

Список літератури

- Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук: спец. 14.01.11 "Кардіологія" / І.І.Андрушко. - Київ, 2012. - 34 с.
- Андрушко І.І. Рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у здорових осіб та у хворих на ішемічну хворобу серця /І.І.Андрушко //Буковинський медичний вісник. - 2008. - Т.12, №3. - С. 12-17.
- Безсмертний Ю.О. Ендотеліальна секреція вазоактивних молекул у різні періоди репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії /Ю.О.Безсмертний /Буковинський медичний вісник. - 2012. - Т.16, №2 (62). - С. 3-6.
- Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A.K.Elshorbagy, C.G.Gjesdal, E.Nurk [et al.] //Bone. - 2009. - №5. - P. 954-8.
- Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H(2)O(2)-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis //Free Radic Biol Med. - 2011. - Vol.50, №10. - P. 1314-1323.
- Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone /M.Herrmann, A.Tami, B.Wildemann [et al.] //Bone. - 2009. - Vol.44, №3. - P.467-475.
- Ocarino N.M. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from osteopenic rats subjected to physical activity with and without nitric oxide synthase inhibition / N.M.Ocarino, J.N.Boeloni, A.M.Goes //Nitric. Oxide. - 2008. - Vol.19, №4. - P. 320-325.
- Shiraki M. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures / M.Shiraki, T.Urano, T.Kuroda //J. Bone Miner. Metab. - 2008. - Vol.26, №6. - P. 595-602.
- The effects of homocysteine and MTHFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women /K.Zhu, J.Beilby, I.M.Dick [et al] //Osteoporos Int. - 2009. - Vol.20, №7. - P. 1183-1191.
- The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions /C.J.Wang, K.D.Yang, J.Y.Ko [et al.] //Nitric Oxide. - 2009. - Vol.20. - P. 298-303.
- Yilmaz N. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis / N.Yilmaz, E.Eren //Aging Clin. Exp. Res. - 2009. - Vol.21. - P. 353-7.

Безсмертний Ю. А.

КОМБИНИРОВАНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ГОМОЦИСТЕИНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ C677T И СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА T786C У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМИ СУСТАВАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

Резюме. В статье представлены сравнительные результаты распространенности мутации генов ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T и синтазы оксида азота eNOS T786C у 118 больных с ложными суставами длинных костей и у лиц с консолидированными переломами. Установлено, что одним из патогенетических механизмов влияния мутации MTHFR C677T и eNOS T786C на структурно-функциональное состояние костной ткани, нарушение репаративного остеогенеза есть акселерация неблагоприятного паттерна в виде гипергомоцистеинемии, воспалительного синдрома, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов.

Ключевые слова: мутация, метилентетрагидрофолатредуктаза C677T, синтаза оксида азота T786C, ложный сустав, гипергомоцистеинемия.

Bezsmertniy I.A.

COMBINATION GENE MUTATION ENZYMES OF HOMOCYSTEINE METHYLENTETRAHYDROFOLATEREDUCTASE C677T AND NITRIC OXIDE SYNTHASE T786S IN PATIENTS WITH PSEUDARTHROSIS OF LONG BONES

Summary. In the article the research of the comparative results of the gene mutation of enzymes methylenetetrahydrofolatreductase MTHFR C677T and nitric oxide synthase eNOS T786C of the 118 patients with pseudarthrosis of long bones and in those with consolidated fractures were described. There was established that the pathogenetic mechanisms of the effect of mutation MTHFR C677T and eNOS T786C on the structural and functional state of bone tissue, impaired reparative osteogenesis acceleration is negative pattern in the form of hyperhomocysteinemia, inflammation syndrome, atherogenic dyslipidemia, endothelial dysfunction and vascular remodeling.

Key words: mutation, methylenetetrahydrofolatreductase C677T, nitric oxide synthase T786C, pseudoarthrosis, hyperhomocysteinemia.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2012р.

© Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Андросова О.С.

УДК: 611-018.5:616.36:616-022.36

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Андросова О.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗМІНИ ВМІСТУ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ НА ТЛІ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. У роботі вивчено частоту та глибину враження печінки у хворих з синдромом набутого імунodefіциту людини в залежності від віку, статі, тривалості захворювання, впливу ВААРТ. Виявлено, що у хворих на ВІЛ-інфекцію з ІІІ ступенем гепатотоксичності під впливом ВААРТ в більшій мірі виснажується система антиоксидантного захисту. Більш суттєве зниження показників системи антиоксидантного захисту реєструється на тлі прийому схем ВААРТ, що містять невірапін.

Ключові слова: синдром набутого імунodefіциту людини, ВІЛ-інфекція, високоактивна антиретровірусна терапія, гепатотоксичність.

Вступ

ВІЛ-інфекція залишається на сьогодні однією з основних проблем світової охорони здоров'я. За даними ЮНЕЙДС, Україна віднесена до країн, де спостерігаються найвищі темпи поширення ВІЛ у Європі та Центральній Азії з національним показником поширеності ВІЛ серед дорослих, що становить 1,1% [Доклад ЮНЕЙДС о глобальной епидемии СПИДА, 2012].

Застосування протягом більше десяти років високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію дозволило знизити летальність в 7-8 разів за рахунок підтримки імунної системи на рівні, що перешкоджає виникненню різноманітних опортуністичних інфекцій як чинників смерті у даної категорії хворих [Кравченко, 2010, Покровская, 2010, Goujard et al., 2012].

Водночас ВААРТ, що включає комбінацію як мінімум трьох препаратів, характеризується значною кількістю небажаних явищ, зокрема гепатотоксичністю, яка перешкоджає адекватному лікуванню через постійне балансування між стабільним пригніченням реплікації ВІЛ та ризиком розвитку токсичності препаратів [Matsukura, 2008, Soriano et al., 2008, Комар, 2009]. Патогенез ВІЛ-інфекції, як і будь-якої іншої інфекційної патології, включає в себе два конкурентних елементи - активне пошкодження дії ВІЛ та відповідні захисні і пристосувальні реакції організму. В останні роки з'явилися повідомлення про порушення окисно-відновлювального гомеостазу у ВІЛ-інфікованих, що супроводжується інтенсифікацією вільнорадикального окислення (ВРО) біомолекул та перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також порушення системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [Нагоев, 2007, Запорожан, 2008]. Виснаження систем антиоксидантного захисту спостерігається в багатьох ВІЛ-інфікованих, що в значній мірі пояснюється збільшенням проявів оксидативного стресу. При ВІЛ-інфекції оксидативний стрес може бути викликаний як перевиробництвом реактивного проміжного кисню, так і одночасним дефіцитом антиоксидантного захисту [Mandas et al., 2009].

На сьогодні накопичено різноманітний фактичний матеріал про взаємозв'язок активності АОЗ з інтенсивністю ВРО. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій проблемі, стан антиоксидантних факторів, механізми компенсації та декомпенсації функціонування АОЗ в цілому й окремих її компонентів при ВІЛ-інфекції, а особливо при ВІЛ-інфекції на тлі прийому ВААРТ нечисленні та не вичерпні. Взаємозв'язок оксидативного стресу з ускладненнями ВІЛ-інфекції та прийомом антиретровірусної терапії, що включає в себе мітохондріальні токсичні і метаболічні ускладнення, залишається до кінця не визначеним [Glesby et al., 2009, Apostolova et al., 2010, Посохова, 2011].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення змін в системі АОЗ та визначення найбільш ефективних та

безпечних схем ВААРТ.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 120 хворих на ВІЛ-інфекцію, які знаходились на стаціонарному або амбулаторному обліку у Вінницькому обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом та Івано-Франківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом протягом 2007-2011рр. та отримували ВААРТ. Обстежені хворі склали основну групу. Серед обстежених переважали чоловіки, яких було 85 (70,83%) осіб, середній вік пацієнтів становив $36,67 \pm 0,66$ років. В контрольну групу увійшли 31 практично здорова особа.

Діагноз ВІЛ-інфекція/СНІД встановлювався згідно з переглянутою клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, ВООЗ, 2006р. Для підтвердження специфічності результатів - виявлення в сироватці крові антитіл до протеїнів ВІЛ (gp160, gp120, gp41) в сполученні з антитілами до ядерного білка р24 - проводилося дослідження в сироватці крові методом імуноблотингу. Для визначення рівня вірусного навантаження використовували систему ПЛР в реальному часі m2000rt Instrument System фірми Abbot. Рівень CD4 визначався за допомогою методу проточної цитофлюориметрії на проточному цитометрі EPICS-XL.

Для оцінки характеру та глибини ураження печінки використовували біохімічні аналізи, що вказували на розвиток цитолітичного, холестатичного, клітинно-печінкового синдромів. Для оцінки синдрому цитолізу визначали активність амінотрансфераз - АЛТ, АСТ - у сироватці крові кінетичним методом. Активність ЛДГ визначали уніфікованим методом Райтмана-Френкеля. Оцінка синдрому холестази включала визначення активності ГГТ в сироватці крові та білірубину і його фракцій уніфікованим методом Єндрасика-Грофа. При вивченні показників синдрому печінково-клітинної недостатності визначали вміст загального білку в сироватці крові (мікробіуретовим методом), альбуміну, холестерину.

Для встановлення ступенів гепатотоксичності у хворих на ВІЛ-інфекцію на фоні прийому ВААРТ застосовувалася стандартизована шкала ступенів гепатотоксичності, що включала в себе зміну АЛТ та АСТ, одиниці виміру - ULN (вище рівня норми): I ступінь-1,25-2,5-ULN, II ступінь-2,6-5-ULN, III ступінь-5,1-10-ULN, IV ступінь >10-ULN [Dieterich, 2004, Канестри і др., 2006].

Визначення активності супероксиддисмутازی проводилось за методом Mista та Fridovich в модифікації О.С. Брусова та співавт., 1976 р., активності каталази за методом М.А. Королюк та співавт., 1988р. Визначення глутатіон S-трансферази (GSH) здійснювали на спектрофотометрі "Sunrise RC" за методом W. G. Habig, 1974 р., принцип якого полягає в визначенні швидкості фер-

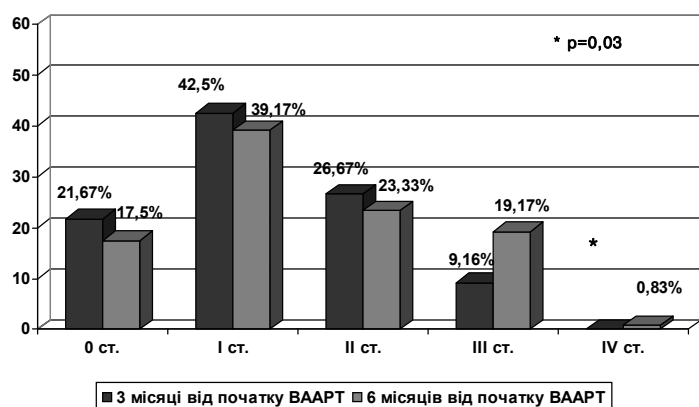


Рис. 1. Розподіл хворих з ВІЛ-інфекцією за ступенями гепатотоксичності.

ментативного утворення GS-2,4-динітробензолу в реакції, що каталізує GSH з 1-хлор-2,4-динітробензолом, який має максимум поглинання при 340 нм.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм SPSS 12 та "STATISTICA 5,5" з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Всім 120 хворим, інфікованим вірусом імунодефіциту людини, призначалася ВААРТ, що включала в себе прийом не менше ніж трьох препаратів з різними механізмами дії. Відповідно до схем терапії 100 хворих (83,33%) отримували 2 препарати з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та 1 препарат з групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), 20 пацієнтів (16,67%) отримували іншу схему, що включала 2 препарати з групи НІЗТ та 1 препарат - з групи інгібіторів протеази (ІП). В складі цих схем усі 120 хворих отримували НІЗТ.

Результати. Обговорення

У переважної більшості (61,67%) хворих на ВІЛ-інфекцію, незалежно від статі, спостерігалось ураження печінки у вигляді підвищених рівнів АЛТ. При збільшенні терміну захворювання зростала кількість пацієнтів з підвищеним рівнем амінотрансфераз. Кількість хворих з підвищеним рівнем трансфераз та тривалістю захворювання 11-15 років була у 2,6 разів більшою, ніж у хворих з нормальним рівнем даних показників. У групі хворих з підвищеним рівнем трансфераз в 1,5 разів частіше виявлялися пацієнти з високим вірусним навантаженням, ніж у групі з нормальними показниками трансфераз. Серед хворих з підвищеним рівнем трансфераз найбільша кількість осіб мали III клінічну стадію захворювання, а саме 63,52%, що в 1,3 рази перевищувало відсоток хворих з нормальним рівнем трансфераз (47,83%).

Рівень АЛТ та АСТ до початку ВААРТ перевищував рівень трансфераз у здорових осіб в 2,3 та 3,5 рази відповідно. Було зафіксовано підвищення рівня трансфераз під впливом ВААРТ з максимальними показниками че-

рез 6 місяців. Рівень АЛТ через 6 місяців від початку терапії збільшився в 1,6 рази порівняно з вихідним рівнем до прийому ВААРТ, а рівень АСТ зріс в 1,4 рази.

III ступінь гепатотоксичності в 2,1 рази частіше зустрічався у хворих на 6 місяці специфічного лікування в порівнянні з 3 місяцем терапії (рис. 1).

При співставленні схем ВААРТ та частоти розвитку гепатотоксичності було встановлено, що як через 3, так і через 6 місяців від початку лікування, підвищені показники трансфераз в 1,3 та 1,6 разів відповідно частіше зустрічалися у пацієнтів, які отримували схему лікування на основі 2НІЗТ+1ННІЗТ.

Показники оксидативного стресу визначали до початку прийому ВААРТ та через 6 місяців лікування.

Нами встановлено, що рівні каталази та супероксиддисмутази у хворих з ВІЛ-інфекцією були в 2,3 та 2 рази відповідно нижче аналогічних показників у здорових осіб (табл. 1). У той же час рівень глутатіон-S-трансферази в 1,9 разів був вищим в групі хворих у порівнянні зі здоровими.

Прийом ВААРТ супроводжувався зниженням досліджуваних показників. Так, рівні каталази та супероксиддисмутази у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією через 6 місяців терапії зменшилися в 1,3 рази, а рівень глутатіон-S-трансферази в 1,8 разів.

У хворих з коінфікуванням ВІЛ/ВГС та ВІЛ/ВГВ мало місце більш значне виснаження антиоксидантних ферментативних систем. Так, до початку ВААРТ вміст каталази у хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС був нижчий в 1,5 рази в порівнянні з хворими з моноінфекцією ВІЛ, супероксиддисмутази в 1,9 рази, а рівень глутатіон-S-трансферази в 1,2 рази відповідно (табл. 2).

Деяко менша різниця спостерігалася в групі хворих коінфікованих ВІЛ/ВГВ, де рівень каталази у 1,2 рази, супероксиддисмутази в 1,5 рази відповідно були мен-

Таблиця 1. Розподіл хворих з ВІЛ-інфекцією на тлі прийому ВААРТ за вмістом у сироватці крові каталази, супероксиддисмутази та глутатіон-S-трансферази.

Показники в сироватці крові	Здорові особи (n=31)	Хворі з ВІЛ-інфекцією (n=120)	
		до початку лікування	через 6 місяців від початку лікування
Каталаза, мМоль/хв·мл	4,8±1,54	2,08±0,62*	1,64±0,53**
Супероксиддисмутаза, відн. од	2,00±0,56	1,00±0,49*	0,75±0,38**
Глутатіон-S-трансфераза, мкМоль/хв·мл	750±120,25	1428±285,21*	771,67±254,44**

Примітки: *p<0,0001 - різниця достовірна порівняно з групою здорових осіб; **p<0,05 - різниця достовірна між показниками до початку ВААРТ та даними через 6 місяців від початку ВААРТ.

Таблиця 2. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію в залежності від показників оксидативного стресу.

Показники в сироватці крові		Каталаза, мМоль/хв·мл	Супероксид дисмутаза, відн. од	Глутатіон-S-трансфераза, мкМоль/хв·мл
Здорові особи (n=31)		4,8±1,54	2,00±0,56	750±120,25
Хворі з моно інфекцією ВІЛ (n=47)	До початку ВААРТ	2,41±0,65	1,33±0,50	1543,93±267,18
	Через 6 місяців від початку ВААРТ	2,05±0,34**	0,98±0,30*	815,48±218,21*
Хворі з коінфекцією ВІЛ/ВГС (n=63)	До початку ВААРТ	1,71±0,30	0,72±0,26	1327,19±267,55
	Через 6 місяців від початку ВААРТ	1,19±0,28*	0,48±0,17*	745,26±169,44*
Хворі з коінфекцією ВІЛ/ВГВ (n=10)	До початку ВААРТ	1,95±0,28	0,91±0,22	1438,59±211,08
	Через 6 місяців від початку ВААРТ	1,55±0,33*	0,59±0,12*	865,78±208,45*

Примітки: * $p < 0,001$ - різниця достовірна між показниками до початку ВААРТ та даними через 6 місяців від початку ВААРТ; ** $p < 0,05$ - різниця достовірна між показниками до початку ВААРТ та даними через 6 місяців від початку ВААРТ.

Таблиця 3. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію в залежності від показників оксидативного стресу та ступенів гепатотоксичності.

Показники	Здорові особи (n=31)	Ступені гепатотоксичності			
		I ступінь (n=47)	II ступінь (n=28)	III ступінь (n=23)	IV ступінь (n=1)
Каталаза, мМоль/хв·мл	4,8±1,54*	1,75±0,54	1,59±0,52	1,17±0,06**	1,10
Супероксид дисмутаза, відн. од	2,00±0,56*	0,92±0,37	0,83±0,75	0,49±0,14**	0,39
Глутатіон-S-трансфераза, мкМоль/хв·мл	750±120,25	794,71±262,21	746,67±145,03	737,00±281,43	721,24

Примітки: * $p < 0,0001$ - різниця достовірна порівняно з групою здорових осіб; ** $p < 0,01$ - різниця достовірна між різними ступенями гепатотоксичності.

Таблиця 4. Показники оксидативного стресу під впливом різних схем ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Показники	Каталаза, мМоль/хв·мл	Супероксид-дисмутаза, відн. Од	Глутатіон-S-трансфераза, мкМоль/хв·мл
Схеми ВААРТ			
2НІЗТ+1ННІЗТ (n=100)	1,46±0,29	0,75±0,41	759,46±228,56*
2НІЗТ+1ІП (n=20)	1,50±0,37	0,81±0,64	877,59±245,12*

Примітка. * $p < 0,05$ - між групами хворих на ВІЛ-інфекцію.

Таблиця 5. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію в залежності від показників оксидативного стресу під впливом різних препаратів ВААРТ.

Показники	Каталаза, мМоль/хв·мл	Супероксид-дисмутаза, відн. од	Глутатіон-S-трансфераза, мкМоль/хв·мл
Схеми ВААРТ			
Ефавіренц	1,45±0,26*	0,65±0,12*	759,35±234,85
Невірапін	1,15±0,21*	0,48±0,08*	742,35±276,29
Лопінавір/ритонавір	1,87±0,32*	0,87±0,13*	813,24±245,76
Нелфінавір	1,75±0,19*	0,91±0,12*	890,19±291,44

Примітка. * $p < 0,0001$ - між групами хворих на ВІЛ-інфекцію.

шими, ніж у групі хворих з моноінфекцією. Через 6 місяців від початку терапії більш значне виснаження ферментів антиоксидантного захисту спостерігалось в групі хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС.

Встановлена залежність між показниками оксидативного стресу та ступенями гепатотоксичності.

Найбільш виражене виснаження антиоксидантних ферментів спостерігалось у хворих з III ступенем гепатотоксичності. Так, показник каталази при III ступені був нижчим аналогічного показника у здорових осіб в 4,1 рази та у хворих з I ступенем в 1,5 рази. Рівень супероксиддисмутази також відрізнявся від даного показника у здорових осіб та у пацієнтів з I ступенем гепатотоксичності в 4 рази та в 1,9 рази відповідно (табл. 3).

Відмінностей рівня глутатіон-S-трансферази у хворих з різним ступенем гепатотоксичності знайдено не було. Так, рівень цього ферменту у хворих з I ступенем гепатотоксичності перевищував аналогічний показник у здорових осіб в 1,1 рази, що може свідчити про компенсаторні механізми організму ВІЛ-інфікованих.

При вивченні закономірностей показників оксидативного стресу та схем ВААРТ встановлено, що рівень глутатіон-S-трансферази був вищий в 1,2 рази у хворих, які приймають схему ВААРТ, що базується на двох препаратах НІЗТ та одному ІП (табл. 4).

При встановленні взаємозв'язку між показниками антиоксидантного захисту та конкретними препаратами виявлено, що найбільше система антиоксидантного захисту виснажується на тлі прийому схем ВААРТ, які містять невірапін. Так, на тлі ВААРТ, що містила невірапін, рівень каталази був в 1,6 раз менше, ніж при лікуванні схемою з лопінавіром/ритонавіром. А рівень супероксиддисмутази у пацієнтів, що в схемах ВААРТ містять невірапін, в 1,9 рази менший, ніж при

прийомі нелфінавіру.

Як видно з таблиці 5, більш сприятливими щодо показників антиоксидантного захисту були схеми на основі нелфінавіру.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що у переважної більшості (61,67%) хворих на ВІЛ-інфекцію, незалежно від статі, спостерігається ураження печінки у вигляді вираженого синдрому цитолізу. В групі хворих з підвищеним рівнем амінотрансфераз в 1,5 разів частіше виявлялися пацієнти з ІІІ клінічною стадією захворювання.

2. Перебіг ВІЛ-інфекції супроводжується виснаженням системи антиоксидантного захисту, що в більшій мірі спостерігається у хворих з ІІІ ступенем гепатотоксичності, при цьому рівні каталази та супероксиддисмутази є нижчими відповідно в 1,5-1,9 рази у порівнянні з подібними у пацієнтів з І ступенем.

3. Більш істотні зміни антиоксидантного захисту реєструються на тлі прийому схем ВААРТ, що містять невірапін, при цьому відбувається зниження вмісту каталази та супероксиддисмутази відповідно в 1,6-1,8 рази у порівнянні зі схемою з лопінавіром/ритонавіром.

У перспективі планується вивчення інших показників системи АОЗ та ПОЛ у ВІЛ-інфікованих.

Список літератури

- Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию /В.Г.Канестри, А.В.Кравченко, Н.Ю.Ганкина [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - №6. - С. 31-34.
- Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2012. - Режим доступа: http://www.unaids.org/globalreport/default_ru.htm
- Запоражан В.Н. Клиническое значение показателей тиолдисульфидной системы при ВИЧ-инфекции /В.Н.Запоражан, И.И.Бокал, В.В.Костюшов //Журнал АМН України. - 2008. - Т.14, №4. - С. 175-187.
- Кравченко А.В. Усиленные ритонавиром ингибиторы протеаз ВИЧ в составе схем первой линии антиретровирусной терапии /А.В.Кравченко, В.Г.Канестри, Н.Ю.Ганкина [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - №3. - С. 22-27.
- Макаревич О.П. Методика определения супероксиддисмутази /О.П.Макаревич, П.П.Голиков //Лабораторное дело. - 1983. - №6. - С. 24-27.
- Медицинские лабораторные технологии: справочник; под ред. А.И.Карпищенко. - С-Пб.: Интермедика, 2002. - 600 с.
- Метод определения активности каталазы /М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [и др.] //Лабораторное дело. - 1988. - №1. - С. 16-19.
- Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией /Б.С.Нагоев, Ж.Х.Сабаничева //Терапевтический архив. - 2007. - №12. - С. 70-72.
- Побічні реакції антиретровірусних препаратів /С.В.Комар, К.А.Посохова, О.П.Вікторов [та ін.] //Український медичний часопис. - 2009. - №2(70). - III/IV. - С. 136-144.
- Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции /А.В.Покровская //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - №3. - С. 60-63.
- Посохова К.А. Корекція гепатотоксичної дії антиретровірусних засобів за допомогою ентеросорбенту ентеросгель /К.А.Посохова, В.Г.Ніколаєв, О.О.Шевчук [та ін.] //Мистецтво лікування. - 2011. - №3. - С. 81-83.
- Apostolova N. Mitochondrial toxicity in HAART: an overview of in vitro evidence /N.Apostolova, A.Blas-Garcia, J.V.Esplugues //Curr. Pharm. Des. - 2011. - Vol.17. - P. 2130-2144.
- Dieterich D. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors /D.T.Dieterich, P.A.Robinson, J.Love // Clinical Infectious Diseases. - 2004. - Vol.38(Suppl. 2). - P. 80-90.
- Glesby M.J. Oxidant Stress in HIV-Infected women from the women's interagency HIV study /M.J.Glesby, D.R.Hoover, F.Raiszadeh //Antivir Ther. - 2009. - Vol.14(6). - P. 763-769.
- HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy /C.Goujard, I.Girault, C.Rouzixou [et al.] //Antiviral therapy. - 2012. - Vol.17. - P. 1001-1009.
- Oxidative Imbalance in HIV-1 Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy /A.Mandas, E.L.Iorio, M.G.Congiu [et al.] //Journal of Biomedicine and Biotechnology. - 2009. - Vol.2. - P. 1-7.
- Soriano V. Antiretroviral drugs and liver injury /V.Soriano, M.Puoti, P.Garcia-Gasco? [et al.] //AIDS - 2008. - Vol.22. - P. 1-13.
- Ультрaструктура печенi и уровень митохондриальной ДНК при сочетании ВИЧ-инфекции и гепатита С: отсутствие признаков повреждения митохондрий на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии /M.Matsukura, F.Chu, M.Au [et al.] // AIDS. - 2008. - P. 1226-1229.

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Андросова О.С.

ІЗМЕНЕНІЯ СОДЕРЖАННЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСА У БОЛЬНИХ С ВИЧ-ІНФЕКЦІЄЮ НА ФОНЕ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. В роботі вивчено частоту і глибину ураження печінки у хворих з синдромом придбаного імунodefіцита людини в залежності від віку, статі, тривалості захворювання, впливу ВААРТ. Виявлено, що у хворих ВІЧ-інфекцією з ІІІ ступенем гепатотоксичності під впливом ВААРТ в більшій ступені істощається система антиоксидантного захисту. Більш суттєве зниження показателів системи антиоксидантної захисту реєструється на фоні приєма схем ВААРТ, що містять невірапін.

Ключевые слова: синдром придбаного імунodefіцита людини, ВІЧ-інфекція, високоактивна антиретровірусна терапія, гепатотоксичність.

Moroz L.V., Kirichenko D.F., Androsova O.S.

CHANGE OF INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION UNDER THE INFLUENCE OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Summary. In the article the frequency and the depth of the liver injury are studied for patient with the syndrome of acquired immune deficiency of man depending on age, sex, gender, duration of disease and the influence of HAART. There was found that the patients

with HIV infection to the third degree under the influence of HAART hepatotoxicity the system of antioxidant defence are more depleted. It is deduced that more substantial decline of indices of the system of antioxidant defence is observed on a background the reception of charts of HAART that contain nevirapine.

Key words: Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV infection, antiretroviral therapy, hepatotoxicity.

Стаття надійшла до редакції 06.12.2012р.

© Шпак І.В.

УДК: 618.3-06:616/921-5

Шпак І.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології №1 (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

ОСОБЛИВОСТІ GESTАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГРИП А/Н1N1

Резюме. Обстежено 24 вагітних, які перенесли грип А/Н1N1 під час першого триместру вагітності і 48 вагітних - під час передконцепційного періоду. Ранній токсикоз у терміні 4 - 7 тижнів діагностовано у 30,0% жінок групи I та у 16,7% групи II, у терміні 8-10 тижнів (фетогенез) - у 56,7% та у 36,7%, у термін 11-12 тижнів вагітності (період плацентації) - у 56,7% та у 43,3% відповідно. Загроза переривання вагітності у I-му триместрі діагностована у 83,3% жінок групи I і 75% групи II, часткове відшарування хоріона - у 26,7% і 13,3%. У групах I, II локалізація плодового яйця у нижніх відділах матки склала 43,3%; 33,3% відповідно. Ознаки кольпіту виявлені у 70,0% і 66,7% вагітних груп I, II. Дисплазія епітелію шийки матки (ДЕШМ) діагностована у 66,7% та 63,3% спостережень. Запальні процеси шийки матки виявлено у 37,5% вагітних групи I і у 20,8% вагітних групи II, у яких у виділенні з піхви переважали стафілококи, кишкова паличка, гарднерела. Наявність високого рівня інфікування організму вагітних у першому триместрі може бути одним із ланцюгів патогенетичного кола виникнення первинної плацентарної дисфункції.

Ключові слова: вагітність, вірус грипу А/Н1N1, перший триместр.

Вступ

Гостра патологія дихальних шляхів у вагітних спостерігається у практиці кожного акушера-гінеколога й терапевта. Сучасній медицині став відомий новий пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1N1-Каліфорнія. Грип - найчастіше інфекційне захворювання у вагітних. Основними прогнозованими групами ризику є вагітні жінки (особливо у другому і третьому триместрах), 7 - 10% яких потребують госпіталізації [Карамаєв, 2010].

Шляхи передавання вірусу грипу - повітряно-крапельний і трансплацентарний [Лазоришенець, 2010].

Супутня бактеріальна флора при грипі може бути причиною затяжного перебігу та появи ускладнень [Зінчук, 2010].

Якщо жінка хворіє на початку вагітності, то в її дитини можуть спостерігатися прояви ембріопатії. Грипозна інфекція на пізніх строках вагітності є причиною фетопатій. Частота народження дітей з уродженими вадами розвитку значно вища в групі вагітних, які перенесли грип у першому триместрі (10%), ніж у групі вагітних, які почали хворіти на грип у другому і третьому триместрах (2%) [Венцківський, 2007].

У вагітних, які перенесли грип А/Н1N1, збільшується частота і важкість гестаційних ускладнень: плацентарна дисфункція виникає в 34,4% випадках, передчасні пологи - у 3,8%, синдром затримки росту плода - у 8,3% [Козько, 2010]. Вищенаведене пояснює доцільність поглибленого вивчення питань, що пов'язані з інфікуванням грипом А/Н1N1 вагітних та удосконаленням профілактичних заходів [Орджоникідзе, 2002; Kelly, 2009].

Виходячи з вище сказаного, мета дослідження полягала у вивченні особливостей перебігу вагітності у I-му триместрі у жінок, які перенесли грип А/Н1N1 у передконцепційний період і у першому триместрі для визначення подальшої тактики ведення вагітних і плода.

Матеріали та методи

Проведено вивчення клінічного перебігу вагітності у жінок, які перенесли грип А/Н1N1 у передконцепційний період і у першому триместрі гестації.

Відібраний нами контингент вагітних в першому триместрі гестації був розподілений на дві групи залежно від терміну інфікування грипом. Виділено групу з 24 вагітних, які перенесли грип А/Н1N1 під час першого триместру вагітності (I) і групу жінок II (48 вагітних), у яких грипозна інфекція проявилась у передконцепційний період.

Для вірусологічної діагностики застосовували імунохроматографічний експрес-метод для встановлення типу і серотипу вірусу грипу.

Серологічні методи реакції імуноферментного аналізу, мікронейтралізації та реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) застосовували в ретроспективній діагностиці грипу.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на РНК вірусу грипу - найбільш сучасний і точний метод діагностики.

Загальноклінічне обстеження було доповнене ретельним збиранням сімейного анамнезу, характеристикою харчування, умов праці і побуту.

Лабораторне обстеження було проведено відпові-