



Р.М. Ясінський

СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ, ВІЛ/СНІД

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: оксид азоту, L-аргінін, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

Ключевые слова: оксид азота, L-аргинин, ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез.

Key words: nitric oxide, L-arginine, HIV/AIDS-associated tuberculosis.

Визначали стан системи оксиду азоту за рівнем нітритів і L-аргініну в крові. Встановлено тенденцію до зростання рівня оксиду азоту та зниження L-аргініну у хворих на ВІЛ/СНІД, а також активації системи оксиду азоту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом у процесі стандартного режиму лікування.

Определяли состояние системы оксида азота по уровню нитритов и L-аргинина в крови. Обнаружена тенденция к росту уровня оксида азота и снижению L-аргинина у больных ВИЧ/СПИДом, а также активации системы оксида азота у пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом в процессе стандартного режима лечения.

The state of nitric oxide system was determined by levels of nitrite and L-arginine in blood. A tendency to increase of the levels of nitric oxide and decrease of L-arginine in patients with HIV/AIDS, and the activation of nitric oxide system in patients with HIV/AIDS-associated tuberculosis in the course of standard treatment was observed.

Щорічно на активний туберкульоз занедужує близько 8 млн осіб, близько 2–3 млн хворих помирають. За даними експертів ВООЗ, загальна кількість хворих досягла 60 млн осіб, з них майже 20 млн мають бацилярну форму туберкульозу, і якщо епідемію не взяти під контроль, то до 2020 року кількість інфікованих туберкульозом людей досягне 2 млрд, з яких 150 млн занедужають, і 36 млн помруть [1,2,5].

За даними ВООЗ, за три десятиліття після виявлення збудника й ідентифікації захворювання інфікованість ВІЛ і захворюваність на СНІД набули масштаби пандемії – в 2000 році кількість ВІЛ-інфікованих у світі досягла 36,1 млн осіб, від СНІДу померли 21,8 млн, а в 2006 році у світі зареєстровано вже 45 млн ВІЛ-інфікованих [1,4,13].

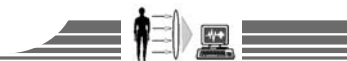
Туберкульоз є однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в регіонах з його високою поширеністю [1]. Поширення ВІЛ-інфекції призвело не тільки до збільшення кількості хворих на СНІД, але й до швидкого збільшення захворюваності на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз не лише у країнах, що розвиваються, а також і в економічно високорозвинених країнах [2,5]. Сполучення туберкульозу з ВІЛ/СНІДом особливо актуальне для України, де відзначаються як взаємне перехресне інфікування (50% хворих ВІЛ/СНІДом є хворими на туберкульоз, як правило, у важкій формі), так і рекордно високі темпи поширення обох інфекцій (за останні 12 років захворюваність на туберкульоз офіційно зросла в тричі, а ВІЛ/СНІДом – у 20 разів) [1].

В основі патогенезу змін, що виникають при ко-інфекції, лежить дефіцит Т-хелперів, спричинений ВІЛ-інфекцією. Пригнічення клітинного імунітету сприяє реактивації туберкульозних змін, прогресуванню активного процесу, генералізації інфекції через зниження можливості форму-

вання каверн і фіброзу, специфічної туберкульозної гранульоми в цілому. Особливо ці зміни стають вираженими в стадії СНІДу [1]. Але й мікобактерії туберкульозу (МБТ) мають вплив на перебіг ВІЛ-інфекції. Зокрема, МБТ та їх продукти активують розмноження ВІЛ, що сприяє пробудженню латентної ВІЛ-інфекції [2].

У разі потрапляння МБТ в організм і взаємодії їх з макрофагами, крім того, що відбувається активація різних ланок імунної системи, активується система вільно-радикального перекисного окислення (ВРПО) та антиоксидантного захисту організму (АЗО), система протеази – інгібітори протеаз, калікреїн-кінінова система, система гемостазу тощо [11].

Крім активних форм кисню, під дією збудників фагоцити починають також виробляти NO (оксид азоту), що утворюється з L-аргініну під дією ферменту індукцибельної NO-синтази, що також має бактерицидну дію і перетворюється згодом на нітрати й нітрити, а в разі його надлишку при прогресуванні процесу накопичуються різноманітні метаболіти (3-нітротирозин, S-нітрозотіоли), за рівнем яких можна судити про стан «нітритоксидного вибуху». У фізіологічних умовах NO відіграє роль вазодилатора, протидіє агрегації та адгезії тромбоцитів, стабілізує проіонічність мембран судинної стінки. В низьких концентраціях має протизапальну, а в високих – прозапальну дію, також у таких концентраціях монооксид азоту викликає вазоконстрикцію, пошкоджує мембрани клітин, білки та нуклеїнові кислоти, посилює оксидативний стрес. Тобто, може по-різному впливати на організм. Неоднозначні дані щодо змін рівня монооксиду азоту при туберкульозному запаленні: за даними одних авторів рівень NO у крові підвищується, за відомостями інших – знижується. Деякі дослідники вважають, що це залежить від важкості процесу [6–8,10–12]. Зміни NO та L-аргініну при ко-інфекції у спеціальній літературі не висвітлено.



Показники системи оксиду азоту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, хворих на туберкульоз, ВІЛ/СНІД до початку лікування

Показник	1 група (ТБ/ВІЛ) M ± m n = 31	2 група ТБ) M ± m n = 31	3 група (ВІЛ) M ± m n = 27	контроль M ± m n = 33	P*
Нітрити, мкмоль/л	5,244 ± 0,416	5,562 ± 0,279	6,021 ± 0,609	5,580 ± 0,499	
L-аргінін, мкмоль/л	53,337 ± 3,107	50,223 ± 3,346	43,997 ± 2,891	48,224 ± 3,140	P ₁₋₃ < 0,05

Примітка: * – недостовірні дані не наведено.

МЕТА РОБОТИ

Визначити стан системи оксиду азоту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом у порівнянні з показниками хворих на туберкульоз, пацієнтів з ВІЛ/СНІДом; визначити динаміку показників системи оксиду азоту у хворих з ко-інфекцією в процесі лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 92 пацієнта, які перебували на лікуванні у Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері (ЗОПТКД) і в КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради (ЗОР).

У 1 групу ввійшли 31 пацієнт з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом (ТБ/ВІЛ). Серед хворих 21 (65,6%) чоловік і 11 (34,4%) жінок, середній вік пацієнтів склав 35±1,24 років. У 2 групу ввійшли 31 пацієнт з туберкульозом (ТБ): 18 (54,5%) чоловіків і 15 (45,5%) жінок, середній вік – 43±3,05 років. У 3 групу ввійшли 27 пацієнтів з 3 і 4 стадіями ВІЛ-інфекції (ВІЛ/СНІД). Серед хворих 17 чоловіків (63%) і 10 жінок (27%), середній вік склав 36±1,17 років. У контрольну групу ввійшли 33 практично здорових особи: 9 (25,7%) чоловіків і 26 (74,3%) жінок, середній вік склав 23±0,51 років.

Для визначення стану ОМБ у всіх пацієнтів і осіб контрольної групи ранком натще брали кров з кубітальної вени в кількості 10 мл, центрифугували й відбирали плазму. Ці дослідження проводили на базі біохімічного відділу Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (ЦНДЛ ЗДМУ). Систему оксиду азоту оцінювали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів NO (нітрити) за Грісом [3,4] й за рівнем L-аргініну, що визначали методом хроматографії [9].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан системи оксиду азоту наведено в таблиці 1.

Отже, рівень нітритів у жодному випадку не має достовірних змін у досліджуваних групах, а також у порівнянні з контрольною групою. Спостережено тенденцію до зростання продуктів метаболізму NO у пацієнтів, хворих на ВІЛ/СНІД. Можливо, у разі приєднання туберкульозної інфекції «нітритоксидний вибух» не відіграє вагомій ролі в патогенезі змін, що відбуваються в організмі. Як уже зазначалось раніше, досить неоднозначні і дані стосовно змін цього реактанта у хворих на туберкульоз.

Достовірних змін рівня L-аргініну у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, хворих на туберкульоз

і ВІЛ/СНІД у порівнянні з контрольною групою також не виявлено. Однак відзначено тенденцію до зростання цього показника в 1 і 2 групах та зниження в 3 групі. Це пояснюється зростанням утворення NO у фагоцитах у хворих на ВІЛ/СНІД, що оцінюємо за зростанням рівня нітритів у таких пацієнтів, а разом з тим, зниженням рівня його попередника – L-аргініну, причому рівень цього реактанта був достовірно нижчим за такий у пацієнтів з ко-інфекцією.

Таблиця 2

Динаміка показників системи оксиду азоту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом

Показник	До лікування n = 31	У динаміці n = 21
Нітрити, мкмоль/л	5,244 ± 0,416	5,908 ± 0,580*
L-аргінін, мкмоль/л	53,337 ± 3,107	46,470 ± 4,046*

Примітка: * – дані не достовірні.

У таблиці 2 наведено динаміку рівнів NO та L-аргініну в процесі лікування.

Як до початку лікування, так і в динаміці параметри системи оксиду азоту виявились малоінформативними. Однак спостерігається тенденція до зростання метаболітів оксиду азоту (нітритів) та зниження рівня його попередника (L-аргініну). Це свідчить про можливість активації фагоцитарної ланки імунітету у таких хворих у процесі стандартної терапії, в подальшому спричинений «нітритоксидний» вибух може сприяти поглибленню оксидативного стресу. Отже, для таких пацієнтів особливо необхідна додаткова патогенетична терапія.

ВИСНОВКИ

1. Тенденція до зростання рівня оксиду азоту та зниження L-аргініну відзначено лише у хворих на ВІЛ/СНІД.

2. У процесі стандартного режиму лікування у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом спостерігається тенденція до активації системи оксиду азоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асмолов О.К. Аналіз лікарняної летальності хворих на сполучену патологію ВІЛ/СНІД з туберкульозом в обласному протитуберкульозному диспансері / О.К. Асмолов, О.В. Павлова, Т.Д. Котлярова // Патологія. – 2005. – Т. 2, №2. – С. 72–75.
2. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез в первые годы XXI века в Запорожской области / А.А. Растворов, А.И. Ахтырский, С.Д. Лихолит [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №5. – С. 45–47.
3. Горбунов Н.В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток-зерен мозжечка / Н.В. Горбунов



- // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – №7. – С. 40–48.
4. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: Метод. реком. – К., 2010. – 84 с.
 5. К особенностям патогенеза, клинко-рентгенологической характеристики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / *А.А. Растворов, И.М. Шарпова, В.С. Логийко [и др.]* // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2009. – №1–2 (12). – С. 65–76.
 6. *Каминская Г.О.* Изменения уровней оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови у больных с разным течением туберкулеза легких / *Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев* // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №8. – С. 41–45.
 7. *Каминская Г.О.* Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / *Г.О. Каминская* // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №6. – С. 3–11.
 8. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / *Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. [и др.]* // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – №2. – С. 6–9.
 9. *Прохорова М.И.* Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / *Прохорова М.И.* – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
 10. *Сиренко И.А.* Особенности L-аргининзависимого синтеза оксида азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / *И.А. Сиренко, С.А. Шматко* // Украинський пульмонологічний журнал. – 2006. – №1. – С. 63–65.
 11. *Чучалин А.Г.* Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / *А.Г. Чучалин* // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 111–115.
 12. *Ячник А.І.* Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / *А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик* // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №1. – С. 40–44.
 13. AIDS epidemic update. – UNAIDS/WHO, december 2003. – P. 3–28.

Відомості про автора:

Ясінський Р.М., лікар-інтерн, магістрант каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Ясінський Роман Миколайович. 69035, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 93/126.

Тел.: (097) 819 91 35.

E-mail: yarn85@mail.ru