

# КОРЕКЦІЯ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ

**О. С. Шевченко, О. І. Чопорова, Г. Л. Степаненко, Н. С. Слепченко**

*Харківський національний медичний університет*

**Резюме.** Показано, що використання гепатопротектора аргініну глутамату під час стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень усуває фактори розвитку тканинної гіпоксії, забезпечує адекватну функціональну навантаженню гепатоцитів мікроциркуляцію, прискорює відновлення балансу оксидантно-антиоксидантної системи, нормалізує кровотік у печінковій артерії, підсилює гемодинаміку у мікроциркуляторному руслі печінки і венозний відтік, попереджує розвиток «венозно-капілярного блоку».

**Ключові слова:** туберкульоз легень, аргініну глутамат, внутрішньопечінковий кровотік, оксидантно-антиоксидантна система, перокисне окислення ліпідів, оксид азоту.

## КОРЕКЦИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АРГИНИНА ГЛУТАМАТА

**О. С. Шевченко, А. И. Чопорова,  
А. Л. Степаненко, Н. С. Слепченко**

**Резюме.** Показано, что использование гепатопротектора аргинина глутамата во время стандартной антимикобактериальной химиотерапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких устраняет факторы развитию тканевой гипоксии, обеспечивает адекватную функциональную нагрузку гепатоцитов микроциркуляцию, ускоряет восстановление баланса оксидантно-антиоксидантной системы, нормализует кровоток в печеночной артерии, усиливает гемодинамику в микроциркуляторном русле печени и венозный отток, предупреждает развитие «венозно-капиллярного блока».

**Ключевые слова:** туберкулез легких, аргинин глутамат, внутривеночный кровоток, оксидантно-антиоксидантная система, перокисное окисление липидов, оксид азота.

## CORRECTION OF INTRAHEPATIC HEMODYNAMICS AND ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS BY APPLICATION OF ARGININ GLUTAMAT

**O. S. Shevchenko, O. I. Choporova,  
G. L. Stepanenko, N. S. Slepchenko**

**Summary:** It is shown that the use hepatoprotector arginine glutamate during antymycobacterial standard chemotherapy in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis eliminates factors of tissue hypoxia, provides adequate microcirculation by functional loading of hepatocytes, accelerates restoration of balance oxidant-antioxidant system, normalizes blood flow in the hepatic artery, increases in microcirculatory hemodynamics line liver and venous outflow, prevents the development of «venous-capillary block».

**Keywords:** tuberculosis of lungs, arginin glutamat, intrahepatic bloodflow, oxidative-antioxidative system, lipid peroxidation, nitric oxide.

Адреса для листування:

Чопорова Олександра Іванівна  
канд. мед. наук, асистент  
Харківський національний медичний університет  
61022, Харків, пр. Леніна, 4

## ВСТУП

Токсичні ураження печінки (ТУП) є нерідким ускладненням антимікобактеріальної терапії (АМБТ) хворих на туберкульоз і складають від 2,5 до 3 %, за іншими даними сягають 20 % і більше [7, 9]. Їх розвиток обумовлений порушенням функції мітохондрій, розвитком тканинної гіпоксії з виснаженням запасів АТФ, збитковим утворенням вільних радикалів і активізацією перекисного окислення ліпідів [10].

Останнім часом стали відомі властивості оксиду азоту (NO) як активатора чи інгібітора вільно-

радикальних реакцій [5, 8, 10]. Надлишкове утворення куперівськими клітинами печінки Ca-незалежної індукцибельної NO-синтази (iNOS) і нестача ендотеліальної (eNOS) створює умови дисфункції капілярного русла, що переважно проявляється вазоконстрикцією [11]. Недостатній синтез NO в організмі хворого на туберкульоз легень обумовлений порушенням обміну аргініну, який виступає в ролі його попередника [2, 9].

Серед фармакологічних засобів слід виділити гепатопротектор на основі амінокислот — аргініну глутамат (Глутаргін), у складі якого є субстрат

NOS — амінокислота L-аргінін у комплексі з глютаміновою [1, 8]. Аргініну глютамат має антиоксидантні властивості (як власне амінокислот, так і їх метаболітів), покращує мікроциркуляцію печінки, ефективний за умов внутрішньопечінкового холестазу і перевищує активність Ессенціале-Н і Легалону, що підтверджено експериментально. Курс аргініну глютамату, розпочатий з інфузійного введення, що покращує доступ гепатотропного засобу, прискорює досягнення їх клінічної ефективності у порівнянні з використанням лише таблетованої форми [1].

Метою дослідження було визначення динаміки показників оксидантно-антиоксидантної системи (ОАС) і внутрішньопечінкової гемодинаміки при застосуванні аргініну глютамату в комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження були включені 89 хворих на ВДТБ легень віком від 15 до 72 років, у середньому —  $(38,3 \pm 1,1)$  року. Діагноз ВДТБ легень був встановлений на підставі вивчення анамнезу, результатів клініко-рентгенологічних і лабораторних досліджень. Переважна більшість хворих (93,2 %) мала інфільтративну форму захворювання. З дослідження виключені хворі з вірусним гепатитом в анамнезі, HbsAg у крові, захворюваннями шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, нестабільною стенокардією, серцевою недостатністю.

Стан АОС оцінювали за вмістом каталази (Кат), малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові [3].

Реєстрували показники кровонаповнення у басейнах печінкової артерії і воротної вени за методом тетраполярої реогепаатографії (РГГ) (Пушкар Ю. Т.). Для аналізу РГГ відібрані: інтервал Q-L — час поширення реографічної хвилі на ділянці серце-печінка, інтервал A-B — час надходження крові з системи печінкової артерії, інтервал B-C — час течії крові по судинах дрібного калібру, інтервал B-D — час надходження крові з системи порталної вени. Розраховували інтегральні показники печінкового кровообігу: реографічний індекс (PI), As/Ad — систоло-діастолічне співвідношення реографічної хвилі, АЧП — показник внутрішньопечінкової мікроциркуляції за одиницю часу й серцевого циклу. Дослідження крові і запис РГГ у хворих проводили до початку та через місяць лікування і порівнювали з відповідними показниками групи практично здорових донорів (15 осіб).

Усі хворі отримували стандартну АМБТ згідно вимог чинних наказів МОЗ України [6, 7]. У 1-шу групу увійшли 46 хворих, яким додатково призначений аргінін глютамат (Глутаргін, ТОВ «Здоров'є», Україна) за схемою: по 30–40 мл 4 % розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу, 3–5 діб поспіль, потім по 15–20 мл 2–3 доби, з переходом

на пероральне застосування препарату: по 0,5 г 3 рази на добу — 2 тижні, по 0,25 г 3 рази на добу — 1 тиждень. У 2-й групі застосовувались загальноприйнята терапія силімаринвмістними гепатопротекторами у середньотерапевтичних дозах.

Статистичну обробку даних дослідження (t-критерій Ст'юдента) здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0 [4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ВДТБ легень до лікування мало місце достовірне відхилення показників ОАС у порівнянні з групою практично здорових донорів ( $p < 0,05$ ): збільшення рівня МДА на 55,1 %, ДК — на 45,6 % і зменшення Кат на 16,8 %. За межі норми найчастіше виходили значення МДА — у 62 ( $(69,6 \pm 3,6)$  %) пацієнтів.

У хворих 1-ї групи протягом лікування відмічено зниження рівня МДА і ДК у 1,3 разу ( $p < 0,05$ ) та підвищення Кат у 1,25 разу ( $p < 0,05$ ), що наблизило їх значення до таких здорових осіб, тоді як у 2-й групі значення ДК, Кат достовірно змінювались у бік норми, значення МДА мало тенденцію до нормалізації (табл. 1). Таким чином, застосування курсу аргініну глютамату у хворих на ВДТБ легень сприяє суттєвішій корекції стану ОАС крові.

Таблиця 1  
Динаміка показників ОАС крові у хворих на туберкульоз легень ( $M \pm m$ )

Показник	Група спостереження		Здорові особи (n = 15)
	1-ша (n = 46)	2-га (n = 43)	
ДК, мкмоль/л	$122,2 \pm 11,7$ $92,6 \pm 8,9^{*2}$	$133,6 \pm 10,1$ $104,1 \pm 7,1^{*2}$	$87,0 \pm 8,6$
МДА, мкмоль/л	$4,8 \pm 0,23$ $3,7 \pm 0,16^{*1}$	$4,4 \pm 0,25$ $4,12 \pm 0,23$	$3,03 \pm 0,09$
Кат, мкмоль/л	$3,33 \pm 0,13$ $4,17 \pm 0,15^{*1}$	$3,7 \pm 0,14$ $4,2 \pm 0,18^{*1}$	$4,5 \pm 0,23$

Примітки: у чисельнику — дані до лікування; у знаменнику — дані після лікування; \*1 — достовірність різниці до та після лікування в групі ( $p < 0,001$ ); \*2 — теж ( $p < 0,01$ ).

Результати РГГ здорових осіб показали значну мінливість величин показників, при цьому навіть середні значення виходили за межі норм, що рекомендуються. Для здорових осіб отримано такі середні значення показників: інтервал Q-L —  $(0,148 \pm 0,017)$  с, інтервал B-C —  $(0,136 \pm 0,022)$  с, інтервал A-B —  $(0,054 \pm 0,004)$  с, інтервал B-D —  $(0,17 \pm 0,035)$  с, As/Ad —  $(44,7 \pm 6,83)$ , PI —  $(0,41 \pm 0,042)$ , АЧП —  $(0,51 \pm 0,056)$ . Результати обстеження хворих і здорових осіб в найбільшій мірі розрізнялись за рівнями інтервалів B-C та B-D (табл. 2).

Встановлено, що в обох групах значення інтервалу Q-L в динаміці лікування суттєво не змінились. Значення інтервалу A-B за 1-й місяць лікування помірно підвищилось у 1-й групі (на 10,9 %) і помірно знизилось у 2-й групі (на 8,33 %). У пер-

Таблиця 2

Динаміка показників кровонаповнення печінки у хворих на туберкульоз легень (M ± m)

Група	Т (міс)	Показники РГГ			
		АЧП	As/Ad	В-С, с	В-D, с
1-ша (n = 27)	0	0,64 ± 0,13 <sup>^</sup>	38,67 ± 3,77	0,12 ± 0,01	0,18 ± 0,01
	1	0,81 ± 0,10 <sup>^</sup>	47,91 ± 5,15 <sup>*2</sup>	0,11 ± 0,01	0,17 ± 0,01
	2	0,68 ± 0,27 <sup>^</sup>	48,7 ± 3,45 <sup>*2</sup>	0,11 ± 0,02	0,15 ± 0,02
2-га (n = 19)	0	0,31 ± 0,06 <sup>^</sup>	40,31 ± 4,53	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,01
	1	0,50 ± 0,10 <sup>*2</sup>	42,70 ± 4,30	0,14 ± 0,02 <sup>*2</sup>	0,20 ± 0,02 <sup>*2</sup>
	2	0,56 ± 0,39 <sup>*2</sup>	43,30 ± 2,37	0,15 ± 0,01 <sup>*2</sup>	0,19 ± 0,01 <sup>*2</sup>
Здорові особи (n = 15)		0,51 ± 0,05	44,7 ± 6,8	0,13 ± 0,02	0,17 ± 0,03

Примітки: Т – термін спостереження хворих; \*1 — достовірність різниці до та після лікування в групі (p < 0,01); \*2 — теж (p < 0,05); ^ — достовірність відмінності показника відносно значень здорових осіб (p < 0,05).

шому випадку це можна пов'язати з відносною вазоконстрикцією, у другому — з вазодилатацією. Найбільш позитивні зміни відбулись у 1-й групі, де значення інтервалу А-В досягли рівня здорових осіб (p > 0,05). Середнє значення показника у 2-й групі на 2-й місяць лікування зменшилось відносно такого до лікування на 16,6 % (p > 0,05), і досягло рівня, що у 1,35 разу (p < 0,05) нижче значень здорових осіб.

Згідно даних таблиці 2, значення інтервалу В-С у 1-й групі мало тенденцію до зменшення, тоді як у 2-й групі його значення на 1-й місяць збільшилось на 21,4 % (p > 0,05) відносно значення до лікування, та було вище рівня здорових осіб на 13,3 % (p > 0,05) і меж прийнятої норми. Ймовірно, це пов'язано зі збереженням пулу імунних комплексів крові, які чинять дезрегуляторний вплив на функцію ендотелію, зокрема системи мікроциркуляторного русла, у бік вазоконстрикції.

Протягом місяця лікування значення інтервалу В-D у 1-й групі залишалось у межах норми, а у 2-й групі підвищилось у 1,25 разу (p < 0,05), що на 15,0 % вище значення у здорових осіб. Значення показника за 2-й місяць зменшилось у 1-й групі, тоді як у 2-й групі збереглося підвищеним (у 1,18 разу; p < 0,05) відносно значення у здорових осіб. Отже, застосування аргініну глутамату покращує венозний відтік і попереджує розвиток «венозно-капілярного блоку».

Аналіз інтегральних показників РГГ (PI, АЧП, As/Ad), які враховують як артеріальне, так і портальне її кровонаповнення, показав, що в групах спостерігається підвищення всіх зазначених показників, що відповідає збільшенню функціонального навантаження на печінку з боку АМБТ і специфічного запалення легенів. Однак ступінь їх змін залежить від схеми отриманого лікування і глибини відхилень до лікування.

В обох групах хворих на 1-й місяць лікування PI мав тенденцію до підвищення, а на 2-й місяць — достовірно підвищився, однак у 2-й групі значення PI залишилось меншим у порівнянні з 1-ю групою, як і до початку ліку-

вання. Зміни АЧП були аналогічні змінам PI, у 2-й групі його значення залишились найнижчими. Підвищення значень As/Ad протягом 2-х місяців спостереження відмічено в обох групах. Достовірним було підвищення значення показника у 1-й групі на 1-й місяць (у 1,24 разу, p < 0,05) відносно рівня до лікування, на 2-й місяць ця тенденція зберігалась. У 2-й групі збільшення значення показника було несуттєвим.

Таким чином, застосування аргініну глутамату сприяло нормалізації кровонаповнення печінки, покращення гемодинаміки у мікроциркуляторному руслі та корекції стану венозного відтоку.

## ВИСНОВКИ

1. На початок лікування хворих на ВДТБ легень має місце достовірне відхилення показників ОАС: збільшення рівня МДА на 55,1 % у 69,6 % пацієнтів, ДК — на 45,6 % і зменшення Кат на 16,8 %. Стандартна терапія хворих недостатньо відновлює баланс ОАС, тоді як курс аргініну глутамату прискорює поновлення його рівноваги.
2. Під час стандартної АМБТ спостерігається скорочення часу течії крові гілками печінкової артерії через сповільнення кровотоку, збільшення пульсового кровонаповнення печінки та впливу чинників вазоконстрикції на рівні мікроциркуляторного русла печінки.
3. Корекція внутрішньопечінкової гемодинаміки при застосуванні аргініну глутамату полягала у нормалізації кровонаповнення печінки, покращенні гемодинаміки у мікроциркуляторному руслі та венозного відтоку з попередженням розвитку «венозно-капілярного блоку».
4. Застосування аргініну глутамату може розглядатись як патогенетично обґрунтований метод гепатокорекції, у основі дії якого лежить нормалізація антиоксидантного захисту цитоплазматичних і мітохондріальних структур, запобігання розвитку порушень внутрішньопечінкової гемодинаміки та тканинної гіпоксії:

зміни показників ОАС і РГГ були більш сприятливі, ніж при застосуванні стандартної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак, О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии Текст / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85–89.
2. Галан, І. О. Динаміка вмісту незамінних амінокислот крові у хворих на туберкульоз органів дихання в процесі лікування Текст / І. О. Галан // Одеський мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 21–24.
3. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике Текст / Камышников В. С. – М. : МЕД. Пресс-информ, 2004. – 920 с.
4. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel Текст / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
5. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патологические свойства Текст / В. И. Покровский, С. А. Виноградов / Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
6. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 9.06.2006, № 385. – 27 с.
7. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 9.06.2006 № 384. – 86 с.
8. Сосунов, А. А. Оксид азота как межклеточный посредник Текст / А. А. Сосунов // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – т. 6. – № 12. – С. 27–34.
9. Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases Text / P. , P. , E. // Am. J. Ther. – 2009. – Vol. 45. – P. 363–367.
10. Laskin, J. D. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity Text // J. D. Laskin, D. E. Heck, C. R. Gardner, D. L. Laskin // Antioxid. Redox. Signal. – 2001. – Vol. 3 (2). – P. 261–271.
11. NO as an indicator of portal hemodynamics and the role of iNOS in increased NO production in CCl4-induced liver cirrhosis Text / M. , S. , M. [et al.] // J. Surg. Res. – 1997. – Vol. 70 (2). – P. 124–133.