

УДК 616.24-002.5-099-008.6

ТОДОРИКО Л.Д., ЕРЕМЕНЧУК И.В., БАТРАНОВСКАЯ С.А., ШАПОВАЛОВ В.П.
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ С ДЕСТРУКТИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Резюме. Туберкулез относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитным инфекционным заболеваниям, которые сопровождаются синдромом системной воспалительной реакции с выраженной эндогенной интоксикацией, т.е. накоплением в организме конечных и промежуточных продуктов метаболизма вследствие нарушенного обмена веществ при формировании специфической воспалительной реакции. Массивное образование и дальнейшая резорбция продуктов тканевого распада бронхолегочной ткани при формировании полостей распада, цитотоксическая гипоксия, нарушение внутриклеточного гомеостаза, иммуноцитокинный и гормональный дисбаланс являются основными путями формирования эндогенной интоксикации при туберкулезе.

Цель исследования предусматривала оценку показателей эндогенной интоксикации у больных с мультирезистентным туберкулезом легких с деструктивными изменениями в зависимости от профиля резистентности микобактерий и определение их роли в формировании системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: туберкулез, эндогенная интоксикация, воспаление, мультирезистентность.

Введение

Глобальной проблемой человечества и одной из сложных медицинских проблем, особенно в развивающихся странах, является туберкулез (ТБ). Особенностью современного ТБ является увеличение распространенности микобактерий (МБТ), резистентных к антимикобактериальным препаратам (АМБП), что приводит к снижению качества лечения и, как следствие, к росту показателя смертности [5, 8]. По состоянию на октябрь 2013 года 92 страны мира сообщили о выявлении новых случаев ТБ с расширенной резистентностью (РРТБ). В октябре 2013 года эпиднадзор ВОЗ констатировал, что среди всех новых случаев ТБ в мире 3,6 % составляет мультирезистентный туберкулез (МРТБ); в 9,6 % (8,1–11,2 %) всех случаев МРТБ регистрируется РРТБ; 60,0 % случаев МРТБ в мире диагностировано в Бразилии, Китае, Индии и Южной Африке [4, 8, 9]. Высокий уровень первичной мультирезистентности, превышающий 6,5 %, был зарегистрирован в Казахстане, России (Томская область), Узбекистане, Эстонии, Израиле, Китае (провинция Ляонинг и Хенан), Латвии, Литве, Украине (Донецкая область).

Туберкулез относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитным инфекционным заболеваниям, которые сопровождаются синдромом системной воспалительной реакции с выраженной эндогенной интоксикацией (ЭИ), т.е. накоплением в организме конечных и промежуточных продуктов метаболизма вследствие нарушенного обмена веществ при фор-

мировании специфической воспалительной реакции с образованием гранулемы [2, 3, 6]. Массивное образование и дальнейшая резорбция продуктов тканевого распада бронхолегочной ткани при формировании полостей распада, цитотоксическая гипоксия, нарушение внутриклеточного гомеостаза, иммуно-цитокинный и гормональный дисбаланс являются основными путями формирования ЭИ при ТБ [1, 7].

В связи с вышеизложенным закономерно возникает необходимость анализа активности показателей эндогенной интоксикации в крови пациентов с МРТБ в зависимости от профиля резистентности, который может отражать степень выраженности местного и системного характера специфического воспаления, особенности иммуноцитокинной регуляции, с целью совершенствования программы лечения.

Цель исследования — оценка показателей эндогенной интоксикации у больных с мультирезистентным туберкулезом легких с деструктивными изменениями в зависимости от профиля резистентности микобактерий и определение их роли в формировании системной воспалительной реакции.

Адрес для переписки с авторами:

Тодорико Лилия Дмитриевна
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

© Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П., 2014

© «Актуальная инфектология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное наблюдение (случай-контроль). Объектом исследования стали 116 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ). Участники исследования были распределены по 3 группам: в группу 1 (гр. 1 — 53 чел.) вошли больные с диагнозом впервые диагностированного туберкулеза легких с сохраненной чувствительностью к АМБП; во 2-ю группу (гр. 2 — 63 чел.) — лица с МРТБ с диагностированной устойчивостью как минимум к трем препаратам I ряда (HRS); контрольную группу составили практически здоровые лица (ПЗЛ — 20 чел.).

Использованы клинические, рентгенологические, биохимические, микроскопические, микробиологические, иммуноферментные и статистические методы исследования. Степень эндотоксикоза оценивали согласно расчету интегральных индексов эндогенной интоксикации (ИЭИ) [2, 3] по формулам: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), модифицированный по В.К. Островскому. Норма ЛИИ = $1,5 \pm 0,5$. ЛИИО = $(C + П + Ю + Ми + Пл.кл.) / (Лф + М + Э + Б)$. Индекс Кребса (ИК) — отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Норма = $1,80 \pm 0,46$. ИК = $(C + П) / Лф$. Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ). Норма = $0,05 \pm 0,08$. ЯИЭ = $(М + Ю + П) / С$. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (Л/СОЭ). Норма = $1,87 \pm 0,76$. Л/СОЭ = $Л \cdot СОЭ / 100$, где С — сегментоядерные, П — палочкоядерные, Ю — юные формы, Ми — миелоциты, Пл.кл. — плазматические клетки, Лф — лимфоциты, М — моноциты, Э — эозинофилы, Б — базофилы.

Результаты и их обсуждение

Анализ ИЭИ, приведенный в табл. 1, показал, что у пациентов гр. 2 наблюдается достоверное снижение

уровня ЛИИО относительно данного показателя гр. 1 в 1,4 раза ($p_1 < 0,001$) и установлена недостоверная разница показателей гр. 2 с ПЗЛ ($p_1 > 0,1$). Анализируя показатель ИК в гр. 2, наблюдаем его достоверное снижение в 1,5 раза относительно показателя гр. 1 ($p_1 < 0,001$), однако констатируем прирост данного показателя в гр. 2 относительно ПЗЛ в 1,3 раза ($p < 0,001$). Установлено, что показатель ЯИЭ в гр. 2 достоверно вырос в 6 раз относительно ПЗЛ ($p < 0,001$), отмечается снижение данного показателя в 1,3 раза относительно гр. 1 ($p_1 < 0,1$). Доказано, что соотношение Л/СОЭ в гр. 2 выросло в 1,8 раза по сравнению с соответствующим показателем в гр. 1 ($p_1 < 0,001$) и в 2,1 раза — относительно ПЗЛ ($p < 0,1$).

Оценка значений ЯИЭ у больных с МРТБ вероятно указывает на состояние пациентов со средней степенью тяжести интоксикационного синдрома. Достоверное снижение показателей ЛИИО и ИК у больных с мультирезистентностью, однако на уровне умеренно выраженной эндогенной интоксикации не является прогностически благоприятным признаком, так как свидетельствует в пользу истощения клеточного звена иммунной реактивности за счет формирования условий для развития резистентности МБТ и снижения сопротивляемости организма [5]. Соответственно, повышенный показатель соотношения Л/СОЭ при МРТБ свидетельствует в пользу развития синдрома системной эндогенной интоксикации и наличия у данных пациентов глубокого вторичного иммунодефицита.

С помощью дисперсионного анализа исследовали влияние ИЭИ на показатели периферической крови, что в дальнейшем может быть критерием оценки эффективности назначенной программы лечения (табл. 2). Критическое значение статистики для 95% ДИ будет: $F_{кр} = 3,92$.

Таблица 1. Характеристика интегральных индексов эндогенной интоксикации у больных с чувствительным и резистентным туберкулезом легких ($M \pm m$)

Интегральные индексы интоксикации	ПЗЛ (n = 20)	Гр. 1 (n = 41)	Средняя погрешность с 99% ДИ в гр. 1 ($p = 0,01$)	Гр. 2 (n = 63)	Средняя погрешность с 99% ДИ в гр. 2 ($p = 0,01$)
ЛИИО	$1,5 \pm 0,5$	$2,60 \pm 0,33$ $p < 0,001$	0,42	$1,80 \pm 0,15$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,19
ИК	$1,80 \pm 0,46$	$3,60 \pm 0,52$ $p < 0,001$	0,66	$2,40 \pm 0,23$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,29
ЯИЭ	$0,05 \pm 0,08$	$0,4 \pm 0,1$ $p < 0,001$	0,21	$0,30 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,05
Л/СОЭ	$1,87 \pm 0,76$	$2,2 \pm 0,6$ $p < 0,1$	0,84	$3,9 \pm 0,94$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,2

Примечания: ЛИИО — лейкоцитарный индекс интоксикации по В.К. Островскому; ИК — индекс Кребса; ЯИЭ — ядерный индекс эндотоксикоза; Л/СОЭ — индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ; p — степень достоверности межгрупповой разницы показателей у ПЗЛ и групп 1 и 2; p_1 — степень достоверности межгрупповой разницы показателей (между группами 1 и 2).

Таблица 2. Дисперсионный анализ степени влияния интегральных индексов эндогенной интоксикации на показатели периферической крови

Интегральные индексы интоксикации	Гр. 1 (n = 41)			Гр. 2 (n = 63)		
	Н. сегментояд., %	Н. палочкояд., %	Лимфоциты, %	Н. сегментояд., %	Н. палочкояд., %	Лимфоциты, %
ЛИИО	94,2 (Н1)*	57,9 (Н1)*	82,5 (Н1)*	95,2 (Н1)*	57,3 (Н1)*	89,2 (Н1)*
ИК	93,8 (Н1)*	52,5 (Н1)*	80,1 (Н1)*	95,1 (Н1)*	53,9 (Н1)*	88,7 (Н1)*
ЯИЭ	94,6 (Н1)*	66,2 (Н1)*	–	95,5 (Н1)*	65,3 (Н1)*	–
–	Лейкоциты	СОЭ	–	Лейкоциты	СОЭ	–
Л/СЩЭ	58,8 (Н1)*	29,3 (Н1)	–	37,1 (Н1)	44,4 (Н1)	–

Примечания: Н – нейтрофилы; Н1 – существенное влияние на результирующий показатель; * – наибольшая степень влияния.

Результаты дисперсионного анализа показали, что ИЭИ (в 95 % случаев) имеют существенное влияние на показатели периферической крови у больных как с чувствительным, так и с резистентным ТБ.

По нашему мнению, повышение синтеза эндотоксинов МБТ и нарастание эндогенной интоксикации и цитотоксической гипоксии создает предпосылки для развития резистентности микобактерий. Комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у больных с мультирезистентностью свидетельствует об умеренно выраженной эндогенной интоксикации и истощении клеточного звена иммунной реактивности за счет формирования условий для развития расширенной резистентности МБТ с последующим развитием синдрома системной эндогенной интоксикации и углублением вторичного иммунодефицита. При нарастании тяжести состояния пациента за счет наличия распространенного воспалительного процесса с деструкцией в легких и формирования резистентности отмечается существенное преимущество лимфоцитов Тх-2-типа (CD4+) – гуморальный вариант иммунного ответа, что указывает на развитие глубокого дефекта клеточно-опосредованной иммунной защиты и неэффективной противовоспалительной иммунной активации, которая способствует индукции синтеза многих острофазовых белков общей воспалительной реакции, что приводит к выходу специфического воспаления за пределы бронхолегочной ткани и к активации синдрома системного воспалительного ответа.

Выводы

1. Комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у больных с деструктивным мультирезистентным туберкулезом легких свидетельствует об умеренно выраженной эндогенной интоксикации и истощении клеточного звена иммунной реактивности с последующим нарастанием цитотоксической гипоксии, активацией синдрома системного воспалительного ответа и углублением вторичного иммунодефицита, что приводит к формированию условий для развития расширенной резистентности микобактерий.

2. Проведенный дисперсионный анализ позволил установить в 95 % случаев наличие существенного влияния интегральных индексов эндогенной интоксикации на показатели периферической крови у больных как с чувствительным, так и с резистентным туберкулезом.

Список литературы

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 26-34.
2. Воробьева О.А. Взаимосвязь клинических проявлений и уровня эндогенной интоксикации больных туберкулезом легких / О.А. Воробьева // Туберкулез в России: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — М.: Идея, 2007. — С. 170.
3. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойнодеструктивных заболеваниях / Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50-53.
4. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імуннопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу / Л.Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2014. — № 3 (специальний випуск). — С. 16-20.
5. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність / Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, М.М. Гришин // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 1 (16). — С. 60-67.
6. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp et al. // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2007. — V. 38, № 2. — P. 370-375.
7. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis / S. El-Masry, M. Lotfy, W.A. Nasif et al. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 2007. — Vol. 54, № 1. — P. 65-77.
8. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach / L.D. Todoriko, A.V. Boiko, I.V. Yerenchuk [et al.] // Бук. мед. вісник. — 2011. — № 2. — С. 173-178.
9. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis / Jonna Idh, Mekidim Mckonnen, Ebba Abate [et al.] // PLoSOne. — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. 39891.

Получено 04.10.14 ■

Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Батрановська С.О., Шаповалов В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ІЗ ДЕСТРУКТИВНИМИ ЗМІНАМИ

Резюме. Туберкульоз належить до інтерлейкінзалежних імунодефіцитних захворювань, що супроводжуються синдромом системної запальної реакції з вираженою ендегенною інтоксикацією, тобто накопиченням в організмі кінцевих і проміжних продуктів метаболізму внаслідок порушеного обміну речовин при формуванні специфічної запальної реакції. Масивне утворення і подальша резорбція продуктів тканинного розпаду бронхолегеневої тканини при формуванні порожнин розпаду, цитотоксична гіпоксія, порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, імуноцитокіновий і гормональний дисбаланс є основними шляхами формування ендегенної інтоксикації при туберкульозі.

Мета дослідження передбачала оцінку показників ендегенної інтоксикації у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із деструктивними змінами залежно від профілю резистентності мікобактерій і визначення їх ролі у формуванні системної запальної реакції.

Ключові слова: туберкульоз, ендегенна інтоксикація, запалення, мультирезистентність.

Todoriko L.D., Yeremenchuk I.V., Batranovskaia S.A., Shapovalov V.P.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION PARAMETERS IN MULTIDRUG-RESISTANT DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Summary. Tuberculosis belongs to interleukin-dependent immunodeficiency infectious diseases which are accompanied by systemic inflammatory response syndrome with pronounced endogenous intoxication, i.e. accumulation in the body of final and intermediate products of metabolism due to metabolic disorders at formation of specific inflammatory response. Massive production and the further resorption of pulmonary tissue cavernisation products, cytotoxic hypoxia, violation of intracellular homeostasis, immunocytokine and hormonal imbalance are the main ways of endogenous intoxication formation in tuberculosis.

The purpose of the study included the evaluation of endogenous intoxication indicators in patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis with destructive changes depending on the profile of resistance of mycobacteria and determination of their role in the development of systemic inflammatory response.

Key words: tuberculosis, endogenous intoxication, inflammation, multi-drug resistance.