



+



Геннадій Олександрович Можаяєв
1935 – 1997

**Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва,
Том 19, №1, 2018 р.**

Журнал зареєстровано

Державним комітетом інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України, свідоцтво КВ №20979–10779 ПР від 29.07.2014 р.

Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Наказ Міністерства освіти і науки України №820 від 11.07.2016 р.)

Адреса редакції

Державний заклад
«Луганський державний медичний університет»
93012, вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, Україна.
Телефон/факс (06453) 7–05–81
e-mail: ukrmedalm@gmail.com
веб: www.ukrzhurnextremmed.ucoz.ua

Рекомендовано до друку

Вченою радою
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
(протокол №8 від 29.03.2018 р.)

Підписано до друку

30.03.2018 р.
Видавництво ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Формат 60x84,8.
Папір офсетний.
Наклад 100 прим.

Видавець та виготовлювач

ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
вул. Будівельників, 32
м. Рубіжне, 93012, Україна

Головний редактор Іоффе І.В.

Заступник головного редактора
Пінський Л.Л.

Відповідальний секретар
Круглова О.В.

Коректор
Бондаренко Я.В.

Члени редакційної колегії:

Бука Г.Ю. (Рубіжне)
Вовк Ю.М. (Рубіжне)
Глумчер Ф.С. (Київ)
Гоженко А.І. (Рубіжне)
Гудзенко О.П. (Рубіжне)
Зельоний І.І. (Рубіжне)
Комаревцев В.М. (Рубіжне)
Крижна С.І. (Харків)
Малиш І.Р. (Київ)
Ничитайло М.Ю. (Київ)
Постернак Г.І. (Рубіжне)
Сидорчук Р.І. (Чернівці)
Суслів В.В. (Київ)

Динаміка показників реорганізації сполучної тканини та альдостерону, як маркер сприятливого перебігу мультирезистентного туберкульозу

О.С. Шевченко, І.А. Овчаренко

Харківський національний медичний університет

У хворих на мультирезистентний туберкульоз відзначалася динаміка зниження рівня альдостерону, який виступає як прозапальний агент і оксипроліна вільного, який є маркером деструкції сполучної тканини. Наявність зворотних кореляційних зв'язків між альдостероном і фракціями оксипроліна, також вказує на зв'язок вищих рівнів альдостерону з процесами метаболізму сполучної тканини легенів. Зниження рівня альдостерону призводить до переважання процесів репарації над процесами деградації. На це вказує сильніша зворотна кореляційний зв'язок між альдостероном і оксипроліну білковозв'язаним, який вважається маркером репарації сполучної тканини, в порівнянні з оксипроліном вільним.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, альдостерон, оксипролін білковозв'язаний, оксипролін вільний, деструкція, бактеріовиділення.

Вступ

Особливе місце в структурі стійких форм туберкульозу займає мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Такі пацієнти вимагають більш тривалого лікування з використанням препарат II ряду, однак ефективність лікування у хворих МРТБ залишається низькою [1].

Підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих на туберкульоз є одним з важливих чинників у боротьбі з цією патологією, та запобігає накопиченню в популяції хворих, які можуть бути джерелами подальшого поширення захворювання [2].

Відомо, що утворення каверн при туберкульозі пов'язано з руйнуванням позаклітинного матриксу та колагенових волокон, які забезпечують цілісність структури легеневої тканини [3]. Одним з продуктів розпаду колагенових волокон є оксипролін загальний (ОЗ) і його фракції. Так оксипролін вільний (ОВ) вважається маркером деструкції сполучної тканини, а оксипроліну белковозв'язаний (ОБЗ) – маркером

репарації [4, 5]. Вивчення рівнів продуктів розпаду колагену є актуальним, так як деструкція легеневої тканини з наступним утворенням фібротичних змін, є головною патоморфологічною подією при туберкульозі. Останнім часом пильна увага приділяється вивченню альдостерону, як одного з факторів фіброзу, особливо при патології серцево-судинної системи. [6] Відомо, що альдостерон при туберкульозі виступає як прозапальний агент, проте його роль в процесах фіброзоутворення у хворих на туберкульоз вивчений недостатньо [7, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами

Робота виконана згідно із планом Науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології ХНМУ та є фрагментом науково-дослідної роботи «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легенів шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974), термін виконання 2016–2018 роки.

Метою нашого дослідження було вив-

чити динаміку показників реорганізації сполучної тканини і альдостерону, як маркерів сприятливого перебігу МРТБ.

Матеріали та методи

У проспективному когортном дослідженні взяли участь 84 пацієнта з новими випадками мультирезистентног туберкульозу легень. Хворі перебували на лікуванні в Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1 в період з 2014 по 2016 рік і на момент дослідження закінчили основний курс хіміотерапії (ХТ) антимікобактеріальними препаратами (АМБП), згідно з наказом МОЗ України №620 від 14.09.2014 г. Всі хворі були у віці від 18 до 55 років. Хворі не мали супутньої патології (ВІЛ, цукровий діабет, серцево-судинна патологія), яка могла б впливати на досліджувані показники. Середній вік хворих становив $35,6 \pm 3,1$ років. Чоловіків було 50 осіб (59,5%) і 34 жінки (40,5%). Всі хворі були бактеріовиділювачами і мали деструкцію легеневої тканини.

У всіх хворих були досліджені показники рівня ОЗ, ОВ, ОБЗ, а також альдостерону на початку лікування, через 2 і 3 місяці від початку лікування. Визначення рівня ОЗ і його фракцій здійснювалася за методом Шараєва П.М. в перерахунку на мг/л. Рівні альдостерону досліджували методом

ІФА за допомогою стандартних систем Direct ELISA Kit The EiAsy™ Way ALDOSTERON на аналізаторі «Labline-90» згідно з відповідною інструкцією.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм StatisticaBasicAcademic 13 for Windows, (LicenseNumber: 139-956-866). Використовували медіану (Me) інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper – верхній квартиль) і розмаху вибірки (min – мінімальне, max – максимальне значення). Різницю між групами визначали методом непараметричної статистики з використанням критеріїв Манна-Уїтні. Для дослідження незалежної змінної на залежну використовували непараметричні критерії Краскела-Уолліса. Коефіцієнт кореляції R Спірмана розраховували для встановлення існуючих функціональних зв'язків між параметрами, зі статистичною значущістю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При дослідженні динаміки рівнів продуктів розпаду колагену було встановлено, що хворі МРТБ на початку лікування, через 2 і 3 місяці від початку терапії мали такі показники ОВ, ОБЗ, представлені в таблиці (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників маркерів реорганізації сполучної тканини у хворих на МРТБ ($p < 0,05$)

Показник, Од./вим. Термін	Група (n=84)	mean	median	min	max	lower	upper	Stn.de v.
ОВ, мг/л початок лікування	МРТБ	0,9863	0,97	0,45	1,95	0,61	1,3	0,4386
ОВ, мг/л 2 місяці	МРТБ	1,12	1,04	0,65	1,95	0,67	1,63	0,4376
ОВ, мг/л 3 місяці	МРТБ	0,88	0,88	0,79	0,97	0,79	0,97	0,0962
ОБЗ, мг/л початок лікування	МРТБ	2,4116	2,25	0,97	5,26	1,37	2,98	1,1737
ОБЗ, мг/л 2 місяці	МРТБ	2,0827	2,11	0,85	4,21	1,45	2,5	0,854
ОБЗ, мг/л 3 місяці	МРТБ	2,45	2,45	1,85	3,05	1,85	3,05	0,6414

Тобто, в усі терміни моніторингу, хворі мали більш високі рівні ОБЗ. Однак, до

другого місяця лікування у пацієнтів рівень ОВ виріс на 7,2%, а ОБЗ знизився

6,2%. Через 3 місяці лікування рівень ОВ знизився на 10,2% в порівнянні з його рівнем на початок лікування і через 2 місяці лікування на 18,2%. Рівень ОБЗ через 3 місяці лікування підвищився на 8,2% в порівнянні з його рівнем на початок лікування і на 13,9% через 2 місяці від початку лікування. Дана динаміка може свідчити про продовження розпаду структур легеневої сполучної тканини протягом перших

місяців лікування і уповільненому включенні репаративних процесів.

Відомо, що альдостерон є прозапальним агентом, а отже, більш високі його рівні говорять про уповільнене згасання запальної відповіді. Показники рівнів альдостерону у хворих МРТБ на початку лікування через 2 і 3 місяці від початку лікування представлені в таблиці (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників альдостерону у хворих на МРТБ легень ($p < 0,05$)

Показник, Од./вим. Термін	Група (n=84)	mean	median	min	max	lower	upper	Stn.de v.
Альдостерон пг/мл* початок лікування	МРТБ	93,665	91,105	27,81	262,16	47,635	110,8	55,9
Альдостерон пг/мл* 2 місяці	МРТБ	65,7158	61,41	39,29	101,46	57,985	68,475	16,403
Альдостерон пг/мл* 3 місяці	МРТБ	59,865	59,865	57,91	61,82	57,91	61,82	2,09

Як бачимо з таблиці, в динаміці рівень альдостерону знижувався в усі терміни дослідження. Отримана динаміка його рівнів свідчить про згасання запальних процесів в перебігу перших місяців лікування у хворих МРТБ.

У ході дослідження на 2-му місяці лікування було отримано наступні кореляційні зв'язки між рівнем альдостерону та ОБЗ та ОВ. Так було отримано зворотній сильний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та ОБЗ ($r = -0,83$, $p < 0,05$), та зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем альдостерону та ОВ ($r = -0,56$, $p < 0,05$). Тобто, зниження рівня альдостерону супроводжувалося наростанням показників, які притаманні процесам репарації, переважно за рахунок рівня ОБЗ.

Висновки

1. В хворих на МРТБ відзначалася динаміка зниження рівня альдостерону, який

виступає як прозапальний агент і оксипролина вільного, який є маркером деструкції сполучної тканини.

2. Наявність зворотних кореляційних зв'язків між альдостероном і фракціями оксипролина, також вказує на зв'язок вищих рівнів альдостерону з процесами метаболізму сполучної тканини легенів.

3. Зниження рівня альдостерону призводить до переважання процесів репарації над процесами деградації. На це вказує сильніша зворотна кореляційний зв'язок між альдостероном і ОБЗ, який вважається маркером репарації сполучної тканини, в порівнянні з ОВ.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані дозволяють рекомендувати вивчення показників реорганізації сполучної тканини і альдостерону в динаміці лікування як ранній маркер ефективного лікування МРТЛ.

Література

1. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2011. – №4. – С. 41–43.
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Концептуальні засади оптимізації протитуберку-

льзних заходів і реформування протитуберкульозної служби України // [Електронний ресурс]. URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf> (05 лютого 2015).

3. Тарасова Л.Г. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Б.И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №11. – С. 4–9.

4. Тарасова Л.Г. Репарация легочной ткани при туберкулезе / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова. – Элби-СПб; 2010. – 136 с.

5. Філіппова О.Ю. Стан фіброзування у хворих на неалкогольний стеатоз з коморбідним ожирінням і патологією біліарного тракту / О.Ю. Філіппова // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Т. 17, №2 (58). – С. 204–209.

6. Shieh F.K. Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure / F.K. Shieh, E. Kotliar, F. Sam // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2004. – №1 (5). – P. 3–13.

7. Кузьмін М.М. Динаміка показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежно від фаз патогенетичного процесу у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень за умови стандартної хіміотерапії / М.М. Кузьмін // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 79–82.

8. Куліш М.В. Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень / М.В. Куліш // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, №3–4. – С. 21–23.

Шевченко О.С., Овчаренко І.А. Динаміка показателів реорганізації соединительной ткани и альдостерона как маркер благоприятного течения мультирезистентного туберкулеза.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, альдостерон, оксипролин белковосвязанный, оксипролин свободный, деструкция, бактериовыделение.

У больных мультирезистентным туберкулезом определялась динамика снижения уровня альдостерона, который выступает как провоспалительный агент и оксипролина свободного, который является маркером деструкции соединительной ткани. Наличие обратных корреляционных связей между альдостероном и фракциями оксипролина, что также указывает на связь высших уровней альдостерона с процессами метаболизма соединительной ткани легких. Снижение уровня альдостерона приводит к преобладанию процессов репарации над процессами дегградации. На это указывает сильнее обратная корреляционная связь между альдостероном и оксипролином белковосвязанным, который считается маркером репарации соединительной ткани, по сравнению с оксипролином свободным.

Shevchenko O.S., Ovcharenko I.A. Dynamics of indicators of connective tissue reorganization and aldosterone as a marker of the advanced course of multi-drug resistant tuberculosis.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, aldosterone, hydroxyproline, protein-bound hydroxyproline, destruction, bacterial discharge.

In patients with a favorable course of multidrug-resistant tuberculosis, there was a more pronounced decrease in aldosterone level, which acts as a pro-inflammatory agent and free hydroxyproline, which is a marker for the destruction of connective tissue. The presence of inverse correlation links between aldosterone and hydroxyproline fractions also indicates a link between higher levels of aldosterone and processes of destruction of lung tissue. A decrease in the level of aldosterone leads to the predominance of repair processes over degradation processes. This is indicated by a stronger inverse correlation between aldosterone and protein-bound hydroxyproline, which is considered a repair marker for connective tissue, compared with free hydroxyproline. Obtained data make it possible to recommend the study of the reorganization of connective tissue and aldosterone in the dynamics of treatment as an early marker of effective treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.