

O.S. Shevchenko, A.I. Choporova, T.O. Rogachevska

Summary. *The interrelation of disturbances of liver microcirculation blood flow (LMBF) and character of adverse effects, function of liver, treatment efficiency of infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) are studied. Vasodilatation of LMBF causes occurrence of toxic adverse reactions, incomplete involution of infiltration of lungs (ILL), decrease in efficiency of treatment IPT, vasoconstriction – the allergic and toxic-allergic reaction, complete ILL, insufficient function of liver.*

Key words: *pulmonary tuberculosis, intrahepatic hemodynamics, adverse reactions, treatment efficiency.*

УДК: 616.24-002.5-074:546.172.6

ДИНАМІКА ВМІСТУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

**О.С. Шевченко, Д.О. Бутов, Ю.М. Пашков,
Г.Л. Степаненко**

Резюме. *Проведено дослідження вмісту індукбельної синтази оксиду азоту (iNOS) у нейтрофілах та стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) (нітритів, нітратів) у сироватці крові хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Виявлено достовірне збільшення попередників та метаболітів NO порівняно з практично здоровими донорами. Встановлено, що хворим на вперше діагностований туберкульоз легень супроводжує наростання генерації NO у лейкоцитах. Проведена протитуберкульозна терапія, в продовж двох місяців, забезпечує достовірне зниження iNOS у нейтрофілах крові та метаболітів NO у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Дослідження активності iNOS у нейтрофілах крові свідчить про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.*

Ключові слова: *туберкульоз, вперше діагностований туберкульоз легень, оксид азоту.*

Останнім часом у світі різко погіршилася епідемічна ситуація з туберкульозу. За умов соціально-економічної нестабільності поширення цього захворювання стає неконтрольованим. У 1993 році ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною небезпекою. В Україні туберкульоз щорічно забирає більше 10 тис. життів, що набагато більше, ніж всі інші інфекційні захворювання разом узяті [1, 2, 3]

Метаболізм і патофізіологічна роль оксиду азоту (NO) та інших продуктів NO-синтазної активності в експерименті при різних захворюваннях є одним з найбільш активно досліджуваних напрямків сучасної медицини [4]. Туберкульозний перебіг багато в чому визначається станом імунної системи хворих. Оскільки мікобактерії туберкульозу (МБТ) є внутрішньоклітинним антигеном, то починаючи із надраних етапів ефективність протитуберкульозного захисту залежить насамперед від функціональної активності фагоцитарних клітин. За даними останніх досліджень близько 90% бактерицидного потенціалу фагоцитарних клітин обумовлено синтезом ними активних кисневих метаболітів, а саме NO [5, 6]. Причому активні форми азоту більш ефективно пригнічують та знищують МБТ [7, 8]. NO бере участь у регуляції імунної відповіді лімфоцитів людини, стимульованих антигеном МБТ. У фізіологічних концентраціях NO відіграє роль «позитивного» регулятора, оскільки посилення його продукції при активації туберкульозного процесу супроводжується запуском ефективної проліферативної відповіді [9]. Робіт, присвячених дослідженню рівня продуктів утворення та метаболізму NO при туберкульозі, одиниці [10] і немає однозначної відповіді на стан NO у хворих на туберкульоз легень.

Таким чином, метою нашого дослідження було вивчити зміни динаміки оксиду азоту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ).

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 180 людей, з них: 150 хворих на ВДТБЛ (1 група) і 30 практично здорових донорів (2 група) у віці від 20 до 70 років. Хворі на ВДТБЛ знаходилися на обстеженні та лікуванні у Обласному протитуберкульозному диспансері № 1 м. Харків, Обласній туберкульозній лікарні № 1 м. Харків, Обласному протитуберкульозному диспансері № 3 м. Зміїв та Обласному протитуберкульозному диспансері № 4 м. Ізюм. У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень.

З огляду на те, що NO є нестабільною молекулою з терміном напіврозпаду менше 5 секунд, вивчення здатності його продукувати та забезпечувати фізіологічні ефекти NO на організм людини, проводилось за вмістом у сироватці його стабільних метаболітів та індукцельної синтази NO (iNOS). iNOS у нейтрофілах крові та рівень метаболітів NO (нітритів, нітратів) у сироватці крові визначався згідно з літературними даними [11, 12] у перші дні при госпіталізації до стаціонару та через 2 місяці після стандартної антимікобактеріальної терапії, спектрофотометричним методом. У зв'язку з тим, що самі по собі метаболіти NO можуть змінитись під впли-

вом екзогенних факторів, таких як харчування, то дослідження цього методу проводилось зранку (8–9 годин ранку) натще. Оскільки період розпаду метаболітів NO 6 годин [11], ми отримуємо незалежний від харчування достовірний результат продукту метаболізму NO.

Результати досліджень хворих обробили з використанням t-критерію Стьюдента [13]. Оцінювали отримані данні з визначенням середнього значення (M) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, яке відповідало 95%, або $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що у хворих на ВДТБЛ вміст продуктів метаболізму NO (нітрити та нітрати) та iNOS у периферійній крові був достовірно більший ніж у практично здорових донорів. Крім того, приведені показники iNOS, нітритів та нітратів були у два рази достовірно більшими ніж у практично здорових донорів. Дані показники на початку лікування свідчать про інтенсивне утворення NO на догоспітальному етапі туберкульозного процесу, це свідчить про активну участь NO у протитуберкульозному процесі, а саме у знищенні МБТ (таблиця 1).

Таблиця 1

Стан показників оксиду азоту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та практично здорових (M±m)

Групи	n	Нітрати, мкмоль/л		Нітрити, мкмоль/л		Індуцибельна синтаза оксиду азоту, пмоль/хв/мгБ	
		до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці	до лікування	через два місяці
1	150	64,5±1,04 ^с	39,89±0,72 ^{а*}	6,23±0,1 ^с	3,98±0,06 ^{а*}	272,1±5,92 ^с	86,58±1,27 ^{а*}
2	30	37,98±1,3		3,83±0,09		81,03±2,36	

Примітка. ^а – розбіжність не достовірна ($p > 0,05$) при зіставленні з практично здоровими донорами (2 група). ^с – розбіжність достовірна ($p < 0,05$) при зіставленні з практично здоровими донорами (2 група). * – розбіжність достовірна ($p < 0,001$) при зіставленні до лікування і через два місяці між групою.

Після проведеної двохмісячної терапії у хворих на ВДТБЛ спостерігається достовірне відновлення (зниження), майже у два рази, продуктів утворення та метаболізму NO порівняно з початковими показниками. Крім того, приведені показники нітритів, нітратів і iNOS після двохмісячної протитуберкульозної терапії були не достовірними у зрівнянні з практично здоровими донорами

(таблиця). Це пов'язано з тим, що сам по собі NO є нестабільною молекулою з терміном напіврозпаду менше 5 секунд і при стабілізації специфічного процесу він швидко знижується у пацієнтів з ВДТБЛ.

Висновки

У хворих на ВДТБЛ спостерігається достовірне підвищення показників NO. З урахуванням даних літератури про пряму та опосередковану бактерицидну дію NO на МБТ та про провідну дію фагоцитарної активності проти МБТ можливо вважати, що гіпергенерація NO у фагоцитуючих клітинах (нейтрофілах) у хворих на ВДТБЛ відноситься до системи початкових захисних реакцій. Крім того, концентрація NO, може, залежати від прямої кількості МБТ у організмі, що може слугувати діагностичним критерієм оцінки кількісного інфекційного навантаження на організм хворого.

Стандартна антимікобактеріальна терапія, в продовж двох місяців, забезпечує достовірне зниження показників NO крові у зв'язку з зменшенням кількісної популяції МБТ у хворих на ВДТБЛ.

Проведене дослідження активності iNOS у нейтрофілах крові свідчить про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO (нітритів, нітратів) у сироватці крові хворих на ВДТБЛ. У зв'язку з тим, що метаболіти NO потрапивши до організму під впливом екзогенних факторів, таких як харчування, розпадаються за 6 годин і не впливають на достовірність дослідження концентрації метаболітів в крові, тому що хворі здають кров зранку натще. Що підтверджується даним дослідженням.

Література

1. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 1. – С. 5–7.
2. Смертність хворих на туберкульоз: її структура, динаміка і особливості в період епідемії / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, О.І. Новожилова, С.В. Лірник // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 3. – С. 5–8.
3. Фещенко Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3. – С. 7–9.
4. Филипова Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н.А. Филипова, Л. Ю. Каминская, И. В. Михаленко // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3–9.
5. Бондаренко В.М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе / В.М. Бондаренко, М.А. Виноградов, В.В. Малеев // Журн. микробиол. – 1999. – № 5. – С. 61–67.
6. Deepak J. Protein kinase E of mycobacterium tuberculosis has a role in the nitric oxide stress response and apoptosis in a human macrophage model of infection / J. Deepak, J.R. William, N. Sujatha // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2008. – V. 10, № 2. – P. 365–374.

7. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе / В.А. Краснов, Н.К. Зенков, А.Р. Колпаков [и др.] // Пробл. туб. – 2005. – № 9. – С. 9–17.
8. Progression of pulmonary tuberculosis and efficiency of bacillus calmette=guerin vaccination are genetically controlled via a common sst1-mediated mechanism of innate immunity / Yan Bo-Shiun, A. V. Pichugin, O. Jobe [et al.] // J. Immunol. – 2007. – V. 179. – P. 6919–6932.
9. B-cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective bacillus calmette-guerin vaccination against tuberculosis infection in mice / T.K. Kondratieva, E.I. Rubakova, I.A. Linge [et al.] // J. Immunol. – 2010. – V. 184. – P. 1227–1234.
10. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И.Е. Чернеховская, Б.Д. Свистунов, А.В. Поваляев [и др.] // Пробл. туберкул. и бол. легких. – 2009. – № 6. – С. 50–52.
11. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
12. Методи визначення порушень системи L-аргінін–оксид нітрогену у терапії хронічних хвороб нирок : метод. вказівки МОЗ України / І.І. Топчій, І.К. Кондаков, Т.В. Горбач, О.М. Кириченко. – К., 2008. – 23 с.
13. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабищ – К.: Морион, 2000. – 320 с.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

О.С. Шевченко, Д.А. Бутов, Ю.Н. Пашков, А.Л. Степаненко

Резюме. Проведено исследование содержания индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) в нейтрофилах и стабильных метаболитов оксида азота (NO) (нитритов, нитратов) в сыворотке крови больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Выявлено достоверное увеличение предшественников и метаболитов NO по сравнению с практически здоровыми донорами. Установлено, что больные с впервые выявленным туберкулезом легких сопровождается нарастания генерации NO в лейкоцитах. Проведенная противотуберкулезная терапия, в течение двух месяцев, обеспечивает достоверное снижение iNOS в нейтрофилах крови и метаболитов NO у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Исследование активности iNOS в нейтрофилах крови свидетельствует о достоверную точность скрининг-метода определения уровня метаболитов NO у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, впервые выявленный туберкулез легких, оксид азота.

DYNAMICS OF THE CONTENT OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

O.S. Shevchenko, D.O. Butov, Y.M. Pashkov, G.L. Stepanenko

Summary. Conducted a study of the contents of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in neutrophils and stable metabolites of nitric oxide (NO) (nitrites, nitrates) in the blood serum of patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. Revealed significant increase in the

precursors and metabolites NO compared to practically healthy donors. It is established that the patient was first diagnosed pulmonary tuberculosis accompanies the rise of generation of NO in leukocytes. Held anti-tuberculosis therapy, within two months, provides significant decrease of iNOS in blood neutrophils and metabolites NO in patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. The research activity of iNOS in neutrophils blood testifies to the true accuracy of the screening method of determining the level of metabolites NO in patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis.

Key words: *tuberculosis, first diagnosed pulmonary tuberculosis, nitric oxide.*

УДК 616.98:578.832.1]-07-085+616-071+612.017.1+616-08

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЭНДОТОКСИКОЗА И АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГРИППЕ

**Д.К. Шмойлов, И.З. Каримов, Т.Н. Одинец, П.С. Аршинов,
О.А. Козловский, А.А. Дегтярева**

Резюме. В статье рассмотрены клинические особенности гриппа в АР Крым в период 2009–2012 гг., а также приведены данные о изменениях показателей антиэндоксинового иммунитета и эндотоксикоза в динамике и возможное прогностическое значение изученных данных.

Ключевые слова: *грипп, клиника, антиэндотоксиновый иммунитет, эндотоксикоз, лечение, прогноз.*

В настоящее время эпидемия гриппа 2009–2010 гг. во многих странах, в том числе и в Украине, вызывает большой интерес исследователей и клиницистов в связи с частым развитием геморрагического капилляротоксикоза и большим процентом тяжелых и летальных случаев [1, 2]. В качестве одного из основных маркеров, определяющих тяжесть состояния больного и прогноз заболевания, в современной медицине широко используется синдром интоксикации и его критерии. При этом особый интерес может представлять уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) как отражение последствий нарушения макро- и микроциркуляции, реологии, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противоинойфекционной защиты, а также управления интеграцией этих процессов [3, 4, 5]. Многие патофизиологические эффекты данного состояния связывают с повышением суммарной и фракционной концентрации молекул средней массы (МСМ) [6]. В тоже время необходимо отметить, что при патологических процессах в жидкостях и тканях организма накапливаются промежуточные и конечные продукты обмена (окислительно модифицированные белки – ОМБ, мало-