



УДК 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Ю. І. Бажора¹, Ю. С. П'ятницький², П. П. Єрмуракі¹

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ФЕРМЕНТНОЮ АКТИВНІСТЮ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Українська військово-медична академія, Київ, Україна

УДК 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Ю. И. Бажора, Ю. С. Пятницкий, П. П. Ермураки

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФЕРМЕНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

В работе представлены результаты анализа корреляционных связей между ферментативным звеном антиоксидантной системы (АОС) и показателями функции печени у больных различными формами туберкулеза легких. Установлено, что снижение ферментативной активности АОС и биохимических показателей функции печени происходит параллельно. Корреляционный анализ указывает на разобщение в ферментативной системе АОС касательно функций печени.

Ключевые слова: ферменты антиоксидантной системы, функции печени, туберкулез.

UDC 616.24-002.5-06:616.36-008:577.15

Yu. I. Bazhora¹, Yu. S. Pyatnitsky², P. P. Iermuraki¹

THE INTERRELATIONS BETWEEN THE ENZYME ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND THE LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² The Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The paper presents the results of the analysis of the correlation between the enzyme link of the antioxidant system (AOS) and the liver function indices in patients with various forms of pulmonary tuberculosis. It was found that a decrease in the enzymatic activity of AOS and biochemical indicators of liver function occurs in parallel. Correlation analysis indicates the dissociation in the enzymatic system of AOS concerning liver functions.

Key words: enzymes of the antioxidant system, liver functions, tuberculosis.

Відомо, що розвиток туберкульозу легень супроводжується підвищенням окиснювальної активності фагоцитуючих клітин, вивільненням радикальних форм кисню. Атакуючи зовнішні мембрани мікроорганізмів, ці сполуки мають потужний бактерицидний ефект, однак, впливаючи на мембранні ліпіди клітин людини, запускають у них процеси переокис-

ного окиснення. Надмірна інтенсифікація останніх призводить до деструкції мембранних структур з подальшими негативними наслідками (гіпоксія, ацидоз, інтоксикація, активація протеолізу та багатьох інших) [2; 4].

Порушення функції і структури печінки у хворих на туберкульоз можуть бути наслідком впливу туберкульозної інтоксикації, гіпоксемії, використання

протитуберкульозних препаратів. Вплив туберкульозної інтоксикації позначається на ферментативній, білоксинтезувальній, коагуляційній, видільній функціях печінки, викликає зниження об'ємного кровотоку в органі й уповільнення швидкості елімінації лікарських речовин [6; 8–10].

На клітинному рівні гіпоксія призводить до перемикання роботи дихального ланцюга на більш короткий і енергетично



невигідний шлях окиснення бурштинової кислоти, інгібування монооксидазної системи, що призводить до uszkodження структури ендоплазматичного ретикула і порушення клітинного транспорту [3].

Установлено послідовність порушення функцій печінки при гіпоксії: синтез білків, утворення пігментів, синтез вуглеводів, екскреторна та детоксикаційна функції. У першу чергу страждає екскреторна функція. Є і зворотна залежність: приєднання патології печінки до легеневого захворювання посилює порушення вентиляції та газообміну, що зумовлюється uszkodженням клітин ретикуло-ендотеліальної; серцево-судинної систем, порушенням функції гепатоцитів [5].

Баланс у системі перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) — антиоксиданти під час розвитку туберкульозного запалення, як правило, зсувається в бік ви-

снаження антиоксидантного захисту, при цьому надлишок сполук радикальної природи стає важливим чинником структурно-функціональних порушень. У цих умовах туберкульоз має тяжкий перебіг, із значними uszkodжувальними тканинними реакціями [11].

Метою цієї роботи було вивчення ступеня корелятивних зв'язків між активністю ферментів антиоксидантної системи (АОС) та показниками функції печінки у хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 83 хворих на туберкульоз, які надійшли на лікування в Одеську обласну клінічну туберкульозну лікарню. До контрольної групи порівняння увійшли 23 здорових особи. Активність ферментів АОС визначали методами, описаними нами раніше [1].

Біохімічні показники крові, які характеризують функцію печінки, визначали стандартними лабораторними методами. У роботі аналізуються результати, отримані до та через 2 міс. від початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції r .

Результати дослідження та їх обговорення

Глибина дисбалансу між інтенсивністю процесів ПОЛ і ємністю АОС при туберкульозі легень знаходиться в прямому зв'язку з розповсюдженістю і характером запалення, наявністю й обсягом деструкції, тяжкістю інтоксикації. Це підтверджується і нашими дослідженнями активності ферментів АОС [1] та біохімічних показників печінки при інфільтративній і дисемінованій формах туберкульозу (рис. 1).

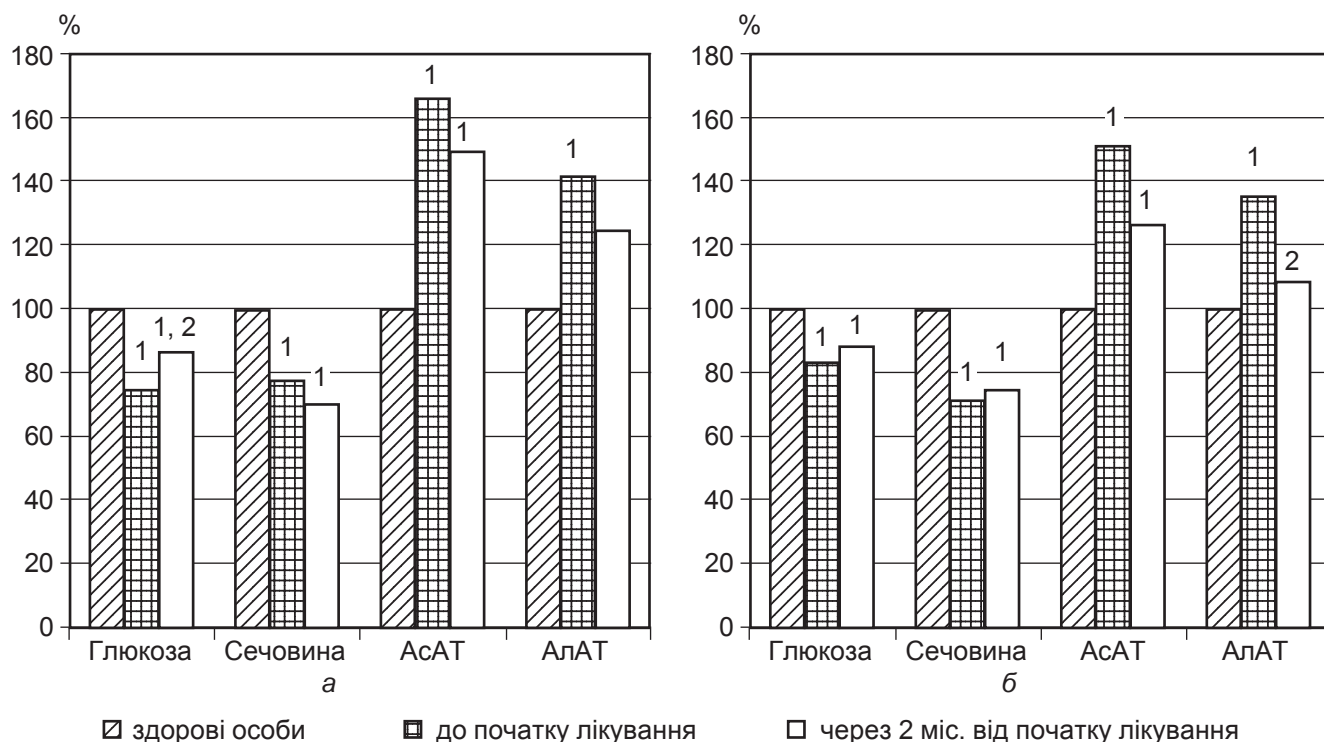


Рис. 1. Показники функції печінки у хворих на туберкульоз легень з різними формами захворювання до та через 2 міс. від початку лікування (порівняно зі здоровими особами — 100 %): а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами ($p < 0,05$); 2 — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем — до початку лікування ($p < 0,05$)

Аналогічна ситуація спостерігається також у групах хворих з іншими особливостями перебігу туберкульозу: без деструкції та з деструкцією легеневої тканини, без бактеріовиділення та з бактеріовиділенням, з чутливістю та резистентністю *M. tuberculosis* до специфічної хіміотерапії.

Глюкоза є добрим відновником і нормалізує роботу ферментних АОС. У проведених нами дослідженнях було виявлено суттєве зниження рівня глюкози у крові (див. рис. 1). Відомо, що це неминує позначається на роботі пентозофосфатного шляху, який є основним постачальником відновлених коферментів НАДФН+Н⁺, необхідних для нормального функціонування глутатіонпероксидазної системи. Цим можна пояснити різке зниження активності цієї системи у обстежених нами хворих на туберкульоз.

Одночасно ми спостерігали зниження рівня сечовини, яка є не тільки продуктом знешкодження аміаку, а й природним антиоксидантом. Це свідчить про порушення як дезінтоксикаційної функції печінки, так і пригнічення компонентів антиоксидантного захисту.

Різке підвищення тимолової проби в обстежених хворих на туберкульоз указує на порушення білоксинтезувальної функції печінки, що супроводжується пригніченням синтезу ферментів АОС (табл. 1). Це спричиняє безконтрольне утворення активних форм кисню (АФК), які посилюють вільнорадикальне окиснення ліпідів мембран гепатоцитів, призводячи до порушення вибіркової проникності з подальшим її ушкодженням, про що свідчить висока активність трансаміназ у крові до та через 2 міс. після початку лікування хворих.

Як показали наші дослідження, порушення білоксинтезувальної функції печінки супроводжується нагромадженням карбонільних груп. Це свідчить про ушкодження в структурі вже продукованих білкових молекул, у тому числі й ферментів, що може бути ще одним механізмом патогенезу туберкульозу [1].

Також АФК вступають у взаємодію з білковим компонентом ліпопротеїнової частинки (апопротеїн В), змінюючи його структуру, що призводить до порушення метаболізму бета-ліпопротеїнової частинки та нагромадження її в крові обстежених нами хворих.

У здоровому організмі функціональні резерви і здатність до регенерації тканини печінки величезні, але при туберкульозі виникає недостатність екскреторної функції та ушкодження клітин печінки, на що вказує різке збільшення прямого білірубину на тлі незначної зміни загального білірубину, виявленого в усіх групах обстежених (рис. 2). Це спостерігається і під час лікування хворих, оскільки основні препарати, які використовуються для лікування туберкульозу, мають виражену гепатотоксичну дію.

Протитуберкульозні препарати можуть викликати зміни в

гепатоцитах, навіть до їх некрозу, або провокувати розвиток холестазу. Особливо небезпечним у зв'язку з цим є можливість розвитку хронічних уражень печінки [2]. Під час біотрансформації протитуберкульозних препаратів, у якій беруть участь ферменти печінки, порушується більшість біоенергетичних процесів у гепатоцитах. Разом з тим індукована гепатопатія зумовлена не тільки прямою його дією на печінку, а й вмиканням аутоімунних механізмів. Метаболізм протитуберкульозних препаратів у організмі відбувається в мікросомах печінки, що в клініці може призводити до гіпербілірубінемії.

Таким чином, прояв окиснювального стресу як однієї з патогенетичних ланок туберкульозу розповсюджується і на функції печінки — основного органа біотрансформації біологічних речовин в організмі людини. Механізми патогенезу ураження печінки за зазначеної інфекції різноманітні, але всі вони супроводжуються порушеннями в системі ПОЛ-АОС, які підтверджують і наші дослідження. Установлені нами слабкі кореляційні зв'язки між активністю низки ферментів АОС та біохімічними показниками (рис. 3), що певною мірою віддзеркалюють функцію-

Таблиця 1

Біохімічні показники функцій печінки у хворих на інфільтративну та дисеміновану форми туберкульозу легень, М±m

Група	β-ЛПП, опт. од.	Тимолова проба, од.
Здорові особи, n=53	35,99±0,89	2,17±0,16
Хворі на туберкульоз		
Інфільтративна форма, n=41	54,0±2,4*	6,48±0,60*
	50,66±2,53*	6,73±0,63*
Дисемінована форма, n=42	53,55±2,38*	6,28±0,52*
	55,36±9,18*	6,94±0,55*

Примітка. * — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами (p<0,05).



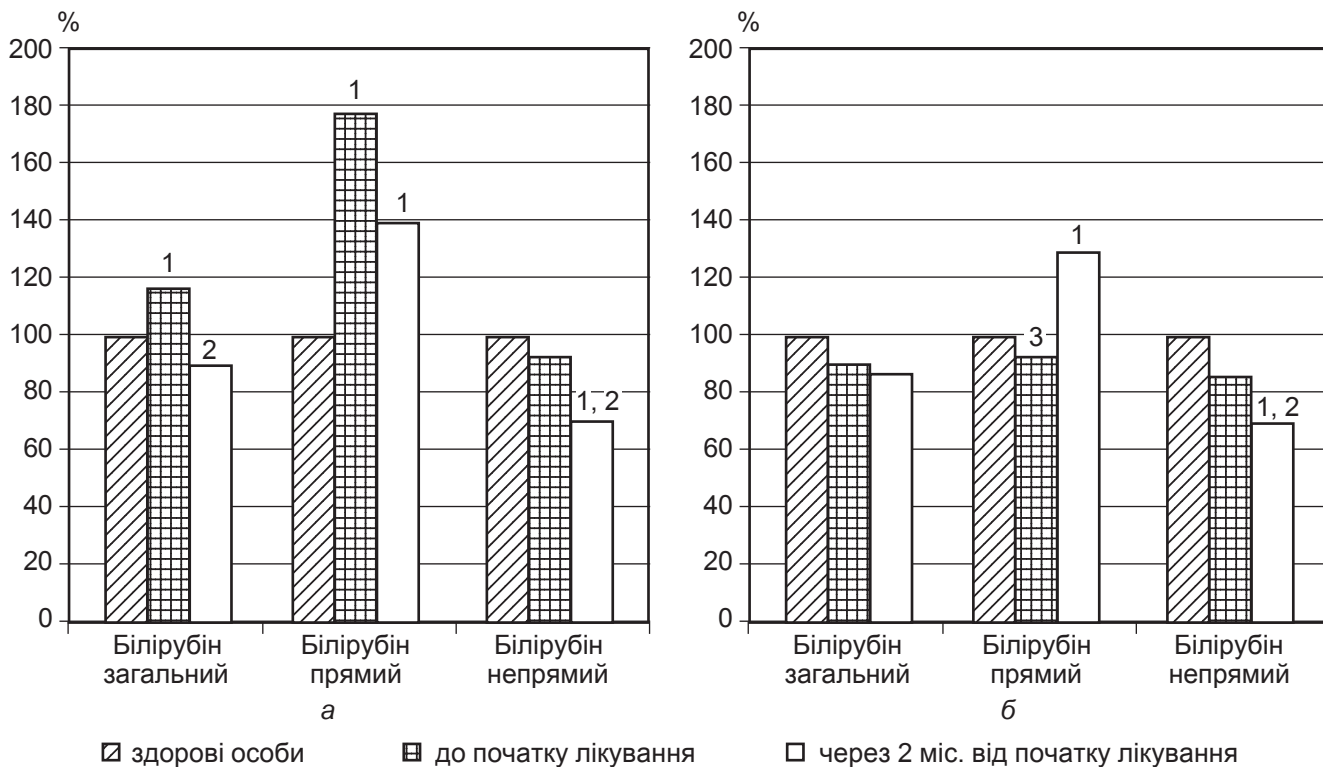


Рис. 2. Вміст білірубину в зразках периферичної крові хворих на туберкульоз легень із різними формами та перебігом захворювання до та через 2 міс. від початку лікування (порівняно зі здоровими особами — 100 %): а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами ($p < 0,05$); 2 — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем — до початку лікування ($p < 0,05$); 3 — достовірні відмінності між аналогічними показниками в порівнюваних групах хворих на туберкульоз

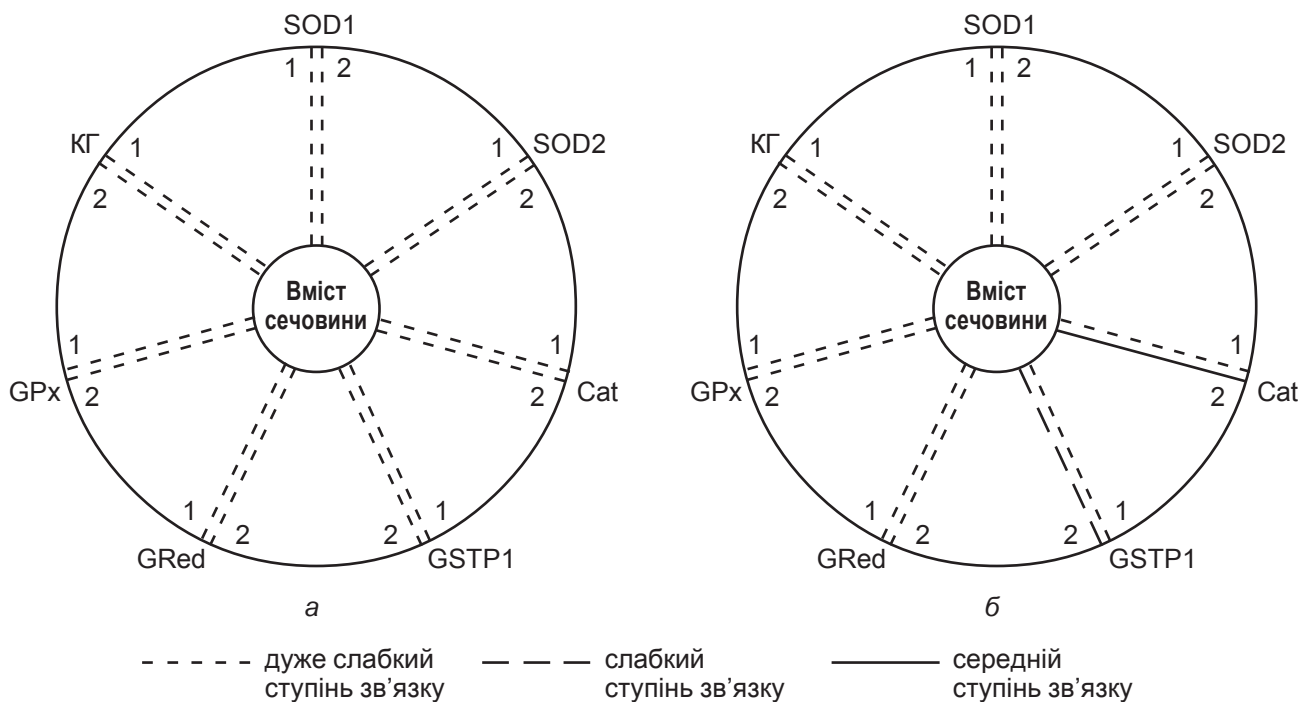


Рис. 3. Корелятивні зв'язки між ферментативною активністю антиоксидантної системи та вмістом сечовини в зразках периферичної крові хворих на туберкульоз легень з різними формами захворювання до та через 2 міс. від початку лікування: а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; 1 — до початку лікування; 2 — через 2 міс. від початку лікування

нальний стан гепатоцитів і печінки в цілому, пов'язані, можливо, з кількома чинниками. Зокрема, по-перше, більшість біохімічних показників характерні не тільки для печінки та виявляються в циркулюючій крові; по-друге, порушення функції печінки є наслідком не тільки зниження активності ферментів АОС, а й пригнічення різних ланок неспецифічного й адаптивного імунітету, проявів реакції гіперчутливості сповільненого типу, характерних для туберкульозного процесу, а також змін в інших захисних системах організму хворого.

Як було зазначено вище, у обстежених нами хворих на тлі зниження активності ферментів АОС зменшувався вміст сечовини в зразках периферичної крові, що свідчить про порушення детоксикаційної функції печінки. Одночасно збільшувався вміст прямого білірубину. Усе це вказує на підвищену проникність мембрани гепатоцитів. При цьому кореляційні зв'язки між активністю ферментів АОС та зазначеними біохімічними показниками посилюються у хворих на туберкульоз і залишаються такими навіть через 2 міс. після початку лікування.

У цілому кореляційний аналіз указує на розлад у захисній системі АОС щодо багатогранної функції печінки. Ґрунтовні пояснення вказаних змін можуть дати подальші дослідження.

Однак слід зазначити, що спроба встановити одночасно кореляційні зв'язки між активністю численних ферментів АОС і будь-яким показником функції печінки — складне завдання. Це пов'язано з каскадними ланцюгами біохімічних реакцій у клітинах організму, у яких беруть участь кожний із компонентів, що досліджують-

ся, та багатоконтурною системою контролю за роботою гепатоцитів з боку цілісного організму людини. Крім того, існуючі альтернативні шляхи метаболізму біологічно активних речовин нівелюють ступінь корелятивних зв'язків між показниками функції печінки й АОС.

Важливу роль відіграють також антагоністична регуляція та паралельно існуюча дизрегуляція структур і процесів [7].

Тому сьогодні можна лише констатувати паралельне зниження ферментативної активності АОС та зміни біохімічних показників крові, що відображають функціональний стан печінки. Про це свідчать численні публікації, присвячені вивченню системи ПОЛ–АОС при ураженнях печінки різноманітної етіології.

Подальше вивчення патогенетичних механізмів туберкульозу у цьому напрямі дозволить з'ясувати взаємозв'язки різних захисних систем організму, що дасть змогу удосконалити як лікування хвороби, так і профілактичні заходи щодо можливої побічної дії лікарських засобів.

Ключові слова: ферменти антиоксидантної системи, функції печінки, туберкульоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. І., Ермуракі П. П., П'ятницький Ю. С., Сметюк О. О. Стан антиоксидантних ферментних систем і рівня карбонільних груп периферичної крові хворих на туберкульоз легень залежно від характеру перебігу захворювання. *Досягнення біології та медицини*. 2016. № 2. С. 16–21.
2. Гурылева М. Э. Туберкулез и заболевания печени. Фтизиатрия (национальное руководство). Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 349–351.
3. Лазаренко Л. Антиоксидантные и иммуностропные препараты. *Врач*. 2005. № 9. С. 66–67.
4. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс: па-

тологические состояния и заболевания. Новосибирск : АРТА, 2008. 284 с.

5. Мишин В. Ю., Васильева И. А., Макиева В. Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами. *Проблемы туберкулеза*. 2003. № 7. С. 24–28.

6. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. Санкт-Петербург : Бинном, 2005. С. 306–318.

7. Санология / под ред. А. А. Кубатиева, В. Б. Симоненко ; НИИ общей патологии и патофизиологии. Москва : Наука, 2014 г. 285 с.

8. Старостенко Е. В. Обоснование дифференцированного использования патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2001. № 11. С. 21–26.

9. Тодоріко Л. Д., Єременчук І. В. Патогенетичне обґрунтування застосування тівортину у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 2. С. 58–62.

10. Тодоріко Л. Д., Сем'янів І. О. Структура супутньої патології гепатобілярної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектра чутливості. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 4. С. 51–54.

11. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Франчук И. М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Медицинский вестник Юга России*. 2017. № 8. С. 45–53.

REFERENCES

1. Bazhora Yu.I., Ermuraki P.P., Pyatnytsky Yu.S., Smetyuk O.O. State of antioxidant enzymatic systems and level of carbonil groups of peropheric blood of patients suffering from pulmonary tuberculosis depending on disease course. *Dosyahnennya biolohii ta medytsyny* 2016; 2: 16-21.
2. Guryleva M.E. *Tuberkulez i zabolevaniya pecheni. Ftiziatriya (natsionalnoe rukobodstvo)*. Moscow, GEOTAR-Media, 2007: 349-351.
3. Lazarenko L. Antioxidant and immunotropic drugs. *Vrach* 2005; 9: 66-67.
4. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bodar I.A., Trufakin V.A.



Okislitelnyy stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya. Novosibirsk: APTA, 2008. 284 p.

5. Mishin V.Yu., Vasileva I.A., Makieva V.G. Frequency, character and diagnostics of side reactions in patients with pulmonary tuberculosis at chemotherapy by basic drugs. *Problemy tuberkulyoza* 2003; 7: 24-28.

6. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinoveva E.N. *Osnovy klinicheskoy gepatologii.* SPb: Binom, 2005: 306-318.

7. *Sanologiya.* Eds. A. A. Kubtieva, V. B. Simonenko; *NII obshchey pa-*

tologii i patofiziologii. Moscow, Nauka, 2014. 285 p.

8. Starostenko E.V. Ground of differentiated use of pathogenetic means in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya* 2001; 11: 21-26.

9. Todoriko L.D., Eremenchuk I.V. Pathogenetic ground of application of Tivortin in suffering from multiresistent pulmonary tuberculosis. *Aktualna infektohiya* 2015; 2: 58-62.

10. Todoriko L.D., Semyaniv I.O. Structure of concomitant pathology of the hepatobiliar system at first dia-

gnosed pulmonary tuberculosis depending on the spectrum of sensitivity. *Aktualna infektohiya* 2015; 4: 51-54.

11. Shovkun L.A., Kampos E.D., Konstantinova A.V., Franchuk I.M. Influence of different ways of pathogenetic treatment on the processes of free-radical oxidization at patients by the infiltrative pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* 2017; 8: 45-53.

Надійшла до редакції 22.01.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Мардашко,
дата рецензії 03.02.2018

UDC 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

I. S. Borisova, L. V. Kryachkova

THE SURVIVAL FORECAST IN PATIENT WITH PNEUMONIA AND IMMUNITY DISORDERS ON A BACKGROUND OF THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASE

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

УДК 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

И. С. Борисова, Л. В. Крячкова

ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

Цель исследования — определение факторов, обуславливающих выживаемость больных пневмонией на основе изучения комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и иммунологических показателей больных пневмонией с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологической патологии.

Независимыми предикторами, которые непосредственно влияли на выживаемость больных пневмонией на фоне онкогематологической патологии, были: грамотрицательные возбудители, количество эритроцитов и нейтрофилов, количество курсов химиотерапии и показатель иммунорегуляторного индекса. Коварианты благоприятного прогноза: количество курсов химиотерапии меньше 8; показатель количества эритроцитов больше $2,0 \cdot 10^{12}/л$; показатель иммунорегуляторного индекса больше 1,09. Коварианты неблагоприятного прогноза событий: количество курсов химиотерапии 8 и больше; наличие грамотрицательных возбудителей; показатель количества эритроцитов меньше $2,0 \cdot 10^{12}/л$; показатель иммунорегуляторного индекса меньше 1,09.

Анализ выживаемости больных пневмонией на фоне онкогематологической патологии с учетом ковариантов неблагоприятного развития событий доказал, что этот показатель в течение месяца будет составлять 30 %, при благоприятном прогнозе — 96 %.

Ключевые слова: пневмония, выживаемость, нарушение иммунитета, летальный исход.

UDC 616.24-002:616-17:616-006:616.155.3]-037-036.8

I. S. Borisova, L. V. Kryachkova

THE SURVIVAL FORECAST IN PATIENT WITH PNEUMONIA AND IMMUNITY DISORDERS ON A BACKGROUND OF THE ONCOHEMATOLOGICAL DISEASE

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The aim of the study: to determine the factors that cause the survival of patients with pneumonia, based on the study of complex, clinical and laboratory, anamnestic and immunological parameters of patients with pneumonia with immune disorders on the background of oncohematological pathology.

Materials and methods. To solve the problem, a computer database of the results of the examination of 811 patients with lesions of the broncho-pulmonary system on the background of oncohe-

