



І.Д. Дужий¹, Г.П. Олещенко¹, І.А. Гнатенко¹,
В.О. Олещенко², С.О. Голубничий¹

¹ Сумський державний університет

² КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», Суми

Порівняльна характеристика протеолітичної системи (на прикладі еластази) у хворих на туберкульоз легень і туберкульоз плеври

Попри розширені можливості антибактеріальної терапії із застосуванням дуже вартісних препаратів, ефективність цих заходів на сьогодні не дає бажаних результатів. Уточнення ролі ланок патогенезу, на нашу думку, може розширити як діагностичні можливості, так і можливості патогенетичного лікування різних форм туберкульозу, що, відповідно, дасть змогу збільшити його ефективність.

Мета роботи — вивчити стан протеолітичної системи на прикладі еластази сироватки крові при різних формах туберкульозу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 111 хворих, яких було розподілено на 3 групи. Першу групу склали 66 (59,5 %) осіб, що мали легеневий туберкульоз. У 2-гу групу увійшли 13 (11,7 %) хворих на туберкульозний плеврит. Третю групу склали 32 (28,8 %) хворих із подвійною локалізацією процесу (туберкульоз легень та туберкульоз плеври).

Результати та обговорення. У хворих на туберкульозний плеврит рівень еластази становив ($253,2 \pm 16,7$) нмоль/хв · мл, що було більше, ніж при поєднанні плевриту із легенеvim процесом, в 1,4 разу ($p < 0,01$), та більше, ніж при легенеvому процесі, у 2,5 разу. Рівень лейкоцитів і нейтрофілів був найбільшим при легенеvому туберкульозі і найменшим при поєднанні легенеvого туберкульозу і плевриту.

Висновки. При легенеvих і позалегенеvих формах туберкульозу (туберкульоз легень і туберкульоз плеври) активується протеолітична система, зокрема рівень еластази. Вміст останньої у сироватці крові різниться при легенеvих і позалегенеvих формах туберкульозу, що, на думку авторів, можна пояснити переважним «використанням» ферменту при легенеvих процесах. Залежність рівня еластази від вмісту лейкоцитів і нейтрофілів не встановлено.

Рівень коливання вмісту еластази при легенеvих формах туберкульозу можна пов'язати з тривалістю перебігу власне туберкульозу легень і різних його форм.

Ключові слова

Туберкульоз, еластаза, легені, плеврит.

За даними ВООЗ, Україна посідає друге місце у Європі за захворюваністю на туберкульоз, а 50 % населення є носіями туберкульозу [13]. Особливістю епідемії туберкульозу в нашій державі є постійне поширення різних форм туберкульозу легень при резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антибактеріальних пре-

паратів. Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищою часткою мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), стійкого до лікування [6, 8].

Попри значні зусилля медичної спільноти та державних установ, спрямовані на соціальну підтримку населення і хворих на туберкульоз, основою яких є етіотропна антибактеріальна терапія, залишаються недостатня ефективність останньої і висока захворюваність. Антибактеріальна терапія базується на застосуванні бактеріостатичних

та бактерицидних хіміотерапевтичних препаратів, кількість яких постійно збільшується, проте їхня терапевтична ефективність не досягає запланованої і, скоріше, залишається лише надією. Підтвердженням цієї тези є стабільно низька ефективність закриття порожнин розпаду. В останні роки в Україні вона залишається на рівні 45–48 % при МРТБ і на рівні 60–65 % при чутливому вперше виявленому туберкульозі легень. І це, наголосимо, при комбінації значної кількості протитуберкульозних препаратів. Що ж гальмує підвищення їхньої ефективності? На нашу думку, відповідь на поставлене питання значною мірою може міститися в патогенезі туберкульозного процесу. Зокрема стан протеолітичної системи при туберкульозі залишається недостатньо вивченим, хоча її роль у фазі інфільтрації і особливо розпаду, а відтак і у розсмоктуванні — рубцюванні не викликає сумнівів, але породжує низку питань [5]. А саме: який стан протеолітичної системи (на прикладі еластази) при різних формах туберкульозу (легеневого, позалегенового), як впливає на рівень еластази як провідного елемента протеолітичної системи, кількість лейкоцитів та нейтрофілів.

Нейтрофільна еластаза разом із металопротеїназами відіграють важливу роль в обміні елементів позаклітинного матриксу, який є динамічною структурою, де відбуваються процеси утворення і розпаду компонентів, що відіграють важливу роль у формуванні легеневої структури, а саме в утворенні альвеол та міжальвеолярних перетинок, зокрема розгалуженні бронхіального дерева. З огляду на перелічене їхня роль у розвитку патологічних легеневої тканини після будь-яких пошкоджень не викликає сумніву [2, 3, 7, 10, 11].

Регулюючу роль у запобіганні шкідливій дії протеїназ відіграють альфа-1-антитрипсин та інгібітори металопротеїназ. Дисбаланс у цій системі «протеїнази — антипротеїнази» призводить до порушення еластину і розвитку деструктивних змін у легеневій паренхімі будь-якого генезу, зокрема й при туберкульозі [1, 12]. Проте роль еластази в цьому процесі не вивчено, що й зумовлює актуальність проблеми.

Актуальність проблеми. Уточнення ролі еластази в ланцюгу патогенезу туберкульозу, на нашу думку, може розширити як діагностичні можливості, так і можливості патогенетичного лікування різних форм туберкульозу, що, відповідно, дасть змогу збільшити його ефективність. Наведене вище вказує на актуальність проблеми.

Мета роботи — вивчити стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз легень та туберкульозний

плеврит і порівняти, що може розширити наші уявлення про особливості патогенезу цих форм туберкульозу і створити можливості покращення результату лікування.

Матеріали та методи

Під нашим клінічним спостереженням перебували 111 хворих на туберкульоз, які лікувалися у стаціонарі обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру протягом 2016–2018 рр.

Хворих було розподілено на 3 групи, залежно від локалізації туберкульозного процесу. Першу групу склали 66 (59,5 %) осіб, що мали легеневий туберкульоз. У 2-гу групу увійшли 13 (11,7 %) хворих на туберкульозний плеврит. Третю групу склали 32 (28,8 %) хворих із подвійною локалізацією процесу (туберкульоз легень та туберкульоз плеври). Активність еластази в сироватці крові вивчали спектрофотометрично, попередньо вивільняючи її за допомогою трис-НСІ-буфера з комплексу з протеїназним інгібітором. Як субстрат використовують N-BOC-L-Alanine p-nitrophenyl ester за відомою методикою [9].

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Home & Business 2016 (ліцензія X20-34344-01) на персональному комп'ютері Everest у програмі Excel методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента. Відмінність показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

У досліджених групах переважали особи чоловічої статі: у 1-й групі було 55 (83,3 %) осіб, у 2-й групі — 10 (76,9 %), у 3-й — 28 (87,5 %).

За віковим цензом хворі усіх груп були тотожними, а саме: середній вік хворих 1-ї групи становив $(41 \pm 1,6)$ року, 2-ї групи — $(48 \pm 4,0)$ роки, 3-ї групи — $(43 \pm 2,8)$ року.

Результати та обговорення

Перед проведенням основного етапу дослідження ми визначили рівень еластази у здорових осіб, які ніколи не страждали на будь-які захворювання легень (контрольна група). Було встановлено, що середнє значення еластази в цих людей у середньому становило 75 нмоль/хв · мл у нашому регіоні. Рівень нейтрофільної еластази було досліджено у хворих усіх груп. Встановлено, що у хворих з легеневою локалізацією специфічного процесу (1-ша група) рівень еластази коливався від 35,2 до 215,1 нмоль/хв · мл, що у середньому становило $(100,6 \pm 8,2)$ нмоль/хв · мл. Порівнюючи ці дані з показниками у здорових осіб, бачимо, що різниця між ними склала лише 25,8 нмоль/хв · мл, що більше в 1,3 разу ($p > 0,05$) У хворих на ізольований туберкульозний плев-

Таблиця. Рівень лейкоцитів, нейтрофілів та еластази у хворих усіх груп

Група хворих	Рівень еластази, нмоль/хв · мл	Рівень лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	Співвідношення лейкоцитів до рівня еластази	Рівень нейтрофілів, $\times 10^9/\text{л}$	Співвідношення нейтрофілів до рівня еластази
1-ша група	100,6	5,5	18,3	3,9	25,8
2-га група	253,2	4,8	52,7*	3,4	74,5*
3-тя група	176,0	4,6	38,3	3,0	58,7

Примітка. * Достовірна різниця між показниками хворих 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$).

рит (2-га група) рівень еластази коливався від 144,7 до 350,5 нмоль/хв · мл (середнє значення — $253,2 \pm 16,7$), що більше порівняно з контрольною групою (нормальний показник) у 3,4 рази ($p < 0,05$) та більше, ніж у хворих 1-ї групи, у 2,5 рази ($p < 0,05$). У хворих із поєднаним ураженням специфічним процесом легень та плеври (3-тя група) рівень еластази коливався від 62,5 до 351,6 нмоль/хв · мл, що у середньому становило $176,0 \pm 14,4$. Цей показник був більшим, ніж в осіб контрольної групи, у 2,3 рази та більшим, ніж у хворих 1-ї групи, в 1,8 рази ($p < 0,05$). Разом з тим при порівнянні цього показника з дослідженими 2-ї групи (ізолюваний плеврит) різниця становила 1,4 рази.

Так, при ізолюваному туберкульозному плевриті середній рівень еластази порівняно із хворими на туберкульоз легень був більшим у 2,5 рази ($p < 0,001$), а порівняно з хворими, що мали поєднану локалізацію процесу (у легенях та плеврі), рівень еластази був більшим лише в 1,4 рази ($p < 0,01$).

У свою чергу рівень еластази у хворих на туберкульозний плеврит, що поєднувався з легенеvim процесом, перевищував значення цього показника у хворих на ізолюваний легенеvim туберкульоз в 1,7 рази ($p < 0,001$).

Окрім цього, ми порівняли рівень лейкоцитів та еластази в досліджених хворих. Встановлено, що середній їхній рівень у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп становив 5,5; 4,8 та $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Достовірно вищим був рівень лейкоцитів у хворих 1-ї групи порівняно з хворими 3-ї групи ($p < 0,05$). Кількість лейкоцитів у хворих 1-ї групи перевищувала також їхній рівень і у досліджених 2-ї групи, проте недостовірно (таблиця).

При вивченні лейкоцитарної формули встановлено, що рівень нейтрофілів у хворих 1-ї групи становив $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, у хворих 2-ї групи — $3,4 \cdot 10^9/\text{л}$, у хворих 3-ї групи — $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$. З таблиці видно, що достовірно вищим рівень нейтрофілів був у хворих на легенеvim туберкульоз порівняно з таким у хворих на туберкульоз плеври та на поєднаний туберкульоз плеври і легень. Відносний рівень нейтрофілів у хворих

на легенеvim туберкульоз перевищував такий порівняно з іншими групами, хоча рівень еластази був найменшим. Отже, кореляція цих показників (кількість еластази — кількість нейтрофілів) не мала місця ($p > 0,05$). Оскільки рівень нейтрофілів має розбіжності зі значеннями еластази крові, можна припустити, що рівень нейтрофільної еластази не залежить від рівня нейтрофілів, і навпаки.

Рівень швидкості осідання еритроцитів хоч і відрізнявся в обстежених усіх трьох груп (28,7; 24,5 та 32,4 мм/год відповідно), але недостовірно.

Враховуючи те, що при ураженнях плеври як ізолювано, так і в поєднанні з легенеvim туберкульозом кількість еластази сироватки крові була більшою, ніж при ураженнях легень ізолювано й у поєднаннях з таким процесом у плеврі, можна припустити, що еластаза «долучається» до певних ланок патогенезу туберкульозу легень за типом її «використання», що й зумовлює зменшення рівня цього ферменту в сироватці крові при легенеvom туберкульозі. Нам здається, що ці думки деякою мірою корелюють з отриманими нами раніше даними, за якими кількість еластази при спонтанному пневмотораксі туберкульозного генезу була меншою від її кількості у хворих на спонтанний пневмоторакс неспецифічного генезу ($145,1 \pm 18,6$) та ($182,4 \pm 7,1$) нмоль/хв · мл [4]. З іншого боку, така суттєва різниця в кількості еластази при легенеvom туберкульозі і туберкульозі плеври (у 2,5 рази; $p < 0,05$) та різниця в її кількості при легенеvom туберкульозі, поєднаному з туберкульозом плеври (в 1,7 рази), може свідчити про стимуляцію продукування еластази плевральними листками. Дати однозначну відповідь на наведені гіпотези за наявного клінічного матеріалу поки що неможливо.

Висновки

При легенеvim і позалегенеvim формах туберкульозу (туберкульоз легень і туберкульоз плеври) активується протеолітична система, зокрема рівень еластази. Вміст останньої в сироватці

крові різняться при легеневиx і позалегеневиx формах туберкульозу, що, на думку авторів, можна пояснити превалюючим «використанням» ферменту при легеневиx процесах. Залежність рівня еластази від вмісту лейкоцитів і нейтрофілів не встановлено.

Рівень коливання вмісту еластази при легеневиx формах туберкульозу можна пов'язати з тривалістю існування власне туберкульозу легень і різними його формами.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає. **Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження – І.Д. Дужий; збір і обробка матеріалу – Г.П. Олещенко, І.А. Гнатенко; статистична обробка даних – І.А. Гнатенко, В.О. Олещенко; написання тексту – Г.П. Олещенко, С.О. Голубничий; редагування тексту – І.Д. Дужий.

Етичні аспекти. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 4/6 від 12.06.2020 р.

Список літератури

1. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 43–47.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 11–17. doi: 10.20538/1682-0363-2009-3-11-16.
3. Долінчук Л.В., Басанець А.В., Андрущенко Т.А. Генетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1 (34). – С. 44–56.
4. Дужий І.Д., Голубничий С.О., Глазунова Н.І. та ін. До етіології спонтанного пневмотораксу // Вісник Сумського державного університету. Серія «Медицина». – 2011. – № 2. – С. 77–85.
5. Дужий І.Д., Олещенко Г.П., Гресько І.Я. та ін. Помилки під час променевого дослідження хворих із синдромом плеврального випоту // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2018. – № 1 (32). – С. 64–68.
6. Дужий І.Д. Труднощі діагностики захворювань плеври. – Суми: ВВП «Мрія-1» ТОВ. – 2008. – 560 с.
7. Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Редько Л.В. и др. Влияние гипероксии на активность нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и альфа-1-ингибитора в лёгких новорожденных морских свинок // Известия национальной академии наук Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 63–68.
8. Курпіта В., Кузін І., Терлеєва Я. та ін. Аналітично-статистичний довідник. Туберкульоз в Україні. – К.: 2018. – 105 с. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf/.
9. Макинский А.И., Спирина А.Я., Доценко В.Л. и др. Способ определения активности туберкулезных изменений в легких. Патент № 2161313. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Подача заявки: 07.10.1999, публикация патента: 27.12.2000.
10. Павлишин Г.А., Сарапук І.М., Юхимчук А.Т. Сучасні погляди на роль нейтрофілів та їх апоптоз у патогенезі запальних процесів // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2014. – № 5 (1). – С. 69–81.
11. Janinov V., Pereko T., Nos R. et al. Pharmacological regulation of neutrophil activity and apoptosis. Contribution to new strategy for modulation of inflammatory processes // Interdiscip. Toxicol. – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 11–14.
12. Kuwahara I., Lillehoj E.P., Lu W.J. et al. Neutrophil elastase induces IL-8 gene transcription and protein release through p38/NF-κB activation via EGFR transactivation in a lung epithelial cell line // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 307–416.
13. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018. – Geneva: WHO, 2019. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

І.Д. Дужий¹, Г.П. Олещенко¹, І.А. Гнатенко¹, В.А. Олещенко², С.А. Голубничий¹

¹Сумський державний університет

²КНП СОС «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», Суми

Сравнительная характеристика протеолитической системы (на примере эластазы) у больных туберкулезом легких и туберкулезом плевры

Несмотря на расширенные возможности антибактериальной терапии с применением очень дорогих препаратов, эффективность этих мер в настоящее время не приносит желаемых результатов. Уточнение роли звеньев патогенеза, по нашему мнению, может расширить как диагностические возможности, так и возможности патогенетического лечения различных форм туберкулеза, что, соответственно, позволит увеличить его эффективность.

Цель работы — изучить состояние протеолитической системы на примере эластазы сыворотки крови при разных формах туберкулеза.

Матеріали і методи. Изучено 111 больных, которые были распределены на 3 группы. Первую группу составили 66 (59,5 %) лиц, имевших легочный туберкулез. Во 2-ю группу вошли 13 (11,7 %) больных туберкулезным плевритом. Третью группу составили 32 (28,8 %) больных с двойной локализацией процесса (туберкулез легких и туберкулез плевры).

Результаты и обсуждение. У больных с туберкулезным плевритом количество эластазы было на уровне $(253,2 \pm 16,7)$ нмоль/мин · мл, что больше в 1,4 раза, чем при сочетании плеврита с туберкулезом легких, и больше в 2,5 раза, чем при легочном туберкулезе. Количество лейкоцитов и нейтрофилов было большим при легочном туберкулезе и меньшим при сочетании легочного туберкулеза и плеврита.

Выводы. При легочных и внелегочных формах туберкулеза (туберкулез легких и туберкулез плевры) активируется протеолитическая система, в частности уровень эластазы. Содержание последней в сыворотке крови отличается при легочных и внелегочных формах туберкулеза, что, по мнению авторов, можно объяснить преобладающим «использованием» фермента при легочных процессах. Зависимость уровня эластазы от содержания лейкоцитов и нейтрофилов не установлена.

Уровень колебания содержания эластазы при легочных формах туберкулеза можно связать с продолжительностью существования собственно туберкулеза легких и различных его форм.

Ключевые слова: туберкулез, эластаза, легкие, плеврит.

I.D. Duzhiy¹, G.P. Oleshchenko¹, I.A. Gnatenko¹, V.O. Oleshchenko², S.O. Golubnychi¹

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Regional Clinical Phthisiopulmonology Medical Center, Sumy, Ukraine

Comparative characteristics of the proteolytic system (on the example of elastase) in patients with pulmonary tuberculosis and pleural tuberculosis

Despite the expanded possibilities of antibacterial therapy with the use of very expensive drugs, the effectiveness of these measures has not yet yielded the desired results. Clarification of the role of pathogenesis, in our opinion, can expand both diagnostic possibilities and possibilities of pathogenetic treatment of various forms of tuberculosis, which, accordingly, will increase its effectiveness.

Objective – to study the state of the proteolytic system on the example of serum elastase in various forms of tuberculosis.

Materials and methods. Under our supervision there were 111 patients, who were divided into 3 groups. The first group consisted of 66 (59.5 %) persons with pulmonary tuberculosis. Group 2 included 13 (11.7 %) patients with tuberculous pleurisy. The third group consisted of 32 (28.8 %) patients with dual localization of the TB process (pulmonary tuberculosis and pleural tuberculosis).

Results and discussion. In patients with tuberculous pleurisy, the level of elastase was (253.2 ± 16.7) nmol/min · ml, which was 1.4 times higher than when the pleurisy was combined with the pulmonary process ($p < 0.01$) and 2.5 times higher than in the pulmonary process. The level of leukocytes and neutrophils was highest in pulmonary tuberculosis and lowest in the combination of pulmonary tuberculosis and pleurisy.

Conclusions. In pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis (pulmonary tuberculosis and pleural tuberculosis), the proteolytic system is activated, in particular, the level of elastase. The content of the latter in the serum differs in pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis, which, according to the authors, can be explained by the prevailing «use» of the enzyme in pulmonary processes. The dependence of the level of elastase on the content of leukocytes and neutrophils has not been established.

The level of fluctuations in the content of elastase in pulmonary forms of tuberculosis can be attributed to the duration of the actual existence of pulmonary tuberculosis and its various forms.

Key words: tuberculosis, elastase, lungs, pleurisy.

Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АН ВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерії
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>
 40000, м. Суми, вул. Гамалея, 1/39
 E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 25 червня 2020 р.