

В.П. Шаповалов

## ТИПИ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ І КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У КРІОКОНДЕНСОВАНОМУ ЕКСПІРАТІ

Кафедра шкірно-венеричних хвороб і туберкульозу (зав. – доц. О.І. Денисенко)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Переважання тканинного типу специфічного туберкульозного запалення (ексудативно-некротичний або продуктивно-некротичний) доцільно враховувати в патогенетичному лікуванні хворих на деструктивний туберкульоз легень, на що вказує наявність різних спектрів похідних окиснювального метаболізму арахідонової кислоти в конденсаті видихнутого повітря (експірат). При ексудативно-некротичному типі істотно збільшується рівень  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$ , помірно –  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$ ,  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$ , що створює локальний внутрішньолегеневий прозапальний регуляторний потенціал, тоді як при продуктивно-некротичному типі в експіраті суттєво зростає концентрація  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$ , не змінюються концентрації  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$  та надмірно знижується рівень  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$ . Зазначені зміни можуть слугувати підставою для застосування в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень засобів спрямованої корекції окиснювального метаболізму арахідонової кислоти.

**Ключові слова:** туберкульоз, легені, запалення, експірат, ейкозаноїди.

**Вступ.** Завдання Національної програми боротьби із захворюванням на туберкульоз щодо уніфікації і стандартизації схем патогенетичного лікування (2002–2006 рр.) передбачає диференційовані підходи до корекції стереотипних реакцій запалення і фіброзогенезу, які виникають у відповідь на ушкодження тканин збудником туберкульозу. У реалізації механізмів ексудативно-некротичної і продуктивно-некротичної фаз специфічного запалення важливу роль можуть відігравати локальні внутрішньолегеневі зміни вмісту ейкозаноїдів, адже сукупність відомих ефектів ейкозаноїдів на бронхи і легеневу тканину передбачає їх участь у механізмах розвитку різних типів специфічного туберкульозного запалення в легенях [4]. Водночас місцеві зміни окиснювального метаболізму арахідонової кислоти при туберкульозі легень залишаються невідомими, зокрема, не визначені особливості легеневого ейкозаноїдного спектра при різних типах туберкульозного запалення. Локальна запальна реакція у легенях може бути досліджена через визначення вмісту продуктів запалення в конденсаті видихнутого повітря [1,8].

**Мета дослідження.** З'ясувати роль похідних окиснювального метаболізму арахідонової кислоти в кріоконденсованому експіраті хворих на деструктивний туберкульоз легень у патогенезі різних фаз специфічного запалення.

**Матеріал і методи.** Обстежено 40 вперше виявлених хворих на інфільтративний і дисемінований туберкульоз легень у фазі розпаду. У більшості хворих – у 70,4% випадків діагностовано інфільтративний туберкульоз легень. Вік пацієнтів коливався від 17 до 59 років. Серед них чоловіки становили майже 70%. Деструктивний процес був поширеним у 61,0% випадків, обмеженим – у 39,0%, що у всіх хворих супроводжувався бактеріовиділенням, у тому числі масивним – у 64,4% випадків. Мікобактерії туберкульозу були, як правило, чутливі до всіх антимікробних препаратів (АМП) і лише в 13 хворих (14,1%) виявилися стійкими до 1-3 АМП (стрептоміцину, ізоніазиду або рифампіцину). Супутні захворювання й ускладнення туберкульозу легень спостерігалися у 27,0% обстежених. У всіх хворих спостерігався інтоксикаційний синдром (від слабкого до помірно вираженого). За клініко-рентгенологічними та параклінічними ознаками встановлено ексудативно-некротична (23 пацієнти) та продуктивно-некротична фази (16) специфічного запалення. Термін госпіталізації хворих до початку обстеження не перевищував двох тижнів. Контрольну групу склали 25 практично здорових волонтерів.

Накоичення конденсату повітря, що видихається, проводили вранці (з 8.30 до 9.00), нагаше, на апараті власної конструкції, яка дозволяє проводити стерилізацію робочих частин приладу. Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках Amprer™  $\text{C}_8$  ("Amersham", Великобританія). У роботі використані набори реактивів для радіоімунологічного визначення простагландинів  $\text{E}_2$ ,  $\text{F}_2\alpha$ ,  $6\text{-keto-F}_1\alpha$ , тромбоксану  $\text{B}_2$  та лейкотрису  $\text{B}_4$  ("DGR International Inc.", США).

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента за програмою "Biostat" на PC PENTIUM II.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані результати наведені у таблиці, дані якої свідчать, що в ексудативно-некротичну фазу туберкульозного запалення в легенях концентрація  $\text{PGE}_2$  в конденсаті видихнутого повітря перевищує контрольні показники в 3,6 раза, рівень  $\text{PGF}_2\alpha$ , збільшується відносно контролю у 2,3 раза, а концентрації 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ ,  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$  зростають на 36,1, 55,2 і 90,9% відповідно.

Таблиця

**Вміст ейкозаноїдів у конденсаті видихнутого повітря у хворих на деструктивний туберкульоз легень з різними типами специфічного запалення ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Показники,	контроль	туберкульоз легень	
	практично здорові люди n=25	ексудативно-некротичний тип запалення n=21	продуктивно-некротичний тип запалення n=19
Простагландин $\text{E}_2$ нг/мл	1,48±0,08	5,30±0,28 p<0,001	1,64±0,11 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Простагландин $\text{F}_{2\alpha}$ нг/мл	0,800±0,050	1,832±0,134 p<0,001	0,798±0,061 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub> ш/мл	13,00±0,76	17,69±0,92 p<0,001	4,19±0,26 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Тромбоксан $\text{B}_2$ пг/мл	2,97±0,16	4,61±0,28 p<0,001	14,27±0,80 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Лейкотриєн $\text{B}_4$ пг/мл	8,22±0,44	15,69±0,80 p<0,001	29,70±1,42 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

**Примітки.** p – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у групі “контроль”; p<sub>1</sub> – ступінь вірогідності різниць показників у хворих на ексудативно-некротичний і продуктивно-некротичний тип специфічного запалення; n – число спостережень.

При продуктивно-некротичному типі запалення концентрація  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$  у експіраті відповідає контрольним величинам. Рівень 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ , значно знижується і виявляється втричі меншим за контрольні показники. Водночас у 4,8 раза збільшується концентрація  $\text{TxB}_2$ , що супроводжується майже чотириразовим підвищенням рівня  $\text{LTB}_4$ .

На рис. наведені результати порівняльного аналізу, які свідчать, що різниця у змінах концентрацій ейкозаноїдів у конденсаті повітря, що видихається, є вірогідною, суттєвою та характеризується переважанням вмісту  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$  і 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$  в ексудативно-некротичну фазу запалення, при значному збільшенні кількості  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$  на тлі істотного зниження концентрації 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$ , в продуктивно-некротичну фазу специфічного туберкульозного запального процесу в легенях.

Відомо, що розвиток специфічного запалення у хворих на туберкульоз легень закономірно поєднується зі змінами окиснювального метаболізму арахідонової кислоти [3]. Суттєвий внесок у розвиток уявлень про роль ейкозаноїдів при туберкульозі легень належить В.І.Петренко [4,5], який встановив, що підвищення рівня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> і  $\text{TxB}_2$  у крові хворих на туберкульоз в абсолютної більшості осіб супроводжується зменшенням співвідношення 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> і  $\text{TxB}_2$  [8]. На відміну від вогнищового, обмеженого процесу, інфільтративний туберкульоз легень характеризується більшою розповсюдженістю процесу, гострим перебігом, вираженими симптомами інтоксикації, схильністю до деструктивних змін у легенях та бактеріовиділенням. У хворих на інфільтративний туберкульоз за значного підвищення рівня ПГГ<sub>2</sub> та  $\text{TxB}_2$  при зниженні коефіцієнта їх співвідношення виявлено помірне порушення прохідності великих бронхів та відмічено одночасне зниження прохідності середніх бронхів. Для дисемінованого туберкульозу легень характерно роз-

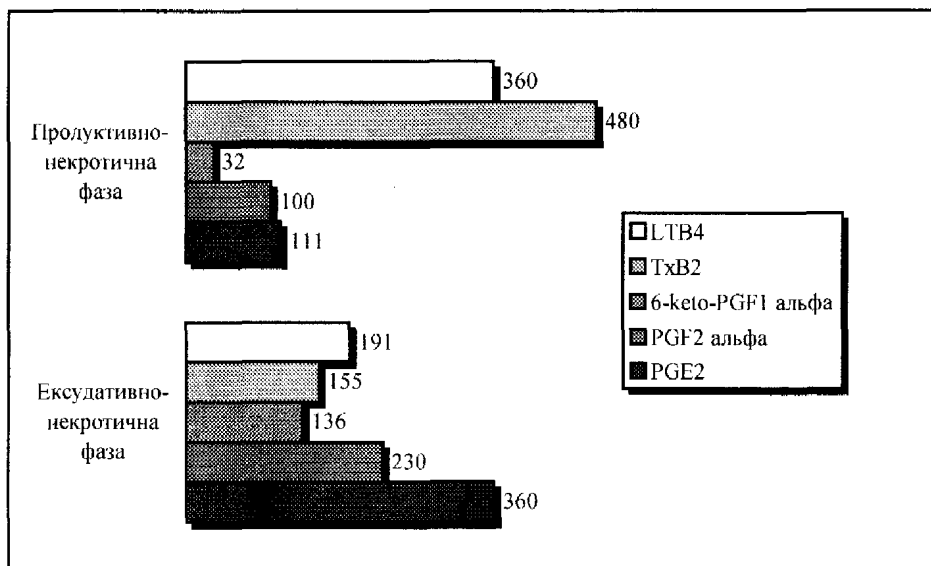


Рис. Порівняльний аналіз концентрацій ейкозаноїдів у конденсаті видихнутого повітря у хворих на туберкульоз легень в ексудативно-некротичну і продуктивно-некротичну фази специфічного запалення (у % від контролю)

повсюдне ураження легеневих судин, що супроводжується значним підвищенням концентрації в крові  $PGI_2$  та  $TxB_2$ . Співвідношення  $PGI_2/TxB_2$  перевищує показник контролю за рахунок збільшення 6-кето- $PGF_1\alpha$ . Водночас у всіх хворих відмічається зменшення  $O_2$ ,  $PO_2$ ,  $MO_2$ ,  $MO_2$ ,  $MO_2$ ].

За даними Петренка В.І., Бєлікової Н.Н. [5], в осіб із вперше виявленим обмеженим туберкульозом легень у крові відмічається переважання ПГЕ, а у випадку розповсюдженого і деструктивного процесу – зниження ПГЕ та збільшення рівня  $PGF_2\alpha$ , що супроводжується прогресуванням туберкульозного процесу. Подібні клінічні та експериментальні результати отримані іншими авторами [3,7].

Бронхоконстрикція є основним ефектом при прискоренні метаболізму АК у бік збільшення синтезу простагландинів  $F_2$  та  $D_2$ . Зазначимо, що саме за IgE-опосередкованої стимуляції легеневої тканини людини вивільняється значна кількість  $PGD_2$  [7]. Простагландини  $E_1$  та  $E_2$  володіють ефектом бронходилатації внаслідок прямого впливу на гладеньку мускулатуру трахеї і бронхів людини. Встановлена бронхоспазмолітична дія простагландину  $I_2$ , який запобігає гістаміновому бронхоспазму у тварин та зменшує чутливість бронхів до констрикторного впливу лейкотриєнів  $C_4$  і  $D_4$ . Тромбоксан  $A_2$  перетворюється в тромбоксан  $B_2$  – більш стійке сполучення, яке так само викликає агрегацію тромбоцитів, спазм гладенької мускулатури судин і бронхів та підсилює інтенсивність запалення [4,6,9].

Реакція вивільнення простаглантину з ендотелію, що виникає під впливом різних індукторів, є важливою для підтримки гемостатичного гомеостазу, оскільки вона забезпечує механізми дезагрегації тромбоцитів у місці пошкодження судин [2]. На відміну від цього,  $\beta$ -тромбоглобулін, що вивільняється з активованих тромбоцитів, гальмує синтез простаглантину, що сприяє адгезії тромбоцитів та утворенню тромбоцитарних агрегатів або тромбів у докусі ушкодження стінки судини [2]. Простаглантин пригнічує агрегацію тромбоцитів, забезпечує вільний рух крові по судинах. У разі ураження ендотелію судинної стінки синтез простаглантину зменшується, що сприяє тромбоутворенню. Варто зазначити, що простаглантин вільно проходить через мале коло кровообігу, не підлягаючи метаболізму в легенях, тоді як простагландини групи E зазнають потужного легеневого метаболічного впливу [2].

У легенях основна кількість лейкотриєнів продукується альвеолярними макрофагами, але синтез лейкотриєнів *de novo* відбувається також з фосфоліпідів клітинних мембран. Синтез лейкотриєнів у легенях при запальних захворюваннях може активуватися продуктами обміну мікроорганізмів. Зауважимо, що роль стимулятора синтезу лейкотриєнів може виконувати і фактор активації тромбоцитів. Лейкотриєн  $V_4$ , який є потужним хемоатрактантом, у легенях не метаболізується. Лейкотриєну  $V_4$  притаманна прозапальна дія – він підсилює адгезію лейкоцитів до

ендотеліальних клітин, стимулює вивільнення лізосомальних ферментів із поліморфноядерних лейкоцитів, що відіграє суттєву роль у механізмах набряку бронхів [4]. Згідно з результатами досліджень останніх років [4,5,6,8,9] зміни концентрації ейкозаноїдів відбуваються як у крові, так і в експіраті.

Таким чином, отримані результати та дані літератури свідчать про суттєву роль ейкозаноїдів у розвитку різних типів специфічного туберкульозного запалення, що варто враховувати в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень і відповідає вимогам Національної програми щодо розробки стандартизованих та уніфікованих схем патогенетичного лікування хворих на туберкульоз.

**Висновки.** 1. В ексудативно-некротичну фазу туберкульозного запалення у конденсаті істотно збільшується рівень  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$ , помірно –  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$ ,  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$ , що створює локальний внутрішньолеґеневий прозапальний регуляторний потенціал.

2. Для продуктивно-некротичного типу туберкульозного запалення характерно поєднання суттєвого зростання концентрації в конденсаті видихнутого повітря  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$  з надмірним зниженням рівня  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$  при відсутності змін з боку  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$ .

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому показники концентрації  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$ ,  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$ ,  $\text{TxB}_2$  і  $\text{LTB}_4$  в експіраті можуть бути використаними для диференційованого патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень, що надає перспективи подальших розробок у даному напрямку.

**Література.** 1. *Ананьев Э.Х., Чучалин А.Г.* Исследования конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) // Пульмонология. – 2002. – №2. – С.57–66. 2. *Балуда В.П.* Физиология системы гемостаза-М.: Медицина. 1995. – 293 с. 3. *Каминская Г.О., Блонская Г.Ю., Омаров Т.О., Ловачева О.В.* Особенности метаболизма простагландинов в легких при разных вариантах течения процесса у больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. – 1993. – №4. – С.8–9. 4. *Петренко В.И.* Состояние простагландин-тромбоксановой системы и бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких // Врач. дело. – 1996. – №3-4. – С.45–51. 5. *Петренко В.И., Беликова Н.Н.* Клиническое значение исследования простагландинов группы F<sub>2</sub> и E у больных туберкулезом легких // Акт. пробл. мед. и биол. – К., 1992. – Т.1. – С.319–324. 6. *Процюк Р.Г., Сливка В.Л., Шаповалов В.П.* Взаємозв'язок між рівнем ейкозаноїдів і тахікінінів у конденсаті видихнутого повітря при обструктивному типі дихальної недостатності у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Лікар. справа. – 2000. – №7-8. – С.27–30. 7. *Сокол Т.В.* Динамика простагландинов и циклических нуклеотидов у впервые выявленных больных туберкулезом легких в процессе лечения // Матер. I з'їзду фізіотрів та пульмонологів України. – Вінниця, 1993. – С.186–187. 8. *Шаповалов В.П.* Характеристика процесів ліполіпероксидації у хворих на туберкульоз легень у різні фази специфічного запалення (аналіз експірату) // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №1. – С.115–119. 9. *Шаповалов В.П., Сливка В.Л., Самараш В.С.* та ін. Характеристика змін у системі ейкозаноїдів у хворих на туберкульоз легень // Матер. II з'їзду фізіотрів і пульмонологів України. – Київ, 1998. – С.124.

## TYPES OF SPECIFIC INFLAMMATION IN DESTRUCTIVE LUNG TB AND EICOSANOID CONCENTRATION IN EXHALED AIR CONDENSATE

*V.P. Shapovalov*

**Abstract.** The prevalence of the tissue type of specific TB inflammation {exudative-necrotic or productive -necrotic} should be advisably taken into account in pathogenetic treatment of TB patients as evidenced by the presence of different spectra of oxidative metabolic derivatives of arachidonic acid in the exhaled air condensate (expirate). The level of  $\text{PGE}_2$  and  $\text{PGF}_2\alpha$  sufficiently increases with the exudative-necrotic type, whereas  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$ ,  $\text{TxB}_2$  and  $\text{LTB}_4$  level elevate moderately, creating a local intrapulmonary regulatory potential. The concentration of  $\text{TxB}_2$ ,  $\text{LTB}_4$  sufficiently augments, that of  $\text{PGE}_2$  і  $\text{PGF}_2\alpha$  does not change, whereas the level of  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha$  excessively falls with the productive -necrotic type acid in the exhaled air condensate. The changes in question may serve as a reason for using techniques of guided correction of arachidonic acid oxidative metabolism in multimodality therapy of patients with TB of the lungs.

**Key words:** tuberculosis, lungs, inflammation, expirate, eicosanoids.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol.7, №3. – P.98–101.*

*Надійшла до редакції 21.05.2003 року*