

ISSN 1810-5033

НОВОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

NEWS OF BIOMEDICAL SCIENCES

Научно-практический и научно-теоретический журнал

НБ
МН

Издается с января 2001 года
Published since January, 2001

БНМ
С

Выходит четыре раза в год
Published quartely

*Verba volant,
scripta manent*

2018, Т. 17, № 1

Минск

Ю.А. ШЕЙФЕР, В.В. ЗИНЧУК

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОТОРАКСА В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Обследовано 26 пациентов с различными формами деструктивного туберкулеза легких, в лечении которых наряду со стандартной химиотерапией использовали искусственный пневмоторакс. Изучены основные параметры кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса при деструктивном туберкулезе легких на фоне искусственного пневмоторакса. Установлено, что положительный эффект коллапсотерапии реализуется через влияние кислородтранспортной функции крови и газотрансмиттера NO, проявляющийся в уменьшении прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Ключевые слова: туберкулез легких, кислородтранспортная функция крови, искусственный пневмоторакс, прооксидантно-антиоксидантный баланс

Введение. Туберкулез (ТБ) представляет собой проблему общественного здравоохранения в странах Европейского региона ВОЗ, что связано с ростом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [9]. Ежегодно в мире регистрируется около 1,8 млн смертей, так или иначе ассоциированных с ТБ, или около 24 на 100 тыс. населения [1]. Среди пациентов с выявленным деструктивным ТБ легких доля умерших значительно выше, чем у впервые выявленных в целом [11]. Каверна в легких является мощным бактериальным резервуаром, на который достаточно сложно воздействовать с помощью лекарственной терапии, особенно в случаях стойкого сохранения деструкции при наличии МЛУ, в связи с чем, необходимо решать вопрос об изменении лечебной тактики [8].

Для повышения эффективности химиотерапии (ХТ) успешно применяют коллапсообразующие методики (искусственный пневмоторакс (ИП), локальный искусственный коллапс легкого при установке эндобронхиального клапана, а затем экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой силиконовой пломбой) [7,18]. В настоящее время достаточно широко используют гипотензивный пневмоторакс, механизм действия которого объясняется механо-биологической теорией [2], однако многие аспекты его эффектов не изучены. Ранее авторами были получены данные о характере изменения кислородтранспортной функции (КТФ) крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса при ТБ легких [16]. В связи с этим представляется целесообразным оценка влияния гипотензивного ИП на кислород зависимые процессы. Цель исследования – изучение возможных механизмов действия ИП в лечении деструктивных форм ТБ легких путем определения основных параметров КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Материал и методы. Обследовано 26 пациентов с различными формами деструктивного ТБ легких, которые проходили лечение в условиях УЗ ГОКЦ «Фтизиатрия». В связи с отсутствием динамики деструктивных изменений в легких на фоне стандартной ХТ, лечение дополнили ИП. Показаниями к применению ИП являлись следующие формы ТБ легких: очаговый и инфильтративный в фазе распада, кавернозный, ограниченный диссеминированный в фазе распада при наличии бактериовыделения с замедленной динамикой клинико-рентгенологических показателей. ИП применяли после третьего-четвертого курса ХТ при достижении частичного или полного рассасывания очагово-инфильтративных изменений или очагов диссеминации, а полость распада сохранялась. При первичной инсуффляции вводили 150-200 мл воздуха. Повторное введение воздуха выполняли на следующие сутки или через день после рентген контроля в количестве 250-350 мл воздуха. Последующие процедуры производили через 4-5 суток в количестве 300-400 мл, затем, как правило, один раз в неделю по 400-500 мл. Количество вводимого воздуха зависит от быстроты его утилизации из плевральной полости. Курс коллапсотерапии составлял 4-6 месяцев[3].

Показатели КТФ крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса, активности L-аргинин–NO системы оценивали до наложения ИП и после (через 2 месяца). Проведение данного исследования выполнялось с согласия пациентов и разрешения комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

С помощью микрогазоанализатора «Syntesis-15» фирмы «Instrumentation Laboratory», в исследуемых пробах крови изучали величины pO_2 , pCO_2 , pH, степень насыщения крови кислородом (SO_2), кислородную емкость крови (КЕК). Сродство гемоглобина крови (СГК) оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), определяемому спектрофотометрическим методом при температуре $37^\circ C$, $pH=7,4$, $pCO_2=40$ мм рт.ст. ($p50_{станд}$). Затем рассчитывался $p50$ при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры ($p50_{реал}$) по формулам J.W. Severinghaus [20]. На основании полученных данных по уравнению Хилла определялось положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

Кислотно-основное состояние крови определялось на основе номограмм Siggard-Andersen по следующим показателям: реальный и стандартный избыток буферных оснований (ABE/SBE), стандартный бикарбонат (SBE), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), общей углекислоты (TCO_2), стандартного бикарбоната (SBC).

Изучали показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли по интенсивности УФ-поглощения, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов, в области 232-234 нм на спектрофлутометре «СМ 2203 «Solar». Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрически по интенсивности окраски комплекса розового цвета, образованного в реакции с 2'-тиобарбитуровой кислотой, на спектрофотометре «Solar» PV1251C при длине волны 535 нм [6]. Активность каталазы оценивали по количеству окрашенного продукта в реакции H_2O_2 с молибденово-кислым аммонием, имеющего максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм на спектрофотометре «Solar» PV1251C [6]. Концентрацию восстановленного глутатиона изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [20]. Уровень церулоплазмينا определяли методом Равина [6]. Содержание в плазме α -токоферола и ретинола оценивали по методу S.T. Taylor [22].

Продукцию монооксида азота (NO) оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) в плазме крови спектрофотометрическим методом, основанным на цветной реакции с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм [17].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 17.0 и офисного приложения Excel. Вычислялось среднее арифметическое (M), средняя ошибка (m). Достоверность различия между группами пациентов считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В исследуемой группе пациентов преобладали лица мужского пола (73,08%), молодого и трудоспособного возраста. Среди исследуемых клинических форм преобладает инфильтративный ТБ легких (57,69%), в 73,08% случаев наблюдается МЛУ, высокий удельный вес факторов риска ТБ. Сроки использования ХТ до применения ИП составили: до 3 месяцев – 8 пациентов (30,77%); 3-4 месяца – 8 (30,77%); 5-6 месяцев – 5 пациентов (19,23%); более 6 месяцев – 5 (19,23%). В процессе комплексной терапии отмечается уменьшение выраженности воспалительных процессов, наблюдается клиническое улучшение. Применение ИП в сроки до 6 месяцев, при лечении деструктивного ТБ легких, позволило достигнуть абациллирования в 88,46% случаев и закрытия полостей распада – в 84,62%.

В таблице 1 приведена характеристика КТФ крови в условиях применения ИП. Отмечается повышение концентрации гемоглобина на 8,0% ($p < 0,05$), при кавернозном – на 4,48% ($p < 0,05$), а при инфильтративном – на 7,88% ($p < 0,05$). При этом наблюдается рост КЕК. Ее прирост составляет 12,54% ($p < 0,05$), более выраженный рост этого показателя отмечается при инфильтративном на 17,88% ($p < 0,05$), в то время как при кавернозном – на 3,47% ($p > 0,05$). Величина SO_2 при этом увеличивается на 20,61% ($p < 0,05$), при кавернозном – на 20,9% ($p < 0,05$), а при инфильтративном – на 11,75% ($p < 0,05$). Отмечается повышение pO_2 при ИП на 24,06% ($p < 0,05$), если при кавернозном ТБ легких – на 3,125% ($p > 0,05$), то при инфильтративном – на 33,83% ($p < 0,05$). Показатели кислотно-основного состояния крови в этих условиях достоверно не изменялись и оставались в пределах нормального диапазона.

При использовании данного метода в лечении деструктивных форм ТБ легких выявлено уменьшение $p50_{реал}$ на 7,54% ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации

оксигемоглобина влево. Уменьшение $p50_{\text{станд}}$ составляет 6,77% ($p < 0,05$). Существенных различий в ее сдвиге между исследуемыми формами ТБ легких на фоне ИП не выявлено.

Табл. 1. Изменения показателей кислородтранспортной функции крови при искусственном пневмотораксе у пациентов с деструктивным туберкулезом легких ($M \pm m$)

Показатель	деструктивный туберкулез		Клиническая форма деструктивного туберкулеза легких			
			кавернозный		инфильтративный в фазе распада	
	искусственный пневмоторакс					
	до	после	до	после	до	после
n	26	26	8	8	15	15
$p50_{\text{реал}}$, мм рт.ст.	29,97±1,43	27,71±1,32*	28,64±0,85	26,89±0,52*	30,11±1,26	27,91±1,51*
$p50_{\text{станд}}$, мм рт.ст.	29,23±1,28	27,25±1,29*	28,69±0,99	26,58±0,68*	29,23±1,38	27,15±1,33*
Hb, г/л	122,04±16,27	131,81±15,86*	125,38±15,53	131,0±12,0*	120,07±17,01	129,53±15,11*
КЕК, Об%	16,27±2,15	18,31±2,16*	17,01±1,93	17,6±1,35*	15,6±2,32	18,39±2,28*
SO ₂ , %	33,18±4,57	40,02±5,06*	34,59±3,56	41,83±3,06*	33,28±4,34	37,19±3,77*
pO ₂ , мм рт.ст.	22,65±2,39	28,1±5,06*	24,0±2,5	24,75±1,31*	22,2±2,32	29,71±5,69*
pH, ед.	7,368±0,029	7,405±0,041*	7,391±0,0243	7,44,3±0,065*	7,362±0,027	7,384±0,032*
pCO ₂ , мм рт.ст.	48,67±3,18	48,37±4,05	49,09±2,48	47,56±2,17	48,5±3,67	49,98±4,35
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	30,18±2,40	29,55±2,03	31,64±3,27	29,3±2,025	29,42±2,07	30,09±2,7
TCO ₂ , ммоль/л	31,73±2,48	31,4±2,4	33,44±3,25	32,0±3,025	30,79±2,29	31,61±2,12
ABE, ммоль/л	4,22±2,06	4,69±2,36	5,0±2,05	5,35±2,98	3,92±,229	4,68±2,17
SBE, ммоль/л	4,19±2,49	4,81±2,69	5,1±2,405	5,53±3,46	3,75±2,71	4,86±2,39
SBC, ммоль/л	26,47±1,55	27,17±1,84	26,58±1,39	27,6±2,3	26,49±1,88	27,19±1,71

* - достоверные различия по отношению к пациентам до применения искусственного пневмоторакса

У пациентов с ТБ легких возникают морфофункциональные изменения сосудистого эндотелия, выраженность которых зависит от особенностей течения процесса: при повышении степени тяжести процесса, увеличении его распространенности и нарастании в организме размеров микобактериальной популяции процессы паракринной регуляции в эндотелии сосудов нарушаются, возникает дисбаланс, создающий предпосылки к развитию периферической вазоконстрикции [5]. При гипоксии роль NO может быть двойной: при умеренной ее степени он выступает в роли фактора адаптации (увеличивается его депонирование в сосудистой стенке в виде динитрозильных комплексов железа, и нарастает экспрессия эндотелиальной изоформы NO-синтазы), а при тяжелой форме – превалирует NO-индуцируемый апоптоз, к которому особенно чувствительны макрофаги, тимоциты и нейроны [13]. Известно, что NO в легких в физиологических концентрациях ингибирует циклооксигеназу, тормозя высвобождение тромбоксана A₂, а при стимуляции ингибибельной изоформы NO-синтазы происходит гиперпродукция NO, оказывая провоспалительное действие [10]. В исследовании использование ИП сопровождается снижением концентрации NO (рис.1) на 35,45% ($p < 0,05$). Отмечаемое изменение активности L-аргинин–NO системы может оказывать влияние на SGK. Предполагается участие газотрансмиттера NO в формировании функциональных свойств гемоглобина путем модификации его сродства к кислороду через системные и регионарные, внутриэритроцитарные механизмы регуляции, что имеет значение в патогенезе гипоксических состояний, окислительного стресса организма и особенно для их коррекции [19]. Монооксид азота участвует в регуляции кислород связывающих свойств крови в сосудистом компартменте, в результате его взаимодействия с гемоглобином происходит образование его различных форм, которые играют роль своеобразного аллостерического регулятора функциональной активности данного протеина на уровне отдельных его тетрамеров, что может иметь значение для формирования

функциональных свойств гемоглобина и формировании потока O_2 в ткани и поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме [4].

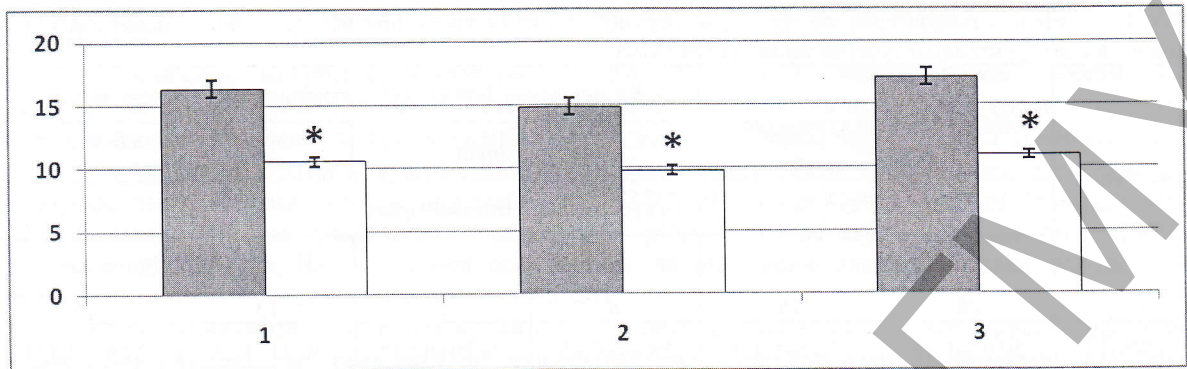


Рис. 1. Концентрация нитрат/нитритов (мкмоль/л) в плазме до (темные столбики) и после (светлые столбики) проведения искусственного пневмоторакса при туберкулезе легких: деструктивный (1), кавернозный (2), инфильтративный в фазе распада (3). * – достоверные различия по отношению к пациентам до применения искусственного пневмоторакса

На фоне применения ИП отмечается снижение всех анализируемых нами показателей активности процессов перекисного окисления липидов (рис.2). Концентрация ДК в плазме уменьшается на 37,55% ($p < 0,05$). Более значительное снижение данного параметра наблюдается при инфильтративном ТБ легких – на 42,06% ($p < 0,05$), тогда как при кавернозном – на 26,44% ($p < 0,05$). Снижение уровня ДК в эритроцитарной массе при этом отмечается на 33,69% ($p < 0,05$), при кавернозном этот показатель уменьшается на 39,17% ($p < 0,05$). Также наблюдается уменьшение уровня МДА в плазме на 43,81% ($p < 0,05$), в эритроцитарной массе – на 25,21% ($p < 0,05$).

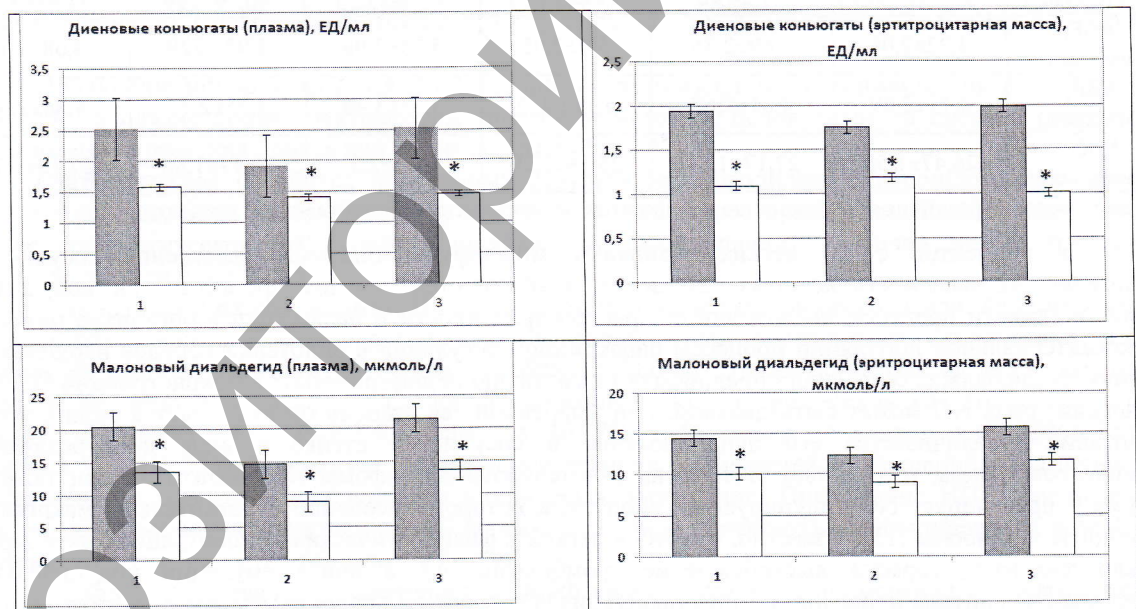


Рис. 2. Изменение активности процессов перекисного окисления липидов до (темный столбик) и после (светлый столбик) проведения искусственного пневмоторакса при туберкулезе легких: деструктивный (1), кавернозный (2), инфильтративный в фазе распада (3). * - достоверные различия по отношению к пациентам до применения искусственного пневмоторакса

В процессе комплексного лечения с использованием ИП улучшается степень антиоксидантной защиты (Таблица 2). Активность каталазы по сравнению с исходными данными увеличивается на 20,24% ($p < 0,05$): при инфильтративном – на 17,89% ($p < 0,05$), при кавернозном – на 20,73% ($p < 0,05$). Повышение уровня восстановленного глутатиона на фоне ИП наблюдается на 15,9% ($p < 0,05$), но более выражено при кавернозном ТБ легких на 22,54% ($p < 0,05$). При использовании ИП отмечается уменьшение концентрации церулоплазмينا на 23,47% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными, практически в одинаковой степени выражено, как при кавернозном (на 21,08%, $p < 0,05$), так и при

инфильтративном ТБ легких (на 20,78%, $p < 0,05$). На фоне применения комплексного лечения отмечается увеличение концентрации α -токоферола в 2,06 раза ($p < 0,05$). Уровень данного антиоксиданта в большей степени возрастает на фоне ИП при инфильтративном (в 2,29 раза, $p < 0,05$) ТБ легких. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса и концентрации NO в крови у исследуемого контингента свидетельствует об уменьшении выраженности окислительного стресса.

Табл. 2. Состояние антиоксидантной системы крови при искусственном пневмотораксе у пациентов с деструктивным туберкулезом легких ($M \pm m$)

Показатель	деструктивный туберкулез		Клиническая форма деструктивного туберкулеза легких			
			кавернозный		инфильтративный в фазе распада	
	искусственный пневмоторакс					
	до	после	до	после	до	после
n	26	26	8	8	15	15
Каталаза, моль H_2O_2 /мин/гНб	23,77 \pm 3,04	28,58 \pm 2,23*	23,15 \pm 2,74	27,95 \pm 1,94*	24,43 \pm 3,22	28,80 \pm 2,50*
Церулоплазмин, мг/л	331,15 \pm 50,3	253,54 \pm 44*	290,0 \pm 34,5	228,88 \pm 21,41*	357,33 \pm 35,51	283,07 \pm 38,46*
Восстановленный глутатион, мкмоль/гНб	25,33 \pm 4,11	29,35 \pm 2,73*	25,78 \pm 1,9	31,59 \pm 2,2,18*	24,92 \pm 5,50	28,22 \pm 2,85*
α -токоферол, мкмоль/л	8,79 \pm 2,16	18,09 \pm 4,47*	9,82 \pm 22,72	17,51 \pm 4,44*	8,23 \pm 1,39	18,85 \pm 4,99*

* - достоверные различия по отношению к пациентам до применения искусственного пневмоторакса

При ИП наблюдается коллапирование легкого, и как следствие, уменьшение объема легочного поля, что снижает жизненную емкость легких, и, следовательно, нарушается функция внешнего дыхания [15]. По литературным данным ИП приводит к уменьшению вентиляции на 10-15% и поглощения кислорода на 5-14% от первоначальной функции коллапированного легкого [2]. Применение коллапсообразующих методик в лечении деструктивных форм ТБ легких требует изучения функциональных аспектов данных методов [12]. Использование гипотензивного пневмоторакса в укороченной методике (в течение 4-6 месяцев) минимизирует вероятность возникновения ригидного легкого, что наблюдается при длительном (3-5 лет) использовании ИП [2]. Выявлено стимулирующее действие ИП на регионарный кровоток, усиление которого отмечается в участке поражения [14]. Улучшение микроциркуляции, повышение артериализации крови происходящие за счет смещение КДО влево, способствует снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению потенциала антиоксидантной защиты. Сдвиг КДО влево можно расценивать, как попытку организма компенсировать кислородную недостаточность в условиях, когда нарушена функция внешнего дыхания, а также это может иметь благоприятное значение, обладая антиоксидантным эффектом в условиях нарушенной утилизации кислорода тканями.

По результатам данных, в развитии положительного эффекта применения ИП при терапии деструктивных форм ТБ легких задействованы кислородзависимые механизмы, реализуемые через вклад SGK, газотрансмиттера NO, способствующие уменьшению проявлений окислительного стресса.

Закключение. Полученные данные о применении ИП в составе комплексной ХТ при деструктивных формах ТБ легких свидетельствуют о повышении эффективности проводимого лечения. Положительный эффект коллапсотерапии реализуется через участие КТФ крови и газотрансмиттера NO, ведущих к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. Выявлены особенности кислород зависимых процессов при гипоксическом синдроме при различных вариантах течения ТБ легких. Уменьшение содержания нитрат/нитритов в плазме крови пациентов с ТБ легких имеет значение для формирования КТФ крови и активности свободнорадикальных процессов при исследуемых формах ТБ, что также необходимо учитывать при проведении патогенетической терапии с использованием ИП.

Литература:

- [1]. Васильева И.А. //Туберкулез и болезни легких; 2017. №7. С. 8-16
- [2]. Винник Л. А. Современная газовая коллапсотерапия туберкулеза легких /Астрахань: Астраханская гос. мед. академия, 1999. 38с.

- [3]. Вольф С.Б., Гельберг И.С. Применение искусственного пневмоторакса в лечении туберкулеза легких в современных условиях: инструкция по применению №051-0510: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.09. Гродно: ГрГМУ, 2010. -14 с.
- [4]. Зинчук В.В., Лепеев В.О., Гуляй И.Э. / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.2016.№10.С. 1176-1184
- [5]. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. // Вестник РАМН. 2012. № 11. – С. 29-33.
- [6]. Камышиников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: Мн.: Беларусь, 2002. 495 с.
- [7]. Ловачева О.В., Багиров М.А., Багдасарян Т.Р., Красникова Е.В., Шергина Е.А., Грицай И.Ю. // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 9. С. 60 –67.
- [8]. Скорняков С.Н. // Туберкулез и болезни легких. 2015. №3. С.16 – 20.
- [9]. Скрягина Е.М. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм /Минск: МЗ РБ ГУ НИИ «Пульмонологии и фтизиатрии», 2017. 130 с.
- [10]. Палеев Н.Р., Стоцкая Т.В., Голиков П.П. // Клиническая медицина. 2003. №2. С. 28–31.
- [11]. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Салина Т.Ю. // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 5. С. 48 – 50.
- [12]. Попова Л.А., Шергина Е.А., Ловачева О.В. и др.// Туберкулез и болезни легких. 2016. № 9. С. 30 –36.
- [13]. Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В. // Эндоскопия. 2012. №3. С. 28– 36.
- [14]. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Сигаев А.Т. // Проблемы туберкулеза. 2004. № 8. С. 22 – 24.
- [15]. Чухриенко Д.П. Спонтанный пневмоторакс / Д.П. Чухриенко, М.В. Даниленко, В.А. Бондаренко, И.С. Белый. Москва: Медицина,1973.–265с.
- [16]. Шейфер Ю.А., Зинчук В.В. // Здравоохранение. 2017. №7. С.5 – 11.
- [17]. Hensley K. //Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol.28, N10. P. 1456–1462.
- [18]. Karamanou M., Giamarellos-Bourboulis E., Androutsos G. //Rev PneumolClin. 2017. №73(4).P.211-212.
- [19]. Kolluru G.K., Prasai P.K., Kaskas A.M., Letchuman V., Pattillo C.B. // Journal of Applied Physiology.2016.Vol. 20.P.263–270.
- [20]. Sedlak J. //Anal. Biochem. 1968. Vol 25. P. 192–205.
- [21]. Severinghaus J.W. //Journal of Applied Physiology. 1966. Vol. 21. P. 108–116.
- [22]. Taylor S.L. // Lipids. 1976. Vol. 11. , № 7. P.530–538.

Поступила в редакцию: 12.12.2017 г.

YU.A. SHEIFER, V.V. ZINCHUK

POSSIBLE MECHANISMS OF ACTION OF ARTIFICIAL PNEUMOTHORAX IN THE TREATMENT OF DESTRUCTIVE FORMS OF TUBERCULOSIS OF LUNGS

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary

Twenty-six patients with various forms of destructive pulmonary tuberculosis were examined, who were treated with artificial pneumothorax along with standard chemotherapy. The main parameters of blood oxygen carrying and prooxidant-antioxidant balance in destructive pulmonary tuberculosis against artificial pneumothorax have been studied. In the course of this study, it is established that the positive effect of collapse is realized through the participation of blood oxygen carrying and the NO gas transporter, leading to a decrease in the prooxidant-antioxidant imbalance.

Key words: pulmonary tuberculosis, of blood oxygen carrying, artificial pneumothorax, prooxidant-antioxidant balance