



УДК 616.98:578.828 ВІЛ:577.1]-06:616.24-002.5-073.7-092

Р. М. Ясінський^{1,2}, А. В. Федорець², А. Г. Макарович², О. О. Коваленко², Д. В. Мірошниченко³

Перекисне окислення білків і ліпідів та антиоксидантна система у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований уперше діагностований туберкульоз легень залежно від вираженості імунodefіциту та клініко-рентгенологічних змін

¹Запорізький державний медичний університет,²КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради,³КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, СНІД, туберкульоз легень.

Нині активно вивчають клініко-рентгенологічні й імунологічні аспекти ко-інфекції. З метою встановлення особливостей окислювального статусу у хворих із ко-інфекцією залежно від вираженості імуносупресії та клініко-рентгенологічних даних обстежили 47 пацієнтів. Продукти перекисного окислення білків визначали за методикою В. Halliwell, перекисного окислення ліпідів – за В.Б. Гавриловим, активність каталази – за М.А. Корольок, активність СОД – за В. Haglof. Встановили, що в пацієнтів із ВІЛ/СНІД-асоційованим уперше діагностованим туберкульозом легень більш виражене зростання рівнів молекул середніх мас спектра 254 нм характерне при поглибленому імунodefіциті, а підвищення рівнів продуктів перекисного окислення білків і зниження активності каталази – при поширеному туберкульозному або при тяжкому позалегеневому ураженні й у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Перекисное окисление белков и липидов и антиоксидантная система у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от выраженности иммунодефицита и клинико-рентгенологических изменений

Р. Н. Ясинский, А. В. Федорец, А. Г. Макарович, Е. А. Коваленко, Д. В. Мирошниченко

Сегодня активно изучают клинико-рентгенологические и иммунологические аспекты ко-инфекции. С целью определения особенностей окислительного статуса у больных с ко-инфекцией в зависимости от выраженности иммуносупрессии и клинико-рентгенологических данных обследовали 47 пациентов. Продукты перекисного окисления белков определяли по методике В. Halliwell, перекисного окисления липидов – по В.Б. Гаврилову, активность каталазы – по М.А. Корольок, активность СОД – по В. Haglof. Определено, что у пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких более выраженный рост уровней молекул средних масс спектра 254 нм свойственный глубокому иммунодефициту, а рост уровней продуктов перекисного окисления белков и снижение активности каталазы – распространенному туберкулезному или тяжелому внелегочному поражению и больным с декомпенсированной функцией органов и систем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, туберкулез легких.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 63–66

The protein and lipid peroxidation and antioxidant system in patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on the severity of immunodeficiency, clinical and radiological changes

R. M. Yasinskiy, A. V. Fedorec, A. G. Makarovych, O. O. Kovalenko, D. V. Miroshnychenko

Aim. The clinical, radiological and immunological aspects of co-infection are actively studied nowadays. To identify the peculiarities of oxidative status in patients with HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis depending on the severity of immunosuppression, and clinical and radiological data 47 patients were examined.

Methods and results. Protein peroxidation products were determined with the method by В. Halliwell, lipid peroxidation – with method by V.B. Gavrilo, catalase activity - M.A. Koroljuk method, SOD activity – by В. Haglof. Patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis had mostly marked increase in levels of 254 nm intermediate mass molecules at immunodeficiency.

Conclusion. Rise of protein peroxidation products levels and the decrease of catalase activity at extensive pulmonary or severe extrapulmonary lesions and in cases with multiple organs dysfunction were determined too.

Key words: HIV infections, Acquired Immunodeficiency Syndrome, pulmonary Tuberculosis.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 63–66

Проблема ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу є актуальною в сучасній фтизіатрії. У спеціалізованій літературі розглядали імуноморфологічні та клініко-рентгенологічні особливості перебігу ко-інфекції. Визначено, що у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз пригнічується функція CD₄-Т-лімфоцитів, а також продукція таких цитокінів, як ІФНγ, ІЛ-2 та ІЛ-4 мононуклеарами периферичної крові[5], переважають ексудативні реакції, і туберкульоз із поглибленням імуносупресії перебігає за типом гіперчутливості негайного типу [4]. Щодо клінічних

особливостей відзначається переважання інтоксикаційного синдрому, частіше трапляється позалегенева локалізація ураження, відповідно до поглиблення імуносупресії нарастають симптоми інтоксикації та рідше визначаються характерні рентгенологічні ознаки туберкульозу [2].

Зміни в оксидантно-антиоксидантному співвідношенні при обох інфекційних захворюваннях [1,3,10], а також при ко-інфекції частково досліджені [8,9,11]. Встановили зростання продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження рівня антиоксидантного захисту (АОЗ)[8,9].



Недостатньо вивченими залишаються особливості окислювального статусу залежно від визначеності імунологічної недостатності, клініко-рентгенологічних особливостей ко-інфекції.

Мета роботи

Встановити особливості окислювального статусу у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень залежно від вираженості імуносупресії та клініко-рентгенологічних даних.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 47 хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень, які перебували на лікуванні у відділеннях КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР та КУ «Центр СНІД» ЗОР. У дослідженні взяли участь 34 (72,3%) чоловіки і 13 (27,7%) жінок, середній вік – 37,4±1,3 року. ВІЛ-інфекцію виявили при дообстеженні у стаціонарі у 26 випадках (55,3%), до 1 року тому – у 6 хворих (12,8%), від 1 до 5 років – у 7 (14,9%), у 8 пацієнтів (17%) – понад 5 років. Бактеріовиділювачів було 34 (72,3%), деструкції в легенях виявлено у 19 хворих (40,4%).

Контрольна група – 39 практично здорових осіб, зокрема 22 (56,4%) чоловіки і 17 (43,6%) жінок, середній вік – 32,5±1,7 року.

Поширеним вважали ураження легень при дисемінованих процесах, окрім обмеженого дисемінованого; при інфільтративних процесах з ураженням більше однієї частки, з обсіменінням. Інші варіанти легеневого ураження розцінювали як обмежені. Позалегеновий туберкульоз (ПТБ1) 1 типу – при ураженні органів та систем, окрім нервової системи, 2 типу (ПТБ2) – при ураженні нервової системи. Поліорганна дисфункція (ПД1) 1 типу – при збереженні функціонального стану органів і систем, 2 типу (ПД2) – при їх порушенні, у тому числі і при розвитку кахексії. Окремо визначали сумарний клініко-рентгенологічний критерій (КРК): КРК1 – при обмеженому ураженні легень, КРК2 – при поширеному ураженні легень, або при обмеженому ураженні легень і ПТБ1 або (і) ПД1, КРК3 – при супутніх ПТБ2 або (і) ПД2 або поширеному ураженні легень і ПТБ1 або (і) ПД1.

Окислювальний статус оцінювали за показниками ПОЛ: малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК), трієноксони (ТК), шифові основи (ШО); перекисного окислення білків (ПОБ): ранній – альдегідфенілгідрозон (АФГ), пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ); продуктів дефрагментації білкових молекул – молекул середньої маси (МСМ). Серед показників АОЗ визначали активність каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Продукти ПОБ: АФГ_{сп} та КФГ_{сп} при спонтанному окисленні та АФГ_{ін}, КФГ_{ін} при індукованому залізом у плазмі крові та продукти їхньої дефрагментації МСМ у надосадовій рідині при довжинах хвиль спектрофотометра 254, 272 та 280 нм (МСМ254, МСМ272, МСМ280) визначали

за методикою В. Halliwell [7]. МДА визначали у реакції із тіобарбітуровою кислотою, ДК, ТК та ШО – за В.Б. Гавриловим. Активність каталази спектрофотометрично визначали за М.А. Королюк, активність СОД – за В. Naglof [6]. Кількість клітин CD4+ визначали в імуноферментному аналізі.

Статистично результати опрацьовували використовуючи пакет програмного забезпечення Statistika 7.0 для Windows. Для визначення нормального розподілу даних оцінювали коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їхніх оцінок не різнились із порядками похибок, то підтверджувалась гіпотеза нормальності. Вірогідність відмінностей у групах визначали за допомогою Т-критерію Стьюдента (у випадку нормального розподілу) та критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності). Вірогідними вважали результати, де похибка р була <0,05.

Результати та їх обговорення

Молекули середніх мас, якими є продукти дефрагментації білкових молекул (табл. 1), зростають у всіх хворих із ко-інфекцією, незалежно від вираженості імунодефіциту та характеру клініко-рентгенологічних змін. Для МСМ254 характерне більш виражене зростання у хворих із поглибленим імунодефіцитом.

Таблиця 1

Показники рівнів МСМ (продуктів дефрагментації білкових молекул) у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	МСМ254, одиниць, n=26	МСМ272, одиниць, n=26	МСМ280, одиниць, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	0,26±0,02	0,23±0,02	0,25±0,03
2)ВДТБ/СНІД<200	0,33±0,02	0,23±0,02	0,25±0,03
P*	P1-2<0,05, P2-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	0,26±0,03	0,21±0,02	0,22±0,03
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	0,31±0,1	0,23±0,02	0,23±0,02
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	0,29±0,03	0,25±0,02	0,23±0,02
P	P2-к<0,005 P3-к<0,05	P1-к<0,001 P2-к<0,001 P3-к<0,001	P1-к<0,001 P2-к<0,001 P3-к<0,001
К)Контроль, n=39	0,24±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01

Примітка:* – наведено випадки, де р<0,05.

Продукти ПОБ при спонтанному окисленні мають тенденцію до зростання у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень (табл. 2) і достовірно перевищують показники в контролі при поширеному туберкульозному або тяжкому позалегеновому ураженні, а також у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Продукти ПОБ при метало-індукованому окисленні (табл. 2) достовірно перевищують показники в контролі у хворих із помірно вираженим імунодефіцитом і мають тенденцію до зростання в усіх пацієнтів, незалежно від вираженості клініко-рентгенологічних змін.



Таблиця 2

Показники ПОБ (спонтанного та індукованого) у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	АФГсп, опт. щільн/г білка, n=26	КФГсп, опт. щільн/г білка, n=26	АФГін, опт. щільн/г білка, n=26	КФГін, опт. щільн/г білка, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	4,69±0,5	3,24±0,26	10,74±0,44	4,29±0,24
2)ВДТБ/СНІД<200	5,03±0,43	3,13±0,28	8,38±0,5	3,22±0,36
P*			P1-2<0,005 P1-к<0,05	P1-2<0,05
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	4,77±0,83	3,02±0,43	9,92±1,35	3,91±0,54
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	4,38±0,31	2,92±0,22	9,32±0,54	3,24±0,35
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	5,7±0,67	3,7±0,38	9,36±0,48	4,28±0,4
P	P3-к<0,05	P3-к<0,05		
К)Контроль, n=39	4,53±0,18	2,9±0,14	8,74±0,41	3,8±0,24

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники ПОЛ у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	МДА, нмоль/л, n=16	ДК, одиниць, n=16	ТК, одиниць, n=16	ШО, одиниць, n=16
1)ВДТБ/СНІД>200	4,36±0,73	1,42±0,12	1,04±0,17	0,26±0,1
2)ВДТБ/СНІД<200	4,1±0,77	1,42±0,12	1,09±0,05	0,34±0,07
P*				
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	4,22±0,81	1,54±0,14	0,97±0,08	0,29±0,07
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	4,51±0,8	1,27±0,12	1,13±0,23	0,26±0,14
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	3,57 ± 2,36	1,52 ± 0,04	1,1±0,04	0,4±0,01
P				
К)Контроль, n=12	5,44±0,48	1,3±0,09	0,98±0,05	0,33±0,07

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

Таблиця 4

Показники АОЗ у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень

Групи хворих	Активність каталази, мкат/г/хв, n=26	Активність СОД, од/мг білка, n=26
1)ВДТБ/СНІД>200	2,27±0,44	1,52±0,16
2)ВДТБ/СНІД<200	2,92±0,44	1,59±0,42
P*	P1-к<0,05	
3)ВДТБ/СНІД, КРК1	3,48±0,8	1,55±0,18
4)ВДТБ/СНІД, КРК2	2,95±0,46	1,45±0,24
5)ВДТБ/СНІД, КРК3	1,5±0,14	1,75±0,67
P	P1-3<0,05 P2-3<0,05 P3-к<0,001	
К)Контроль, n=26	3,24±0,17	1,74±0,31

Примітка: * – наведено випадки, де $p < 0,05$.

У рівнях продуктів ПОЛ (табл. 3) не встановили вірогідної різниці в показниках між різними групами пацієнтів. Спостерігається лише тенденція до зростання рівнів ДК, ТК, ШО в усіх хворих.

Активність каталази та СОД (табл. 4) зменшена у більшості пацієнтів із ко-інфекцією. Вірогідних відмінностей у рівні СОД не визначено. Однак активність каталази у хворих із помірно вираженим імунодефіцитом достовірно відрізняється від показників у контролі. У хворих з обмеженим туберкульозом і збереженим функціональним станом органів і систем активність каталази має тенденцію до збільшення, при поглибленні ураження і появі декомпенсації функціонального стану організму активність каталази достовірно зменшується.

Висновки

У пацієнтів із ВІЛ/СНІД-асоційованим уперше діагностованим туберкульозом легень у крові зростає рівень молекул середніх мас, продуктів перекисного окислення білків, знижується активність каталази та СОД. Більш виражене підвищення рівнів молекул середніх мас спектра 254 нм характерне при поглибленому імунодефіциті, а зростання рівнів продуктів перекисного окислення білків і зниження активності каталази – при поширеному туберкульозному або при тяжкому позалегеновому ураженні й у хворих із декомпенсацією функціонального стану органів і систем.

Перспективи досліджень. Важливо показати динаміку параметрів окислювального статусу під впливом лікування та визначитись із факторами ризику прогресування ко-інфекції, а також тактикою ведення хворих, врахувавши визначені особливості.

Список літератури

1. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Боголов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28–32.
2. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом / [И.М. Хаертынова, Р.Ш. Валиев, А.П. Цибулькин и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
3. Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 70–72.
4. Сотниченко С.А. Некоторые иммунологические аспекты у больных ВИЧ-инфекцией в различных стадиях, сочетанной с туберкулезом / С.А. Сотниченко // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 4–6.
5. Щелканова А.И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А.И. Щелканова, А.В. Кравченко // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 20–24.
6. Haglof B. Cu,Zn-superoxidedismutase, Mn-superoxidedismutase, catalase and glutathionperoxidase in lymphocytes and erythrocytes



- in insulindependent diabetic children / B. Haglof // *Acta Endocr.* – 2003. – Vol. 102. – P. 235–239.
- Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon press. – 1999. – 320 p.
 - Oguntibeju O.O. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // *Journal of medicinal plants research.* – 2010. – Vol. 4(3). – P. 188–196.
 - Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // *Biomedical Science, Engineering and technology.* – 2012. – Vol. 1. – P. 151–164.
 - Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients / [C. Alves, J.M. Nicolas, J.M. Torres et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2001. – Vol. 17. – P. 87–93.
 - Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwade // *International Journal of Biotechnology Applications.* – 2009. – Vol. 1. – Issue 2. – P. 32–40.
- ### References
- Volchegorskij, I. A., Novosyolov, P. N., & Bolotov, A. A. (2008) Pokazateli sistemy perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashhita kak prediktory neblagopriyatnogo techeniya infil'trativnogo tuberkuleza legkikh [Indicators of lipid peroxidation – antioxidant protection system as predictors of an unfavorable course of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 4, 28–32. [in Russian].
 - Haertynova, I. M., Valiev, R. Sh., Cibul'kin, A. P., et al. (2009) Kliniko-immunologicheskie osobennosti VICH-infekcii, sochetannoj s tuberkulozom [Clinical and immunological features of HIV infection, associated with tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 6, 41–46. [in Russian].
 - Nagoyev, B. S., & Sabanchiyeva, Zh. Kh. (2007) Sostoyaniye sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj sistemy u bol'nykh VICH-infekciej [Status of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with HIV infection]. *Terapevticheskij arkhiv*, 12, 70–72. [in Russian].
 - Sotnichenko, S. A. (2008) Nekotorye immunologicheskie aspekty u bol'nykh VICH-infekciej v razlichnykh stadiyakh, sochetannoj s tuberkulozom [Some immunological aspects in HIV-infected patients at different stages, associated with tuberculosis]. *Immunologiya*, 1, 4–6. [in Russian].
 - Schelkanova, A. I., & Kravchenko, A. V. (2004) Osobennosti techeniya tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej [Characteristics of tuberculosis running with HIV-infection]. *Terapevticheskij arkhiv*, 4, 20–24. [in Russian].
 - Haglof, B. (2003) Cu, Zn-superoxidedismutase, Mn-superoxidedismutase, catalase and glutathionperoxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulindependent diabetic children. *Acta Endocr.* 102, 235–239.
 - Halliwell, B., & Yutteridge, M. C. (1999) *Free radical in Biology and Medicine.* Oxford, Clarendon press.
 - Oguntibeju, O. O., Esterhuysen, A. J., & Truter, E. J. (2010) Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review. *Journal of medicinal plants research*, 4(3), 188–196.
 - Oguntibeju, O. O., Esterhuysen, A. J., & Truter, E. J. (2012) Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. *Biomedical Science, Engineering and technology*, 1, 151–164.
 - Alves, C., Milla, J., Nicolas, J., Gatell, J., Garcia, F., Moreno, A., et al. (2001). Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *European Respiratory Journal*, 17(1), 87–93.
 - Shah, R. P., Pawar, G. B., & Bhiwade, D. A. (2009) Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population. *International Journal of Biotechnology Applications*, 1, 32–40.

Відомості про авторів:

Ясінський Р.М., аспірант каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, E-mail: yam85@mail.ru.

Федорець А.В., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №3, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Макарович А.Г., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу №2, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Коваленко О. О., лікар-фізіотерапевт відділення легеневого туберкульозу № 1, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР.

Мірошніченко Д.В., зав. стаціонарного відділення, КУ «Центр СНІД» ЗОР.

Поступила в редакцію 19.03.2014 г.