

УДК 616.94:[616.24-002.5-06]:[616.98:578.828ВІЛ]

ШАЛЬМІН О.С.<sup>1</sup>, ЯСІНСЬКИЙ Р.М.<sup>1</sup>, ЛУКОМСЬКА В.М.<sup>2</sup>, НОСАЧ С.Г.<sup>1</sup>, КУЧЕР Т.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

Асоціація фтизіатрів і пульмонологів Запорізької області

<sup>2</sup>КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер ЗОР»

## ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

**Резюме.** Обстежено 47 пацієнтів із ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом легень. У 21 хворого встановлено синдром системної запальної відповіді. Визначали гематологічні та біохімічні особливості у таких хворих. Для цього оцінювали гемограму, реактанти гострої фази запалення, протеїнограму та окислювальний статус.

Встановлено, що при розвитку синдрому системної запальної відповіді у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз розвиваються анемія, лімфопенія, знижується рівень альбуміну та альбумін-глобулінове співвідношення, зростають рівні  $\gamma$ -глобулінів, молекул середньої маси, продуктів перекисного окислення білків та знижується активність каталази. Це свідчить про поглиблення зрушень, викликаних коінфекцією, та необхідність їх своєчасної корекції.

**Ключові слова:** синдром системної запальної відповіді, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

### Вступ

При розвитку коінфекції створюються передумови для виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Відомо, що в патогенезі ССЗВ вагомим роль відіграють реактанти гострої фази запалення (РГФЗ), відбуваються зрушення в бік гіперкоагуляції та дисбаланс функціонального стану ендотелію судин, а також розвивається синдром ендотенної інтоксикації [12].

Поряд із цими змінами при інфекційній патології відбуваються порушення білково-синтетичної функції печінки, дисбаланс у білковому обміні та в системі «оксиданти — антиоксиданти» за рахунок токсичного ураження, посилення процесів перекисного окислення білків (ПОБ) і ліпідів (ПОЛ) та пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) [2, 10, 13, 11].

Деякі аспекти ССЗВ при туберкульозі [3, 7] та ВІЛ/СНІДі [9] розглядаються у літературі. Зміни в білковому обміні та оксидантно-антиоксидантному співвідношенні при обох інфекційних захворюваннях [1, 6, 10, 11], а також при коінфекції частково досліджені [17, 18]. Визначають наступні особливості коінфекції: анемія, лімфопенія [5, 8], зростання тимолової проби [5], СРБ [14, 19], зниження рівнів загального білка, альбуміну, альбумін-глобулінового співвідношення (А/Г), зростання глобулінових фракцій у крові [18], зростання продуктів ПОЛ та зниження рівня АОЗ [17].

Невивченими лишаються гематологічні та біохімічні параметри при коінфекції залежно від наявності ССЗВ.

**Мета роботи.** Встановити гематологічні та біохімічні особливості у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз із наявністю синдрому системної запальної відповіді.

### Матеріали і методи досліджень

Обстежено 47 хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень, які лікувалися у відділеннях КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер ЗОР» та КУ «Центр СНІДу ЗОР». Хворих розподілено на 2 групи.

До 1-ї групи увійшов 21 пацієнт із ССЗВ. Чоловіків було 16 (76,2 %), жінок — 5 (23,8 %). Середній вік —  $37,7 \pm 2,1$  року. Бактеріовидлювачів було 19 (90,5 %), деструкції в легенях виявлено в 11 хворих (52,4 %).

До 2-ї групи увійшли 26 хворих без ССЗВ. Чоловіків було 18 (69,2 %), жінок — 8 (31,8 %). Середній вік —  $37,1 \pm 1,6$  року. Бактеріовидлювачів було 14 (53,8 %), деструкції в легенях визначалися у 10 хворих (38,5 %).

© Шальмін О.С., Ясінський Р.М., Лукомська В.М., Носач С.Г., Кучер Т.В., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Контрольну групу становили 39 практично здорових людей. Чоловіків — 22 (56,4 %), жінок — 17 (43,6 %). Середній вік —  $32,5 \pm 1,7$  року.

ССЗВ оцінювали клінічно за наявності 2 та більше критеріїв за R. Vone et al.

Гематологічні показники (загальний аналіз крові) визначали за загальноприйнятими методиками. Додатково вираховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа та індекс ядерного зрушення (ІЯЗ). Функціональні проби печінки, загальний білок та білкові фракції визначали стандартними методами. Серед РГФЗ — СРБ, ревматоїдний фактор (РФ), антистрептолізин-О (АСЛО), фібрин, сіроглукоїди (СГ),  $\alpha 1$ -антитрипсин ( $\alpha 1$ -АТ). СРБ, РФ, АСЛО, фібрин, СГ визначали за стандартними методиками [4],  $\alpha 1$ -АТ — імуноферментним методом із використанням набору Immun Diagnostik. Кількість клітин CD4+ визначали в імуноферментному аналізі.

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

Продукти ПОБ: АФГсп та КФГсп при спонтанному окисленні у плазмі крові та продукти їх де-

фрагментації — МСМ у надосадовій рідині при довжинах хвиль спектрофотометра 254, 272 та 280 нм (МСМ254, МСМ272, МСМ280) визначали за методикою В. Halliwell [16]. МДА визначали в реакції із тіобарбітуровою кислотою, ДК, ТК та ШО — за В.Б. Гавриловим. Активність каталази — спектрофотометрично за М.А. Королюк, активність СОД — за В. Naglof [15].

Статистичну обробку матеріалів проводили із використанням пакету програмного забезпечення Statistica 7.0 для Windows. Для визначення нормального розподілу даних оцінювалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їх оцінок не різнилися з порядками їх похибок, то підтверджувалася гіпотеза нормальності. Вірогідність відмінностей у групах визначали за допомогою Т-критерію Стьюдента (у випадку нормального розподілу) та критерію Манна — Уїтні (за відсутності критеріїв нормальності). Вірогідними вважали результати, де похибка  $p$  була  $< 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Аналізуючи гематологічні показники (табл. 1), бачимо вірогідні відмінності між групами пацієнтів. У хворих із ССЗВ розвиваються анемія, лімфопенія та прозапальне зрушення лейкоцитарної формули, про що свідчать показники ІЯЗ, ЛІІ та компоненти гемограми.

Порівнюючи РГФЗ у групах (табл. 2), відмічаємо підвищення всіх показників порівняно з нормою.

**Таблиця 1. Гематологічні зміни при ВІЛ/СНІД-асоційованому вперше діагностованому туберкульозі легень,  $M \pm m$**

Показники	Група 1, ССЗВ, n = 21	Група 2, без ССЗВ, n = 26	P
Нв, г/л	$99,0 \pm 4,2$	$123,3 \pm 4,9$	$< 0,001$
Ер, $\cdot 10^{12}/л$	$3,2 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$< 0,001$
Ле, $\cdot 10^9/л$	$9 \pm 1$	$6,3 \pm 0,4$	$< 0,01$
ШОЕ, мм/год	$53,7 \pm 9,1$	$36,2 \pm 4,1$	$< 0,05$
П, %	$15,8 \pm 2,0$	$6,8 \pm 0,9$	$< 0,001$
С, %	$59,8 \pm 2,5$	$49,8 \pm 2,9$	$< 0,05$
Е, %	$0,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,4$	$< 0,05$
Л, %	$17,4 \pm 2,4$	$34,0 \pm 2,6$	$< 0,001$
М, %	$7,0 \pm 0,8$	$7,3 \pm 1,1$	$> 0,05$
ІЯЗ, одиниць	$0,27 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,02$	$< 0,01$
ЛІІ, одиниць	$3,9 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,2$	$< 0,001$

**Таблиця 2. Реактанти гострої фази запалення у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень,  $M \pm m$**

Показники	Група 1, ССЗВ, n = 21	Група 2, без ССЗВ, n = 26	Контроль, n = 18	P
Тимолова проба, одиниць	$10,2 \pm 1,0$	$10,4 \pm 1,$		$> 0,05$
СГ, одиниць	$11,1 \pm 2,8$	$7,9 \pm 1,3$		$> 0,05$
Фібрин, мг	$15,4 \pm 2,1$	$15,3 \pm 1,5$		$> 0,05$
СРБ, мг/л	$17,6 \pm 6,4$	$2,25 \pm 1,60$		$> 0,05$
РФ, МО/мл	$45,8 \pm 15,8$	$3,43 \pm 3,40$		$> 0,05$
АСЛО, МО/мл	$64,0 \pm 35,1$	$0,88 \pm 0,12$		$> 0,05$
$\alpha 1$ -АТ, мг/дл	$464,91 \pm 98,45$	$515,29 \pm 104,96$	$221,24 \pm 16,77$	$P_{1-к} < 0,001$ $P_{2-к} < 0,005$ $P_{1-2} > 0,05$

Тимолова проба, фібрин та  $\alpha$ 1-АТ майже не відрізняються у пацієнтів. У рівнях СГ, СРБ, РФ та АСЛО спостерігається тенденція до зростання у хворих із ССЗВ.

У хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз зменшується А/Г співвідношення через зниження рівня альбуміну та зростання глобулінових фракцій (табл. 3). Вірогідно менші рівні А/Г та альбуміну, а також вищий рівень  $\gamma$ -глобулінів у пацієнтів із коінфекцією при розвитку ССЗВ.

МСМ підвищені у всіх хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз (табл. 4) порівняно з контрольною групою. Для МСМ254 характерне вірогідне зростання тільки у хворих із ССЗВ.

Порівнюючи показники окислювального статусу, відзначимо зростання показників ПОБ у пацієнтів із ССЗВ (табл. 5) порівняно з контролем, а також і з пацієнтами без ССЗВ для АФГ при спонтанному окисленні. Вірогідних зрушень із боку продуктів ПОЛ не відзначалося, спостерігалася лише

тенденція до зростання ТК та ШО у випадках розвитку ССЗВ. Активність антиоксидантних ферментів знижувалася у всіх хворих, вірогідне зниження активності каталази відзначалося в пацієнтів із коінфекцією із ССЗВ.

## Висновки

При розвитку синдрому системної запальної відповіді у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз розвиваються анемія, лімфопенія, знижується рівень альбуміну та альбумін-глобулінове співвідношення, зростають рівні  $\gamma$ -глобулінів, МСМ254, АФГ, КФГ та знижується активність каталази. Це свідчить про поглиблення зрушень, викликаних коінфекцією, та необхідність їх своєчасної корекції.

## Список літератури

1. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких [Текст] / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Болотов //

**Таблиця 3. Показники білкового обміну у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень,  $M \pm t$**

Показники	Група 1, ССЗВ, n = 21	Група 2, без ССЗВ, n = 26	P
Загальний білок, г/л	71,8 ± 2,6	74,2 ± 1,4	> 0,05
А/Г, одиниць	0,45 ± 0,05	0,69 ± 0,08	< 0,05
Альбумін, %	27,4 ± 2,1	39,1 ± 2,6	< 0,005
$\alpha$ -1, %	3,8 ± 0,7	4,0 ± 0,5	> 0,05
$\alpha$ -2, %	9,1 ± 1,3	7,9 ± 0,7	> 0,05
$\beta$ , %	17,6 ± 1,6	15 ± 1	> 0,05
$\gamma$ , %	41,5 ± 2,2	33,2 ± 2,8	< 0,05

**Таблиця 4. Показники рівнів МСМ (продуктів дефрагментації білкових молекул) у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень,  $M \pm t$**

Показники	Група 1, ССЗВ, n = 21	Група 2, без ССЗВ, n = 26	Контроль, n = 39	P*
МСМ254, одиниць	0,32 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,24 ± 0,01	$P_{1-к} < 0,001$
МСМ272, одиниць	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,15 ± 0,01	$P_{1-к} < 0,001$ $P_{2-к} < 0,001$
МСМ280, одиниць	0,24 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,14 ± 0,01	$P_{1-к} < 0,001$ $P_{2-к} < 0,001$

Примітка: \* — показано лише для випадків, коли  $p < 0,05$ .

**Таблиця 5. Показники окислювального статусу у хворих на вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень,  $M \pm t$**

Показники	Група 1, ССЗВ, n = 21	Група 2, без ССЗВ, n = 26	Контроль, n = 39	P*
АФГ, опт. щільн./г білка	5,65 ± 0,50	4,31 ± 0,37	4,53 ± 0,18	$P_{1-к} < 0,05$ $P_{1-2} < 0,05$
КФГ, опт. щільн./г білка	3,59 ± 0,33	2,88 ± 0,20	2,90 ± 0,14	$P_{1-к} < 0,05$
МДА, нмоль/л	5,03 ± 1,20	4,01 ± 0,59	5,44 ± 0,48	
ДК, одиниць	1,22 ± 0,13	1,49 ± 0,10	1,30 ± 0,09	
ТК, одиниць	1,38 ± 0,36	0,95 ± 0,07	0,98 ± 0,05	
ШО, одиниць	0,39 ± 0,23	0,26 ± 0,05	0,33 ± 0,07	
Активність каталази, мкат/г/хв	2,23 ± 0,34	2,92 ± 0,48	3,24 ± 0,17	$P_{1-к} < 0,01$
Активність СОД, од/мг білка	1,5 ± 0,5	1,56 ± 0,13	1,74 ± 0,31	

Примітка: \* — показано лише для випадків, коли  $p < 0,05$ .

Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 4. — С. 28-32.

2. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протейнов, ее роль при патологических состояниях [Текст] / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Украинський біохімічний журнал. — 2008. — Т. 80, № 6. — С. 5-18.

3. Каминская Г.О. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Е.В. Мартынова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 11. — С. 40-48.

4. Колб В.Г., Камышиников В.С. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — С. 20-22.

5. Корж О.В. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету [Текст] / О.В. Корж, О.А. Трунова, В.В. Мозговий [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1. — С. 51-56.

6. Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терапевтический архив. — 2007. — № 12. — С. 70-72.

7. Стрельцова Е.Н. Структурные маркеры интоксикации и средние молекулы у больных туберкулезом легких [Текст] / Е.Н. Стрельцова, О.А. Рыжкова // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 33-36.

8. Хаертынова И.М. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом [Текст] / И.М. Хаертынова, Р.Ш. Валиев, А.П. Цибулькин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 6. — С. 41-46.

9. Хасанова Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции [Текст] / Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, В.А. Анохин // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9, № 3. — С. 508-512.

10. Agarwal K.L. Agar electrophoresis of serum proteins in pulmonary tuberculosis [The text] / K.L. Agarwal, Rao S. Narisma, D.P. Agarwal // Indian Journal of Tuberculosis. — 1969. — № 16 (2). — P. 54-59.

11. Alves C. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients [The text] / C. Alves, J.M. Nicolas, J.M. Torres [et al.] // European Respiratory Journal. — 2001. — Vol. 17. — P. 87-93.

12. Charles M. The systemic inflammatory response syndrome [The text] / Charles M. Robertson, Craig M. Coopersmith // Microbes and Infection. — 2006. — Vol. 8, № 5 — P. 1382-1389.

13. Dalle-Donne I. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress [The text] / Dalle-Donne Isabella [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2003. — № 329. — P. 23-28.

14. Darbur Rajagopalarao Suresh. Immunological correlation of oxidative stress markers in tuberculosis patients [The text] / Darbur Rajagopalarao Suresh, Vamseedhar Annam, Krishneppa Pratibha, Hamsaveena // International journal of biological and medical research. — 2010. — Vol. 1, № 4. — P. 185-187.

15. Haglof B. Cu,Zn-superoxidedismutase, Mn-superoxidedismutase, catalase and glutathionperoxidase in lymphocytes and erythrocytes in insulindependent diabetic children [The text] / B. Haglof // Acta Endocr. — 2003. — Vol. 102. — P. 235-239.

16. Halliwell B., Yutteridge M.C. Free radical in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon press. — 1999. — 320 p.

17. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients [The text] / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuyse, E.J. Truter // Biomedical Science, Engineering and technology. — 2012. — Vol. 1. — P. 151-164.

18. Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population [The text] / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwgade // International Journal of Biotechnology Applications. — 2009. — Vol. 1. — Issue 2. — P. 32-40.

19. Shleicher G.K. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia [The text] / G.K. Shleicher, V. Herbert, A. Brink [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — № 28. — P. 688-692.

Отримано 20.06.14 ■

Шальмин А.С.<sup>1</sup>, Ясинский Р.М.<sup>1</sup>, Лукомская В.М.<sup>2</sup>, Носач С.Г.<sup>1</sup>, Кучер Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет

Ассоциация фтизиатров и пульмонологов Запорожской области

<sup>2</sup>КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер ЗОС»

#### ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Резюме.** Обследовано 47 пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких. У 21 больного развился синдром системного воспалительного ответа. Определяли гематологические и биохимические особенности у этих больных. Для этого оценивали гемограмму, реактанты острой фазы воспаления, протеинограмму и окислительный статус.

Определили, что при развитии синдрома системного воспалительного ответа у больных впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом наблюдаются анемия, лимфопения, снижается уровень альбумина и альбумин-глобулиновое соотношение, повышаются уровни  $\gamma$ -глобулинов, молекул средней массы, продуктов перекисного окисления белков и снижается активность каталазы. Это свидетельствует об углублении нарушений, вызванных коинфекцией, и необходимости их своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** синдром системного воспалительного ответа, ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез.

Shalmin O.S.<sup>1</sup>, Yasinsky R.M.<sup>1</sup>, Lukomska V.M.<sup>2</sup>, Nosach S.G.<sup>1</sup>, Kucher T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhyya State Medical University Association of Phthisiologists and Pulmonologists of Zaporizhyya Region

<sup>2</sup>Municipal Institution «Zaporizhyya Tuberculosis Clinical Dispensary» of Zaporizhyya Regional Council, Zaporizhyya, Ukraine

#### SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME PECULIARITIES IN PATIENTS WITH HIV/AIDS-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

**Summary.** 47 patients with HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis were examined. Systemic inflammatory response syndrome was detected in 21 patients. We determined hematological and biochemical peculiarities in these patients. To do this, blood count, acute phase reagents, proteinogram and oxidative status were evaluated.

Anemia, lymphopenia occurrence, albumin and albumin-globulin ratio decreasing, increasing of  $\gamma$ -globulins levels, average mass molecules, protein peroxidation products and reducing catalase activity were determined in patients with HIV/AIDS-associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis with systemic inflammatory response syndrome. This indicates the deepening of disorders caused by co-infection and the necessity of their timely correction.

**Key words:** systemic inflammatory response syndrome, HIV/AIDS-associated tuberculosis.