УДК 616.64-002-022

СТАБІЛЬНІ МЕТАБОЛІТИ ОКСИДУ АЗОТУ У КРОВІ ЧОЛОВІКІВ З МАЛОСИМПТОМНИМИ ФОРМАМИ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ

С.Ю.Ціпоренко
ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

У теперішній час відмічається суттєве зростання хронічної патології органів урогенітальної системи, яка обумовлена сполученою бактеріально-вірусною інфекцією, причому така патологія реєструється частіше у чоловіків, ніж у жінок [15,18]. Клінічний досвід показує, що у теперішній час переважають латентні та персистуючі форми перебігу урогенітальних інфекцій (УГІ), що суттєво ускладнює їх своєчасну діагностику. В патогенетичному плані це обумовлено тривалою персистенцією в організмі збудників УГІ - вірусів, хламідій, мікоплазм, уреаплазм та ін. [11, 14, 15, 17, 19]. Епідеміологічні дослідження стосовно причин виникнення чоловічого неплідця підтверджують, що більше інфертильних чоловіків страждають на хронічні запальні процеси сечостатевого тракту, які часто перебігають з мінімальною клінічною симптоматикою та навіть з відсутністю клінічної маніфестації. Частіше із сперми виділяють інфекційні агенти - хламідії (Chlamidia trachomatis), уреаплазми (Ureaplasma urealyticum) та мікоплазми (Mycoplasma hominis) [1, 5, 12].

Безсимптомні форми хронічної хламідійної УГІ потребують уваги, оскільки вони є безпосереднім етіологічним фактором розвитку хронічних запальних захворювань органів малого тазу не лише у чоловіків, а також у жінок, що при наявності статевих відношень суттєво збільшує ризик виникнення безплідних подружніх пар [6]. Встановлено, що хронічна хламідійна інфекція сприяє розвитку чоловічого безпліддя, оскільки є основною причиною розвитку хронічного уретриту із нерідко супутнім запаленням статевих залоз. Позитивні серологічні результати на наявність C. trachomatis показують, що на ці мікроорганізми інфіковано більша частина чоловіків з безсимптомними формами хронічної урогенітальної патології.

Іншими важливими мікроорганізмами, які негативно впливають на якість сперми, є мікоплазми та уреаплазми. Інфікування уреаплазмою часто вважають однією з основних причин чоловічої інфертильності [15]. Більшість продуктів метаболізму U. urealyticum (гідроперекиси, аміак) є токсичними для клітинних мембран сперматозоїдів, оскільки вони є джерелом гідроксиду аніонів [18].

Інфекції, які викликані ВПГ, в тому числі ВПГ 2 типу, залишаються одними з найбільш розповсюджених у людській популяції, а показник інфікування населення щорічно збільшується. Виявлена інфекційна активність ВПГ у цільному еякуляті і у фракції активних рухливих сперматозоїдів дозволяє вважати доведеним дані про інфікування чоловічих статевих клітин. За останні роки було встановлено, що при малосимптомному та мабуть при латентному перебігу хронічних урогенітальних інфекцій герпесвірусного генезу закономірно виникають та прогресують патологічні стани репродуктивної системи [17, 19].

Продукція оксиду азоту (NO) в імунокомпетентних клітинах (макрофагах та нейтрофілах) є частиною захисних механізмів, оскільки NO діє як один з основних факторів клітинного імунітету, який спрямований на знищення патогенних внутрішньоклітинних мікроорганізмів [2, 7, 8, 10, 16]. Макрофаги проявляють свої цитотоксичні та антипатогенні властивості внаслідок їх здатності синтезувати NO. Причому внутрішньоклітинний дефіцит NO у макрофагах є однією з головних причин незавершеності фагоцитозу та розмноження усередині фагоцитів, що клінічно виявляється хронічним перебігом інфекційного процесу [3, 9]. Синтез NO та процес фагоцитозу відбувається лише активованими макрофагами. Недостатність фагоцитарного захисту можна пояснити дисфункцією прозапальних цитокінів, а саме внаслідок різкого зниження активності цих медіаторів запалення. Збільшення синтезу NO при роз-

витку запалення має позитивне значення для організму, оскільки він приймає участь у регуляції запалення та регенерації тканини [4]. Важливу роль в захисті організму від вірусної персистенції відіграє NO, концентрація якого збільшується під дією бактеріальних ліпополісахорідів, ендотоксинів, прозапальних цитокінів, а також NO є міцним інгібітором реплікації вірусних копій та відіграє важливу роль у відповіді макроорганізму на вірусну інфекцію [3, 7, 16]. Однак, недостатній синтез NO негативно впливає на розвиток гострого запального процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом теми "Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307) та "Оптимізація лікування хворих з малосимптомними формами урогенітальної інфекції" (№ держкеєстрації 0111U005620).

Метою роботи було вивчення показників оксиду азоту у крові чоловіків з малосимптомними формами хронічних інфекцій урогенітального тракту в залежності від фертильності.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 53 чоловіків з малосимптомними формами хронічної УГІ (ХУГІ), віком від 20 до 42 років. Результати лабораторного дослідження показали не виявлені раніше хламідійно-уреаплазмінні (11 осіб -20,6%), хламідійно-мікоплазмінні (13 осіб - 24,5%) та хламідійно-бактеріально-вірусні (29 осіб - 54,6%) форми ХУГІ.

Наявність інфекційного агенту у хворих з малосимптомними формами ХУГІ визначали при наявності діагностично значущих (не менш як 4-х кратного зростання у парних сироватках) титрів імуноглобулінів (Ig) класів G і M у сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем "Вектор-Бест" (РФ). Для підтвердження бактеріально-герпетичної інфекції проводили за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції

(ПЛР) у сім'яній плазмі на Chlamidia trachomatis, M. Hominis, U. urealyticum, V. herpes symplex.

Всі обстежені хворі були розподілені на дві групи за фертильністю: 29 безплідних пацієнтів (І-а група) і 24 фертильних чоловіків (ІІ-а група). Тривалість безплідності від 3 до 7 років.

Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO в крові базується на відновленні нітратів (NO3) до нітритів (NO2) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гриса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ - 46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета програми "MedStat" [13].

Отримані результати та їх обговорення

У пацієнтів на ХУГІ рівень стабільних метаболітів оксиду азоту у крові залишався в межах референтної норми. Так, рівень NO2 у складав у середньому 11,3±0,6 мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від показника здорових осіб (при нормі 11,5±0,6 мкмоль/л; P>0,05), а вміст NO3 - 13,6±0,7 мкмоль/мл (при нормі 14,1±0,6 мкмоль/л; P>0,05). При цьому сума NO2+NO3 (NOx) дорівнювала 24,9±1,5 мкмоль/л (при нормі 25,6±1,8 мкмоль/л; P<0,01).

Порівняння показників метаболітів NO у хворих на ХУГІ в залежності від стану фертильності виявило дисбаланс вивчених показників. У фертильних чоловіків рівень NO2 у крові складав у середньому 12,8±0,5 мкмоль/л, вміст NO3 - 15,9±0,5 мкмоль/л, що було вище норми на 11,3% (P>0,05) в обох випадках. Сумарний показник метаболітів NO дорівнював 28,7+1,3 мкмоль/л, тобто на 12,1% вище норми (табл. 1). Важливу роль в захисті організму від вірусної персистенції відіграє NO, концентрація якого збільшується під дією бактеріальних ліпополісахарідів, ендотоксинів, прозапальних ЦК (IL-1β, 2, TNFα, γ-ІФН), а також NO є міцним інгібітором реплікації вірусних копій та відіграє важливу роль у відповіді макроорганізму на вірусну інфекцію [16].

В групі інфертильних пацієнтів з малосимптомними формами ХУГІ було відзначено навпаки - зменшення вмісту нітратів у крові на тлі помірного зниження нітритів. Так, вміст метаболіту NO_2 складав 9,8+0,5 мкмоль/л, що було меншим за референтну норму на 14,8%, рівень NO_3 - 11,3+0,6 мкмоль/л, тобто кратність зменшення складала 1,25 рази (при нормі 14,1±0,6 мкмоль/л; P<0,05). Сума показників азоту нітритів/нітратів знижувалася до 21,1+1,0 мкмоль/л (P<0,05), тобто був нижче норми в 1,21 рази (табл. 1). Оскільки при хронічній інфекції відбувається постійна стимуляція синтезу бактеріостатичних агентів, тому з часом може бути зменшення продукції NO і TNFα, тому низький рівень NO викликає загострення хронічного інфекційного захворювання [3, 12, 16].

Таблиця 1

Показники стабільних метаболітів NO у крові чоловіків з малосимптомними формами ХУГІ (M±m)

Показник	Норма	Фертильні чоловіки (n=24)	Інфертильні чоловіки (n=29)
NO_2 мкмоль/л	11,5±0,6	12,8±0,5	9,8±0,5
NO_3 мкмоль/л	14,1±0,6	15,9±0,5	11,3±0,6
NO_2+NO_3	25,6±1,8	28,7±1,3*	21,1±1,0*

Примітка: вірогідність різниці показників вирахувана між показником групи та нормою при P<0,05 - *; P<0,05 - ** та P<0,001 - ***

Однак, індивідуальний аналіз показав різноспрямовані зміни нітроксидів у хворих з малосимптомними формами ХУГІ (табл. 2). Так, у 4 (16,7%) обстежених із збереженою фертильністю і у 3 інфертильних хворих (10,3%) сумарний показник NO у сироватці крові суттєво зростав і перевищував аналогічний показник здорових осіб у 1,26 рази (32,3±1,9 мкмоль/л; P<0,05), причому рівень нітритів був вищим на 17,2%, нітратів - на 9,4%, ніж у здорових осіб. У цих чоловіків були лабораторні ознаки бактеріально-вірусної інфекції. У 4 фертильних чоловіків (16,7%) і у 6 пацієнтів (20,7%) з порушенням фертильної функції сума нітритів/нитратів була дещо підвищена (на 5-8%). Відомо, що гіперпродукція NO при запаленні може

викликати як регуляторну, так й цитотоксичну дію і не лише на чужинні клітини (мікроорганізми), а й на власні клітини організму, зокрема сперматозоїди.

Таблиця 2

Градації сумарного показника NO у крові чоловіків на ХУГІ (абс/%)

Групи обстежених чоловіків	Градації показника, норма 25,6±1,8 мкмоль/л			
	35,9 – 30,1 високий	30,0- 28,1 підвищений	28,0- 23,6 норма	23,5 і нижче зниження
фертильні (n=24)	4/16,7	4/16,7	10/41,6	6/25,0

Однак у більшості інфертильних чоловіків (12 чол. - 41,4%) та у чверті обстежених на ХУГІ фертильних чоловіків вміст стабільних метаболітів зменшувався (табл. 2). Ендогенний NO є одним з важливіших факторів неспецифічного антиінфекційного захисту організму людини. Макрофаги проявляють свої цитотоксичні та антипатогенні властивості внаслідок їх здатності синтезувати NO. Причому внутрішньоклітинний дефіцит NO у макрофагах є однією з головних причин незавершеності фагоцитозу та розмноження усередині фагоцитів, що клінічно виявляється хронічним перебігом інфекційного процесу [4, 7, 16, 18].

Таким чином, NO та його стабільні метаболіти відіграють суттєву роль в у формуванні фертильності у чоловіків з малосимптомними формами ХУГІ. Зміни їх концентрацій необхідно враховувати в розробці патогенетичного лікування означеної категорії хворих.

Висновки

1. У чоловіків з малосимптомними формами хронічної урогенітальної інфекції відмічаються різноспрямовані зміни стабільних метаболітів NO у крові. У більшості фертильних чоловіків з малосимптомними формами ХУГІ відбувалося зростання рівня стабільних метаболітів NO у крові. При формуванні безплідності у пацієнтів на ХУГІ спостерігається зменшення нитратів та нитрітів у крові.

2. У подальших наших дослідженнях нами планується вивчення доцільності призначення в комплексному лікуванні малосимптомних форм ХУГІ препаратів, які впливають на продукцію окси-

ду азоту, для попередження розвитку інфертильності та досягнення стійкої клініко-лабораторної ремісії захворювання.

Література

1. *Абдулмеджидова А.Г. Связь бессимптомной формы генитального герпеса с бесплодием у мужчин / А. Г. Абдулмеджидова, Л.Ф. Курило, Л.В.Шилейко // Урология. - 2007. - № 3. - С. 56-57.*

2. *Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект) / А. П. Арзамасцев, И. С. Северина, Н. Б. Григорьев [и др.] // Вестник РАМН. - 2003. - № 12. - С. 88-94.*

3. *Бондаренко В.М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе / В. М. Бондаренко, Н. А. Виноградов, В. В. Малеев // Журнал микробиологии. - 1999. - № 5. - С. 61-64.*

4. *Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вести. РАМН. -2000. - № 4. - С. 3-5.*

5. *Ващенко С.Н. Частота выявления возбудителей у лиц, обратившихся в специализированный медицинский центр по поводу воспалительных урогенитальных заболеваний / С.Н.Ващенко // Дерматологія та венерологія. - 2003. - № 3 (21). - С. 56-60.*

6. *Виноградов В.М. Сексуальна дисгармонія подружжя при безплідності з переважанням чоловічого фактора безплідності та принципи її коригування в умовах Центру планування сім'ї та репродукції людини / В.М. Виноградов // Здоровье мужчины . - 2004 . - № 2(9) . - С.94-95*

7. *Гоженко А. И. Роль оксида азота в механизмах воспаления / А. И. Гоженко, В. П. Бабий, С. Г. Котюжинская [и др.] // Эксперим. и клин. мед. - 2001. - № 3. - С. 13-17.*

8. *Гоженко А. И. Оксид азота и иммунная система организма / А. И. Гоженко, В. П. Бабий, С. Г. Котюжинская [и др.] // Мед. хімія. - 2001. - № 3. - С. 5-9.*

9. *Голиков П. П. Роль оксида азота в патологии / П. П. Голиков, А. П. Голиков // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 14-19.*

10. *Ивашкин В. Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2000. - № 4. - С. 16-21.*

11. *Кубанова А.А. Современные подходы к диагностике и терапии латентной хламидийной инфекции урогенитального тракта / А. А. Кубанова, М.М. Васильев, В.М. Говорун [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2004. - № 3. - С. 6-10.*

12. *Костєв Ф.І. Особливості патогенезу вторинної чоловічої неплідності / Ф. І. Костєв // Урологія. - 2004 . - № 4 . - С.72-77.*

13. *Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.*

14. *Мавров Г.І. Персистентна хламідійна інфекція: визначення поняття та наукове і практичне значення / Г.І. Мавров // Інфекційні хвороби. - 2003. - № 4 . - С.62-67.*

15. *Непомнящих Г.И. Биомолекулярные маркеры прогрессии персистирующих инфекций / Г. И. Непомнящих, Н.П. Толоконская // Бюллетень РАМН. - 2002.- № 2. - С.25-35.*

16. *Оксид азота в механизмах внутриклеточных инфекций / С.Я. Проскуряков, С. И. Бикетов, А. И. Иванов [и др.] // Иммунология. - 2000. - № 4. - С. 9-18.*

17. *Пяташина М. А. Эпидемиологические особенности распространения урогенитального герпеса в крупном городе / М. А. Патяшина // Казанский медицинский журнал. - 2008. - Т. 88, № 2 - С. 203-204.*

18. *Шевченко Е. А. Урогенитальные инфекции и хронические воспалительные процессы репродуктивной системы / Е.А.Шевченко, А.А.Артифексова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 2. - С. 25-27*

19. *Kaye S. Herpes simplex keratitise / S.Kaye, A.Choudhary // Progress in retinal and eye research. - 2006. -Vol. 25. - P. 355-380.*

Резюме

Ціпоренко С.Ю. *Стабільні метаболіти оксиду азоту у крові чоловіків з малосимптомними формами урогенітальної інфекції.*

Нами було виявлено, що у чоловіків з малосимптомними формами хронічної урогенітальної інфекції (ХУГІ) відмічаються різноспрямовані зміни стабільних метаболітів NO у крові. У більшості фертильних чоловіків з малосимптомними формами ХУГІ відбувалося зростання рівня стабільних метаболітів NO у крові. При формуванні безплідності у пацієнтів на ХУГІ спостерігається зменшення нитратів та нитрітів у крові.

Ключові слова: хронічна урогенітальна інфекція, чоловіки, стабільні метаболіти оксиду азоту.

Резюме

Ципоренко С.Ю. *Стабильные метаболиты оксида азота в крови мужчин с малосимптомными формами урогенитальной инфекции.*

Нами было выявлено, что у мужчин с малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ) отмечаются разнонаправленные изменения стабильных метаболитов NO в крови. У большинства фертильных мужчин с малосимптомными формами ХУГИ происходил рост уровня стабильных метаболитов NO в крови. При формировании бесплодия у пациентов с ХУГИ наблюдается уменьшение нитратов и нитритов в крови.

Ключевые слова: хроническая урогенитальная инфекция, мужчины, стабильные метаболиты оксида азота.

Summary

Ciporenko S. Yu. *To the stable metabolites oxide of nitrogen in blood of with the oligosymptomatic forms of urogenitale infection.*

It was discovered by us, that for men with the oligosymptomatic forms of chronic urogenitale infection (CUGI) the different direction changes of stable metabolites of NO are marked in blood. In most fertility men with the oligosymptomatic forms of CUGI there was growth of level of stable metabolites of NO in blood. At forming of sterility patients on CUGI have diminishing of nitrates and nitrites in blood.

Key words: chronic urogenitale infection, men, stable metabolites oxide of nitrogen.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.Р.Пепенін

УДК 616.36-002.35.14:578.16.32

ВПЛИВ СУЧАСНОГО КРЕМНЕЗЬОМНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ "БІЛЕ ВУГІЛЛЯ" (AEROSIL) НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ "МЕТАБОЛІЧНОЇ" ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

І.О. Шаповалова

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

За даними сучасних епідеміологічних та медико-статистичних досліджень, останнім часом як в Україні, так і у багатьох інших країнах світу відзначено суттєве зростання частоти захворюваності на хронічну патологію печінки, причому крім вірусів гепатитів В та С значну роль у формуванні хронічних уражень гепатобіліарної системи (ГБС) відіграють токсичні фактори [18, 21]. Встановлено, що для України в цілому, та зокрема великого промислового регіону Донбасу характерний підвищений рівень захворюваності на хронічні токсичні гепатити (ХТГ), поперед усього серед людей працездатного віку, обумовлений, високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами, які містяться у відходах та викидах великих підприємств, а також широким розповсюдженням ксенобіотиків на підприємствах та в побуті [9]. Встановлено, що забруднення довкілля негативно впливає на стан здоров'я мешканців промислових зон регіону Донбасу, в тому числі показники ГБС [12].

За клініко-епідеміологічними даними, серед захворювань внутрішніх органів також суттєво збільшилася питома вага хронічної патології жовчного міхура (ЖМ), частіше у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [18]. ХНХ в теперішній час є дуже розповсюдженою хворобою як в Україні, так і в інших країнах СНД, причому при аналізі статистичних матеріалів щодо даної патології відмічається неухиль-