

ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Д.С. Суханов, М.Г. Романцов

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*

(195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47) technik@westcall.net

Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В статье представлена оценка гепатопротекторной активности сукцинатсодержащего раствора – ремаксолола у больных туберкулезом органов дыхания на фоне проводимой специфической антибактериальной полихиотерапии. Эффективность терапии оценивалась по клиническим проявлениям лекарственной гепатотоксичности, активности цитолитических ферментов и маркеров синдрома холестаза с учетом типов адаптационных реакций. Показано позитивное влияние ремаксолола на проявления лекарственной гепатотоксичности и адаптационные реакции организма, указывая на активное использование пластических субстратов, свидетельствуя об усилении репаративных процессов в гепатоцитах, способствуя восстановлению структуры печеночной ткани и снижению патологических типов реактивности у больных с туберкулезом органов дыхания.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются одной из серьезных проблем в гепатологии. На долю медикаментозных поражений печени приходится до 9,5% всех регистрируемых побочных реакций и в 15% случаев они заканчиваются летальным исходом. На долю возникновения желтухи приходится 2-6%, а острых гепатитов - 10-20% случаев побочных эффектов [1]. Во фтизиатрии их частота составляет от 15 до 20% и обусловлена необходимостью применения полихимиотерапии в лечении туберкулеза, создающей высокую медикаментозную нагрузку на гепатоциты, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов [5,9,16]. Наиболее часто эффекты встречаются в группах риска, это, прежде всего, пациенты, страдающие патологией печени, принимающие одновременно несколько лекарственных средств (ЛС). Побочные эффекты в 0,2-5% случаев являются причиной летальных исходов, причем четверть смертей в стационаре связана с медикаментозными осложнениями [11].

В основе патогенеза ЛПП лежат нарушения функций митохондрий, развивается тканевая гипоксия с истощением за-

пасов АТФ, избыточным образованием свободных радикалов и активизацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим повреждением клеточных мембран (цитоплазматической, митохондриальной) [15], делая оправданным применение лекарственных препаратов с антигипоксантами и антиоксидантным действием [10,117]. Поражение печени провоцирует появление токсичности лекарственного средства, поскольку снижается интенсивность его метаболизма, нарушается детоксикационная функция печени, возрастает количество свободных радикалов с активацией реакций ПОЛ. На фоне падения синтеза альбуминов возрастает токсичность ЛС, в норме обладающих высоким уровнем связывания с белками плазмы [12].

Т.Г. Кожока (2007) выделил антигипоксантами/антиоксидантами в отдельную группу препаратов - «энергообеспечивающие средства – антигипоксантами», куда включил и сукцинатсодержащие препараты, разработанные на основе янтарной кислоты и/или ее солей в подгруппу «регуляторы энергетического обмена/субстраты энергетического обмена». Их активным

компонентом являются янтарная кислота (ЯК) - универсальный энергообеспечивающий интермедиат - продукт пятой и субстрат шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса. Мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования организма [4,7].

Преимущества сукцината (ЯК) в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражено в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает [10].

Сукцинатсодержащим антиоксидантом/антигипоксантом является раствор ремаксолола, усиливающий скорость анаэробного гликолиза, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺ и уменьшаются проявления жировой дистрофии гепатоцитов - морфологического проявления ЛПП [3].

Материал и методы

Нами проведена оценка гепатопротекторной эффективности оригинального сукцинатсодержащего раствора «ремаксол» у больных с лекарственными поражениями печени (ЛПП) на фоне антибактериальной терапии туберкулеза органов дыхания. Препарат применялся у впервые выявленных больных легочным туберкулезом (n=61, основная группа - ОГ), из которых 32 (52,5%) составили мужчины. Средний возраст обследованных - 32,5±4,8 года, из них около половины (54,1%) были лица в возрасте до 30 лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 60 лет, впервые выявленный инфильтративный или диссеминированный туберкулезный процесс, наличие лекарственного или вирусно-лекарственного поражения печени с уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) более двух максимальных норм. Доминирующей клинической формой туберкулеза был инфильтративный, который регистрировали у 44 (72,1%) больных, при этом распад определялся у половины (51,4%), а бактериовыделение - у 22,9% обследованных.

14 (23,3%) пациентов составили подгруппу, где в качестве сопутствующей

патологии определялся хронический вирусный гепатит С (ПГ1).

Больным (70,6%) при лечении специфического процесса использовался 1-й или 3-й режимы химиотерапии с применением препаратов основного ряда – изониазида, рифампицина, стрептомицина, пиразинамида, этамбутола. В остальных случаях применялись режимы 2Б/4 (при наличии предполагаемой или доказанной устойчивости к препаратам основного ряда), а также индивидуальный режим (при явлениях непереносимости основных препаратов), которые требовали назначения резервных препаратов – канамицина, протинамида и фторхинолонов.

Ремаксол применялся курсом в течение 10 дней по 400мл один раз в день внутривенно капельно медленно. Эффективность гепатопротекторной терапии оценивалась по динамике клинических проявлений лекарственной гепатотоксичности, активности индикаторных цитолитических печеночных ферментов и биохимических маркеров синдрома холестаза (с оценкой протеинограммы и типов адаптационных реакций организма). Значимыми считали изменения активности биохимических показателей более чем на 10% от исходного уровня.

Обсуждение результатов

До начала терапии клинические проявления ЛПП определялись у 18 (29,5%) больных (из них – 6,6% больных с ВГ). Доминирующим синдромом был диспепсический (тошнота, рвота, боли и тяжесть в правом подреберье, чувство горечи во рту) – у 23,0% обследованных. В 13,1% случаев он протекал изолированно, в 6,6% - сочетался с астеновегетативным, а в 3,3% – с гепатомегалией. Астеновегетативный синдром (резкая слабость, утомляемость) регистрировался у 9,9% пациентов, в 3,3% он протекал изолированно, в остальных случаях сочетался с диспепсическим.

Исчезновение клинических проявлений ЛПП отмечалось на 3-й день (диспепсический синдром), на 5-6-й день (астеновегетативный синдром), на 8-й день (гепатомегалия). У больных с сопутствующим ВГ сроки купирования клинической симптоматики не отличались.

До начала лечения активность АлАТ в основной группе была повышена в 4,5 раза, а у больных ПГ1 – в 5,4 раза по сравнению с нормой.

По окончании терапии (основная группа больных) снижение на 61,5% от исходного уровня активности АлАТ наблюдалось у 84,8% больных. У 10,9% пациентов отмечено повышение показателя на 76,7% от исходного, а у 4,3% пациентов за время терапии активность фермента не менялась. У больных с сопутствующим вирусным поражением печени (ПГ1) активность АлАТ снизилась на 31,1% у 57,1% пациентов.

Нормализация активности АлАТ после курса терапии (основная группа больных) наблюдалась у 47,8% пациентов, а у 15,2% обследованных показатель не превышал величины 2-х максимальных норм (2N). У больных ПГ1 активность ферментов нормализовалась только в двух (14,2%) случаях. Активность АсАТ изначально повышена в 3,1 раза у 69,2% больных основной группы.

По окончании терапии активность фермента у 77,7% больных основной группы снизилась на 45,5% от исходного уровня. У 8,3% пациентов показатель увеличился на 110%, а у 14% - оставался без изменений. У больных ПГ1 в 57,1% случаев отмечено снижение (на 25,4%) активности АсАТ, а у 14,3% показатель увеличился на 49,3%, в 28,6% оставался без изменений.

Нормализация активности АсАТ по окончании лечения отмечалась у 38,8% больных, а у 41,7% - не превышала уровня 2N. У больных с ВГ нормализации активности фермента отмечено не было, а уровень 2N достигнут в 28,6% случаев.

Средние значения коэффициента де Ритиса, отражающего соотношение активности биохимических маркеров цитолиза, у наблюдаемых больных были в 2,4 раза ниже нормальных значений (рис.1). К окончанию лечения у больных основной группы коэффициент нормализовался ($0,9 \pm 0,09$), у больных ПГ1 он составил $0,67 \pm 0,08$.

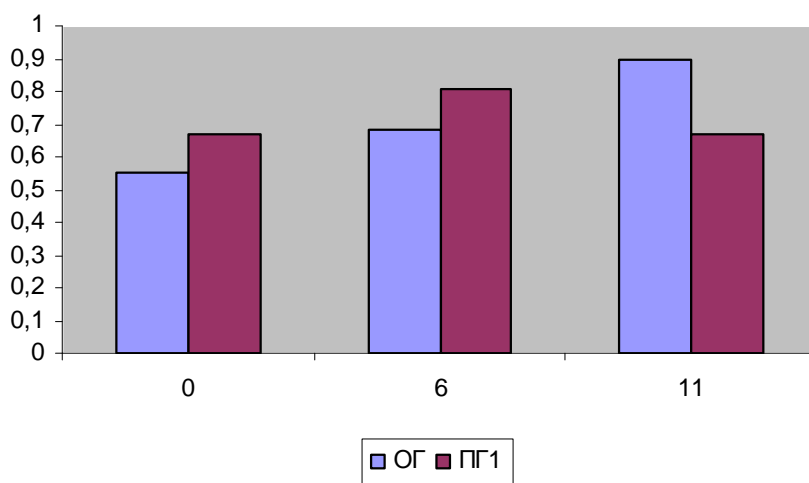


Рис. 1. Средние значения коэффициента де Ритиса у обследованных больных

Увеличение (на 18,6%) коэффициента де Ритиса к 6-му дню лечения наблюдалось у 54,8% больных основной группы, у 13% пациентов показатель не менялся. По окончании терапии показатель возрос (на 55,6%) у 76,0% больных, в то время как у больных ПГ1 его рост наблюдался только в 42,9% случаев.

До начала терапии гипербилирубинемия отмечалась у 9,7% обследованных больных основной группы, и у 3,2% больных 2-й. По окончании терапии у больных основной группы ее частота снизилась до 6,6%, а у больных ПГ1 после окончания терапии гипербилирубинемии не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 2. Значения маркеров холестаза у наблюдаемых больных

Показатель	Группы больных. Период обследования			
	До начала терапии		По окончании терапии	
	Общая группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ВГ (n=14) (ПГ1)	Общая группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ВГ (n=14) (ПГ1)
Билирубин общий, мкмоль/л	12,83±1,9	12,31±2,1	10,69±1,3	9,6±1,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,28±0,50	4,27±0,49	3,09*±0,31	3,74±0,39
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70,8±7,4	78,7±8,2	68,7±7,2	71,9±7,3
γ-глутамилтрансфераза, Ед/л	102,0±10,4	120,6±13,7	82,9±9,3	98,1±10,4

* - различия в сравниваемых показателях достоверны до и после курса лечения, $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента)

Важным критерием холестаза является прямая (конъюгированная) фракция билирубина (ПБР), синтез которого с глюконовой кислотой в гепатоците наблюдается в процессе конъюгации и экскретируется в желчь. При нарушении экскреции происходит увеличение концентрации внутриклеточного прямого билирубина и его обратная диффузия в системный кровоток (внутрипеченочный холестаз).

До начала терапии у больных основной группы увеличение (в 1,3 раза) концентрации ПБР отмечено у 32,3% обследованных, составив $4,28 \pm 0,5$ мкмоль/л, а у пациентов первой подгруппы в 6,5% случаев (табл.2).

По окончании терапии снижение показателя до $2,98 \pm 0,25$ мкмоль/л отмечалось у 80,0% больных основной группы и у 20,0% больных ПГ1 ($3,11 \pm 0,32$ мкмоль/л) на 36,4% от исходной величины. Нормализация показателя отмечалась у 42,0% пациентов с гипербилирубинемией.

Одними из наиболее чувствительных маркеров холестатического синдрома является активность секреторных ферментов гепатоцитов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глутамилтрансферазы (ГГТФ), повышение которой при холестазе выявляется в 1,5 раза чаще [12].

Активность ЩФ изначально и на протяжении курса терапии существенно не менялась (табл.2). Повышение ее активности до начала терапии отмечено в 3,2% случаев. Уже к середине терапии показатель находился в пределах нормы. Активность ГГТФ у пациентов основной группы изначально повышенная в 2,1 раза, а у больных ПГ1 в 2,5 раза, имела тенденцию к снижению, составив $82,9 \pm 9,3$ и $98,1 \pm 10,4$ Ед/л соответственно.

Изначально активность ГГТФ повышена у 71,0% больных, но уже к середине лечения она снизилась на 21,6% от исходного уровня у 41,9% пациентов основной группы, и у 9,7% больных ПГ1, на 17,1%. У четверти (25,8%) пациентов ОГ и у 6,5% больных ПГ1 показатель оставался стабильным. К окончанию терапии у больных основной группы отмечено его снижение на 28,1% от исходного у 63,3% пациентов, а у 71,4% больных ПГ1 показатель снизился на 23,0% от исходного фона.

Показательным критерием эффективности является оценка индивидуальной динамики биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза у наблюдаемых больных (табл. 3).

Таблица 3. Индивидуальная динамика биохимических маркеров у больных туберкулезом легких с изолированным ЛПП и ЛПП в сочетании с ВГ

Показатель	Период обследования					
	6-й день			11-й день		
	Основная группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ЛПП (n=47)	Подгруппа больных с ЛПП+ВГ (n=14)	Основная группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ЛПП (n=47)	Подгруппа больных с ЛПП+ВГ (n=14)
АлАТ, МЕ/л	-43,55	-68,97	+39,99	-87,92*	-99,51	-23,13
АсАТ, МЕ/л	+3,52	-39,89	+102,76	-39,61*	-44,09	-22,09
Билирубин прямой, мкмоль/л	-2,22	-1,97	-3,12	-2,96	-3,05*	-2,60
ГГТФ, Ед/л	-6,01	-7,30	-1,59	-23,18	-23,70	-22,53*

* - различия в сравниваемых показателях достоверны на 6-й и 11-й день терапии, $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)

Активность АлАТ снижается на 68,97 МЕ/л у больных с изолированным ЛПП, в то время как, у больных с ЛПП+ВГ (к середине терапии) показатель повышается на 39,99 МЕ/л (табл.3). По окончании курса терапии темпы снижения АлАТ у больных с ЛПП превышают в 4,1 раза таковые у больных подгруппы ЛПП+ВГ. Аналогичная тенденция наблюдается в динамике активности АсАТ (-39,89 и +102,76 МЕ/л соответственно), к 11-му дню терапии темпы снижения АсАТ у

больных с ЛПП+ВГ отстают в 2 раза от пациентов, имевших ЛПП без ВГ. Концентрация прямого билирубина к 6-му дню, наоборот, в 1,6 раза интенсивнее уменьшается у больных с ЛПП+ВГ. По окончании терапии снижение показателя происходит в 1,2 раза интенсивнее при наличии «чистого» ЛПП. Активность ГГТФ снижается (на 23,18 Ед/л) у больных обеих подгрупп, однако темпы ее уменьшения в 4,6 раза интенсивнее у больных с изолированным ЛПП.

Таблица 4. Значения и индивидуальная динамика мочевой кислоты (МК) у наблюдаемых больных

Показатель	Группы больных. Период обследования					
	До начала терапии		На 6-й день терапии		По окончании терапии	
	Общая группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ВГ (n=14) (ПГ1)	Общая группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ВГ (n=14) (ПГ1)	Общая группа больных (n=61)	Подгруппа больных с ВГ (n=14) (ПГ1)
Средняя концентрация МК крови, мкмоль	477,1 ±53,2	503,4 ±55,7	489,4 ±51,3	546,6 ±59,8	547,5 ±57,4	593,6±62,3
Индивидуальная динамика уровня МК крови, мкмоль	-	-	+12,26	+43,14	+72,30*	+90,14

* - различия в сравниваемых показателях достоверны на 6-й и 11-й день терапии, $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)

При анализе корреляционных связей маркеров цитолиза и холестаза, прослеживается высокая прямая корреляция между АлАТ и АсАТ ($r=0,89$, $p<0,01$), АлАТ и ГГТФ ($r=0,6$, $p<0,01$), умеренная обратная корреляция ($r=-0,31$) между АлАТ и прямым билирубином.

Учитывая, что активность ГГТФ является более чувствительным холестатическим маркером, можно говорить о взаимосвязанном снижении синдромов цитолиза и холестаза под влиянием терапии ремаксолом.

До начала лечения повышенный в 1,4 раза уровень МК крови отмечен у 58,1% больных основной группы и у 12,9% больных ПГ1, отражая проявление цитолитического синдрома (катаболизм нуклеиновых кислот за счет распада ядер гепатоцитов). При оценке влияния ремаксола на уровень мочевой кислоты (МК) установлена тенденция к росту на 14,8% ее концентрации на фоне лечения (табл.4). К 6-му дню терапии повышенный в 1,5 раза уровень показателя выявлялся у 61,3% больных ОГ и у 19,4% - больных ПГ1, а по окончании терапии уже у 76,7% пациентов основной группы и у 23,3% пациентов ПГ1. Оценивая индивидуальную динамику показателя (табл. 4) необходимо отметить

преимущественный рост в 7,2 раза уровня МК к 11-му дню терапии, в сравнении с 6-м днем лечения. При этом индивидуальные сдвиги уровня МК при изолированном ЛПП (ПГ2) по абсолютным величинам меньше, чем у больных с ЛПП+ВГ, составив +3,25 и +66,9 мкмоль ($p<0,05$, U - критерий Манна-Уитни) на 6-й и 11-й день соответственно.

По окончании терапии у 50,0% пациентов основной группы повышение на 149,4 мкмоль уровня МК сопровождалось снижением на 114,42 МЕ/л активности АлАТ, отмечена умеренная положительная корреляционная связь ($r=0,31$). У 20,0% больных рост на 102,0 мкмоль уровня МК сопровождался повышением на 88,1 МЕ/л цитолиза. У 23,4% больных наблюдалось одновременное снижение уровня МК (на 96,4 мкмоль) и цитолиза (на 133,2 МЕ/л). У 6,6% пациентов основной группы снижение (на 89,7 мкмоль) уровня мочевой кислоты сопровождалось повышением (на 58,6 МЕ/л) активности АлАТ ($r=0,5$).

У пациентов с изолированным ЛПП наблюдалась та же тенденция. В 52,2% случаев рост МК (на 28,6%) сопровождался снижением (в 2,8 раза) уровня АлАТ ($r=0,42$, $p<0,05$), у 30,4% больных одновременно уменьшались оба показателя.

Таблица 5. Значения биохимических показателей крови у больных с изолированным ЛПП

Показатель	Период обследования		
	До начала терапии	6-й день	11-й день
АлАТ, МЕ/л	170,7±18,2	144,2±15,1	42,0**±4,5
АсАТ, МЕ/л	94,4±10,1	73,3±8,3	48,4**±5,2
Коэффициент де Ритиса, АсАТ/АлАТ	0,52±0,5	0,64±0,7	0,97±1,1
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,12±0,4	3,59±0,4	3,11*±0,3
ГГТФ, Ед/л	96,6±1,2	89,5±9,6	78,3±8,4

*- различия в сравниваемых показателях достоверны до и после курса терапии, $p<0,05$ (t-критерий Стьюдента)

** - различия в сравниваемых показателях достоверны до и после курса терапии, $p<0,001$ (t-критерий Стьюдента)

Рост уровня МК в процессе терапии ремаксолом связан с активацией ферментов дыхательной цепи, увеличением синтеза и потребления макроэргов (прежде

всего, АТФ), одним из конечных продуктов метаболизма которых является мочевая кислота. Гиперурикемия отражает общее антигипоксическое действие приме-

няемого сукцинат содержащего раствора, указывая на восстановление, в процессе проводимой коррекции ремаксолом, активности ферментативных каскадов катаболизма пуриновых нуклеотидов именно в ткани печени, поскольку образование мочевой кислоты (как конечного продукта распада пуринов) из гипоксантина (под действием ксантиноксидазы) возможно только в гепато- и энтероцитах и не происходит в других клеточных структурах организма.

Под действием ремаксолола (табл. 5) у больных с изолированным ЛПП снижается активность маркеров цитолиза и концентрация ПБР. В отличие от больных ПГ1, активность АлАТ АсАТ, а также концентрация ПБР имели лишь тенденцию к снижению,

достигая максимального (в 4,1 раза – АлАТ и в 1,3 раза – ПБР) снижения по окончании терапии (табл.1, 2). Коэффициент де Ритиса у больных с изолированным ЛПП повышается к 11-му дню терапии в 1,9 раза ($0,97 \pm 1,1$), оставаясь у больных 1-й подгруппы без существенной динамики, на фоне снижения в 1,2 раза ($98,1 \pm 10,4$.) активности ГГТФ (табл. 1, 2).

Сравнивая эффективность ремаксолола с базовой терапией 5% раствором глюкозы (как субстрата энергетического обмена клетки [6]) показано, что ремаксолол более эффективно снижает цитолитический синдром. Так, активность АлАТ под влиянием ремаксолола была в 2 раза ниже, чем у больных, получавших раствор глюкозы (табл. 6).

Таблица 6. Активность ферментов и их индивидуальная динамика у больных ЛПП

Показатель	Группа больных, препарат	Основная группа Ремаксолол (n=61)	Группа сравнения Глюкоза 5% (n=20)
	АлАТ,МЕ/л	До начала терапии	170,7±18,2
По окончании терапии/ индивидуальная динамика		42,0±4,5/ -99,5	80,5*±15,9/ -43,4**
АсАТ,МЕ/л	До начала терапии	94,4±10,1	101,7±28,1
	По окончании терапии/ индивидуальная динамика	48,4±5,2/ -44,1	64,4±12,5/ -37,4
Коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ)	До начала терапии	0,52±0,5	0,89±0,21
	По окончании терапии/ индивидуальная динамика	0,97±1,1/ +0,29	0,96±0,11/ +0,07**

* - различия в группах достоверны, $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента)

** - различия в группах достоверны, $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)

Конечная активность АсАТ была в 1,3 раза ниже, а индивидуальная динамика уровня фермента у больных, получавших глюкозу, отставала в 1,2 раза. При оценке индивидуальной динамики у больных 1-й группы коэффициент де Ритиса повышался в 4,1 раза интенсивнее, указывая на восстановление соотношения аминотрансфераз (табл. 6).

Сравнивая влияние растворов ремаксолола и 5% глюкозы на клиническую картину ЛПП, показано уменьшение на 2-3 дня проявлений диспепсического, астено-

вегетативного синдромов у больных, получавших ремаксолол.

Показатели протеинограммы на фоне введения раствора ремаксолола существенно не менялись. Обращает на себя внимание изначально низкий уровень β_1 -глобулинов. Гипо β_1 -глобулинемия связана со снижением уровня трансферрина, который, являясь прооксидантом и отрицательным глобулином острой фазы, компенсаторно снижается при воспалительных процессах в организме (в частности, при туберкулезной инфекции), что является одной из составляющих ответа острой

фазы. Обращает на себя внимание изначально повышенный уровень β_2 -глобулинов у 40,0% обследованных. К середине курса лечения увеличение процентного содержания белков данной фракции крови регистрируется у 27,8% больных, а к концу терапии только в 5,9% случаев, отражая влияние ремаксола на восстановление соотношения белковых фракций крови.

Наиболее информативным является изучение морфологического состава форменных элементов периферической крови, т.е. лейкоцитарной формулы. Именно в ней отражаются сложные нейроэндокринные и биохимические изменения, происходящие в организме при воздействии на него различных по силе и качеству биологических и фармакологических раздражителей [1].

Выделяют несколько типов адаптационных реакций (АР) организма:

- Реакция стресса (РС), описанная Г. Селье, сопровождается развитием гормональной дисфункции, угнетением функции лимфоидной ткани и снижением резистентности организма.

- Реакция тренировки (РТ) при которой преобладают энергетические процессы с минимальным расходом пластических субстратов, повышая реактивность организма.

- Реакция активации (РА), сопровождающаяся умеренным физиологическим возбуждением гипоталамических структур, гиперплазией лимфоидной ткани

и активными анаболическими процессами, протекающими с накоплением и использованием пластических субстратов.

- Реакция перетренировки (РП), протекающая с преобладанием катаболических процессов, приводящих к снижению резистентности организма.

На основании выделенных типов адаптационных реакций З.И. Костина и Н.А. Браженко предложили их классификацию, основанную на подсчете абсолютного количества лимфоцитов, выделяя 5 типов реактивности – адекватный, гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный и ареактивный [7].

Тип адаптационной реакции организма определяется по абсолютному количеству лимфоцитов периферической крови. РС характеризуется количеством лимфоцитов менее $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, РТ – от $1,21$ до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, РА – от $1,51$ до $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$, РП – более $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Необходимо отметить, что РС и РП всегда являются неполноценными. РТ и РА бывают полноценными и неполноценными. Неполноценность последних определяется по наличию в лейкограмме лейкоцитоза, лейкопении, эозинофилии, моноцитоза, палочкоядерного сдвига и токсической зернистости нейтрофилов. Неполноценные РТ и РА (РТН, РАН) свидетельствуют о снижении резистентности организма.

На представленных диаграммах показаны типы адаптационных реакций у больных с лекарственным поражением печени (рис. 2, 3, 4).

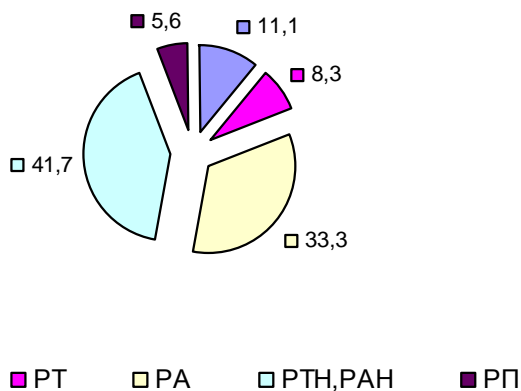


Рис. 2. Исходные типы АР у наблюдаемых больных

У 41,7% пациентов основной группы исходно наблюдались неполноценные реакции активации и тренировки (РА и РТ), отражающие нарушения динамического гомеостаза в организме в ответ на специфический процесс, так и на присоединившиеся гепатотоксические реакции.

У трети пациентов наблюдалась полноценная РА, отражающая нейрогуморальную перестройку и высокий уровень противовоспалительного потенциала организма в ответ на туберкулезную инфекцию.

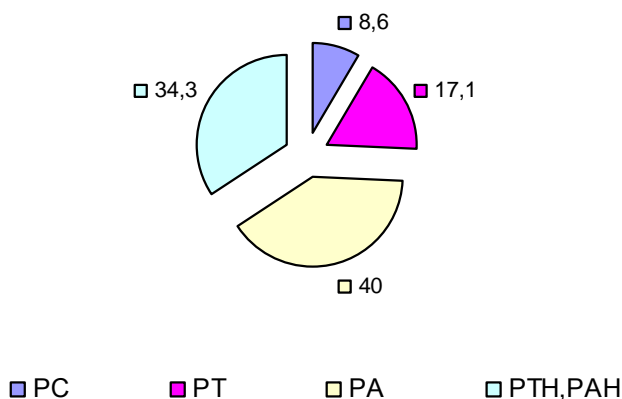


Рис. 3. Типы АР у наблюдаемых пациентов к середине курса лечения ремаксолом

Уже к середине курса терапии ремаксолом у пациентов наметилась тенденция к росту полноценной РА (у 40%) и к снижению (на 7,4%) ее неполноценного варианта (рис. 3). Отмечен рост в 2 раза частоты РТ, свидетельствуя о повышении доли энергетически выгодных процессов в

клетках, подготавливающих ткань печени к последующей регенерации.

К концу курса терапии увеличилось на 23,5% число больных с РА, (рис.4), а число больных с РТ снизилось в 2,8 раза, в сравнении с исходным уровнем на фоне снижения на 34,5% неполноценных вариантов РА и РТ.

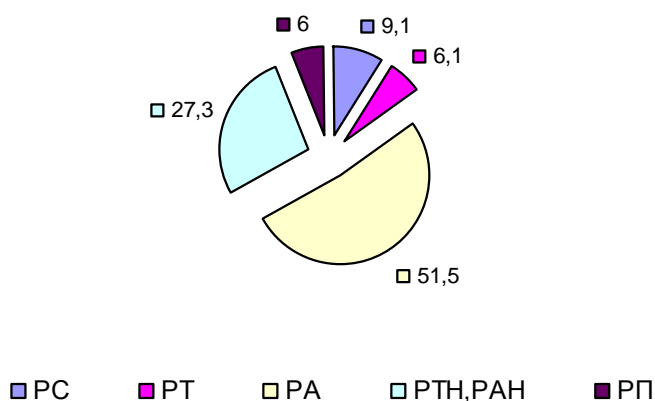


Рис. 4. Типы АР организма по окончании терапии ремаксолом

Только адекватный тип реактивности не является патологическим и определяется наличием полноценных РТ и РА с учетом абсолютного количества лимфоцитов (в пределах $1,0-3,5 \cdot 10^9$).

Таким образом, увеличение типов РА у больных к окончанию терапии свиде-

тельствует об активном использовании пластических субстратов и усилении анаболических процессов, указывая на усиление репаративных процессов в гепатоцитах, способствуя восстановлению структуры печеночной ткани, снижению встре-

чаемости патологических типов реактивности.

Выводы

1. Внутривенное введение раствора ремаксолола больным туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности способствует эффективному снижению клинических симптомов поражения печени (диспепсический и астеновегетативный), уменьшая проявления цитолитического синдрома. У больных с изолированным лекарственным поражением подобный эффект более выражен, по сравнению с больными с сопутствующими вирусным гепатитом.

2. На фоне введения ремаксолола отмечено снижение уровня прямого билирубина и тенденция к уменьшению активности гамма-глутамилтрансферазы, что говорит о положительном влиянии препарата на проявления синдрома холестаза.

3. На фоне терапии ремаксололом прослеживается тенденция к повышению концентрации мочевой кислоты в крови. Рост уровня метаболита коррелирует со снижением активностью АлАТ, что говорит о восстановлении энергетического метаболизма гепатоцитов и увеличением оборота АТФ, указывая на антигипоксический эффект препарата.

4. Ремаксолол повышает уровень полноценных типов адаптационных реакций (прежде всего, реакции активации), способствуя росту общей резистентности организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. – М., 2004. – С. 99 – 121.
2. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Фтизиопульмонология. – М., 2006. – С. 47 – 50.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: Элби, 2000. – С. 57 – 60.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – Н-Л, 2004. – С. 17 – 85
5. Ерохин В.В., Земскова З.С., Шилова М.В. Патологическая анатомия туберкулеза. – М., 2000. – С. 56 – 60.
6. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксиглюцитозила (N-метиламино)-D-глюцитозила: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2005
7. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007. – 136 с.
8. Костина З.И., Браженко Н.А. Саркоидоз органов дыхания во фтизиопульмонологии. – СПб., 2002. – С. 15 – 18
9. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и соавт. Метаболизм лекарственных препаратов. Под ред. Академика РАМН проф. Кукеса В.Г., чл.-корр. РАМН проф. Фисенко В.П. – М.: Палея-М, 2001. – С. 56 – 68.
10. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях. – СПб., 2004. – С. 36 – 37.
11. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств / Под редакцией Пальцева М.А., Кукеса В.Г., Хабриева Р.У. – М., 2005. – С. 9 – 21.
12. Никитин А.В. Побочные реакции при противовирусной терапии ВИЧ-инфекции и гепатита С // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 53. – №3-4. – С. 46 – 49.
13. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. рекоменд. – СПб., 2002. – 23с.
14. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств // Противомикробные средства \ Под редакцией В.Б.Кузина. – Н.Новгород, 2008. – С. 26 – 32.
15. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. – СПб., 2005. – С. 306 – 318.
16. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. Под редакцией Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ - СПб. – 2006. – С. 137 – 150.
17. Семиголовский Н.Ю. Антигипоксанты в анестезиологии и реаниматологии: автореферат дис. д-ра мед. наук. – СПб, 1997.

**HEPATOPROTECTOR EFFECTS AT LIVER LESION IN RESPIRATORY ORGANS
TUBERCULOSIS PATIENTS**

D.S. Sukhanov, M.G. Romantsov

St. Petersburg state medical academy named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The article presents the assessment of hepatoprotective activity of succinatecontaining solution –«remaxol» on tuberculosis infected respiratory organs in the case of concluded specific antibacterial polychemotherapy. The therapy effectiveness is assessed by clinical display of medicinal hepatotoxicity, the activity of cytolytic ferments and markers of cholestatic syndrome in regards to types of adaptation reactions. The positive influence of «remaxol» on display of medicinal hepatotoxicity and adaptation reactions of an organism is shown, which points on active use of plastic substrates, testifying the increase of reparative processes in hepatocytis, benefiting the restoration of liver tissue structure and decrease of pathological types of reactivity at patients with respiratory organs tuberculosis.