПР достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК при развитии гепатотоксических ПР на ПТП в сравнении с больными без ПР. Снижение общего пула свободных аминокислот в группе с гепатотоксическими ПР происходило за счет снижения уровня заменимых аминокислот. Их показатель в группе больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР оказался сниженным $195,8 \pm 54,54$ мкмоль/л, в сравнении с группой больных без ПР $227,8 \pm 73,86$ мкмоль/л, $p=0,05$. На этом фоне наблюдается и значимое снижение уровня альбуминов в плазме крови больных данной группы. Уровень альбумина в плазме крови у больных при развитии ПР падает с $43,7 \pm 15,12$ г/л до $30,5 \pm 12,96$ г/л и оказывается через 1 месяц лечения на 41% ниже ($30,5$ от $51,5$), в сравнении с таковым показателем у больных без ПР, $p<0,01$. Развитие гепатотоксических ПР на ПТП способствовало увеличению в крови больных концентрации ароматических аминокислот и снижению уровня аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, а, соответственно, снижению и их соотношения (коэффициента Фишера, $p<0,01$). Указанные изменения концентрации аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценно использовать аминокислоты как для продукции энергии, так и для синтеза белковых макромолекул, что негативно влияет на развитие репаративных процессов в организме больного туберкулезом.

Полученные результаты в целом свидетельствуют о важном значении нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в развитии гепатотоксических ПР на ПТП. С другой стороны, их развитие ведет к дальнейшему усугублению метаболических нарушений. Можно предполагать, что своевременное выявление и коррекция дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ обеспечат возможность корригировать и предупреждать нарушения функции печени при полихимиотерапии туберкулеза.

Развитие туберкулезного процесса сопровождается развитием интоксикационного синдрома и возникновением вторичного

иммунодефицита, характеризующегося депрессией клеточного звена иммунитета и угнетением фагоцитарной и комплементарной активности. Проводимая в настоящее время полихимиотерапия способна оказывать неблагоприятное влияние на состояние макроорганизма, клиническими проявлениями которого могут быть побочные реакции. Появление их на фоне проводимой базисной химиотерапии усиливает интоксикацию организма и усугубляет имеющийся иммунодефицит. Показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом с ПР на ПТП в течение 3-х месяцев лечения остаются достоверно ниже таковых у больных без ПР на ПТП. Разделение побочных реакций на токсические, аллергические и токсико-аллергические, дифференцированный анализ показателей интоксикации и иммунного ответа позволяет утверждать, что при токсических и токсико-аллергических побочных реакциях наиболее выраженные нарушения наблюдаются в клеточном звене иммунитета, и сопровождаются снижением CD3+ (с 39,5% (34,0-47,0) до 36,65% (30,0-43,0), $p=0,04$), CD4+ (с 26,0% (22,0-37,0) до 19,0% (17,0-24,0), $p<0,001$), соотношения CD4+/CD8+ (с 1,37 (0,92-1,96) до 0,93 (0,77-1,22), $p<0,001$). При этом угнетается фагоцитарная и комплементарная активность на фоне усиления степени эндогенной интоксикации. В этот период указанные показатели значимо отличаются и от таковых в группе контроля. Снижение активности иммунного ответа негативно сказывается на способности организма к элиминации МБТ. Частота прекращения бактериовыделения у больных с токсическими и токсико-аллергическими побочными реакциями оказалась значительно ниже таковой у больных без ПР на ПТП. К 2 месяцам лечения прекращение выделения МБТ в группе больных с токсическими ПР наблюдалось у 10 (33,3%) из 30 бактериовыделителей, в сравнении с больными без ПР на ПТП – у 42 (55,3%) из 76 бактериовыделителей, $\chi^2=4,14$, $p=0,041$. Среди больных с токсико-аллергическими ПР абациллирование наступило лишь у трех (25,0%) пациентов из 12 бактериовыделителей. В группе контроля эта цифра составила 42 (55,3%) больных из 76 бактериовыделителей, $\chi^2=3,8$, $p=0,051$. Через 3 месяца лечения показатели Т-звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), фагоцитарной и комплементарной активности у больных с токсическими и токсико-аллергическими реакциями сохраняются значимо ниже таковых значений у больных без ПР на ПТП. Меньшей была и частота прекращения бактериовыделения. К трехмесячному сроку в группе больных с токсическими ПР абациллирование наступило у 17 (56,6%) пациентов из 30 бактериовыделителей, что оказалось значимо ниже, в сравнении с контрольной группой – у 58 (76,3%) пациентов из 76 бактериовыделителей, $\chi^2=4,01$, $p=0,045$. За этот период лечения конверсия мокроты отмечалась у 5

(41,6%) больных из 12 бактериовыделителей с токсико-аллергическими реакциями против 58 (76,3%) больных из 76 бактериовыделителей без ПР на ПТП, $\chi^2=4,53$ $p=0,033$. Показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом без ПР на ПТП за этот период нормализовались и не отличались от таковых у здоровых лиц. Иная картина наблюдалась при анализе показателей иммунного ответа у больных туберкулезом с аллергическими ПР на ПТП. Развитие аллергических ПР на ПТП не влияло на интоксикационный синдром, но сопровождалось достоверным повышением содержания Т-лимфоцитов (CD8+) (с 21,0% (18,0-25,0) до 28,0% (21,0-33,0), $p<0,01$), естественных киллеров (CD16+) (с 15,5% (14,0-18,5) до 21,0% (16,5-28,5), $p<0,001$ и активацией гуморального звена иммунитета: CD19+ (с 19,0% (16,5-22,0) до 24,0% (19,0-26,0), $p<0,01$, Ig G (с 14,85 г/л (11,91-17,0) до 18,74 г/л (13,62-21,06), $p<0,01$, ЦИК (с 72,80 у.е.(59,63-83,41) до 96,70 у.е. (88,45-105,5), $p<0,001$), которые значительно отличались и от показателей больных без ПР на ПТП. Одновременно на фоне аллергических ПР достоверно увеличились показатели фагоцитарной ($p<0,01$) и комплементарной активности ($p<0,01$). Однако такая активация проходила в направлении усиления не иммунных (направленных на элиминацию МБТ), а аллергических и цитотоксических реакций, что подчеркивало ее депрессивной характер. Клиническим подтверждением этого являются значимо низкие цифры частоты прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом с аллергическими ПР, в сравнении с таковым показателем у больных без ПР на ПТП. Через 2 месяца полихимиотерапии МБТ в мокроте перестали определяться у 7 (30,4%) больных из 23 бактериовыделителей с аллергическими ПР и у 42 (55,3%) больных из 76 бактериовыделителей без ПР, $\chi^2=4,31$, $p=0,037$. На фоне проводимого лечения удалось купировать значительную часть аллергических побочных реакций, и через 3 месяца лечения различия в показателях иммунорезистентности между больными, имевшими аллергические ПР и не имевшие ПР на ПТП, нивелировались, как и показатель частоты негативации мокроты. Проводимая комплексная патогенетическая терапия, направленная на ликвидацию развившихся побочных реакций, позволила в большинстве случаев устранить появившиеся ПР на ПТП. Ретроспективный анализ показал, что чаще купировать удавалось реакции, степень проявления которых оценивалась как легкая и средней тяжести. Большинство из них носили аллергический характер. Нарушения в иммунном ответе у этих больных наблюдались не выраженные, и различия между больными без ПР и с устранимыми ПР в период их разгара выявлены лишь по 3 показателям (CD4+, CD4+/CD8+, Ig G). В последующем реакции были устранены и показатели иммунорезистентности к 3-х месячному сроку не различались у больных без ПР и с устранимыми ПР. У

ряда больных развившиеся побочные реакции протекали с выраженной клинико-рентгенологической и лабораторной картиной, степень их проявления расценивалась как тяжелая и средней тяжести. Большинство из них носили токсический или токсико-аллергический характер. Они плохо поддавались корригирующей терапии, что требовало замены туберкулостатического препарата, вызвавшего реакцию. Исходные показатели иммунного статуса (CD19+, Ig G и активность комплемента) у больных этой группы оказались значимо выше таковых у больных без ПР на ПТП. Развитие неустраимых ПР на ПТП усугубляло интоксикационный синдром и сопровождалось выраженной депрессией клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD4/CD8), угнетением фагоцитарной и комплементарной активности и активацией гуморального звена, в сравнении с больными без ПР. Через 3 месяца базисной и патогенетической терапии удалось снизить степень проявления ПР, однако полностью устранить их у большинства больных данной группы не удалось. В этот период продолжала сохраняться депрессия Т-звена иммунитета и уровня фагоцитоза. Их показатели у больных с неустраимыми ПР оставались достоверно ниже, в сравнении с таковыми у больных без ПР на ПТП, при этом уровень интоксикации у них сохранялся выше такового у больных контрольной группы (без ПР на ПТП).

Длительная полихимиотерапия (5 ПТП) негативно сказывается на сбалансированности процессов ПОЛ и емкости АОЗ в клетках печени подопытных животных. При этом отмечается инициация реакций свободнорадикального окисления липидов на фоне истощения антиоксидантной защитной системы в условиях пролонгированного окислительного стресса. При двухмесячном введении животным 5 ПТП интенсивность «быстрой вспышки» хемилюминесценции увеличилась до $97,44 \pm 20,74$ имп/10сек, в сравнении с животными группы контроля, $64,14 \pm 36,0$ имп/10сек, $p < 0,05$. Одновременно наблюдалось снижение активности СОД с $11,85 \pm 6,84$ Ед/мин/мг белка у контрольных животных до $8,02 \pm 1,86$ Ед/мин/мг белка у животных 2-й группы, $p < 0,05$, каталазы (её активность при 2 – месячном введении 5 ПТП значимо снизилась ($p < 0,05$). В свою очередь, бесконтрольная активация процессов ПОЛ ведет к угнетению окислительно-восстановительных реакций, нарушая процессы детоксикации антибиотиков в системе микросомальных монооксигеназ эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Так, у животных 2-й группы отмечается падение содержания цитохрома P450 в сравнении с контролем, $p < 0,05$. При этом скорость окисления НАДФН значимо снизилась $p < 0,05$. На фоне усиления ПОЛ в клетках печени нарушается функционирование системы глутатиона, участвующей в метаболизме ксенобиотиков и

повышающей устойчивостью клеток к вредным воздействиям. Уровень восстановленного глутатиона в печени снизился до $3,53 \pm 0,68$ мкмоль/г и достоверно отличался от уровня у контрольных животных, $4,53 \pm 1,44$ мкмоль/г, $p < 0,05$. Снижение содержания одного из субстратов (глутатиона) сопровождалось угнетением глутатионтрансферазной активности. У морских свинок после двухмесячного введения 5 ПТП выявлено значимое ингибирование активности не только цитозольной ($p < 0,05$), но и микросомальной ГТ ($p < 0,01$), что нарушает процесс конъюгации ксенобиотиков с глутатионом и снижает дезинтоксикационные возможности печеночной ткани.

В процессе длительной полихимиотерапии (5 ПТП) отмечается снижение массы тела морских свинок ($p < 0,05$), и почках наблюдаются дистрофические изменения. Одновременно в клетках печени обнаружено снижение активности Г-6-ФДГ ($p < 0,05$). Активность НАДН-ДГ и НАДФ-ДГ в этой группе животных была значимо снижена в клетках печени и почек, в сравнении с показателями у животных контрольной группы: НАДН-ДГ – на 35,5% ($740,0$ от $1147,14$, $p < 0,01$), НАДФН-ДГ – на 21,8% ($612,22$ от $782,86$, $p < 0,05$), а ЛДГ в клетках почек ($p < 0,05$). При этом установлено повышение активности СДГ в клетках печени ($p < 0,01$) и снижение её активности в клетках почек ($p < 0,01$). Активность КФ альвеолярных макрофагов в условиях длительного применения 5 ПТП снижается. В этой группе уровень активности КФ снизился на 20,5% ($350,0$ от $440,0$), в сравнении с контролем ($p = 0,03$). У животных 3-й группы, дополнительно получавших ЭАК наблюдалось значимое повышение активности СОД ($p < 0,05$) и каталазы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой животных. Содержание восстановленного глутатиона у животных 3-й группы, активность ГР, ГПО, глутатион-S-трансфераз через 2 месяца сохранялись на уровне контрольных значений. Повышение уровня антиокислительной активности у животных 3-й группы ($54,12 \pm 13,94$ %) в сравнении с контрольными животными ($36,85 \pm 12,98$ %, $p < 0,001$), в свою очередь, способствовало предотвращению интенсификации свободнорадикальных реакций. Отсутствие инициации реакций ПОЛ благоприятно отразилось на активности монооксигеназной системы печени морских свинок 3-й группы. Это позволило сохранить содержание цитохрома Р-450 и скорость окисления НАДФН на уровне контрольных значений, при этом одновременно повысилась активность НАДФН-цитохром Р-450 редуктазы ($p < 0,05$), процессов N-деметилирования ($p < 0,01$) и Р-гидроксилирования ($p < 0,05$). В результате активность реакций биотрансформации ПТП в печени сохранялась на уровне значений у животных контрольной группы.

Дополнительное назначение ЭАК на фоне 5 ПТП позволило сохранить активность СДГ, Г-6-ФДГ, НАДН-ДГ и НАДФН-ДГ в клетках печени животных 3-й группы на уровне контрольных значений. У животных 3-й группы, активность СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ и НАДФН-ДГ в клетках почек через 2 месяца достоверно не отличалась от активности таковых ферментов у животных контрольной группы.

Прогнозирование ПР на ПТП осуществлялось с использованием методов многофакторного анализа. Основой разработки прогнозирования развития ПР явился ретроспективный анализ историй болезни, биохимических и иммунологических данных обследования обучающей выборки. Проведен сравнительный анализ сопряженности показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, интоксикационного синдрома и иммунного статуса с развитием ПР на ПТП и без них (таблице 1).

Таблица 1 – Результаты обследования больных с ПР на ПТП и без ПР на ПТП (до лечения)

Наименование показателя	Группы больных		p
	больные без ПР на ПТП 1 группа n =154	больные с ПР на ПТП 2 группа n =79	
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	8,96(6,13-12,82)	11,98(9,86-14,92)	<0,01
α-токоферол, мкмоль/л	17,22(15,12-20,78)	13,82(9,72-15,02)	<0,01
Глутатион восстановленный, мкмоль/мл эр. массы	2,13(1,88-2,40)	1,77(1,64-1,98)	0,03
CD 19, %	16,0(14,0-18,0)	18,5(15,5-21,5)	<0,01
Ig G, г/л	11,83(9,43-14,37)	13,11(11,75-17,14)	0,02
Активность комплемента, CH ₅₀	58,45(50,1-66,8)	62,96(50,42-75,84)	0,04
СЦТ-тест, %	35,0(25,0-38,0)	39,0(33,0-43,0)	0,03

Примечание – Данные представлены как медиана и (интерквартильный размах), U-тест Манна-Уитни

По мере развития у больных туберкулезом, у которых в дальнейшем отмечено развитие ПР на ПТП, отмечается усиление инициации ПОЛ. Уровень ДК у больных 2-й группы (с ПР на ПТП) до химиотерапии оказался значительно выше, в сравнении с таковым показателем у больных 1-й группы (без ПР на ПТП). На фоне инициации ПОЛ у больных 2-й группы снижен уровень ряда показателей антиоксидантной системы. Содержание α-

токоферола оказалось достоверно ниже у больных с ПР, в сравнении с больными без ПР, 13,82(9,72-15,02) мкмоль/л и 17,22(15,12-20,78) мкмоль/л, соответственно, $p < 0,01$. Схожие различия у больных указанных групп наблюдаются в уровне восстановленного глутатиона (GSH) и показателях CD19, Ig G, CH_{50} и СЦТ-теста. При проведении корреляционного анализа по методу Кендалла оказалось, что случаи развития ПР в процессе лечения ПТП достоверно и прямо коррелировали с показателями ДК в плазме крови ($r_{\tau} = 0,58$, $p < 0,01$), уровнем CD19 ($r_{\tau} = 0,54$, $p < 0,01$), Ig G ($r_{\tau} = 0,51$, $p < 0,01$), CH_{50} ($r_{\tau} = 0,56$, $p < 0,01$), СЦТ-теста ($r_{\tau} = 0,51$, $p < 0,01$) и наличием сопутствующей патологии ($r_s = 0,65$, $p < 0,01$). Значимая обратная корреляция отмечена между частотой развития ПР и уровнем витамина Е в плазме крови ($r_{\tau} = -0,58$, $p < 0,01$), а также содержанием восстановленного глутатиона ($r_{\tau} = -0,56$, $p < 0,01$).

Подтверждением является расчет и анализ показателя отношения шансов (ОШ) события (развитие ПР на ПТП) в одной группе к шансам этого же события в другой группе, характеризующий взаимосвязь между влиянием фактора риска и клиническим исходом. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 – его увеличению; при ОШ, равном 1, эффект отсутствует). Установлено, что значимое повышение уровня ДК в крови больных туберкулезом увеличивает вероятность развития ПР на ПТП в 4,7 раза, в сравнении с больными без повышения уровня ДК (ОШ=4,7 при 95% ДИ от 2,5 до 8,7). Одновременно увеличение уровня CD19 увеличивает шанс появления ПР в 3,3 раза (ОШ=3,3 при 95% ДИ от 1,9 до 5,7), Ig G – в 4,3 раза (ОШ=4,3 при 95% ДИ от 2,5 до 7,7), CH_{50} – в 4,5 раза (ОШ=4,5 при 95% ДИ от 2,6 до 8,1) и СЦТ-теста – в 5,9 раза (ОШ=5,9 при 95% ДИ от 3,3 до 10,5). В то же время, развитие ПР на ПТП ассоциировалось с низким содержанием антиоксидантов. Значимое снижение уровня α -токоферола в плазме больных туберкулезом увеличивало шанс возникновения ПР в 3,2 раза, в сравнении с больными, имеющими нормальный уровень витамина Е (ОШ=3,2 при 95% ДИ от 1,8 до 5,4). Схожие данные получены при анализе уровня восстановленного глутатиона. Снижение его концентрации у больных туберкулезом повышает шанс появления ПР в 2,6 раза (ОШ=2,6 при 95% ДИ от 1,5 до 4,4). Сильной оказалась связь между наличием у больных сопутствующей патологии и частотой возникновения ПР, а также между уровнем эозинофилов в крови и частотой побочных реакций. Сопутствующие заболевания увеличивают частоту появления ПР в 5,8 раз (ОШ=5,8). Методом дискриминантного анализа получена дискриминантная функция вида:

$$y_1 = -75,28 + 1,4 \times \text{ДК} + 1,1 \times \text{Е} + 10,96 \times \text{GSH} + 0,26 \times \text{СЦТ} + 0,69 \times \text{CD19} + 1,82 \times \text{IgG} + 0,28 \times \text{CH}_{50} + 5,74 \times \text{А} + 2,42 \times \text{Б} + 12,33 \times \text{В} + 9,19 \times \text{Г} + 0,23 \times \text{Э} \quad (1)$$

$$y_2 = -92,16 + 1,68 \times \text{ДК} + 0,9 \times \text{Е} + 9,41 \times \text{GSH} + 0,31 \times \text{СЦТ} + 0,9 \times \text{CD19} + 2,12 \times \text{IgG} + 0,33 \times \text{CH}_{50} + 7,2 \times \text{А} + 3,55 \times \text{Б} + 12,12 \times \text{В} + 11,27 \times \text{Г} + 0,55 \times \text{Э} \quad (2)$$

где, ДК – уровень диеновых конъюгатов, Е – показатель α -токоферола, GSH – содержание восстановленного глутатиона, СЦТ-тест – показатель спленоцитотоксического теста, CD19 – уровень В- лимфоцитов, IgG – содержание иммуноглобулина G, CH_{50} – активность комплемента, А – наличие у больного сопутствующей патологии (1 – признака нет, 2 – признак есть), Б – наличие у больного интоксикационного синдрома (1 – признака нет, 2 – признак есть), В – наличие у больного синдрома зависимости от алкоголя (1 – признака нет, 2 – признак есть), Г – применение 5 ПТП (1 – признака нет, 2 – признак есть), Э – показатель содержания эозинофилов).

После вычисления значений двух уравнений выбирается максимальное значение y , которое и указывает на принадлежность больного к прогностической группе 1 (риска развития ПР на ПТП нет) или 2 (риск развития ПР на ПТП есть). При $y_1 > y_2$ больной должен быть включен в 1 группу. Напротив, при $y_1 \leq y_2$ больной будет отнесен ко 2 группе. Анализируя в матрице классификации, количество и процент корректно классифицированных наблюдений в группах 1 и 2, следует отметить, что количество правильно распознанных наблюдений в 1 группе составило 94,5%, во второй – 91,8%. Среднее качество распознавания равно 93,3%.

Однако следует учесть, что в противотуберкулезных учреждениях Республики Беларусь у больных определяются не все вышеуказанные показатели. Поэтому в практическом плане более целесообразно применять сокращенный вариант дискриминантных уравнений, используя лишь 8 показателей (содержание в крови CD19, IgG, эозинофилов, активность CH_{50} , наличие сопутствующей патологии, интоксикационного синдрома, синдрома зависимости от алкоголя и числа ПТП). Эти показатели могут быть определены в противотуберкулезных учреждениях. Для анализируемой обучающей выборки дискриминантные уравнения с использованием 8 показателей имели следующий вид:

$$y_1 = -41,57 + 1,0 \times \text{CD19} + 1,62 \times \text{IgG} + 0,29 \times \text{CH}_{50} + 6,64 \times \text{А} + 3,06 \times \text{Б} + 5,04 \times \text{В} + 9,42 \times \text{Г} + 0,39 \times \text{Э} \quad (3)$$

$$y_2 = -60,75 + 1,2 \times \text{CD19} + 1,94 \times \text{IgG} + 0,33 \times \text{CH}_{50} + 8,34 \times \text{А} + 4,35 \times \text{Б} + 5,71 \times \text{В} + 11,44 \times \text{Г} + 0,68 \times \text{Э} \quad (4)$$

Анализируя в матрице классификации, количество и процент корректно классифицированных наблюдений в группах составило в 1 группе 89,0%, во второй – 82,3%. Среднее качество распознавания равно 85,8%. С целью определения устойчивости и эффективности построенной модели (где использовались 8 показателей) проведена оценка ее работоспособности на экзаменационной выборке. Ее составили больные туберкулезом (70 человек). Сопоставление результатов прогноза и катamnестических данных в контрольной выборке позволило рассчитать чувствительность, специфичность и прогностическую ценность (таблица 2).

Таблица 2 – Таблица сопряженности для оценки чувствительности, специфичности и прогностической ценности модели определения риска развития ПР на ПТП у больных туберкулезом контрольной группы

Группа больных n=70	Исход	
	ПР на ПТП развились	ПР на ПТП не развились
Риск развития ПР на ПТП есть при $y_1 \leq y_2$ n=19	прогноз истинно положительный 16 больных	прогноз ложно положительный 3 больных
Риска развития ПР на ПТП нет при $y_1 > y_2$ n=51	6 больных прогноз ложно отрицательный	45 больных прогноз истинно отрицательный

Чувствительность (Se) составила 72,7%, специфичность (Sp) – 93,7%. Прогностическая ценность положительного результата (+PV) – 84,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2% (-PV), диагностическая точность – 87,4%.

Полученные результаты позволяют считать, что выраженная интенсификация процессов ПОЛ у больных туберкулезом сопряжена с развитием ПР на ПТП. С целью нивелирования активации свободнорадикальных реакций и профилактики появления ПР на ПТП у больных туберкулезом, с риском их развития, использовались витамины Е, А и С. В комплексе с энтеросорбентом. Комплекс назначался перорально в следующих дозировках: энтеросорбент по 0,1 грамму на 1 кг массы тела больного х 3 раза в сутки в течение 14 дней; витамины Е (α -токоферол) по 300 мг/сут, А (ретинола ацетат) по 5 мг в сутки и С (аскорбиновая кислота) по 500 мг/сут в течение месяца. Применение лечебно-профилактического комплекса у больных основной группы позволило снизить частоту появления ПР до 30,4% (у 14 из 46 больных). В то же время, частота ПР на ПТП в группе сравнения (где комплекс не применялся) составила 73,3% (у 33

из 45 больных), $\chi^2=15,06$, $p<0,001$. Подтверждением сказанного является расчет показателей абсолютного риска в группах (AP_0) и (AP_K), относительного риска (ОР) и снижение относительного риска (СОР) развития ПР на ПТП. По данным расчетов, показатель АР развития ПР в группе сравнения более, чем вдвое превышал таковой в основной группе (0,73 и 0,30, соответственно). При этом ОР возникновения ПР составил 0,41 при 95% ДИ 0,26-0,66. Применение лечебно-профилактического комплекса у больных туберкулезом (с риском развития ПР на ПТП) привело к снижению относительного риска (СОР) развития ПР на 59%. В ходе анализа характера ПР на ПТП было установлено, что у больных основной группы токсические реакции отмечались у 5 (10,9%, ДИ 1,8%-19,8%) пациентов, аллергические – у 8 (17,4%). В группе сравнения указанные реакции наблюдались у 18 (40,0%, ДИ 25,6%-54,3%), $p=0,003$ и у 10 (22,2%), $p=0,5$ больных, соответственно. Токсико-аллергические реакции не выявлены у больных основной группы, но установлены у 5 (11,1%) пациентов группы сравнения. Среди пациентов основной группы лишь у 1 (2,2%) реакция носила неустраняемый характер, что вынудило изменить схему химиотерапии. В группе сравнения такие реакции наблюдались у 9 (20,0%) больных. Таким образом, применение лечебно-профилактического комплекса позволило снизить частоту развития ПР на ПТП в группе риска. При этом уменьшается число токсических и токсико-аллергических реакций, увеличивается доля устранимых реакций, что позволяет сохранить схему химиотерапии у 97,8% больных. Положительные сдвиги в предотвращении развития ПР у больных туберкулезом под влиянием лечебно-профилактического комплекса повлияли на эффективность химиотерапии заболевания. Наиболее существенные различия между группами: основной и сравнения выявлены на начальном этапе лечения. Так, чаще (на 23,3% - 79,1% и 55,8%, $\chi^2 = 5,3$, $p=0,02$) у больных основной группы происходила ликвидация интоксикационного синдрома в первые 3 месяца химиотерапии, прекращение бактериовыделения (на 32,6% - 54,3% и 21,7%, $\chi^2 = 8,61$, $p<0,01$) в первые 2 месяца и закрытие полостей распада (на 21% - 52,1% и 31,1%, $\chi^2 = 4,15$, $p=0,045$ в первые 4 месяца). В дальнейшем различия между группами стираются и к 6 месяцам полихимиотерапии показатели прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада между группами значимо не различимы.

Лечебно-профилактический комплекс способствует предотвращению нарастания дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ. Через месяц терапии содержание ДК и МДА у больных контрольной группы статистически значимо превышало таковое у больных основной группы. Одновременно у них наблюдается достоверное снижение уровня α -токоферола, ретинола и

активности каталазы. Схожие изменения наблюдаются при анализе показателей системы глутатиона, иммунного ответа и интоксикационного синдрома. Различия между группами сохранялись и через 3 месяца лечения. Сравнительный анализ эффективности стационарного лечения больных туберкулезом основной группы (с применением комплекса) и больных из группы, где ПР на ПТП не отмечались, не выявил статистически значимых различий в показателях прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Осложнения современной химиотерапии туберкулеза связаны с нарушением иммунорезистентности и метаболических процессов в организме и могут проявляться в виде ПР на ПТП, которые развились у 99 из 329 (30,1%) обследованных пациентов. Среди побочных реакций преобладают реакции токсического характера. Они установлены у 50 из 329 (15,2%, 95% ДИ 11,3-19,0) пациентов. Значимо реже встречались аллергические реакции. Они отмечены у 30 (9,1%, 95% ДИ 6,0-12,3) заболевших, $\chi^2=5,69$, $p=0,01$. Смешанный характер ПР в виде токсико-аллергических реакций установлен всего у 19 (5,8%, 95% ДИ 3,3-8,3) больных, что было меньше в сравнении с числом токсических ПР, $\chi^2=15,56$, $p<0,001$. У 69 из 329 (20,9%) пациентов ПР на ПТП удалось устранить и продолжить проводимую схему химиотерапии. Устранимые ПР чаще выявлялись при назначении схемы из 4 ПТП – у 41 (12,3%) из 193 пациентов, реже – 3 и 5 ПТП – 13 (3,9%) из 76 и 15 (4,6%) из 60, соответственно. Неустранимые ПР наблюдались у 30 из 329 (9,1%) больных, что вызвало необходимость изменения режима химиотерапии. Наиболее часто неустранимые ПР наблюдались у пациентов, в режиме которых использовались 4 ПТП (HRZE) – 18 из 193 (9,3%) лечившихся по этой схеме и 5 ПТП (HRZSE) – 10 из 60 (16,7%). При использовании схемы 3 ПТП (HRZ) неустранимые реакции выявлены у 2 из 76 (2,6%) больных. Эффективность лечения в группе больных туберкулезом с ПР на ПТП достоверно ниже в сравнении с больными, где ПР на ПТП не наблюдались. К двум месяцам стационарного лечения прекращение бактериовыделения наступило у 32 больных (48,5%, 95% ДИ 36,4-60,5) из группы без ПР и лишь у 20 (30,8%, 95% ДИ 19,5-41,9) больных в группе с ПР, $\chi^2=4,29$, $p=0,04$. Закрытие полостей распада к четверем месяцам терапии отмечено у 34 (53,1%, 95% ДИ 40,9-65,3) больных со спокойным течением химиотерапии и лишь у 22 (33,8% 95% ДИ 22,3-45,3) пациентов у которых развились нежелательные реакции на лечение, $\chi^2=4,88$, $p=0,03$. [1, 5,11, 22, 26, 30,40].

2. Развитие ПР на ПТП усугубляет имеющийся дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ и сопровождается нарастанием интенсивности реакций ПОЛ в виде увеличения содержания в крови его продуктов – ДК (Ме, 25%-75%, с 9,62 нмоль/мл (7,62-11,24) до 13,38 нмоль/мл (9,94-16,59), $p < 0,01$, МДА с 1,28 мкмоль/мл (0,94-1,78) до 1,77 мкмоль/мл (1,26-2,07), $p < 0,01$. Одновременно снижается функциональная емкость АОЗ, уменьшается содержание и активность антиоксидантов α -токоферола с 15,74 мкмоль/л (13,33-19,94) до 14,37 мкмоль/л (11,05-18,03), $p < 0,01$, ретинола с 1,74 мкмоль/л (1,37-1,93) до 1,30 мкмоль/л (1,11-1,68), $p < 0,01$, восстановленного глутатиона с 1,96 мкмоль/мл эр. масс (1,63-2,44) до 1,71 мкмоль/мл эр. масс (1,53-2,32), $p = 0,02$, каталазы с 197,55 мкмоль H_2O_2 /мл/с (131,21-245,44) до 161,05 мкмоль H_2O_2 /мл/с (107,91-215,61), $p < 0,01$.

Выраженность и длительность нарушений липоперекисного гомеостаза сопряжены с характером ПР и их устранимостью. Наиболее значимые нарушения липоперекисного гомеостаза, которые длительно не ликвидируются, выявлены при токсических и токсико-аллергических ПР с тяжелым течением и сложностью их устранения. При этом отмечено значимое увеличение показателей ПОЛ: ДК на 21,2% (с 11,66 нмоль/мл до 14,14 нмоль/мл, $p < 0,01$), МДА на 18,1% (с 1,49 мкмоль/мл до 1,76 мкмоль/мл, $p < 0,01$). Одновременно отмечается снижение показателей АОЗ: уровня α -токоферола на 23,4% (с 14,52 мкмоль/л до 11,13 мкмоль/л, $p = 0,04$, восстановленного глутатиона на 24,5% (с 1,87 мкмоль/мл эр. масс до 1,41 мкмоль/мл эр. масс, $p = 0,02$, а также активности каталазы на 18,5% (с 131,9 мкмоль H_2O_2 /мл/с до 107,5 мкмоль H_2O_2 /мл/с, $p = 0,02$). Менее выраженные изменения, ликвидация которых происходит с устранением ПР, отмечены при аллергических реакциях. Гепатотоксические побочные реакции на ПТП развились у 9,1% (30 из 329) больных туберкулезом с исходным дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ, который усугубляется при полихимиотерапии. На этом фоне отмечается снижение лекарствовдетоксицирующей функции печени. Период полуэлиминации антипирина увеличился с 13,85 час. (12,10-15,45) до 20,25 час. (19,1-25,0), $p < 0,001$, а скорость константы элиминации снизилась с 57,75 мг/ч (47,12-63,15) до 41,78 мг/ч (35,56-49,15), $p < 0,001$. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на белковый обмен. Достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК (за счет снижения заменимых аминокислот), уровня аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, альбуминов на фоне увеличения концентрации ароматических аминокислот [1, 2, 3, 5, 6, 13, 18, 19, 23, 29, 30, 31, 35, 39, 43, 44, 46, 50, 52].

3. Появление у больных туберкулезом ПР на ПТП негативно сказывается на динамике показателей эндогенной интоксикации и иммунного

ответа, снижая эффективность лечения. При этом наблюдается снижение показателей CD4 с 25,5% (21,0-29,0) до 20,0% (17,0-27,0), $p < 0,001$, CD4/CD8 с 1,36(0,89-0,85) до 1,06(0,8-1,37), $p < 0,01$, фагоцитарной активности с 57,0% (49,5-64,0) до 50,0% (38,0-62,0), $p = 0,01$. В то же время отмечается повышение значений CD19 с 18,0% (16,0-20,0) до 21,0% (18,0-24,0), $p < 0,01$, Ig G с 13,43 г/л (11,62-15,96) до 17,74 г/л (13,70-21,06), $p < 0,001$, ЦИК с 71,63 у.е. (61,23-83,80) до 94,65 у.е. (72,22-106,4), $p < 0,001$ и СЦТ-теста с 37,5% (31,5-42,5) до 52,0% (42,0-62,0), $p < 0,001$. Выраженность этих изменений связана с характером побочных реакций и возможностью устранения. Наиболее выраженные нарушения иммунного ответа наблюдаются при развитии токсических и токсико-аллергических реакций, которые в значительной мере являются неустранимыми, усугубляют интоксикационный синдром (показатель СЦТ-теста увеличился на 36,8% (с 38,0 до 52,0, $p < 0,001$), угнетают иммунный ответ (содержание CD4 и ФА снизились на 26,9% с 26,0 до 19,0, $p < 0,001$ и 12,3% с 57,0 до 50,0, $p < 0,01$, соответственно), уменьшают возможность элиминации МБТ из организма негативно влияя на эффективность лечения. К 2 месяцам лечения прекращение выделения МБТ у этих больных наблюдалось у 10 (33,3%, ДИ 16,4%-50,2%) из 30 бактериовыделителей, в сравнении с больными без ПР на ПТП – у 42 (55,3%, ДИ 44,0%-66,4%) из 76 бактериовыделителей, $\chi^2 = 4,14$, $p = 0,041$. Указанные различия сохраняются и через 3 месяца химиотерапии. Менее выраженные нарушения в показателях интоксикации и иммунорезистентности выявляются при появлении аллергических ПР на ПТП. В период их проявления у больных туберкулезом активируются аллергические и цитотоксические реакции. При этом частота негативации мокроты у этих больных также снижается. Через 2 месяца полихимиотерапии конверсия мокроты наступила у 7 (30,4%, ДИ 11,6%-46,2%) больных из 23 бактериовыделителей с аллергическими ПР и у 42 (55,3%, ДИ 44,0%-66,4%) больных из 76 бактериовыделителей без ПР, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,037$. На фоне проводимой корригирующей терапии аллергические ПР удается купировать, что способствует адекватному иммунному ответу на МБТ и повышает частоту прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом. Через 3 месяца химиотерапии частота негативации мокроты в этой группе не отличается от таковой у больных без ПР на ПТП. [1, 2, 6, 7, 8, 9, 15, 16, 20, 29, 30, 36, 37, 47, 48, 51].

4. Длительное введение (60 дней) интактным животным 5 ПТП приводит к интенсификации ПОЛ в печени с $69,25 \pm 36,98$ имп/10сек до $97,44 \pm 20,74$ имп/10сек, $p < 0,05$, снижению антиокислительной активности с $36,85 \pm 12,98\%$ до $25,89 \pm 10,29\%$, $p < 0,05$ и нарушению функционирования системы глутатиона. При этом в печени значимо снижается активность

каталазы, СОД, ГПО, микросомальной и цитозольной ГТ, уменьшается содержание восстановленного глутатиона. На этом фоне нарушаются процессы детоксикации антибиотиков в системе микросомальных монооксигеназ эндоплазматического ретикулума гепатоцитов (содержания цитохрома Р450 снижается с $0,77 \pm 0,4$ нмоль/мг до $0,48 \pm 0,3$ нмоль/мг, $p < 0,05$, скорость окисления НАДФН с $3,36 \pm 0,48$ нмоль/мин/мг до $2,45 \pm 1,48$ нмоль/мин/мг, $p < 0,05$). Отмечаются морфофункциональные изменения: снижается масса тела морских свинок, в печени и почках наблюдаются дистрофические изменения. Одновременно в клетках печени обнаружено снижение активности Г-6-ФДГ на 17,1% (с 1272,86 до 1055,56, $p < 0,05$), НАДН-ДГ – на 35,5% (с 1147,14 до 740,0, $p < 0,01$), НАДФН-ДГ – на 21,8% (с 782,86 до 612,22, $p < 0,05$). В почках отмечается значимое снижение СДГ, НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ и ЛДГ. Активность КФ альвеолярных макрофагов в условиях длительного применения 5 ПТП снижается на 20,5% (с 440,0 до 350,0, $p = 0,03$). Применение 2 ПТП не вызывает указанных изменений. Использование 5 ПТП в комплексе с витаминами А, Е С и энтеросорбентом помогает предупредить эти негативные последствия [1, 4, 12, 14, 21, 24, 25, 27, 28, 32, 34, 37, 41, 42, 45, 49].

5. Установлено, что прогностическими факторами в развитии ПР на ПТП могут быть показатели ДК, Е, GSH, CD19, IgG, CH₅₀ и СЦТ-теста, числа ПТП, эозинофилов, наличие сопутствующего заболевания и интоксикационного синдрома. Для анализируемой обучающей выборки дискриминантные уравнения имели следующий вид:

$$y_1 = -75,28 + 1,4 \times \text{ДК} + 1,1 \times \text{Е} + 10,96 \times \text{GSH} + 0,26 \times \text{СЦТ} + 0,69 \times \text{CD19} + 1,82 \times \text{IgG} + 0,28 \times \text{CH}_{50} + 5,74 \times \text{А} + 2,42 \times \text{Б} + 12,33 \times \text{В} + 9,19 \times \text{Г} + 0,23 \times \text{Э}$$

$$y_2 = -92,16 + 1,68 \times \text{ДК} + 0,9 \times \text{Е} + 9,41 \times \text{GSH} + 0,31 \times \text{СЦТ} + 0,9 \times \text{CD19} + 2,12 \times \text{IgG} + 0,33 \times \text{CH}_{50} + 7,2 \times \text{А} + 3,55 \times \text{Б} + 12,12 \times \text{В} + 11,27 \times \text{Г} + 0,55 \times \text{Э}$$

где, ДК – уровень диеновых конъюгатов, Е – показатель α -токоферола, GSH – содержание восстановленного глутатиона, СЦТ-тест – показатель спленоцитотоксического теста, CD19 – уровень В- лимфоцитов, IgG – содержание иммуноглобулина G, CH₅₀ – активность комплемента, А – наличие у больного сопутствующей патологии (1 – признака нет, 2 – признак есть), Б – наличие у больного интоксикационного синдрома (1 – признака нет, 2 – признак есть), В – наличие у больного синдрома зависимости от алкоголя (1 – признака нет, 2 – признак есть), Г – применение 5 ПТП (1 – признака нет, 2 – признак есть), Э – показатель содержания эозинофилов). После вычисления значений двух уравнений выбирается максимальное

значение y , которое и указывает на принадлежность больного к прогностической группе 1 (риска развития ПР на ПТП нет) или 2 (риск развития ПР на ПТП есть). При $y_1 > y_2$ больной должен быть включен в 1 группу. Напротив, при $y_1 \leq y_2$ больной будет отнесен ко 2 группе.

Анализируя в матрице классификации, количество и процент корректно классифицированных наблюдений в группах 1 и 2, следует отметить, что количество правильно распознанных наблюдений в 1 группе составило 94,5%, во второй – 91,8%. Среднее качество распознавания равно 93,3%.

Применение лечебно-профилактического комплекса у больных (с риском развития побочных реакций) позволило нивелировать метаболические и иммунологические нарушения, вызванные ПТП, снизить частоту возникновения в 2,4 раза. У больных основной группы частота развития ПР на ПТП выявлена в 30,4% (у 14 из 46 больных) случаев. В то же время, частота ПР на ПТП в группе сравнения (где комплекс не применялся) составила 73,3% (у 33 из 45 больных), что было значимо выше, в сравнении с основной группой $\chi^2=15,06$, $p<0,001$. При этом уменьшается доля токсических с 10,9%, ДИ 1,8%-19,8% до 40,0%, ДИ 25,6%-54,3%, $\chi^2 = 8,7$ $p=0,003$. Токсико-аллергические реакции не выявлены у больных основной группы, но установлены у 5 (11,1%) пациентов группы сравнения. Среди пациентов основной группы лишь у 1 (2,2%) реакция носила неустранимый характер, что позволило сохранить оптимальную схему полихимиотерапии у 97,8% больных. В группе сравнения такие реакции наблюдались у 9 (20,0%) больных.

Относительный риск возникновения ПР составил 0,41 при 95% ДИ 0,37-0,82, а его снижение (COR) – 59%. Снижение частоты и тяжести ПР на ПТП, уменьшение метаболических и иммунных нарушений способствовало повышению эффективности лечения больных туберкулезом. Наиболее значимые различия между группами: основной (с применением комплекса) и группой сравнения (без применения комплекса) выявлены на начальном этапе лечения. Так, чаще (на 23,3% - 79,1% и 55,8%, $\chi^2 = 5,3$, $p=0,02$) у больных основной группы происходила ликвидация интоксикационного синдрома (в первые 3 месяца химиотерапии), прекращение бактериовыделения (на 32,6% - 54,3% и 21,7%, $\chi^2 = 8,61$, $p<0,01$ в первые 2 месяца) и закрытие полостей распада (на 21% - 52,1% и 31,1%, $\chi^2 = 4,15$, $p=0,045$ в первые 4 месяца). В дальнейшем различия между группами стираются и к 6 месяцам полихимиотерапии показатели прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада между группами значимо не различимы.

Сравнительный анализ эффективности стационарного лечения больных туберкулезом основной группы (с применением комплекса) и больных из

группы, где ПР на ПТП не отмечались, не выявил статистически значимых различий в эффективности химиотерапии по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [1, 2, 5, 6, 10, 17, 19, 29, 30, 33, 34, 53, 54].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Впервые разработан метод прогнозирования осложнений полихимиотерапии туберкулеза, позволяющий выделить контингент больных с риском развития ПР на ПТП и снизить частоту их появления путем назначения лечебно-профилактического комплекса.

1. Развитие ПР на ПТП сопряжено с исходными иммунологическими и метаболическими нарушениями у больных туберкулезом, наличием сопутствующих заболеваний (патология печени и ЖКТ, аллергические реакции в анамнезе, болезни почек, сердечно-сосудистой системы, синдром зависимости от алкоголя), тяжестью туберкулезного процесса, выраженностью интоксикационного синдрома и количеством принимаемых ПТП. Это является предварительными критериями отнесения пациента к группе с риском развития ПР на ПТП либо без него. Сочетание указанных факторов повышает риск появления ПР.

2. Разработанный метод прогнозирования позволяет выявить риск развития ПР на ПТП у больных туберкулезом на основе изучения содержания в крови CD19 (В-лимфоцитов), IgG (иммуноглобулина G), эозинофилов и активности комплемента, а также наличия сопутствующей патологии, интоксикационного синдрома, синдрома зависимости от алкоголя и числа назначенных ПТП). Для отнесения вновь поступающего больного в группу 1 (риска развития ПР на ПТП нет) или группу 2 (риск развития ПР на ПТП есть) могут быть использованы дискриминантные уравнения:

$$y_1 = -41,57 + 1,0 \times CD19 + 1,62 \times IgG + 0,29 \times CH_{50} + 6,64 \times A + 3,06 \times B + 5,04 \times B + 9,42 \times \Gamma + 0,39 \times \text{Э}$$

$$y_2 = -60,75 + 1,2 \times CD19 + 1,94 \times IgG + 0,33 \times CH_{50} + 8,34 \times A + 4,35 \times B + 5,71 \times B + 11,44 \times \Gamma + 0,68 \times \text{Э}$$

CD19 – уровень В- лимфоцитов,

IgG – содержание иммуноглобулина G,

CH₅₀ – активность комплемента,

A – наличие у больного сопутствующей патологии (1 - признака нет, 2 - признак есть).

Б – наличие у больного интоксикационного синдрома (1 – признака нет, 2 – признак есть),

В – наличие у больного синдрома зависимости от алкоголя (1 – признака нет, 2 – признак есть),

Г – применение 5 ПТП (1 – признака нет, 2 – признак есть),

Э – показатель содержания эозинофилов).

После вычисления значений двух уравнений выбирается максимальное значение y , которое и указывает на принадлежность больного к прогностической группе 1 (риска развития ПР на ПТП нет) или 2 (риск развития ПР на ПТП есть). При $y_1 > y_2$ больной должен быть включен в 1 группу. Напротив, при $y_1 \leq y_2$ больной будет отнесен ко 2 группе. Анализируя в матрице классификации, количество и процент корректно классифицированных наблюдений в группах составили в 1 группе 89,0%, во второй – 82,3%. Среднее качество распознавания равно 85,8%.

Чувствительность метода (Se) составила 72,7%, специфичность (Sp) – 93,7%. Прогностическая ценность положительного результата (+PV) – 84,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2% (-PV), диагностическая точность – 87,4%.

3. При отнесении больного к группе 2 с риском развития ПР на ПТП целесообразно назначение лечебно-профилактического комплекса. Комплекс назначается перорально в следующих дозировках: энтеросорбент по 0,1 грамму на 1 кг массы тела больного х 3 раза в сутки в течение 14 дней; витамины Е (α -токоферол) по 300 мг/сут, А (ретинола ацетат) по 5 мг в сутки и С (аскорбиновая кислота) по 500 мг/сут в течение месяца (Инструкция по применению «Методы предупреждения и коррекции органотропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза» 26.03.03 № 45-0202).

Установлено, что применение лечебно-профилактического комплекса позволяет снизить частоту развития ПР у больных из группы риска их развития в 2,4 раза, одновременно снижение относительного риска (COR) развития ПР на ПТП составляет 59%. При этом уменьшается число токсических и токсико-аллергических реакций, с тяжелым течением, увеличивается доля устранимых реакций, что позволяет сохранить схему химиотерапии у 97,8% больных.

Список публикаций по теме диссертации

Монография

1. Вольф, С.Б. Иммунологические и метаболические аспекты осложненной полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф.- Гродно, 2009.- 215 с.

Публикации в соответствующие требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

2. Возможности коррекции нарушений резистентности и метаболизма при полихимиотерапии туберкулеза / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Н.И. Врублевская, Е.Н. Пигалкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. - № 3. - С. 81-82.

3. Гельберг, И.С. Применение препаратов серии «Трофосан» у больных туберкулезом / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, В.С. Авласенко // Медицинские новости. - 2001. - № 8. – С. 55-58.

4. Активность ферментных систем микросомального окисления и глюкуроконъюгации ксенобиотиков в печени крыс и морских свинок / М.И. Бушма, Л.Ф. Легонькова, И.В. Зверинский, С.Б. Вольф, И.С. Гельберг // Весці НАН Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2002. - № 3. – С. 115–116.

5. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Н.И. Врублевская, Е.Н. Пигалкова, Е.Н. Кроткова, Д.В. Шевчук, В.С. Авласенко // Проблемы туберкулеза. – 2002. - № 4. – С. 12–16.

6. Отрицательные воздействия полихимиотерапии туберкулеза и некоторые возможности их коррекции / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Е.Н. Пигалкова, Д.В. Шевчук, В.С. Авласенко, В.В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. - № 1. – С. 41–45

7. Показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом с наличием факторов риска / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Е.Н. Кроткова, В.Л. Мороз, А.А. Тис // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - № 2. - С. 105-110.

8. 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 Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. - № 3. - С. 62-64.

9. Некоторые пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом, злоупотребляющих алкоголем / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф,

Е.Н. Кроткова, Д.В. Шевчук // Медицинская панорама. – 2005. - № 10. – С. 59–60.

10. Вольф, С.Б. Прогнозирование побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф, Т.В. Бушма // Рецепт. – 2006.- № 5 (49). – С. 87-92.

11. Вольф, С.Б. Нежелательные проявления полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2006. - № 1. – С. 61-63.

12. Вольф, С.Б. Сравнительная оценка действия различных комплексных противотуберкулезных методов лечения на детоксицирующую функцию печени морских свинок / С.Б. Вольф, И.В. Зверинский // Весці НАН Беларусі, серыя медыцынскіх навук. – 2007. - № 4. – С. 43-45.

13. Вольф, С.Б. Динамика уровня свободных аминокислот при развитии гепатотоксических реакций на химиотерапию туберкулеза / С.Б. Вольф // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. - Т. 6, № 4. – С. 76-82.

14. Морфофункциональные изменения внутренних органов морских свинок при длительном введении противотуберкулезных препаратов / С.Б. Вольф, Р.Е. Лис, Л.Е. Виноградова, О.Н. Шинкевич // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 7. – С. 42-45.

15. Вольф, С.Б. Показатели иммунорезистентности и эндогенной интоксикации у больных туберкулезом при развитии побочных реакций на полихимиотерапию / С.Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. - № 1. – С. 44-48

16. Вольф, С.Б. Динамика показателей иммунорезистентности и интоксикации у больных туберкулезом при различном характере побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. - № 2. – С. 72-76

17. Вольф, С.Б. Применение лечебно-профилактического комплекса у больных туберкулезом с риском развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. - № 4. – С. 81-84

18. Вольф, С.Б. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф, Д.С. Суханов, М.Г. Романцов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. - №1. – С. 172-176.

19. Нарушения резистентности, метаболизма при туберкулезе и методы патогенетического воздействия в его комплексном лечении / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, В.С. Авласенко, Е.Н. Алексо, Д.В. Шевчук, Е.Н. Кроткова, А.Г.

Мойсеенок, А.В. Наумов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009.- №1. – С. 123-128.

20. Биологические свойства микобактерий туберкулеза, иммунный ответ и подходы к иммуотропной терапии / Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Гельберг И.С., Вольф С.Б., Коваленко А.Л. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – №3. – С. 231-240.

Материалы конференций и тезисы докладов

21. Влияние на соматические коэффициенты внутренних органов морских свинок длительного воздействия противотуберкулезных препаратов в эксперименте / С. Б. Вольф, Р.Е. Лис, В.З. Абакумов, Л.Е. Виноградова // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Международной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.И. Гельберга, Гродно, 2-3 декабря 1999 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг [и др.].- Гродно, 1999.- Ч. 2. – С. 142–145.

22. Вольф, С.Б. Побочные реакции при полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Ф.К. Цишкевич // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Международной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.И. Гельберга, Гродно, 2-3 декабря 1999 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг [и др.].- Гродно, 1999.- Ч. 2. – С. 62–65.

23. Вольф, С.Б. Дисбаланс в системе ПОЛ-АОК при полихимиотерапии больных туберкулезом и в эксперимента / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Н.Г. Мельниченко // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Международной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.И. Гельберга, Гродно, 2-3 декабря 1999 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг [и др.].- Гродно, 1999. - Ч. 2. – С. 119–123.

24. Влияние противотуберкулезных лекарственных препаратов на детоксицирующую функцию печени морских свинок / С. Б. Вольф, И.В. Зверинский, М.И. Бушма, Л.Ф. Легонькова, Н.Г. Мельниченко // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Международной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.И. Гельберга, Гродно, 2-3 декабря 1999 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг [и др.].- Гродно, 1999.- Ч. 2. – С. 133-137.

25. Морфологические особенности гепатоцитов печени при длительном воздействии противотуберкулезных препаратов в эксперименте / Р.Е. Лис, Л.Е. Виноградова, С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, В.З. Абакумов // Современные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сб. науч. работ Международной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.И. Гельберга Гродно, 2-3 декабря 1999 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С.

Гельберг [и др.].- Гродно, 1999.- Ч. 2. – С. 137–141.

26. Вольф, С.Б. Негативные стороны полихимиотерапии туберкулеза /С.Б. Вольф // Актуальные вопросы клинической медицины: материалы науч. конф., посвященной 40-летию кафедры внутренних болезней ГрГМУ, Гродно, 16-17 ноября 2000 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: М.А. Лис [и др.].- Гродно, 2000. – С. 48–49.

27. Вольф, С.Б. Состояние системы глутатиона при полихимиотерапии в эксперименте / С.Б. Вольф // Актуальные вопросы гепатологии: тезисы докладов IV симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 27-28 сентября 2000 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: В.М. Цыркунов [и др.]. - Гродно, 2000. – С. 159.

28. Вольф, С.Б. Влияние полихимиотерапии на детоксикационную функцию печени в эксперименте / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг // 80-летие ЦНИИТ РАМН, 75-летия со дня рождения акад. А.Г. Хоменко: материалы юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН, Москва, 19-20 декабря 2001 г./ ЦНИИТ РАМН; редкол.: В.В. Ерохин [и др.]. – М., 2001. - С. 45–46.

29. Гельберг, И.С. Негативные эффекты полихимиотерапии туберкулеза и возможности их коррекции / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, В.М. Доля // Аллергия, иммунология и глобальная сеть: взгляд в новое тысячелетие материалы VII Международного конгресса по иммунореабилитации. / International Journal on Immunorehabilitation, 2001. – № 1. – Vol. 3 – S. 113–114.

30. Негативные воздействия полихимиотерапии и некоторые пути их преодоления / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Н.И. Врублевская, Е.Н. Пигалкова, В.С. Авласенко // Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом: тезисы докладов Пленума Белорусского науч. общества фтизиатров, Витебск, 31 мая-1 июня 2001 г. / ВГМУ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.].- Витебск, 2001.– С. 100-101.

31. Вольф, С.Б. Гепатотропные воздействия полихимиотерапии при туберкулезе и некоторые пути их коррекции / С.Б. Вольф, Д.В. Шевчук, И.С. Гельберг // Актуальные вопросы гепатологии: тезисы докладов 5-го Международного симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 25-26 сентября 2002 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: В.М. Цыркунов [и др.].- Гродно, 2002. – С. 18–19.

32. Вольф, С.Б. Изучение органотропного влияния противотуберкулезных препаратов в эксперименте (морфологическое и гистохимическое исследование) / С.Б. Вольф // Актуальные проблемы фтизиатрии: сб. науч. трудов к 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, 16-17 октября 2003 г. / НИИ ПиФ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. – Минск, 2003. - С. 139-142.

33. Вольф, С.Б. Энтеросорбентно-антиоксидантный комплекс в

предупреждении побочных реакций от полихимиотерапии туберкулеза / С. Б. Вольф // Труды Гродненского государственного медицинского университета (к 45-летию университета), Гродно, 24 октября 2003 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: С.М. Зиматкина [и др.]. - Гродно, 2003. - С. 79-80.

34. Вольф, С.Б. Лекарственнодетоксицирующая функция печени при полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф // Актуальные проблемы фтизиатрии: сб. науч. трудов к 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, 16-17 октября 2003 г. / НИИ ПиФ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. - Минск, 2003. - С. 218-221.

35. Особенности липоперекисного гомеостаза при полихимиотерапии у больных туберкулезом / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Д.В. Шевчук, В.В. Зинчук // Актуальные проблемы фтизиатрии: сб. науч. трудов к 75-летию НИИ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, 16-17 октября 2003 г. / НИИ ПиФ; редкол.: В.В. Борщевский [и др.]. - Минск, 2003. - С. 142-144.

36. Вольф, С.Б. Характеристика интоксикационного синдрома у больных при развитии побочных реакций на химиотерапию туберкулеза / С.Б. Вольф, А.А. Тис // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения: сб. науч. трудов к 60-летию организации противотуберкулезной службы Гродненской области, Гродно, 11-12 ноября 2004 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. - Гродно, 2004. - С. 95-99.

37. Вольф, С.Б. Некоторые показатели иммунорезистентности у больных туберкулезом с нежелательными эффектами химиотерапии / С.Б. Вольф // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения: сб. науч. трудов к 60-летию организации противотуберкулезной службы Гродненской области, Гродно, 11-12 ноября 2004 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. - Гродно, 2004. - С. 99-102.

38. Вольф, С.Б. Влияние полихимиотерапии на состояние гепатоцитов печени морских свинок / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, Р.Е. Лис // Актуальные вопросы гепатологии: тезисы докладов 6-го международного симпозиума гепатологов Беларуси, Минск, 22-23 апреля 2004 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: В.М. Цыркунов [и др.]. - Минск, 2004. - С. 32-33.

39. Вольф, С.Б. Отдельные показатели функции печени у больных с осложнениями химиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф // Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения: сб. науч. трудов к 60-летию организации противотуберкулезной службы Гродненской области, Гродно, 11-12 ноября 2004 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг (отв. ред.) [и др.]. - Гродно, 2004. - С. 92-95.

40. Вольф, С.Б. Нежелательное проявление полихимиотерапии туберкулеза: клиника, течение, связь с эффективностью лечения / С.Б. Вольф

// Проблемы туберкулеза в условиях реформирования здравоохранения: сб. науч. трудов к 60-летию организации противотуберкулезной службы Гродненской области, Гродно, 11-12 ноября 2004 г. / Гр. гос. мед. ун-т; редкол.: И.С. Гельберг (отв.ред.) [и др.]. - Гродно, 2004. - С. 102-106.

41. Вольф, С.Б. Морфологические изменения в печени при длительном применении противотуберкулезных препаратов в эксперименте / С.Б. Вольф, Р.Е. Лис // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза: материалы республиканской науч.-практ. конфер., Минск, 15 декабря 2006 г. / НИИ ПиФ; редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. - Минск, 2007. - С. 60-63.

42. Вольф, С.Б. Глутатионовая система в печени морских свинок при введении противотуберкулезных препаратов / С.Б. Вольф // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология: материалы науч.-практ. конфер., Гродно, 28-29 июня 2007 г. / ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»; редкол.: П.С. Пронько [и др.]. - Гродно - С. 28-33.

43. Вольф, С.Б. Лекарственные поражения печени при химиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф // Туберкулез в России: материалы 8-го Российского съезда фтизиатров, Москва 6-8 июня 2007 г. / редкол.: М.И. Перельман [и др.]. - М., 2007. - С. 431-432.

44. Вольф, С.Б. Свободные аминокислоты у больных туберкулезом при развитии гепатотоксических побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф // Альманах аминокислоты: сб. трудов республиканской конф. «Аминокислоты: от эксперимента к клинике», - Минск, 29 июня 2007 г./ Бел МАПО; редкол.: Г.Я. Хулуп [и др.]. - Минск, 2007. - С. 63-69.

45. Вольф, С.Б. Оценка влияния противотуберкулезных препаратов на детоксицирующую функцию печени морских свинок / С.Б. Вольф, И.В. Зверинский, М.И. Бушма // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология: материалы науч.-практ. конфер., Гродно, 28-29 июня 2007 г. / ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»; редкол.: П.С. Пронько [и др.]. - Гродно.- С. 33-38.

46. Вольф, С.Б. Состояние пула свободных аминокислот у больных туберкулезом при развитии гепатотоксических побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: материалы VII съезда фтизиатров РБ, Минск, 22-23 мая 2008 г. / НИИ ПиФ; редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. - Минск, 2008. - С. 378-381.

47. Вольф, С.Б. Влияние характера побочных реакций на показатели иммунорезистентности и эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких / С.Б. Вольф // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической

служб на современном этапе: материалы VII съезда фтизиатров РБ, Минск, 22-23 мая 2008 г. / НИИ ПиФ; редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 391-395.

47. Вольф, С.Б. Развитие побочных реакций на полихимиотерапию негативно искажает иммунный ответ у больных туберкулезом / С.Б. Вольф // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: материалы VII съезда фтизиатров РБ, Минск, 22-23 мая 2008 г. / НИИ ПиФ; редкол.: Г.Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 365-369.

49. Wolf, S. Hepatotropowe działania polichemioterapii gruźlicy / S. Wolf, H. Alekso // XXIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorob Pluc, Opole, 14-17 wrzesnia 2006 r. / Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2006. - Tom 74, - №. 3.- S. 293.

50. Wolf, S. Dynamics of free amino acids level in hepatotoxic reactions development to chemotherapy of tuberculosis / S. Wolf, L. Pigalkova // XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorob Pluc, Katowice, 17-20 wrzesnia 2008 r. / Pneumonologia i Alergologia Polska. - 2008. - Tom 76, № 1. - S. 34.

51. Wolf, S. Odpowiedź immunologiczna i zespół endogennej intoksykacji u chorych na gruźlicę przy powikłaniach polichemioterapii / S. Wolf, H. Alekso // XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorob Pluc, Katowice, 17-20 wrzesnia 2008 r. / Pneumonologia i Alergologia Polska. - 2008. - Tom 76, № 1. - S. 28

Прочие публикации

52. Вольф, С.Б. Способ коррекции аминокислотного дисбаланса у больных туберкулезом / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, В.Ю. Смирнов // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2000.- Вып. V. - С. 175.

53. Вольф, С.Б. Профилактика негативного влияния противотуберкулезных препаратов на детоксицирующую функцию печени / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, М.И. Бушма // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2004.- Вып. IX. - С.150

Инструкция по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

54. Методы предупреждения и коррекции органотропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26 марта 2003 г. / Государственное высшее учебное заведение «Гродненский мед. университет»; авт.-сост. И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Е.Н. Пигалкова, Д.В. Шевчук. – Минск, 2003. – 14 с.

РЭЗІЮМЭ

Вольф Сяргей Барысавіч

Ускладненні поліхіміятэрапіі сухотаў: клініка-патагенетычныя аспекты, прагназаванне і прафілактыка

Ключавыя словы: поліхіміятэрапія сухотаў, пабочныя рэакцыі (ПР), супрацьсухотныя прэпараты (ССП), ліпаперакісны гамеастаз, імунарэзістэнтнасць, мікрасамальнае акісленне, фактары рызыкі, прагназаванне, прафілактыка.

Мэта даследавання: клініка-патагенетычная ацэнка стану імунарэзістэнтнасці і метабалізму пры развіцці пабочных рэакцый на поліхіміятэрапію сухотаў, абгрунтаванне магчымасці іх прагназавання і прафілактыкі.

Аб'ект даследавання: 490 хворых на сухоты органаў дыхання, эксперыментальныя жывёлы (марскія свінкі).

Метады даследавання: клініка-рэнтгеналагічныя, лабараторныя, імуналагічныя, біяхімічныя, гісталагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначаны асаблівасці парушэнняў ліпаперакіснага гамеастазу ў хворых на сухоты з розным характарам ПР на ССП, цяжкасць іх бегу і ўстараняльнасцю. Упершыню выяўлена развіццё амінакіслотнага дысбалансу пры з'яўленні ў хворых на сухоты гіпататаксічных рэакцый на ССП. Выяўлена рознакіраванае дзеянне таксічных, токсіка-алергічных і алергічных ПР на паказальнікі імунарэзістэнтнасці, іх дынаміку і тэрміны спынення бактэрыявыдзялення. Упершыню ў эксперыменце паказаны розны характар уплыву 2 і 5 ССП на дэтаксіцыруючую функцыю печані, пра/антыаксідантную раўнавагу, ферментатыўныя зрухі і марфалагічныя змяненні ўнутраных органаў жывёл. Упершыню распрацавана мадэль прагназавання рызыкі развіцця ПР на ССП у хворых на сухоты. Эксперыментальна і ў клініцы абгрунтавана прымяненне лячэбна-прафілактычнага комплексу па папярэджванні ўзнікнення ПР на ССП і даказана эфектыўнасць.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваная мадэль прагназавання рызыкі развіцця ПР і метады іх прафілактыкі дазваляюць знізіць частасць ПР і захаваць схему поліхіміятэрапіі ў 97,8% хворых.

Галіна прымянення: фтызіятрыя

РЕЗЮМЕ

Вольф Сергей Борисович

Осложнения полихимиотерапии туберкулеза: клинико-патогенетические аспекты, прогнозирование и профилактика

Ключевые слова: полихимиотерапия туберкулеза, побочные реакции (ПР), противотуберкулезные препараты (ПТП), липоперекисный гомеостаз, иммунорезистентность, микросомальное окисление, факторы риска, прогнозирование, профилактика.

Цель исследования: клинико-патогенетическая оценка состояния иммунорезистентности и метаболизма при развитии побочных реакций на полихимиотерапию туберкулеза, обоснование возможности их прогнозирования и профилактики.

Объект исследования: 490 больных туберкулезом органов дыхания, экспериментальные животные (морские свинки).

Методы исследования: клинико-рентгенологические, лабораторные, иммунологические, биохимические, гистологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: установлены особенности нарушений липоперекисного гомеостаза у больных туберкулезом с различным характером ПР на ПТП, тяжесть их течения и устранимостью. Впервые обнаружено развитие аминокислотного дисбаланса при появлении у больных туберкулезом гепатотоксических реакций на ПТП. Выявлено разнонаправленное действие токсических, токсико-аллергических и аллергических ПР на показатели иммунорезистентности, их динамику и сроки прекращения бактериовыделения. Впервые в эксперименте показан различный характер влияния 2 и 5 ПТП на детоксицирующую функцию печени, про/антиоксидантное равновесие, ферментативные сдвиги и морфологические изменения внутренних органов животных. Впервые разработана модель прогнозирования риска развития ПР на ПТП у больных туберкулезом. Экспериментально и в клинике обосновано применение лечебно-профилактического комплекса по предупреждению возникновения ПР на ПТП и доказана эффективность.

Рекомендации по использованию: разработанная модель прогнозирования риска развития ПР и метод их профилактики позволяют снизить частоту ПР и сохранить схему полихимиотерапии у 97,8% больных.

Область применения: фтизиатрия

Summary

Wolf Sergey Borisovich

Complication of polichemotherapy for tuberculosis: clinicopathogenetic aspects, prognosis and profilaxis

KEY WORDS: polichemotherapy for tuberculosis, side effects (SE), antituberculosis preparations (ATP), lipoperoxide homeostasis, immune resistance, microsomal oxidation, risk factors, prognosis, profilaxis.

OBJECTIVE OF THE STUDY: clinical and pathogenetic assessment of immune resistance and metabolism in development of side effects to polichemotherapy for tuberculosis, grounding the possibility of their prognosis and profilaxis.

OBJECT OF THE STUDY: 490 patients with respiratory tuberculosis, experimental animals (caviidae, cavi).

METHODS OF THE STUDY: clinicoroentgenological, laboratory, immunological, biochemical, histological, statistic.

OBTAINED RESULTS AND THEIR NOVELTY: the particularities of lipoperoxide homeostasis disturbances in tuberculosis patients with different character of SE to ATP, severity of their course and eradication have been established. The development of aminoacid imbalance in occurrence of hepatotoxic responses to ATP have been firstly revealed in patients with tuberculosis. Differently-directed action of toxic, toxic-allergic and allergic SE to immune resistance indices, their dynamics and terms of bacterial discharge cessation has been revealed. Different character of 2 and 5 ATP effect to detoxicating function of the liver, pro/antioxidant balance enzyme shifts and morphological changes of animals inner organs has been firstly shown in the experiment. The pattern for prognosis of risk for the development of SE to ATP in patients with tuberculosis. The use of the therapeutic and prophylactic complex for prevention of development of SE to ATP has been grounded experimentally and clinically and its efficacy has been proved.

RECOMMENDION FOR USE: the pattern of prognosing SE development risk and the method of their profilaxis allow to reduce side effect incidence and preserve the scheme of polychemotherapy in 97,8% of the patients.

FIELD OF USE: phthisiology