



Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, А.П. Пужанська
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Визначення вмісту нітрогену монооксиду в периферичній крові хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Мета роботи — оцінка рівня нітрогену монооксиду у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень з визначенням його ролі у формуванні системної запальної реакції та шляхів корекції.

Матеріали та методи. Обстежено 43 хворих на МРТБ легень. До 1-ї групи увійшов 21 пацієнт. Їх лікували за стандартом етіотропної хіміотерапії з уведенням гепатопротектора «Карсил» по 1–2 таблетки 3 рази на добу протягом 2 міс. До 2-ї групи увійшли 20 практично здорових осіб (ПЗО) та 22 хворих, яким призначали донатор нітрогену монооксиду «Тівортін» (ТОВ «Юрія-Фарм»). Протягом 10 діб внутрішньовенно вводили по 100 мл 4,2 % розчину для інфузій. Після 10 діб перерви призначали ще 10 діб за попередньою схемою на тлі введення «Карсилу».

Результати та обговорення. У хворих на МРТБ легень знижений рівень нітрогену монооксиду в периферичній крові на 46 % порівняно з ПЗО, спостерігається виснаження субстрату для синтезу нітрогену монооксиду (L-аргінін), що пов'язано зі специфічною запальною реакцією та гіперстимуляцією індукцибельної NO-синтази. Призначення донатора нітрогену монооксиду «Тівортину» в інтенсивну фазу сприяє вірогідному підвищенню згаданого показника.

Висновки. У хворих на МРТБ легень спостерігається зниження рівня нітрогену монооксиду. Вірогідному підвищенню його вмісту (на 37,2 %; $p_1 < 0,001$) сприяє призначення «Тівортину» в інтенсивну фазу хіміотерапії.

Ключові слова:

Мультирезистентний туберкульоз легень, нітрогену монооксид, патогенетична терапія, «Тівортін».

Відкриття високоактивного міжклітинного посередника — нітрогену монооксиду (NO) — дало змогу пояснити багато нез'ясованих питань клітинної взаємодії в організмі людини. За своєю природою і механізмом дії це унікальний вторинний месенджер клітинної регуляції. Ця ліпофільна сполука, будучи високореактивним радикалом, вільно проникає через біологічні мембрани, бере участь у реалізації великої кількості фізіологічних процесів (вазодилатації, реакціях імунної системи тощо), а також є чинником виникнення і прогресування багатьох патологічних станів з участю запальної реакції, зокрема й туберкульозу (ТБ) [5, 8, 9].

За даними літератури [5, 6], NO відіграє істотну роль у інвазії, реплікації і підтримці латентного стану внутрішньоклітинної інфекції, зокрема й мікобактерій туберкульозу (МБТ). Він може діяти як агент, який, з одного боку, зумовлює загибель МБТ і індукує процеси апоптичної загибелі кластрум-господарів, а з іншого — бере участь у пригніченні імунних реакцій, хоча баланс між цими двома явищами не зовсім зрозумілий.

Активні форми нітрогену монооксиду ефективніше пригнічують життєздатність МБТ, ніж активні форми кисню. Синтезується він з L-аргініну з утворенням двох сполук — NO і цитруліну. Зазвичай NO нестабільний у фізіологічних середовищах, проте може взаємодіяти з глутатіоном із утворенням нітрозоглутатіону, який значно стійкіший, може транспортуватися

з клітини в клітину і виступати як донатор радикалів NO.

Нітрогену монооксид є одним із важливих медіаторів дихальної системи [4, 7–9], в останні роки активно вивчають його роль в патофізіології захворювань легень [1, 4, 8]. У разі ушкодження легені різного генезу, як довели S.J. Као та співавт., введення аргініну у комплекс терапії дає змогу зменшити ступінь ушкодження за рахунок стимулювання синтезу ендogenous NO. За даними китайських учених [2, 4, 5, 9], у моделі легеневої емболії в курчат призначення дієти із вмістом 1,0 % L-аргініну сприяє підвищенню продукції NO ендотеліальною NO-синтетазою, що супроводжується вірогідним зменшенням смертності, спостерігається позитивний вплив L-аргініну на процеси ремоделювання легеневого кровообігу та зворотний розвиток гіпертрофії клітин гладенького м'яза стінки легеневої артерії [3, 4, 7].

Клінічну ефективність амінокислоти L-аргініну доведено на прикладі лікування ідіопатичної легеневої гіпертензії [7–9]. Доза L-аргініну за внутрішньовенного введення становила 50 мкмоль/хв (із контролем розпаду нітрогену монооксиду за вмістом у сечі ^{15}N -нітритів та ^{15}N -нітратів).

Вітчизняні вчені довели, що у пацієнтів з деструктивним ТБ легень значно знижена інтенсивність синтезу NO. Використання донатора «Тівортину» з метою корекції дефіциту субстрату для синтезу NO у пацієнтів з ТБ на тлі режимів ХТ дає змогу істотно збільшити продукцію NO, що значно поліпшує переносність та підвищує ефективність етіотропної ХТ [О.С. Денисов].

Однак праця, присвячених дослідженню ролі NO у патогенезі ТБ, небагато, а особливо в разі його резистентних форм.

Мета роботи – оцінка рівня нітрогену монооксиду у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з визначенням його ролі у формуванні системної запальної реакції та шляхів корекції.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню (випадок – контроль). Обстежено 43 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБ). До 1-ї групи увійшов 21 пацієнт. Їх лікували за стандартом етіотропної хіміотерапії з уведенням гепатопротектора «Карсил» по 1–2 таблетки 3 рази на добу протягом 2 міс. До 2-ї групи увійшли 20 практично здорових осіб і 22 хворі, яким призначали донатор нітрогену

монооксиду аргінін гідрохлорид (Агд), або «Тівортін» (ТОВ «Юрія-Фарм»). Протягом 10 діб їм внутрішньовенно вводили по 100 мл 4,2 % розчину для інфузій. Після перерви на 10 діб продовжили його введення ще на 10 діб за попередньою схемою на тлі призначення гепатопротектора «Карсил».

Середній вік хворих становив $(38,3 \pm 7,1)$ року. 96 % із них належали до групи ризику виникнення туберкульозу. Серед хворих було 81,2 % чоловіків. У всіх пацієнтів діагностовано поширені деструктивні форми туберкульозу (ТБ), зокрема дисемінований – у 62,1 % та інфільтративний – у 48,9 %. Середній термін звертання по медичну допомогу становив $(21,5 \pm 6,3)$ доби. Мікроскопічно бактеріовиділення діагностовано у 100 % пацієнтів.

Оцінку нагромадження нітрогену монооксиду в сироватці крові проводили так: до 1 мл плазми додавали 1 мл 3 % оцтової кислоти та 1 мл дистильованої води. Пробірку струшували 0,5 хв, потім додавали 1 мл реактиву Грісса, перемішували вміст, і через 10 хв калориметрували розчин на фотокалориметрі (зав. № 9206909) при довжині хвилі 540 нм. Вміст нітрогену монооксиду визначали за допомогою калібрувального графіка, побудованого відповідно до умов дослідження, і виражали в мкмоль/л. Контроль проводили за такою самою методикою з використанням дистильованої води. Рівень метаболітів нітрогену монооксиду в плазмі крові хворих визначали до та після лікування за запропонованою схемою.

Результати та обговорення

Оскільки нітрогену монооксид є нестабільною молекулою, здатність його продукувати та забезпечувати фізіологічні ефекти на організм людини вивчали за вмістом у сироватці крові кінцевих стабільних метаболітів [В.А. Метельська і соавт., 2005].

Вміст кінцевих метаболітів NO в разі застосування «Тівортину» (таблиця) в інтенсивній фазі хіміотерапії (ІФХТ) вірогідно відрізнявся від показника до лікування ($37,2\%$; $p_1 < 0,001$) та був максимально наближеним до норми.

Таким чином, у хворих на МРТБ вміст NO знижений на 46 % відносно ПЗО, що вказує на порушення паракринного регулювання ендотелію, внаслідок чого виникає синдром метаболічної дисфункції, який у поєднанні з порушенням антикоагуляційних властивостей внутрішньої поверхні судинної стінки створює передумови до мікротромбоутворень, внутрішньосудинного зсідання крові й порушення мікроциркуляції як у зоні специфічного запалення, так і в усіх жит-

тево важливих органах, про що свідчить системність запального процесу. Отже, у хворих на МРТБ спостерігається виснаження субстрату для синтезу NO (L-аргінін), що пов'язано з наявністю специфічної запальної реакції та гіперстимуляцією індукцибельної NO-синтази. Тобто вкрай важливо скорегувати дефіцит субстрату аргініну гідрохлориду, потрібного для достатнього синтезу NO.

Доведено, що саме призначення «Тівортину» в ІФХТ хворим з поширеними формами МРТБ сприяє росту ендотеліальних клітин та активізації мікроциркуляції в осередку запалення, зниженню зсідальних властивостей крові з поліпшенням продукції NO у периферичній крові (за нашими результатами, на 37,2 %; $p_1 < 0,001$), що дотично впливає на кількість МБТ у вогнищі запалення. На нашу думку, що узгоджується з результатами інших досліджень, апоптоз та запобігання загибелі клітин і їхньому ушкодженню контролює баланс ЦК (зниження ІЛ-6 та приріст співвідношення рівнів ІЛ-10, ІЛ-18), за рахунок чого посилюється активізація мікроциркуляції в осередку запалення, де саме підвищується вміст NO, який виявляє синергічну

Таблиця. Рівень нітрогену монооксиду у хворих на МРТБ легень у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	ПЗО (n = 20)	Хворі на МРТБ	
		1-ша група (n = 21)	2-га група (n = 22)
ΣNO , мкмоль/л	45,9 \pm 1,1	24,76 \pm 8,3	39,42 \pm 4,1
			$p < 0,001$
			$p_1 < 0,001$

Примітка. p — ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників та ПЗО; p_1 — ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників до та після лікування.

бактерицидну дію на МБТ, однак водночас зменшується активність NO у периферичній крові.

Висновки

1. У хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на 46 % знижений рівень нітрогену монооксиду порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,001$).

2. Призначення «Тівортину» в інтенсивну фазу хіміотерапії сприяє вірогідному підвищенню вмісту нітрогену монооксиду (на 37,2 %; $p_1 < 0,001$), який максимально наближається до норми.

Список літератури

1. Кужко М.М., Шевченко О.С., Бутов Д.О. та ін. Особливості синтезу і метаболізму оксиду азоту у хворих з рецидивом та вперше діагнованим туберкульозом легень під час інтенсивної фази лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2013.— № 1 (12).— С. 30–34.
2. Остапченко Л.І., Синельник Т.Б., Рибальченко Т.В., Рибальченко В.К. Біохімічні механізми апоптозу.— ВПЦ «Київський університет», 2010.— 310 с.
3. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх.— 2005.— № 1.— С. 82–87.
4. Стрелис А.К., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Бюл. сиб. мед.— 2006, № 4.— С. 57–64.
5. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія.— 2014.— № 3.— С. 16–20.
6. Филиппова Н.А., Каминская Л.Ю., Михаленкова И.В. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях // Клин. лаб. диагност.— 2006.— № 8.— С. 3–9.
7. Ярошенко Т.Я. Роль оксиду азота в механизмах поражения печени ксенобиотиками: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.04 «Биохимия».— Львів, 2007.— 22 с.
8. Van Beek S.C., Nhung N.V., Sy D.N. et al. Measurement of exhaled nitric oxide as a potential screening tool for pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2011.— Vol. 15, N 2.— P. 185–192.
9. Thomas A. Management of multidrug resistance tuberculosis in the field : tuberculosis research centre experience // The Indian Journal of Tuberculosis.— 2007.— Vol. 54, N 3.— P. 117–124.

Л.Д. Тодоріко, И.В. Еременчук, А.П. Пужанская
ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Определение содержания азота монооксида в периферической крови больных мультирезистентным туберкулезом легких

Цель работы — оценка уровня азота монооксида у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) легких с определением его роли в формировании системной воспалительной реакции и пути коррекции.

Материалы и методы. Обследованы 43 больных МРТБ легких. В 1-ю группу вошел 21 пациент. Их лечили по стандарту этиотропной химиотерапии с включением гепатопротектора «Карсил» по 1–2 таблетки 3 раза в сутки в течение 2 мес. Во 2-ю группу вошли 20 практически здоровых лиц

(ПЗЛ) и 22 больные, которым назначали донатор азота монооксида «Тивортин» (ООО «Юрия-Фарм»). В течение 10 сут внутривенно вводили по 100 мл 4,2 % раствора для инфузий. После 10 сут перерыва введение продлили еще на 10 сут по предыдущей схеме на фоне назначения «Карсила».

Результаты и обсуждение. У больных МРТБ легких снижен уровень азота монооксида в периферической крови на 46 % относительно ПЗЛ, наблюдается истощение субстрата для синтеза азота монооксида (L-аргинин), что связано со специфической воспалительной реакцией и гиперстимуляцией индуцибельной NO-синтазы. Назначение донатора азота монооксида «Тивортин» в интенсивную фазу способствует достоверному повышению данного показателя.

Выводы. У больных МРТБ легких наблюдается снижение уровня азота монооксида. Вероятному повышению его содержания (на 37,2 %; $p_1 < 0,001$) способствует назначение «Тивортин» в интенсивную фазу химиотерапии.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез легких, азота монооксид, патогенетическая терапия, «Тивортин».

L.D. Todoriko, I.V. Teremenchuk, A.P. Puzhanska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Determination of the content of nitrogen monoxide in the peripheral blood of patients with MDR-TB

Objective – to investigate the nitrogen monoxide in patients with MDR-TB the definition of it's role in the formation of systemic inflammatory reactions and ways of correction.

Materials and methods. The chemotherapy (ChT) program included 43 multi drug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) patients, which were divided into two groups. Group 1 included 21 patients with MDR-TB, treated with standard chemotherapy and hepatoprotector «Karsil» (1–2 tablets 3 times a day) for 2 months. Group 2 included 22 MDR-TB patients who were administered nitrogen monoxide donator – «Tivortin» (producer LLC «Yuria-Farm»), 4.2 % solution for infusion (100 ml intravenously daily per 10 days) then 10-day break with followed continuation for another 10 days.

Results and discussion. In patients with multiresistant tuberculosis lung proven decline of nitrogen monoxide in the peripheral blood of 46 % schodo PEPs, there is depletion of substrate for nitrogen oxide synthase (L-arginine), which is associated with the presence of specific inflammatory reaction and hyperstimulation indutsibelnoy NO-synthase. Appointment «Tivortin» donator of nitrogen monoxide in the intensive phase contributes to a significant increase in this indicator.

Conclusions. Patients with MDR TB is easily observed decline of nitrogen monoxide. The probability of improving the content of nitrogen oxide (37.2 %; $p_1 < 0.001$) promotes the destination «Tivortin» the intensive phase of chemotherapy.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, nitrogen monoxide, pathogenetic therapy, «Tivortin».

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: mutia2@rambler. ru

Стаття надійшла до редакції 21 серпня 2015 р.