УДК 616.24-002.5-085.28:616.1

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАЗИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИХ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

М.М. Кузьмін
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень як в ексудативно-некротичній так і в продуктивно-некротичній фазі процесу відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У динаміці стандартного лікування показники РААС наростають в ексудативно-некротичній фазі (за рахунок прогіпоксичного впливу хіміотерапії) та знижуються в продуктивно-некротичній фазі (за рахунок виснаження захисного механізму).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **туберкульоз легень, фаза процесу, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.**

ВСТУП. Відомо, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень відзначаються підвищені плазмові рівні ангіотензин-конвертуючого ферменту, активності реніну плазми, ангіотензину II та альдостерону, тобто відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [1]. Окрім того, є дані про наявність ексудативно-некротичної та продуктивно-некротичної фаз перебігу туберкульозного процесу [6]. Можливі відмінності у продукції вищевказаних гормонів за різних фаз перебігу туберкульозного процесу на даний час залишаються невідомими. Таким чином, актуальним є вивчення динаміки активності ангіотензин-конвертуючого ферменту, реніну плазми, концентрацій ангіотензину II, альдостерону у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень за умов зазначених фаз процесу.

Метою роботи було з'ясувати динаміку концентрацій ангіотензину II, альдостерону, активності реніну плазми та ангіотензин-конвертуючого ферменту у крові вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень за умов стандартної хіміо- та патогенетичної терапії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У динаміці (на початку лікування, після 2 місячного курсу терапії та при виписуванні) обстежено 51 вперше діагностованого хворого на інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень у фазі розпаду. До групи контролю залучено 35 здорових волонтерів. У 70 % хворих діагностовано інфільтративний туберкульоз. Усіх хворих поділений на 2 групи. 1-шу склали пацієнти (21 особа), в яких було встановлено ексудативно-некротичну фазу процесу, до 2-ої ввійшли 30 хворих із верифікованою продуктивно-некротичною фазою запалення. Вік пацієнтів коливався від 17 до 59 років. Серед них чоловіки становили 70 %. У всіх хворих виявлено бактеріовиділення (у 60 % – масивне). Мікобактерії туберкульозу були чутливими до всіх антимікобактеріальних препаратів у 48 хворих.

Оцінку стану РААС проводили на підставі радіоімунологічного визначення активності реніну плазми (SB-REN-2, CIS International, Франція), ангіотензин-конвертуючого ферменту (Buhlmann Lab. AG, Швейцарія), концентрацій ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), альдостерону (SB-ALDO-2, CIS International, Франція).

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу за допомогою комп'ютерних програм "STATISTICA 6.0" та "MS Excel XP".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За результатами нашого дослідження (табл. 1), легень у

© М.М. Кузьмін, 2005.

хворих на деструктивний туберкульоз у ексудативно-некротичній фазі на початку лікування концентрація ангіотензину II, альдостерону, активність реніну та ангіотензин-конвертуючого ферменту суттєво (майже вдвічі) перевищували аналогічні показники у контролі. Під впливом стандартного хіміо- та патогенетичного лікування концентрація вищезгаданих речовин достовірно зростали. У продуктивно-некротичній фазі (табл. 2) концентрації ангіотензину II, альдостерону, активність реніну та ангіотензин-конвертуючого ферменту плазми на початку лікування значно перевищували такі як у контролі, так і в ексудативно-некротичній фазі. У подальшому, під впливом лікування, вміст вказаних гормонів достовірно знижувався але при виписуванні не досягав рівня контролю.

Кореляційний аналіз виявив характерні взаємозв'язки між рівнями цитокінів у всіх групах порівняння. Вірогідні кореляційні залежності груп хворих на туберкульоз легень відображено у вигляді графіків регресійного аналізу (рис. 1).

У контрольній групі активність реніну плазми позитивно корелювала з активністю альдостерону (рис. 1а). У групі хворих з ексудативно-некротичною фазою процесу ангіотензин-конвертуючий фермент виявляв додатний кореляційний зв'язок з ангіотензином II та альдостероном (рис. 1б, в). Продуктивно-некротична фаза туберкульозного процесу характеризувалася наявністю позитивного кореляційного зв'язку між ангіотензин-конвертуючим ферментом та альдостероном (рис. 1г).

Отримані дані пояснюють тим, що у хворих на деструктивний туберкульоз органів дихання розвивається гіпоксія внаслідок хронічного запального процесу і, внаслідок цього, зменшення площі ефективного газообміну [5, 10]. У відповідь на гіпоксію розвивається спазм судин малого кола (рефлекс Ейлера-Лілльєштрандта) [3] за рахунок активації РААС [5, 8, 9], що й показано у нашому дослідженні. На гіпоксію реагує також нирка [4], продукуючи ренін, що запускає відомий каскад реакцій із утворенням у кінцевому рахунку ангіотензину II та альдостерону [2]. За умов ексудативно та продуктивно-некротичної фаз перебігу туберкульозного процесу, як видно з експеримен-

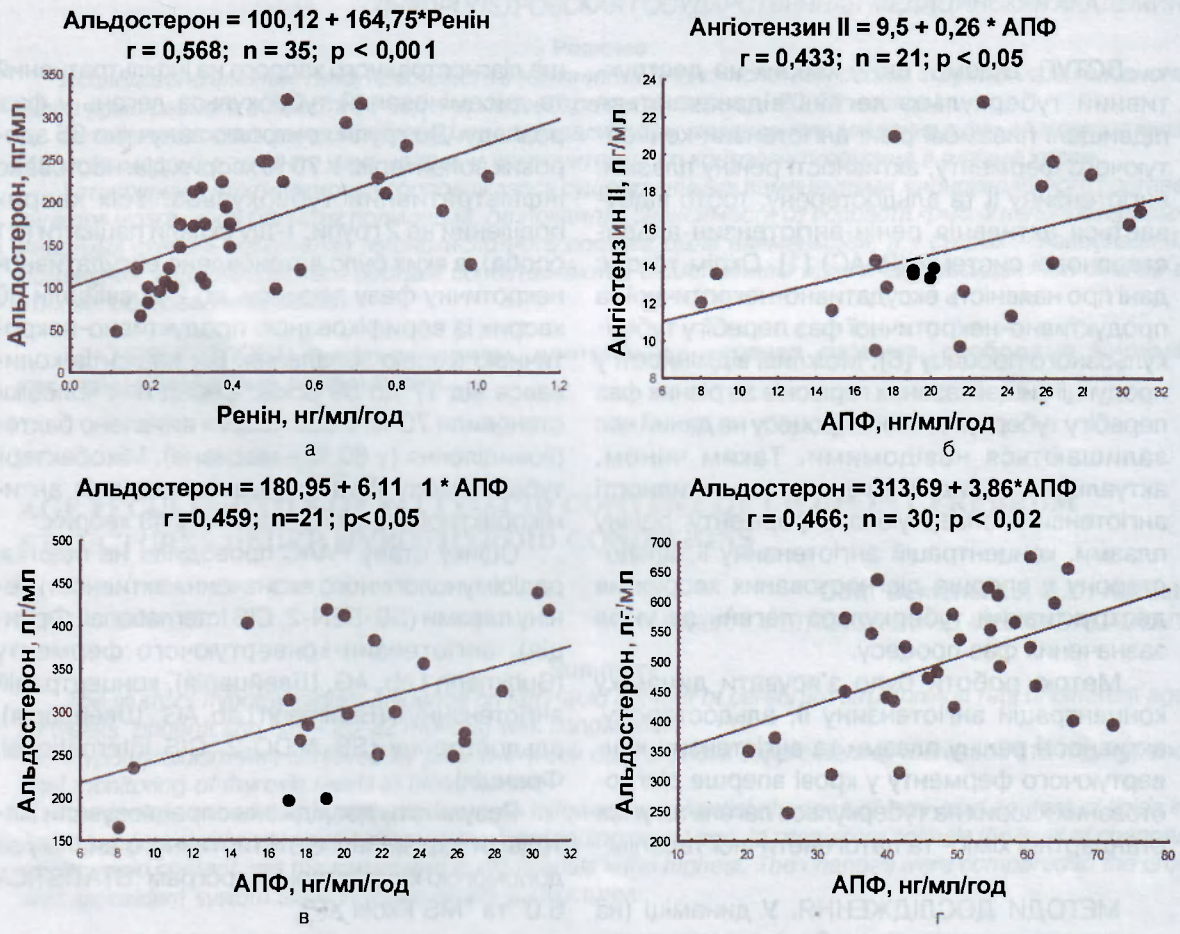

Рис. 1. Регресійний аналіз взаємозв'язків між концентраціями показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у плазмі крові здорових добровольців (а), хворих на деструктивний туберкульоз легень у ексудативній (б, в) та продуктивній фазах процесу (г). АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент; r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність кореляційного зв'язку; n – число спостережень.

Таблиця 1 – **Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у хворих на деструктивний туберкульоз легень у динаміці лікування (ексудативно-некротична фаза) (x±Sx)**

Показник	Контроль (здорові добровольці), n=35	*Вперше діагностовані хворі на туберкульоз легень*		
		Ексудативна фаза, n=21		
		На початку лікування	Після 2-місячного лікування	При виписуванні
Активність ангіотензин-конвертуючого ферменту, нг/мл/год	10,100+0,478	20,800±1,330 p_1<0,001	21,130±2,075 p_1<0,001	25,710±1,828 p_1<0,001 p_2<0,05
Активність реніну плазми, нг/мл/год	0,440+0,042	0,84±0,056 p_1<0,001	1,040±0,053 p_1<0,001 p_2<0,05	1,160±0,050 p_1<0,001 p_2<0,001
Ангіотензин II, пг/мл	9,470±0,664	14,840±0,787 p_1<0,001	17,550+0,925 p_1<0,001 p_2<0,05	18,920±1,351 p_1<0,001 p_2<0,05
Альдостерон, пг/мл	172,700±12,114	308,020+17,725 p_1<0,001	345,790±18,742 p_1<0,001	370,190±24,703 p_1<0,001 p_2<0,05

Примітка. Тут і в наступній таблиці: Вірогідність відмінностей відзначено: p_1 – порівняно з контролем; p_2 – порівняно з показниками на початку лікування; p_3 – між показниками після 2-місячного лікування та при виписуванні; n – число спостережень.

Таблиця 2 – **Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у хворих на деструктивний туберкульоз легень у динаміці лікування (продуктивно-некротична фаза) (x±Sx)**

Показник	Контроль (здорові добровольці), n=35	Вперше діагностовані хворі на туберкульоз легень		
		Продуктивна фаза, n=30		
		На початку лікування	Після 2-місячного лікування	При виписуванні
Активність ангіотензин-конвертуючого ферменту, нг/мл/год	10,10±0,478	47,320±2,437 p_1<0,001	37,950±2,325 p_1<0,001 p_2<0,01	35,270+2,275 p_1<0,001 p_2<0,001
Активність реніну плазми, нг/мл/год	0,440±0,042	1,430±0,034 p_1<0,001	1,340±0,023 p_1<0,001 p_2<0,05	1,220±0,013 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,001
Ангіотензин II, пг/мл	9,470+0,664	29,830+0,999 p_1<0,001	29,200±1,064 p_1<0,001	27,880±1,018 p_1<0,001
Альдостерон, пг/мл	172,700±12,114	512,450+19,806 p_1<0,001	505,500±17,038 p_1<0,001	481,250±16,375 p_1<0,001

тальних даних, у динаміці рівнів компонентів РААС спостерігаються протилежні тенденції. Стимулювальний вплив стандартної поліхіміотерапії в ексудативно-некротичній фазі пояснюється посиленням гіпоксії під її дією [7]. У хворих з продуктивно-некротичною фазою, ймовірно, відбувається виснаження захисного механізму, тому рівні біологічно активних речовин поступово знижуються.

Перспектива подальших розробок у даному напрямку. Враховуючи профібротичний вплив тривалої активації РААС, доцільним є вивчення її впливу на параметри функції зовнішнього дихання та нирок у хворих на деструктивний туберкульоз легень.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на деструктивний туберкульоз легень за умов ексудативно- та продуктивно-некротичної фази процесу відбувається активація РААС.

2. Стандартна хіміо- та патогенетична терапія погіршує показники РААС у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винник Л.А., Герович Л.М., Балыбин Е.С. Ангиотензинпревращающий фермент в сыворотке крови больных туберкулезом и лепрой // Пробл. туб. – 1990. – № 5. – С. 54-56.

2. Голиков П.П. Глюкокортикоидный механизм регуляции ренин-ангиотензиновой системы // Патол.

физиол. и эксперим. терапия. – 1999. – № 5. – С. 3-5.

3. Роговий Ю.Є., Ходоровський Г.І., Кузьмін М.М. та ін. Фізіологічний аналіз використання резервних можливостей життєвої ємності легень // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. – 2003. – **21**. – С. 31-33.

4. Роговый Ю.Е. Функционально-биохимические особенности формирования тубуло-интерстициального компонента при сулемовой нефропатии // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 15-17.

5. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клин. мед. – 2000. – № 10. – С. 18-20.

6. Шаповалов В.П., Роговий Ю.Є., Кузьмін М.М. та ін. Локальний профіль цитокінів залежно від фази специфічного запалення у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Клін. та експерим. патол. – 2003. – № 4. – С. 29-33.

7. Шаповалов В.П., Кухарчук О.Л., Квасницький Б.І., Кузьмін М.М. Синдром пульмо-ренальної дисфункції у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Бук. мед. вісник. – 2002. – **6**, № 3. – С. 133-137.

8. Chassagne C., Eddahibi S., Adamy C. et al. Modulation of angiotensin II expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – **22**, № 3. – P. 323-332.

9. Marshall R.P. The pulmonary renin-angiotensin system // Curr. Pharm. Des. – 2003. – **9**, № 9. – P. 715-722.

10. Michel J.B. Renin-angiotensin system and vascular remodelling // Med. Sci. (Paris). – 2004. – **20**, № 4. – P. 409-413.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н.М. Кузьмин

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

У впервые диагностированных больных деструктивным туберкулезом легких как в экссудативно-некротической, так и в продуктивно-некротической фазе процесса происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В динамике стандартного лечения показатели РААС нарастают в экссудативно-некротической фазе (за счет прогипоксического влияния химиотерапии) и снижаются в продуктивно-некротической фазе (за счет истощения защитного механизма).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **туберкулез легких, фаза процесса, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.**

DYNAMICS OF INDICES OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM COMPONENTS DEPENDING ON THE PHASE OF PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS DURING THE COURSE OF STANDARD CHEMOTHERAPY

M.M. Kuzmin

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

In patients with newly diagnosed destructive lung tuberculosis both in exudative-necrotic and productive-necrotic phases of the process the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation occurs. The standard treatment results in increase of the RAAS indices during the exudative-necrotic phase (due to the prohypoxic influence of chemotherapy) and decrease during the productive-necrotic phase (due to the exhaustion of the protective mechanism).

KEY WORDS: **lung tuberculosis, phase of the process, renin-angiotensin-aldosterone system.**

Отримано 05.11.2004 р.

Адреса для листування: *М.М. Кузьмін, вул. Комарова, 14, кв. 25, Чернівці, 58018, Україна.*