

Торгаутов А.С.

**ӨПКӨНҮН КУРГАК УЧУГУ МЕНЕН ООРУГАН ООРУЛАРДЫ
ДАРЫЛООНУН БАЗИСТИК ЫКМАЛАРЫН НУТРИЦИОНАЛДЫК КОЛДОО
ҮЧҮН БЭЭНИН ЖАНА ЭЧКИНИН СҮТҮНҮН НЕГИЗИНДЕ АТАЙЫН ЖАҢЫ
ТАМАК АШ АЗЫКТАРЫН ИШТЕП ЧЫГУУ**

Торгаутов А.С.

**РАЗРАБОТКА НА ОСНОВЕ КОБЫЛЬЕГО И КОЗЬЕГО МОЛОКА НОВЫХ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ ДЛЯ НУТРИЦИОНАЛЬНОЙ
ПОДДЕРЖКИ БАЗИСНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ (по материалам диссертационной работы)**

A.S.Torgautov

**DEVELOPMENT OF MARE'S AND GOAT'S MILK-BASED NEW
SPECIALIZED FOOD PRODUCTS FOR NUTRITIONAL SUPPORT
OF THE MAIN METHODS OF TREATMENT OF PULMONARY
TUBERCULOSIS: RESULTS OF A DISSERTATION STUDY**

УДК: 615.874.2:637.12'61+615.874.2637.12'639]:616.24-002.5-08

Кургак учук проблемасынын маанилүүлүгүн эске алуу менен, бул ооруну алдын алууну жана дарылоого карата ыкмаларды, эффективдүү каражаттарды табуу актуалдуу болуп эсептелинет. Илимий иште биринчи жолу өпкөнүн кургак учугу менен ооруган адамдардын комплекстүү медикаментоздук терапиясында бээнин жана эчкинин сүтүнүн негизинде иштелип чыккан жаңы функционалдык тамак аш азыктарын баалоо боюнча изилдөөлөрдүн жыйынтыгы келтирилген. Атайын тамак-аш азыктары «Тулпар-2» жана «Алактын» фонунда химиотерапиядан кийин интоксикациялык синдромду жок кылуу ылдамдыгынын тездөөсү, өпкөнүн кургак учугу менен ооруган адамдарды коргонуунун функциясыны жана антиоксиданттык статусуну аныкталган.

Негизги сөздөр: бээнин сүтү, эчкинин сүтү, кычкыл-сүт азыктары, кургак учук, иммундук системанын абалы.

Учитывая важность проблемы туберкулеза, актуальным представляется поиск эффективных средств и подходов к лечению и профилактики данного заболевания. В работе представлены результаты исследований по оценке новых функциональных продуктов, разработанных на основе кобыльего и козьего молока в комплексной медикаментозной терапии лиц с впервые выявленным туберкулезом легких. Установлено, что на фоне специализированных продуктов «Тулпар-2» и «Аклak» после химиотерапии отмечались более ускоренные темпы устранения интоксикационного синдрома, повышение защитных функций и антиоксидантного статуса больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: кобылье молоко, козье молоко, кисломолочный продукт, туберкулез, состояние иммунной системы.

Given the importance of the problem of tuberculosis, current represented the search for effective tools and approaches to treatment and prevention of this disease. The paper presents the results of surveys of new functional products developed based on mare's and goat's milk in the complex drug therapy patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. It has been established that in the context of specialized products "Tulpar-2" and "Aklak" after chemotherapy were observed more accelerated pace of

elimination of intoxication syndrome, increased protective functions and antioxidant status in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: mare's milk, goat's milk, fermented milk product, tuberculosis, the state of lipid peroxidation processes, immunity.

Туберкулез остается одной из самых актуальных проблем современного мирового сообщества и сегодня признан Всемирной Организацией здравоохранения (ВОЗ) заболеванием, требующим разработки и внедрения активных и безотлагательных действий по предупреждению распространения в мире [1-4]. Высокий уровень заболевания туберкулезом отмечен также в Казахстане, в Кыргызстане и ряде Среднеазиатских республик. [5, 6, 12].

Проблема взаимосвязи туберкулеза и питания, с учетом основных тенденций развития мировой науки и международного опыта, несомненна и затрагивает важные нарушения питания, определяет тяжесть, течение, низкую эффективность специфической терапии, а также вакцинации [7, 12, 21].

Безусловно, путем рационализации питания, устранения витаминно-минерального дефицита можно существенно повысить эффективность противотуберкулезной иммунизации и устойчивость организма к инфекции в эпидемиологически неблагополучных по данной инфекции регионах [8,9].

В целях повышения эффективности специфической химиотерапии следует шире использовать методы нутритивной (алиментарной) поддержки, позволяющие значительно повысить эффективность этиотропной и патогенетической терапии, а также снизить риск развития побочных эффектов, во многом определяющих конечные результаты лечения. Здесь наибольшую перспективу представляет обоснованное применения функциональных продуктов питания и биологически активных добавок к пище, корректирующих основные системы адаптации

организма (кроветворную, иммунную, антиоксидантную, монооксигеназную, микробиоценоз кишечника и др.) [13].

В доступной литературе достаточно примеров успешного применения биологически активных добавок к пище в практике комплексного лечения туберкулеза, но, к сожалению, многие опубликованы в виде тезисов. Конечно, применение биологически активных добавок к пище расценивается, как одно из дополнительных перспективных направлений во фтизиатрии с благоприятным профилем безопасности [10, 11, 13].

Особую перспективу в профилактике и комплексной медикаментозной терапии туберкулеза легких наряду с биологически активными добавками представляют функциональные, специализированные продукты питания, разработанные с учетом патогенеза туберкулеза, а также роли общей сбалансированности рационов и отдельных пищевых ингредиентов в повышении антиоксидантных, иммуностимулирующих, детоксицирующих возможностей организма больного.

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилась разработка новых специализированных продуктов на основе кобыльего и козьего молока, а также оценка их клинической эффективности на больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования.

В работе использовались общеклинические, клинико-лабораторные, гигиенические, биохимические и иммунологические методы исследования.

На первом этапе проводилась оценка состояния питания в условиях конкретного стационара больных туберкулезом легких с установлением наиболее характерного дефицита и дисбаланса по основным пищевым веществам.

На втором этапе, разрабатывался оптимальный состав и рецептура функционального продукта питания, не только восполняющего основные нарушения пищевого статуса больных, но также оказывающего прямой и опосредованный корригирующий эффекты на нарушения основных систем адаптации организма (гемо-и лейкопоз, иммунологическая реактивность, антиоксидантный статус).

Клинико-лабораторный этап работы включал проведение открытых клинических испытаний на базе профильного стационара Национального центра проблем туберкулеза МЗ РК на 25 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, которые на второй неделе от начала химиотерапии получали кисломолочный продукт «Тулпар-2» на основе кобыльего молока и 25 больных кисломолочный продукт на основе козьего молока «Аклак» в дозе по 200,0 мл утром и вечером в течение 2 месяцев. Больным контрольной группы (25 человек) проводилась стандартная химиотерапия в режиме 1 категории, на фоне общей медикаментозной терапии больные получали в течение 2-х месяцев кефир по 400 мл в два приема по 200 мл ежедневно.

Эффективность лечения продуктами «Аклак» и «Тулпар-2» совместно с химиотерапией оценивалась по срокам исчезновения симптомов интоксикации, динамике гемограммы, печеночным показателям и иммунологическим пробам, а также конверсии мазка мокроты.

Идентификация основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводилась с использованием коммерческих наборов моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16 и CD72. Неспецифическая функциональная активность Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов оценивалась с помощью стандартного прямого теста торможения миграции лейкоцитов из капилляров при стимуляции лейкоцитарной ФГА-Р (Difco, USA) в дозе 5 мкг/мл. В качестве гуморальных показателей неспецифической иммунологической реактивности организма в работе определяли уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (M,G,A) в стандартной реакции радиальной иммунодиффузии в агаре и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в реакции преципитации с помощью ПЭГ-6000 («Farmacia», Швеция). С нейтрофильными лейкоцитами периферической крови осуществлялась постановка спонтанного и стимулированного вариантов теста восстановления нитросинего тетразолия НСТ-тест [14-17].

Биохимические методики включали оценку интенсивности процессов ПОЛ и активности ферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ). (активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, уровень МДА, концентрацию диеновых конъюгатов) [18-20].

Результаты исследования

С учетом статуса питания больных и основных патогенетических моментов туберкулеза легких на основе кобыльего и козьего молока обоснованы основные принципы конструирования и биотехнологические подходы к созданию новых специализированных продуктов питания для нутрициальной поддержки стандартного протокола лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Установлено, что на фоне специализированного продукта «Тулпар-2» отмечались более ускоренные темпы устранения интоксикационного синдрома, который был устранен в 100,0% случаев к 20 дню, тогда как в контрольной группе ускорение данного синдрома было отмечено только к 30 дню наблюдения.

Анализ динамики показателей гемограммы до и после окончания интенсивной фазы показал, что на фоне приема специализированного продукта «Тулпар-2» количество лейкоцитов снизилось достоверно с $8,3 \pm 0,8$ до $5,9 \pm 0,6$, тогда как в контрольной группе данные изменения не носили достоверного характера. Снижен был также достоверно показатель СОЭ как в основной с $27,6 \pm 2,8$ до $17,9 \pm 2,2$, так и в контрольной группах (с $44,5 \pm 2,9$ до $11,2 \pm 2,1$).

Конверсия мазка наступила у 96,0% больных опытной и контрольной групп, однако темпы конверсии мазка мокроты в опытной группе были

несколько быстрее, так, ко второму месяцу негативация мокроты произошла у 88,0% больных опытной группы и 84,0% - контрольной.

Эффективность продукта «Тулпар-2» в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких проявлялась выраженным корригирующим действием в отношении иммунной системы (увеличение индекса СД4+/СД8+ до $1,61 \pm 0,29$, уменьшение высоких значений В-клеток до $8,58 \pm 5,63$).

В комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких отмечалось корригирующее действие специализированного продукта в отношении процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы (снижение уровня МДА и ДК в плазме крови, повышение активности глутатионпероксидазы и супероксидсмутазы эритроцитов крови, а также снижение активности каталазы в плазме крови) больных. В результате клинических наблюдений установлено, что интоксикационный синдром на фоне приема кисломолочного продукта на основе козьего молока «Аклак» (повышение температуры тела до $37,0^{\circ}$ - $38,0^{\circ}$ С, слабость, отсутствие аппетита, похудание, кашель, хрипы в легких) исчезал быстрее - к 30 дню, по сравнению с изменениями в контрольной группе.

Анализ динамики показателей лейкограммы до и после окончания интенсивной фазы свидетельствовал о том, что в контрольной группе количество лейкоцитов снизилось после проведенного курса лечения незначительно (с $7,67 \pm 2,07$ до $6,48 \pm 2,5$), тогда как на фоне приема спецпродукта «Аклак» - достоверно с $8,3 \pm 0,8$ до $5,9 \pm 0,6$. При анализе динамики палочкоядерного сдвига установлено, что в обеих группах он достоверно снизился. Так, в основной группе он составил в начале лечения $5,58 \pm 4,1$, а к концу лечения - $3,80 \pm 2,0$, в контроле - $3,9 \pm 0,7$ и $2,0 \pm 0,4$ до и после соответственно. Конверсия мокроты в целом наступила 100,0% больных опытной и у 96,0% контрольной группы, однако темпы конверсии мазка мокроты в опытной группе были несколько быстрее ко второму месяцу, негативация мокроты произошла у (92,0%) больных опытной группы и у (84,0%) контрольной. По количественному содержанию общих лимфоцитов (СД3+), Т-супрессоров (СД8+) и по среднegrupповым значениям соотношения регуляторных популяций Т-клеток (Т-хелперов к Т-супрессорам) был установлен иммунокорригирующий эффект у больных основной группы, получавших спецпродукт «Аклак», что характеризовалось увеличением вышеназванных показателей до нижних границ нормы, тогда как в контрольной группе соответствующий показатель сохранялся на исходно низком уровне. По количественным параметрам циркулирующих В-лимфоцитов также установлен иммуномодулирующий эффект продукта «Аклак», который сопровождался уменьшением исходно высоких значений В-клеток с $15,08 \pm 6,79$ до $8,60 \pm 4,43$, тогда как в

контрольной группе имела место тенденция к дальнейшему увеличению данного показателя.

Динамика уровня основных классов иммуноглобулинов свидетельствовала о тенденции к нормализации неспецифического синтеза иммуноглобулинов у больных, получавших продукт «Аклак». Так, существенно повышалось количество IgG - до $14,48 \pm 0,32$, в то время как в контроле стойко сохранялся низкий уровень данного класса иммуноглобулинов. Аналогичная закономерность наблюдалась в отношении IgA, нарастание уровня которых до $4,33 \pm 0,39$ свидетельствует об активации местных иммунологических процессов слизистых оболочек дыхательных путей. Установлено благоприятное влияние спецпродукта «Аклак», на уровень циркулирующих иммунных комплексов, а также на спонтанный и индуцированный НСТ-тест.

На фоне приема специализированного продукта на основе козьего молока «Аклак» отмечалось снижение в крови больных туберкулезом уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) повысилась на 31,6 и 29,3% соответственно, по сравнению с данными до лечения, т.е. отмечалась нормализация системы ПОЛ-АОЗ.

Снижение воспалительного и интоксикационного процессов, повышение защитных функций организма, активация системы антиоксидантной защиты и снижение конечных продуктов ПОЛ указывает на достаточную обеспеченность организма больных туберкулезом легких антиоксидантами, витаминами, веществами антиоксидантной природы, иммунными и детоксицирующими факторами, присутствующими в специализированных продуктах на основе козьего («Тулпар-2») и козьего молока («Аклак»).

Вместе с тем, целенаправленное применение специализированных продуктов питания на основе козьего молока в качестве методов нутрициональной поддержки стандартного протокола лечения больных туберкулезом легких, вполне обоснованно и можно рассматривать в качестве не используемого резерва реального повышения эффективности лечения настоящей тяжелой формы туберкулезной инфекции.

Вышеуказанное свидетельствует о целесообразности и приоритетности проведения настоящего исследования по разработке на основе козьего и козьего молока специализированных продуктов питания для нутрициональной поддержки стандартного протокола лечения больных туберкулезом легких.

В процессе химиолучевой терапии фтизиатрических больных большое значение имеет целенаправленные мероприятия по снижению побочных эффектов, особенно иммуногематологических, гепатологических и обменных, от выраженности которых во многом зависят полноценность проводимых курсов лечения и общая эффективность. В свою очередь,

устойчивость гемопозитической, иммунологической систем, равно как, белкового, витаминного и минерального обменов главным образом определяются статусом питания больных, который у данной категории больных имеет серьезные нарушения.

К сожалению, в отечественные стандартные протоколы лечения больных туберкулезом в период химиолучевой терапии не входят специальные методы диетотерапии, предусматривающие целенаправленную нутрициональную поддержку основных адаптационных систем организма. Как правило, не применяются в процессе химиолучевой терапии специализированные продукты питания, состав которых, помимо коррекции основных дефицитов и дисбаланса статуса питания, предусматривал бы существенное повышение радио- и цитопротекторных свойств основных систем организма пациентов в этот период комплексного лечения.

Впервые на основе кобыльего и козьего молока разработаны новые специализированные продукты с направленными медико-биологическими свойствами для профилактики и лечения впервые выявленного туберкулеза легких.

Разработанные рецептуры, технологии и стандарты на специализированные продукты питания а также результаты клинических наблюдений по эффективности новых продуктов на основе кобыльего и козьего молока обосновывают целесообразность промышленного выпуска функциональных продуктов, а также включения их в состав комплексной медикаментозной терапии фтизиатрических больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Литература:

- Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report. - Geneva: World Health Organization, 2009.
- WHO Report 2002. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing WHO/CDS/TB/2002. 295 (accessed in November 2005).
- Abigail Wright, Matteo Zignol Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report. Fourth global Report: the World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (WHO/UNION) Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002-2007. -Geneva: World Health Organization, 2008. – 151 p.
- Bellamy R. NRAMPI and susceptibility to tuberculosis // Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2002. – N 6. – P. 747.
- Диканбаева С.А., Ракишев Г.Б., Назирова Н.И. Результаты внедрения и реализации Программы борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2006. - №2 (6). – С.6-12.
- Молдобекова Э.М., Касымова Р.О. Эпидемиология туберкулеза в Кыргызской Республике // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – Алматы, 2013. - №1. – С.54-57.
- Мишин В. Ю. Эффективность применения веторона в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Веторон. - 2003.- С.66-67.
- Муминов Т.А., Смаилова Г.А., Цой И.Г. Лечение туберкулеза легких в современных условиях. - Алматы: Жазушы, 2002. – 192 с.
- Есенгельдиева А.М. Алиментарная поддержка химиотерапии туберкулеза легких с первичной множественной лекарственной устойчивостью с помощью биологически активной добавки к пище «Трансфер фактор-плюс»: автореф.... дисс. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2010. – 30 с.
- Салиева Н.Ш. Алиментарная поддержка краткосрочной контролируемой химиотерапии больных туберкулезом легких с помощью биологически активных добавок к пище: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2002. – 31 с.
- Муминов Т.А., Смаилова Г.А., Цой И.Г. Лечение туберкулеза легких в современных условиях. - Алматы: Жазушы, 2002. - 192 с.
- Алишеров А.А., Касымов О.Т. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Кыргызской Республике в 2000-2010гг. Медицина Кыргызстана. – Бишкек., 2011. -№5. – С.44-48.
- Эсенаманова М.К., Касымов О.Т., Джусупов К.О. Питание и здоровье: учебник // Под ред. д.м.н., профессора О.Т. Касымова. – Изд. 2-е, перераб. И допол. – Бишкек, 2005. – 232.
- Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochem. - 1965. – N 2. - P.235-249.
- Digeon M., Laver M., Riza Y. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // J. Immunol. Methods. - 1977. – Vol.16, N 2. - P.165-183.
- Гриневич Ю.А., Алферова А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело. - 1977. - № 3. - С.493-495.
- Park B.H., Fikrig S.M., Smithvich E.M. Infection and nitrobletetrasolium reduction by neutrophils // Lancet. - 1968. - Vol.2. - P.532-534.
- Little C., Olinescu R., Reid K.G. Obrien P.J. Properties and regulation of glutathione eperoxidase // J. Biol. Chem. - 1970. - Vol.245, N 14. - P.3632-3636.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
- Гаврилова В.Б., Мешкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. -1983. - №3. -С.33-35.

Рецензент: д.м.н. Байызбекова Д.А.