

sis / J. C. Barton [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. — 1997. — Vol. 23. — P. 135–145.

8. *Deugnier, Y.* Pathology of hepatic iron overload / Y. Deugnier, B. Turlin // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 35. — P. 4755–4760.

9. Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India / B. K. Dhillon [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 21. — P. 2956–2959.

10. *Harrison-Findik, D. D.* Role of alcohol in the regulation of iron metabolism / D. D. Harrison-Findik // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 37. — P. 4925–4930.

11. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance / Y. Kohgo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 35. — P. 4699–4706.

12. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions / C. Hezode [et al.] // J. Hepatology. — 1999. — Vol. 31. — P. 979–984.

13. *Piperno, A.* Classification and diagnosis of iron overload / A. Piperno // Haematologica. — 1998. — Vol. 83. — P. 447–455.

14. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis / L. Valenti [et al.] // Haematologica. — 2007. — Vol. 92. — P. 1037–1042.

15. *Sebastiani, G.* HFE gene in primary and secondary hepatic iron overload / G. Sebastiani, A. P. Walker // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 35. — P. 4673–4689.

Поступила 01.04.2008

УДК 615.277:616-002

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПОВРЕЖДЕНИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

О. Л. Палковский

Гомельский государственный медицинский университет

При инфекционно-воспалительной патологии наблюдается повышение активности свободнорадикальных процессов. Помимо активных форм кислорода в окислительных процессах участвуют также и метаболиты оксида азота, образование которых зависит от перекисных процессов. В работе изучается выраженность свободнорадикальных процессов при инфекционно-воспалительной патологии и изменения некоторых параметров гомеостаза на фоне окислительного стресса. Исследование показало наличие биохимических признаков повреждения клеток печени на фоне инфекционно-воспалительной патологии, непосредственно не затрагивающей печень.

Ключевые слова: активные формы кислорода, оксид азота, инфекционно-воспалительные процессы, гомеостаз, гепатоциты.

ROLE OF ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN DAMAGE HEPATOCYTES AT INFECTIOUS-INFLAMMATORY PROCESSES

O. L. Palkovsky

Gomel State Medical University

At an infectious-inflammatory pathology increase of activity free-radical processes is observed. Besides active forms of oxygen in oxidizing processes participate as well metabolites of oxide nitrogen which formation depends from peroxidic processes. In work expressiveness free-radical processes is investigated at an infectious-inflammatory pathology and changes of some parameters of a homeostasis on a background of oxidizing stress. Research has shown presence of biochemical attributes of damage of cells of a liver, on a background infectious-inflammatory to a pathology which are directly not mentioning a liver.

Key words: active forms of oxygen, oxide nitrogen, infectious-inflammatory processes, a homeostasis, hepatocytes.

В случае тяжелой инфекционно-воспалительной патологии ряд процессов приводит к так называемой «метаболической анархии» [1, 2]. Эндотоксины Гр-отрицательных и комплекс пептидогликан-теichoic кислота Гр-положительных микроорганизмов активируют множество биологических систем: кининовую, систему коагуляции, клеток периферической крови (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты), эндотелио-

циты. «Метаболическая анархия» проявляется повышением уровня лактата, общих липосахаридов, простаглицлинов, ростом активности циклооксигеназы, коагулопатией, низким уровнем циркулирующих антител. Стимуляция фагоцитов вызывает высвобождение активных форм кислорода, усиление свободнорадикальных процессов, в частности, перекисного окисления липидов [3, 4, 5]. Взаимодействие NO с активны-

ми формами кислорода носит сложный характер. Проксидантное действие оксида азота связано с его способностью реагировать с супероксидным анион-радикалом O_2^- и образовывать пероксинитрит: $NO + O_2^- \rightarrow ONOO^-$.

Скорость образования пероксинитрита может достигать до $0,11 \text{ нмоль}/10^6$ клеток в минуту, скорость накопления при этом нитрата и нитрита составляет $0,1$ и $0,001 \text{ нмоль}/10^6$ клеток в минуту соответственно. Пероксинитрит при физиологических значениях pH живет 1–2 секунды, оказывая сильнейшее окислительное действие на внутриклеточные мишени, вызывая гибель клеток и тканей по типу апоптоза и некроза. Таким образом, образование пероксинитрита является связующим звеном между оксидом азота и системой образования в клетках и тканях активных форм кислорода [6].

Целью данной работы являлось определение выраженности свободнорадикальных процессов при инфекционно-воспалительной патологии и выявление изменений некоторых параметров гомеостаза на фоне окислительного стресса.

Материал и методы

Первая контрольная группа ($n = 28$) включала пациентов с хирургической патологией, не носящей инфекционно-септического характера (хронический калькулезный холецистит, оперированные в плановом порядке), средний возраст (Me) — 43,0 лет (интерквартильный размах от 33 лет до 49 лет), индекс массы тела (Me) — 22,5 (интерквартильный размах от 19,5 до 24,8). Первую исследуемую группу составили пациенты с инфекционно-воспалительной патологией ($n = 26$) с хроническим калькулезным холециститом или флегмонозным аппендицитом, осложнившимся абсцессом в брюшной полости, средний возраст (Me) — 40,5 лет (интерквартильный размах от 32 лет до 51 года), индекс массы тела (Me) — 22,5 (интерквартильный размах от 20,9 до 23,8). В 1 исследуемой группе сумма баллов по шкале APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) составила 12–14 баллов ($n = 26$).

Вторую контрольную группу составили пациенты с ЧМТ средней степени тяжести с оценкой степени тяжести состояния при поступлении по шкале APACHE-II 10–12 баллов

($n = 24$), средний возраст (Me) — 41,5 лет (интерквартильный размах от 35 лет до 55 лет), индекс массы тела (Me) — 24,8 (интерквартильный размах от 21,5 до 24,0). Вторую исследуемую группу составили пациенты с ЧМТ средней степени тяжести и внебольничными пневмониями с оценкой степени тяжести состояния при поступлении по шкале APACHE-II 12–14, средний возраст (Me) — 47,5 лет (интерквартильный размах от 40 лет до 51 года), индекс массы тела (Me) — 23,5 (интерквартильный размах от 20,5 до 24,6). Группы статистически не различались по возрасту и индексу массы тела ($p > 0,05$). Определяли уровень активности свободнорадикальных процессов по общей антиоксидантной активности плазмы крови [7]. Активность метаболизма оксида азота оценивали по концентрации нитрат-ионов [8]. Определение лабораторных показателей (АЧТВ, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, АСТ, АЛТ, концентрация фракций билирубина, альбумина крови) проводилось общепринятыми методами. Статистическая обработка полученных данных проводилась пакетом «Statistica» 6.0, с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, определение медианы (Me), интерквартильного размаха (значения 25-го и 75-го перцентилей).

Результаты и обсуждения

Показатели общей антиоксидантной активности плазмы крови пациентов контрольных и исследуемых групп приведены в таблице 1. Об уровне активации свободнорадикальных реакций при инфекционно-воспалительных процессах можно судить, рассматривая показатели общей антиоксидантной активности плазмы крови в исследуемых группах на начальном этапе. Исходный уровень антиоксидантной защиты в 1 исследуемой группе составлял в среднем около 7,9% от значений в контрольной группе ($p = 0,002$), во 2 исследуемой группе — в среднем 27,4% от контроля ($p = 0,002$). В последующем интенсивность перекисного окисления снизилась, но не достигла значений контрольных групп и общая антиоксидантная активность на 3 сутки в 1 и 2 исследуемых группах составила в среднем 30,4% ($p < 0,001$) и 60,2% ($p < 0,001$) от контроля соответственно.

Таблица 1 — Общая антиоксидантная активность плазмы крови

Группа	Антиоксидантная активность (ед. акт.) Me (25-й и 75-й перцентиль)		
	исходный уровень	1 сутки	3 сутки
1 контрольная	7,85 (7,3–8,3)	9,15 (8,7–9,6)	17,25 (16,4–18,2)
1 исследуемая	0,65* (0,4–1,2)	2,2* (1,2–3,6)	4,85* (3,9–7,5)
2 контрольная	3,95 (3,7–4,5)	5,45 (4,8–5,8)	8,75 (8,5–10,4)
2 исследуемая	1,4* (0,8–1,8)	3,5* (1,9–5,1)	5,7* (4,1–7,2)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Учитывая роль оксида азота в патогенезе инфекционно-воспалительных процессов и возможность взаимодействия с кислородными радикалами с образованием высокорекреогенных активных форм кислорода, было проведено определение продуктов метаболизма оксида азота (таблица 2). Исходный уровень концентрации продуктов метаболизма оксида азота в 1 исследуемой группе превышал показатели

1 контрольной группы в среднем на 36,6% ($p < 0,001$), во 2 исследуемой группе — на 32,8% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В последующем наблюдалась положительная динамика с уменьшением концентрации нитрат-ионов, однако превышение значений на 3 сутки по сравнению с 1 и 2 контрольными группами составляло в среднем 38,7% ($p < 0,001$) и 31,2% ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 2 — Активность метаболизма оксида азота

Группа	Концентрация нитрат-ионов (мкмоль/л) Ме (25-й и 75-й процентиль)		
	исходный уровень	1 сутки	3 сутки
1 контрольная	70,7 (68,4–72,5)	81,9 (72,7–87,5)	53,9 (49,1–61,5)
1 исследуемая	106,05* (91,8–121,5)	102,7* (84,9–112,6)	83,9* (68,6–94,1)
2 контрольная	80,9 (72,5–85,7)	74,25 (64,6–78,6)	64,0 (53,5–68,3)
2 исследуемая	122,95* (98,4–129,8)	100,1* (91,6–118,9)	91,6* (81,2–99,6)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

При изучении уровня аланинаминотрансферазы отмечается значительное превышение концентрации АЛТ в 1 и 2 исследуемых группах по сравнению с контрольными группами: в 1 — в среднем на 53,6% ($p < 0,001$), во 2 — на 36,7% ($p < 0,001$). В дальнейшем отмечалось снижение концентрации фермента, но на 3 сутки активность АЛТ у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией оставалась

достаточно высокой по сравнению с контрольными группами: в 1 исследуемой группе активность АЛТ превышала показатели контрольной группы в среднем на 53,4% ($p < 0,001$), во 2 исследуемой группе — на 34,1% ($p < 0,001$). Между показателями общей антиоксидантной защиты и активностью АЛТ в контрольных и исследуемых группах имелась сильная обратная корреляционная зависимость ($r = -0,8872$, $p < 0,001$).

Таблица 3 — Динамика биохимических маркеров повреждения гепатоцитов

Параметры		1 контрольная группа Ме (25-й и 75-й процентиль)	1 исследуемая группа Ме (25-й и 75-й процентиль)	2 контрольная группа Ме (25-й и 75-й процентиль)	2 исследуемая группа Ме (25-й и 75-й процентиль)
АЛТ (Ед/л)	Исходный уровень	23,1 (21,7–26,8)	52,3* (48,2–54,2)	30,2 (28,7–32,9)	48,8* (45,5–51,3)
	1 сутки	20,5 (18,7–25,1)	44,6* (40,9–48,7)	28,3 (27,1–29,9)	40,6* (38,7–43,6)
	3 сутки	17,1 (15,3–22,1)	39,7* (36,5–41,9)	23,8 (22,1–26,5)	37,9* (35,9–42,1)
АСТ (Ед/л)	Исходный уровень	31,6 (29,6–32,8)	68,5* (38,6–78,5)	35,4 (33,1–37,4)	55,7* (51,2–60,5)
	1 сутки	29,8 (28,1–31,8)	64,4* (34,1–72,5)	33,2 (30,2–36,1)	51,6* (47,9–57,6)
	3 сутки	27,8 (26,4–29,9)	59,9* (32,1–65,9)	31,4 (28,8–32,8)	47,5* (43,6–53,5)
Билирубин общий (мкмоль/л)	Исходный уровень	12,3 (9,8–13,3)	19,0* (10,95–21,8)	8,4 (7,6–11,3)	15,8* (15,2–18,95)
	1 сутки	10,3 (8,4–12,2)	15,2* (8,9–19,1)	8,0 (6,7–10,3)	14,4* (12,5–16,7)
	3 сутки	8,7 (7,1–9,9)	12,8 (6,7–16,8)	7,0 (5,8–9,1)	13,1* (11,6–14,6)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Активность аспартатаминотрансферазы у больных контрольных и исследуемых групп дает схожую картину, как и в предыдущем случае с аланинаминотрансферазой. Исходные уровни активности АСТ в исследуемых группах значительно превосходят показатели кон-

трольных групп: в 1 исследуемой группе в среднем на 49,4% ($p = 0,002$), во 2 — на 40,4% ($p < 0,001$). На последующих этапах определения активность АСТ в группах снижалась, но по сравнению с контрольными группами в исследуемых цифрах оставались достаточно вы-

сокими: на 3 сутки в 1 исследуемой группе активность АСТ превышала значения контрольной группы в среднем на 46,8% ($p = 0,01$), во 2 — на 38,7% ($p < 0,001$). При исследовании зависимости между общей антиоксидантной активностью и концентрацией аспартатами-нотрансферазы крови также выявлена выраженная обратная взаимосвязь с коэффициентом корреляции $r = -0,7221$, $p < 0,001$. При оценке концентрации общего билирубина выявлено некоторое превышение значений в исследуемых группах по сравнению с контролем. Исходный уровень концентрации общего билирубина в 1 исследуемой группе в среднем на 38,7% ($p = 0,04$) превышал его концентрацию в контроле, во 2 исследуемой — на 43,1% ($p < 0,001$). В последующем наблюдалась тенденция к снижению концентрации общего билирубина во всех группах, на 3 сутки его концентрация во 2 исследуемой группе была в среднем на 42,2% выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$), в 1 исследуемой группе разница статистически незначима по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0821$). Изучение корреляционной связи между параметрами общей антиоксидантной активности и концентрацией общего билирубина выявило наличие невыраженной обратной связи с коэффициентом корреляции $r = -0,4745$ ($p < 0,001$).

Выводы

1. Исследование показало наличие биохимических признаков повреждения клеток печени (усиление активности аминотрансфераз, повышение концентрации общего билирубина) на фоне инфекционно-септической патологии, непосредственно не затрагивающей печень (отсутствие гепатита, цирроза печени, клинических признаков печеночной недостаточности).

2. Установлено наличие сильной обратной связи между общей антиоксидантной активностью плазмы крови и уровнем трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатами-нотрансферазы) в течение инфекционно-воспалительной

патологии (абсцессы брюшной полости, внегоспитальные пневмонии).

3. Невыраженная связь между интенсивностью антиоксидантной защиты и концентрацией общего билирубина может быть объяснена двойственностью данного показателя пигментного обмена: с одной стороны, он характеризует степень повреждения гепатоцитов и их метаболическую (детоксикационную) функцию, с другой — билирубин сам по себе обладает антиоксидантной активностью, что и приводит к изменению линейности корреляционной взаимосвязи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
2. Зенков, Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Земщиков, под ред. Н. К. Зенкова. — М., 2001. — 343 с.
3. Некоторые механизмы депримирующего влияния бактериального эндотоксина на метаболизм лекарственных веществ / А. А. Пентюк [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т. 64, № 5. — С. 56–59.
4. Дудник, Л. Б. Пероксидное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В / Л. Б. Дудник // Вопросы медицинской химии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 597–609.
5. Солонина, Н. В. Изучение гепатопротекторной активности некоторых антиоксидантов при экспериментальной свинцовой интоксикации / Н. В. Солонина // Сбор. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. — 2003. — С. 183–187.
6. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестник РАМН. — 2000. — № 3. — С. 35–40.
7. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы мед. химии. — 1999. — № 3. — С. 263–268.
8. Борисюк, М. В. Модифицированный метод определения нитритов и нитратов в биологических средах / М. В. Борисюк, О. В. Борисова // Здравоохранение. — 1999. — № 6. — С. 47–49.

Поступила 19.02.2008

УДК 616.24-002.5:616.98:578.828НIV

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В. Н. Бондаренко

Гомельский государственный медицинский университет

В работе изучен социальный и медицинский статус больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, выделены группы риска развития двойной инфекции. В них входят одинокие молодые мужчины 30–40 лет, со средним образованием, проживающие в городе, инъекционные наркоманы, злоупотребляющие алкоголем, находившиеся в ИТУ, больные хроническим вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, туберкулез, факторы риска.