

Дослідження спектра молекул середньої маси як маркера ендогенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень після перенесеної COVID-19

Жадан В.М., Матвієнко Ю.О., Рекалова О.М., Процик Л.М., Тараненко А.В.

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Обґрунтування. На сьогодні туберкульоз легень залишається однією з найгостріших медико-соціальних проблем світової системи охорони здоров'я. Специфічне туберкульозне запалення, обтяжене анамнезом коронавірусної хвороби (COVID-19), супроводжується деструкцією легеневої паренхіми, ендотеліальною дисфункцією та зривом системних адаптаційних механізмів на тлі гіпоксії та вторинного імунodefіцитного стану.

Провідною патогенетичною ланкою цього процесу є синдром ендогенної інтоксикації (CEI), який за умови виснаження ефекторних ланок імунітету суттєво обтяжує перебіг хвороби. Ключову роль у генезі CEI відіграє накопичення продуктів порушеного метаболізму, серед яких найінформативнішим маркером деструкції тканин є молекули середньої маси (MCM). MCM – це гетерогенна група речовин (пептиди, глікопептиди, нуклеотиди та нуклеозиди, олігосахариди, продукти розпаду білків (альбуміну, фібриногену), поліаміни, жирні кислоти тощо) з молекулярною масою від 300 до 5000 Да. Вони утворюються внаслідок протеолізу, деструкції паренхіми та масової апоптотичної або некротичної загибелі клітин під впливом *Mycobacterium tuberculosis*. Накопичуючись у біологічних середовищах, MCM виступають як вторинні імунотоксини: вони пригнічують функцію імункомпетентних клітин, поглиблюють тканинну гіпоксію та посилюють мікроциркуляторні розлади. Проте особливості накопичення MCM у хворих на туберкульоз після COVID-19 залишаються недосить вивченими.

Мета. Вивчення особливостей спектра MCM (MCM_{260} і MCM_{280}) як маркерів ендогенної інтоксикації в еритроцитах і плазмі крові у хворих на туберкульоз легень, які перенесли COVID-19.

Матеріали та методи. Досліджено спектр MCM (MCM_{260} і MCM_{280}) плазми й еритроцитів крові у 30 хворих на вперше виявлений чутливий туберкульоз (ЧТБ) легень, які перенесли лабораторно підтверджену COVID-19 за останній рік. Середній вік пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в Національному науковому центрі фтизіатрії, пульмонології та алергології НАМН України, дорівнював $41,7 \pm 2,8$ року (16 чоловіків, 14 жінок). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб (донорів крові) без клінічних ознак

соматичної й інфекційної патології, які також мали лабораторно підтверджену COVID-19 в анамнезі, середній вік – $44,3 \pm 3,5$ року.

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом MCM в еритроцитах і плазмі крові методом прямої спектроскопії при довжині хвиль 260 і 280 нм за методикою Н.І. Габріелян (1985) у модифікації М.Я. Малахової (1995), у якій при довжині хвилі 280 нм визначається ароматична фракція MCM_{280} при 260 нм – нуклеотидно-пептидна фракція MCM_{260} , результати виражали в ум. од. (одиницях оптичного поглинання).

Статистична обробка проводилася з обчислюванням критеріальних значень і довірчих інтервалів при заданому рівні значущості $p \leq 0,05$. Розраховувалися середнє значення показника (Mean) та його стандартне відхилення (StDev) для непараметричного розподілу даних при заданій кількості хворих (n). Математична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою програми Minitab 21 з використанням убудованих бібліотек статистики: параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA).

Робота виконана коштом держбюджету України.

Результати та їх обговорення. При дослідженні на довжині хвилі 260 нм зафіксовано вірогідне накопичення MCM як у плазмі, так і в еритроцитах пацієнтів порівняно з контрольною групою. Рівень MCM у плазмі зріс на 34,6 % ($0,136 \pm 0,034$ ум. од. проти $0,101 \pm 0,025$ ум. од. у контролі, $p < 0,05$). В еритроцитах спостерігалось аналогічне зростання на 30,7 % ($0,136 \pm 0,027$ проти $0,104 \pm 0,032$ ум. од., $p < 0,05$) (рис.). Оскільки ця фракція відображає рівень нуклеїнових кислот і низькомолекулярних пептидів, такий підйом свідчив про інтенсивну деструкцію клітинних структур, що могло бути зумовлено синергічним впливом специфічного запалення при туберкульозі легень і перенесеної коронавірусної інфекції.

Аналіз на довжині хвилі 280 нм (ароматичні амінокислоти: тирозин, триптофан і продукти протеолізу (розпаду білків)) виявив вираженіші зміни. Рівень MCM у плазмі зріс на 38,8 % ($0,286 \pm 0,119$ ум. од.), тоді як в еритроцитах зафіксовано зростання на 90,2 % ($0,213 \pm 0,190$ ум. од. проти $0,112 \pm 0,044$ ум. од. у контролі, $p < 0,05$) (див. рис.). Підвищення вмісту цих сполук в еритроцитах могло вказувати на вичерпання

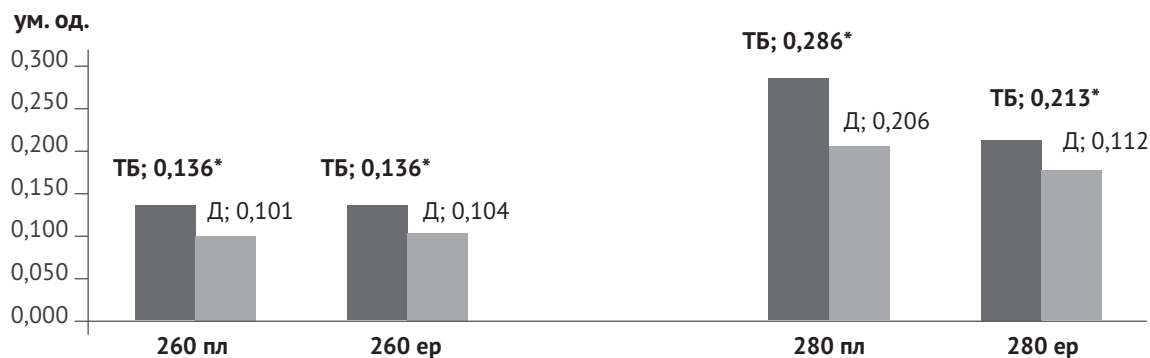


Рис. Уміст МСМ в еритроцитах і плазмі крові у хворих на ЧТБ легень після перенесеної коронавірусної інфекції
Примітки: * достовірні зміни показника відносно значень здорових осіб за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; ТБ – хворі на туберкульоз легень; Д – здорові особи (донори крові); 260 і 280 – довжини хвиль вимірювання в нм; пл – плазма; ер – еритроцити.

детоксикаційних можливостей плазми та виражене токсичне навантаження на клітинну ланку крові, що може призводити до зміни реологічних властивостей еритроцитів і посилення гіпоксії.

Висновки

1. Розвиток туберкульозу легень після перенесеної COVID-19 супроводжується декомпенсованим СЕІ та проявляється підвищеним умістом МСМ у плазмі крові й еритроцитах. Це відповідає другій фазі СЕІ – фазі накопичення продуктів з вогнища запалення, що характеризується одночасним зростанням концентрації токсичних метаболітів

у плазмі та їх масивною адсорбцією на мембранах еритроцитів.

2. Рівномірне зростання нуклеотидно-пептидної фракції МСМ₂₆₀ може свідчити про інтенсифікацію процесів клітинної біодеструкції та, в тому числі, про системну цитолітичну активність імунокомпетентних клітин у цього контингенту хворих.
3. Патогенетичною особливістю поєднання туберкульозної інфекції та перенесеної COVID-19 є майже дворазове збільшення білково-ароматичного пулу МСМ₂₈₀ в еритроцитах, що вказує на підвищене навантаження на клітинну ланку детоксикації з високим ризиком імуносупресії.