

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

Шевченко О.С., Чопорова О. І., Степаненко Г.Л., Сlepченко Н.С.

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

**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 інгібітору вільнорадикальних 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 легенів обумовлений порушенням обміну аргініну, який виступає в ролі його попередника [2,9].

Серед фармакологічних засобів слід виділити гепатопротектор на основі амінокислот – аргінін глутамат (глутаргін), у складі якого – субстрат NOS – амінокислота L-аргінін у комплексі з глютаміною [1,8]. Аргінін глутамат має антиоксидантні властивості (як власне амінокислот, так і їх метаболітів), покращує мікроциркуляцію печінки, ефективний за умов внутрішньопечінкового холестазу і перевищує активність есенціале-Н і легалону, що підтверджено експериментально. Курс аргініну глутамату, 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 курсу аргініну глутамату, який розпочинатимуть з інфузійного введення, у 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 –  $(38,3 \pm 1,1)$  років. Діагноз ВДТБ легень був встановлений на підставі вивчення анамнезу, результатів клініко-рентгенологічних і лабораторних досліджень. Переважна більшість хворих мала інфільтративну форму захворювання  $(93,2 \pm 2,66)\%$ . З дослідження виключені хворі з вірусним гепатитом в анамнезі, Hbs-Ag 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 воротньої вени за методом тетраполярної 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 портальної вени. Розраховували інтегральні показники печінкового кровообігу: реографічний індекс (PI),  $A_s/A_d$  – 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 осіб (15 осіб).

Усі хворі отримували стандартну АМБТ згідно з чинними наказами МОЗ України [6,7]. У 1-у групу увійшли 46 хворих, яким додатково призначений аргінін глутамат (ТОВ «Здоровье», м. Харків, 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-ій групі застосовувались загальноприйнята терапія силімаринвмістними гепатопротекторами у середньотерапевтичних дозах. Статистичну обробку даних дослідження здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0, t-критерій Ст'юдента [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 пацієнтів ( $69,6 \pm 3,6$  %).

У хворих 1 групи протягом лікування відмічено зниження рівня МДА і ДК у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) та підвищення Кат у 1,25 рази ( $p < 0,05$ ), що наблизило їх значення до значень показників здорових осіб, тоді як у 2-ій 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.

Результати РГГ здорових осіб показали значну мінливість 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 В-С – ( $0,136 \pm 0,022$ ) с, інтервал А-В – ( $0,054 \pm 0,004$ ) с, інтервал В-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 показниками: інтервал В-С, інтервал В-D.

**Порівняння показників ОАС крові у хворих на туберкульоз легень  
до і після застосування різних схем терапії (M±m)**

Показники	Групи спостереження		Здорові особи (n=15)
	1 (n=46)	2 (n=43)	
ДК, мкмоль/л	<u>122,2±11,7</u> 92,6±8,9* <sup>2</sup>	<u>133,6±10,1</u> 104,1±7,1* <sup>2</sup>	87,0±8,6
МДА, мкмоль/л	<u>4,8±0,23</u> 3,7±0,16* <sup>1</sup>	<u>4,4±0,25</u> 4,12±0,23	3,03±0,09
Кат, мкмоль/л	<u>3,33±0,13</u> 4,17±0,15* <sup>1</sup>	<u>3,7±0,14</u> 4,2±0,18* <sup>1</sup>	4,5±0,23
Примітка: у чисельнику – дані до лікування; у знаменнику – дані після лікування.			
* <sup>1</sup> – p < 0,001; * <sup>2</sup> – p < 0,01 - достовірність різниці до та після лікування в групі			

Встановлено, що в обох групах значення інтервалу Q-L в динаміці лікування суттєво не змінилися. Значення інтервалу A-B на 1-ий місяць лікування помірно підвищився у 1-ій групі (на 10,9 %) і помірно знизився у 2-ій групі (на 8,33 %). У першому випадку це можемо пов'язати з відносною вазоконстрикцією, у другому – з вазодилатацією. Найбільш позитивні зміни відбулись у 1-ій групі, де значення інтервалу A-B досягли рівня здорових осіб (p>0,05). Середнє значення показника у 2-ій групі на другий місяць лікування зменшилось відносно даних до лікування на 16,6 % (p>0,05), і досягло рівня, що у 1,35 рази (p<0,05) нижче значень здорових осіб.

Згідно табл. 2, значення інтервалу B-C у 1-ій групі мало тенденцію до зменшення, тоді як у 2-ій групі його значення на 1-ий 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 рази ( $p < 0,05$ ), що на 15,0 % вище значення у здорових осіб. Значення показника за 2-ий місяць зменшилось у 1-й групі, тоді як у 2 групі зберіглося підвищеним (у 1,18 рази;  $p < 0,05$ ) відносно значення у здорових осіб. Отже, застосування аргініну глутамату покращує венозний відтік і попереджує розвиток «венозно-капілярного блоку».

Табл. 2

**Показники кровонаповнення печінки у хворих на туберкульоз легень до і після застосування різних видів лікування (  $M \pm m$  )**

Групи лікування	Т (міс.)	Показники РГГ			
		АЧП	As/Ad	В-С, с	В-D, с
1 (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 (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

\*<sup>1</sup> –  $p < 0,1$ , \*<sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – достовірність різниці до і після лікування у групі;  
<sup>^</sup> – ( $p < 0,05$ ) – достовірність відмінності показника відносно значень здорових осіб.  
Т – тривалість спостереження за показниками у хворих груп лікування

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-ий місяць лікування РІ мав тенденцію до підвищення, а на 2-ий місяць – достовірно підвищився, однак у 2 групі значення РІ залишилось меншим у порівнянні з 1-ою групою, як і до початку лікування. Зміни АЧП були аналогічні змінам РІ, у 2-ій 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-ій групі на 1-ий місяць (у 1,24 рази ( $p < 0,05$ ) відносно рівня до лікування), на 2-ий місяць ця тенденція зберігалась. У 2-ій 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 ( $69,6 \pm 3,6$  %) 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 обгрунтований 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.

### Список літератури

- 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.– 920с.
- 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.–320с.
- 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. - 27с.*
- 7 *Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 9.06.2006 №384. - 86с.*
- 8 Сосунов, А.А.Оксид азота как межклеточный посредник [Текст] /А.А.Сосунов //Соросовский образовательный журнал.– 2000.–т.6.– №12.–С.27–34.
- 9 Baghaei, P.Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced

- Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases [Text] / P. Baghaei , P. Tabarsi , E. Chitsaz [ et al.] //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 Mizumoto, M. NO as an indicator of portal hemodynamics and the role of iNOS in increased NO production in CCl4-induced liver cirrhosis [Text] / M. Mizumoto, S. Arai , M. Furutani [et al.]//J. Surg. Res. – 1997.–Vol. 70(2).–P.124-133.

УДК 616.24-002.5-06:616.36-005-008.9-085.244-085.847.8-085.849.19

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

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

**Резюме.** Представлена оценка эффективности коррекции состояния оксидантно-антиоксидантной системы (АОС) и показателей реогепаатографии при применении гепатопротектора аргинина глутамата на фоне стандартной антимикобактериальной химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких. Показано, что применение аргинина глутамата ускоряет восстановление баланса АОС, нормализует кровоток в печеночной артерии, усиливает гемодинамику в микроциркуляторном русле печени и венозный отток, предотвращает развитие «венозно-капиллярного блока». Применение аргинина глутамата во фтизиатрии патогенетически обосновано: устраняет факторы развития тканевой гипоксии, обеспечивает адекватную функциональной нагрузке гепатоцитов микроциркуляцию.

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

UDC 616.24-002.5-06:616.36-005-008.9-085.244-085.847.8-085.849.19

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

Shevchenko O.S., Choporova A.I., Stepanenko A.L., Slepchenko N.S.

**Summary:** The estimation of oxidant-antioxidant system (OAS) correction and rheohepatoigraphy signs in applying of hepatoprotector arginin glutamat on background of standart antimicrobial chemotherapy at suffered from lungs tuberculosis patients is introduced. It was showing, that applying of arginin glutamat accelerated the refurbishment of OAS, reestablish blood flow in hepatic artery, enhanced of hemodynamics in hepatic capillary bed and venous outflow, prevented “venous-capillary blockage” development. Application of arginin glutamat in phthiology pathogeneticaly well-grounded: eliminated of tissue hypoxia factors development, supplemented of microcirculation, which adequate to hepatocytes functional load.

**Key words:** tuberculosis of lungs, arginin glutamat, intrahepatic bloodstream, oxidative-antioxidative system, lipid peroxidation, nitric oxide.

УДК 616.24-002.5-06:616.36-005-008.9-085.244-085.847.8-085.849.19

**КОРЕКЦІЯ ВНУТРИШНЬОПЕЧІНКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І  
АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ВИКОРИСТАННІ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ**

Шевченко О.С., Чопорова О.І., Степаненко Г.Л., Слєпченко Н.С.

**Резюме.** Представлена оцінка ефективності корекції стану оксидантно-антиоксидантної системи (АОС) і показників реогепаатографії при використанні гепатопротектору аргинину глутамату під час стандартної антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Показано, що використання аргинину глутамату прискорює відновлення балансу АОС, нормалізує кровотік у печінковій артерії, підсилює гемодинаміку у мікроциркуляторному руслі печінки і венозний відтік, попереджує розвиток «венозно-каплярного блоку». Використання аргинину глутамату у фтизіатрії патогенетично обґрунтовано: усуває фактори розвитку тканинної гіпоксії, забезпечує адекватну функціональному навантаженню гепатоцитів мікроциркуляцію.

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