

УДК 616-074:577.1]:[616.98:578ВИЧ-06:616.24-002.5]:616-097

Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов

Запорожский государственный медицинский университет

**ИЗМЕНЕНИЯ В БЕЛКОВОМ ОБМЕНЕ
ПРИ ВИЧ/СПИД-АССОЦИИРОВАННОМ
ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ УГНЕТЕНИЯ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

Определяли показатели протеинограммы и перекисного окисления белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы. Выявлено снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, увеличение γ -глобулинов, продуктов спонтанного и индуцированного окисления белков. Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении у больных с ко-инфекцией выше, чем в контроле, но ниже, чем при туберкулёзе, при индуцированном имеет обратное соотношение, особенно при количестве клеток $CD_{4+} < 200$. Эти изменения свидетельствуют о выраженности интоксикации, снижении белково-синтетической функции печени, начале срыва адаптационно-компенсаторных механизмов организма, преимущественно при снижении клеток $CD_{4+} < 200$, что требует медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД-ассоциированный впервые диагностированный туберкулёз лёгких, иммунный статус, протеинограмма, перекисное окисление белков.

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу, ВИЧ/СПИДу и ВИЧ/СПИД-ассоциированному туберкулёзу в Украине остаётся неблагоприятной [1, 2].

Дисбаланс в протеинограмме при туберкулёзе выражается в снижении уровня альбумина, повышении фракций глобулинов (в зависимости от типа, клинической формы, варианта течения туберкулёза). Исследовались параметры протеинограммы и при ВИЧ/СПИДе. Указывалось на связь показателей общего белка, альбумина, γ -глобулинов с риском смертности ВИЧ-инфицированных; снижение уровня сывороточного альбумина определено как неблагоприятный прогностический признак у ВИЧ-инфицированных лиц [3, 4]. При ВИЧ/СПИДе и ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе отмечалось снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, повышение всех фракций глобулинов, при этом более выра-

женное снижение уровня общего белка, повышение α_1 - и α_2 -глобулинов определялось при ко-инфекции, а β - и γ -глобулинов – при ВИЧ-инфекции [5]. Не изученными остаются изменения в протеинограмме у больных с ко-инфекцией с различным уровнем угнетения иммунной системы.

На функциональном состоянии белков сказываются процессы перекисного окисления, которые активируются и при туберкулёзе, и при ВИЧ-инфекции. Под действием активных форм кислорода происходит окислительная модификация белков, или их перекисное окисление. В дальнейшем продукты перекисного окисления белков стимулируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительное повреждение ДНК, способствуют нарушению ферментативных процессов, функционированию ионных каналов и рецепторов клеток, оказывают прямое цитотоксическое действие. Окислительная моди-

© Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов, 2013

фикация белков связана с изменением их структурной организации и дефрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов, которые играют роль маркёров эндогенной интоксикации [6–9]. Эти показатели используются для оценки окислительного стресса и выраженности интоксикации при туберкулёзе [10]. Состояние процессов ПОЛ и уровня антиоксидантов неоднократно изучалось при туберкулёзе, ВИЧ/СПИДе и ко-инфекции [11–15], однако ПОЛ при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулёзе остаётся мало изученным.

Целью работы было изучить состояние белкового обмена и влияние на него перекисного окисления у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом лёгких с разным уровнем клеток CD_{4+} и у больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких.

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулёзом лёгких, которых разделили на две группы: 1-я группа – пациенты с количеством клеток CD_{4+} менее 200 (ТБ/ВИЧ<200) и 2-я – более 200 (ТБ/ВИЧ>200).

В 1-ю группу (ТБ/ВИЧ<200) вошли 16 человек, средний возраст которых составил $(35,9 \pm 1,4)$ года. Мужчин было 12 (75 %), женщин – 4 (25 %). Инфильтративный туберкулёз выявлен у 9 пациентов (56,2 %), диссеминированный – у 7 (43,8 %). У 9 больных была также внелёгочная локализация процесса (56,2 %). Деструкции в лёгких определялись у 9 пациентов (56,2 %), бактериовыделение – у 8 (50 %).

Во 2-ю группу (ТБ/ВИЧ>200) вошло 10 человек, средний возраст которых составил $(35,0 \pm 2,4)$ года. Мужчин было 6 (60 %), женщин – 4 (40 %). Инфильтративный туберкулёз выявлен у 7 (70 %) пациентов, диссеминированный – у 3 (30 %). У 5 пациентов диагностировали также внелёгочную локализацию туберкулёза (50 %). Деструкции в лёгких определялись у 5 пациентов (50 %), бактериовыделение – у 7 (70 %).

В 3-ю группу (ТБ) вошли 33 пациента с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких, средний возраст которых составил $(40,5 \pm 2,1)$ года. Мужчин было 21 (63,6 %), женщин – 12 (36,4 %). Инфильтративный

туберкулёз выявлен у 22 пациентов (66,7 %), диссеминированный – у 11 (33,3 %). Внелёгочная локализация определялась в 10 случаях (30,3 %). Деструкции выявлены у 26 пациентов (78,8 %), бактериовыделение – у 23 (69,7 %).

В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц.

Все больные находились на лечении в КУ «Запорожский областной противотуберкулёзный клинический диспансер» ЗОС и КУ «Центр СПИД» ЗОС в 2010–2012 гг.

Общий белок определяли в биуретовой реакции (1972), альбумин-глобулиновое соотношение (А/Г) и белковые фракции определяли по стандартным методикам [16]. Показатели ПОЛ: ранний альдегидфенилгидразон (АФГ) и поздний – кетонфенилгидразон (КФГ), а также продукты дефрагментации окисленных белков (Д) в УФ-области спектра при длинах волн 254, 272, 280 нм при спонтанном ($АФГ_{сп}$, $КФГ_{сп}$, $Д_{сп}$) и индуцированном железом окислении ($АФГ_{ин}$, $КФГ_{ин}$, $Д_{ин}$) проводили по методике В. Halliwell [17]. Количество клеток CD_{4+} определяли иммуноферментным анализом. Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. У всех больных туберкулёзом чувствительность микобактерий туберкулёза к препаратам была сохранена.

У больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ достоверно были снижены уровень альбумина и альбумин-глобулиновое соотношение, повышен уровень γ -глобулинов, что свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени, наличии более выраженной интоксикации при ко-инфекции (табл. 1).

Уровень продуктов окислительной модификации белков при спонтанном окислении был достоверно выше у больных с ТБ/ВИЧ, чем у больных с ТБ, независимо от иммунного статуса (табл. 2). Такая же тенденция отмечена и для продуктов железомодифицированного окисления белков, а для $АФГ_{ин}$ при ТБ/ВИЧ>200 было достоверно увеличено и в сравнении с контролем, что говорит о возможном начале срыва компенсаторных возможностей у таких больных.

Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении

Таблица 1. Общий белок и белковые фракции при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы

Показатель	Группы			
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	p<0,05
Общий белок, г/л	67,0±3,4	79,4±2,9	73,9±1,4	P1-2
A/G	0,7±0,1	0,62±0,1	1,1±0,1	P1-3 P2-3
A, %	35,2±3,7	35,0±4,3	50,3±2,1	P1-3 P2-3
α_1 , %	5,8±1,2	3,3±0,4	4,7±0,5	P1-3
α_2 , %	7,8±0,9	7,0±0,8	8,1±0,9	
β , %	13,8±1,8	15,6±1,2	15,2±1,4	
γ , %	30,9±6,0	36,8±4,6	21,8±1,4	P1-3 P2-3

Таблица 2. Показатели перекисного окисления белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы, (M±m) опт. пл./г белка

Показатель	Группы			
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	p<0,05
AФГ _{сп}	3,8±0,3	4,1±0,97	2,9±0,1	P1-3 P2-3
AФГ _{ин}	7,0±0,3	8,3±0,8	6,6±0,3	P2-3 P2-к
KФГ _{сп}	2,5±0,2	2,9±0,6	1,8±0,1	P1-3 P2-3
KФГ _{ин}	2,6±0,3	4,1±0,6	2,6±0,3	P2-3

достоверно выше был при ТБ/ВИЧ по сравнению с контролем, но ниже, чем у больных с ТБ, возможно, за счёт того, что в формировании эндотоксикоза участвуют не окисленные олигопептиды, а другие эндотоксины, или же низкомолекулярные пептиды, участвующие в формировании эндотоксикоза, не имеют дисульфидных связей, по которым происходит окисление (табл. 3).

Уровень продуктов дефрагментации белковых молекул у больных с ко-инфекцией при индуцированном окислении не превышает такового в контрольной группе, но отмечается тенденция к его превышению в группе ТБ. В большей степени такая тенденция отмечена для пациентов группы ТБ/ВИЧ<200. Это говорит о возможном нарушении адапта-

ционных механизмов в случае развития ко-инфекции у больного, особенно при выраженном иммунодефиците.

Выводы

При ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких в сравнении с впервые диагностированным туберкулезом выявлено снижение уровня альбумина, альбумин-глобулинового соотношения, увеличение γ -глобулинов. При сравнении показателей перекисного окисления белков выявлено повышение продуктов спонтанного и индуцированного окисления. Уровень продуктов дефрагментации окисленных белков при спонтанном окислении у больных с ко-инфекцией выше, чем в контроле, но

Таблиця 3. Показатели уровня дефрагментации окисленных белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы, ($M \pm m$) усл. ед.

Показатель	Группы			p<0,05
	1-я (ТБ/ВИЧ<200)	2-я (ТБ/ВИЧ>200)	3-я (ТБ)	
Д _{сп} 254	0,34±0,03	0,26±0,03	0,40±0,01	P1-3 P2-3 P1-к
Д _{сп} 272	0,23±0,02	0,26±0,06	0,31±0,03	P1-к P2-к P3-к
Д _{сп} 280	0,24±0,02	0,33±0,08	0,32±0,03	P1-к P2-к P3-к
Д _{ин} 254	3,11±0,22	2,97±0,26	2,72±0,08	P1-к P3-к
Д _{ин} 272	2,2±0,15	1,92±0,02	2,01±0,06	P1-к P2-к P3-к
Д _{ин} 280	1,78±0,12	1,53±0,01	1,64±0,07	P1-к P2-к P3-к

ниже, чем при туберкулезе, при индуцированном – ниже, чем в контроле, но выше, чем при туберкулезе, особенно у больных с количеством клеток CD₄₊<200. Эти изменения свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции, интоксикации и снижении белково-синтетической функции печени при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе, начале срыва адаптационно-компенсаторных механизмов организма, в большей степе-

ни у больных с количеством клеток CD₄₊<200, что требует соответствующей медикаментозной коррекции.

Перспективность исследований. В дальнейшем следует отразить связь выявленных изменений с другими биохимическими параметрами и клинико-рентгенологическими изменениями, а также определить состояние системы антиоксидантной защиты и динамики показателей в процессе лечения.

Список литературы

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
2. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки). – К., 2012. – 98 с.
3. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients / C. Alves, J.M. Nicolas, J.M. Torres [et al.] // Eur. Respiratory J. – 2001. – Vol. 17. – P. 87–93.
4. Clinical characteristics and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients / S. Ewig, T. Bauer, C. Schneider [et al.] // Eur. Respiratory J. – 1995. – Vol. 8. – P. 1548–1553.
5. Shah R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwade // Inter. J. Biotechnology Applications. – 2009. – Vol. 1. Issue 2. – P. 32–40.

6. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20–26.
7. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина, М.Г. Морозова, Н.В. Леонова [и др.] // Вопросы мед. химии. – 2000. – № 4. – С. 39–45.
8. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.
9. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2003. – № 329. – P. 23–28.
10. Стрельцова Е.Н. Структурные маркеры интоксикации и средние молекулы у больных туберкулезом легких / Е.Н. Стрельцова, О.А. Рыжкова // Российск. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 33–36.
11. Волчегорский И.А. Показатели системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Болотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 28–32.
12. Нагоев Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терап. архив. – 2007. – № 12. – С. 70–72.
13. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1976. – С. 20–22.
14. Oguntibeju O.O. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // J. Med. Plants Research. – 2010. – Vol. 4 (3). – P. 188–196.
15. Oguntibeju O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuysen, E.J. Truter // Biomed. Science, Engineering and Technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151–164.
16. Сабанчиева Ж.Х. Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемолекулярных пептидов, системы прооксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ж.Х. Сабанчиева. – М., 2007. – 40 с.
17. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon press. – 1999. – 320 p.

Р.М. Ясінський, О.С. Шальмін, О.А. Растворов

ЗМІНИ В БІЛКОВОМУ ОБМІНІ ПРИ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНОМУ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З РІЗНИМ РІВНЕМ ПРИГНІЧЕННЯ ІМУНОЇ СИСТЕМИ

Визначали показники протеїнограми та перекисного окиснення білків при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі легень у хворих з різним рівнем пригнічення імунної системи. Виявлено зниження рівня альбуміну, альбумін-глобулінового співвідношення, зростання γ -глобулінів, продуктів спонтанного та індукованого окиснення білків. Рівень продуктів дефрагментації окиснених білків при спонтанному окисненні у хворих на ко-інфекцію вищий, ніж в контролі, але нижчий, ніж при туберкульозі, при індукованому має зворотне співвідношення, особливо при кількості клітин $CD_{4+} < 200$. Ці зміни свідчать про вираженість інтоксикації, зниження білково-синтетичної функції печінки, початок зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, переважно при зниженні клітин $CD_{4+} < 200$, що потребує медикаментозної корекції.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-асоційований вперше діагностований туберкульоз легень, імунологічний статус, протеїнограма, перекисне окиснення білків.

R.N. Yasinskiy, A.S. Shal'min, A.A. Rastvorov

CHANGES IN PROTEIN METABOLISM AT HIV/AIDS-ASSOCIATED PRIMARILY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF IMMUNE SYSTEM SUPPRESSION

Parameters of protein electrophoresis and protein peroxidation at HIV/AIDS-associated tuberculosis of lungs in patients with different levels of immune system suppression were defined. The decrease in the albumin level, albumin-globulin ratio level, and the increase in γ -globulin level, products of spontaneous and induced protein peroxidation levels were demonstrated. The level of protein products defragmentation in spontaneous peroxidation at co-infected was higher than the control one, but lower than tuberculosis, in induced peroxidation – was lower than in the control one, but higher than tuberculosis, especially in patients with a number of cells $CD_{4+} < 200$. These changes demonstrate the severity of intoxication, reduction of protein-synthetic function of the liver, the beginning of disruption of adaptive-compensatory mechanisms of the body, most in patients with $CD_{4+} < 200$, that requires appropriate pharmacological correction.

Key words: *HIV/AIDS-associated primarily diagnosed tuberculosis of lungs, immune status, protein electrophoresis, protein peroxidation.*

Поступила 18.06.13