
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н. С. Сидорова, Я. А. Соцкая

Государственное учреждение Луганской народной республики
«Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки»

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДЕНИЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

УДК: 616.36-036.12-07:616.24-002.5

У больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких нами выявлено существенное снижение содержания макроэргических соединений, что свидетельствует о существенном снижении энергообеспечения и в целом о формировании клинико-биохимического синдрома гипознергизма. В статье представлена динамика показателей адениловой системы под влиянием применения комбинации гепатопротектора сирепара и иммуномодулятора натрия нуклеината.

Ключевые слова: туберкулез, гипознергизм, адениловая система, анемия, токсическое поражение печени.

N. S. Sidorova, Ya. A. Sotskaya

EVALUATION OF INDICATORS OF THE ADENYL SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC TOXIC LIVER DISEASE AND THE ANEMIA OF CHRONIC DISEASE ON THE BACKGROUND OF TRANSMITTED TUBERCULOSIS OF LUNGS

In patients with chronic toxic liver damage, with anemia of chronic disease against the background of lung tuberculosis, we found a significant decrease in the content of macroergic compounds, which indicates a significant decrease in energy supply and, in general, the formation of a clinical and biochemical syndrome of hypoenergetic. The article presents dynamics of indices of the adenyl system under the influence of the combination of hepatoprotector sirepas and immunomodulator of sodium nucleate.

Key words: tuberculosis, hypoenergetic, adenyl system, anemia, toxic liver damage.

В настоящее время заболевания, связанные с токсическими поражениями печени, занимают ведущее место среди патологий, вызывающих необратимые нарушения в функционировании всех систем организма [6, 7].

Проблема туберкулезной инфекции сохраняет в мире высокую актуальность. Высокая эффективность лечения больных туберкулезом является одним из важнейших факторов уменьшения резервуара инфекции и улучшения эпидемической обстановки в целом. Однако, по данным литературы, за последнее десятилетие эффективность лечения впервые выявленных больных снизилась, что связано с лекарственными осложнениями [3]. Противотуберкулезные

средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают неблагоприятное действие на макроорганизм, которое проявляется развитием лекарственного гепатита [1, 8].

Частота развития лекарственного поражения печени (ЛПП) при туберкулезе составляет 8–38 % и имеет тенденцию к прогрессированию. ЛПП, обусловленные приемом противотуберкулезных препаратов, могут быть выражены в различной степени – от изолированного повышения уровня аминотрансфераз до фульминантного гепатита [11].

Хроническое токсическое поражение печени часто имеет морфологические черты, сход-

ные с хроническими гепатитами вирусной или алкогольной этиологии и характеризуется различной выраженностью степени активности и стадией развития фиброза. Поэтому для установления правильного диагноза следует исключить наличие вирусов или аутоиммунного гепатита с использованием лабораторных серологических исследований, а также собирать лекарственный анамнез.

Анемия хронических заболеваний – сложный в патогенетическом отношении компонент ответа организма на длительно протекающий опухолевый, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный процесс. В его основе лежит нарушенная пролиферация эритроидных предшественников. Анемия является следствием искаженного обмена железа, сниженного ответа на эритропоэтин и значительной активности про- и противовоспалительных цитокинов [2, 9].

Туберкулезный процесс и длительный прием противотуберкулезных препаратов, особенно у больных с явлениями непереносимости химиотерапии, приводят к окислительному стрессу, развитию эндогенной интоксикации, повреждению мембран внутренних органов, нарастанию симпатикотонии и общего напряжения структур вегетативной нервной системы, что усугубляет нарушения адаптации и реактивности организма. Анемия также оказывает нежелательное влияние на качество жизни больных, вызывает снижение работоспособности, толерантности к физической нагрузке и сопровождается различными симптомами (одышка, головокружение, плохой аппетит и т. д.). Гипоксия, как следствие анемии, занимает одно из ведущих мест в развитии осложнений и прогрессировании хронических заболеваний печени и является одной из причин, усугубляющих поражение печени [4, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить показатели адениловой системы у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких под влиянием применения комбинации препаратов сирепар и натрия нуклеинат.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 62 больных с хроническим токсическим поражением печени (ХТПП), с анемией хронического заболевания (АХЗ), перенесших инфильтративный туберкулез легких в возрасте от 20 до 59 лет и завершивших основной курс лечения в условиях стационара в течение 6 месяцев (180 доз) основными противотуберкулезными препаратами. В интенсивной фазе, продолжи-

тельность которой составила 2 месяца (60 доз) больные получали 4 антибактериальных препарата (изониазид – 0,3, рифампицин – 0,6, пипразинамид – 2,0, этамбутол – 1,6), в поддерживающей фазе, продолжительностью 4 месяца (120 доз) 2 антибактериальных препарата (изониазид – 0,3, рифампицин – 0,6). Все обследованные больные были разделены на две группы – основная (31 пациент) и сравнения (33 пациента), рандомизированных по полу, возрасту, частоте обострений хронического патологического процесса.

Верификацию диагнозов осуществляли на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины болезни, результатов комплексного лабораторного обследования и инструментальных исследований согласно Приказу МЗ Украины № 826 – относительно хронического токсического поражения печени и № 620 – относительно туберкулеза легких и унифицированным биохимическим методам обследования больных [5]. Пациенты по показаниям были проконсультированы гепатологом, гематологом, гастроэнтерологом.

Все больные получали общепринятую терапию гепатита, включающую гепатотропную терапию, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, препараты, в состав которых входили аминокислоты. Больные основной группы дополнительно получали комбинацию препаратов сирепар и натрия нуклеинат в дозах: сирепар по 3 мл в/в капельно в 100 мл 0,9 % физ. раствора и натрия нуклеинат по 2 капсулы (200 мг) 4 раза в сутки в течение 2 недель.

Для постановки токсического поражения печени у всех обследованных нами больных проведено комплексное обследование, включающее: общеклиническое лабораторное исследование крови, определения содержания в крови уровня ферментов; вирусная этиология поражения печени исключалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и путем иммуноферментного анализа (ИФА), исключая наличие маркеров вирусных гепатитов; ультразвуковое исследование печени, рентгенографическое исследование легких.

Для определения анатомической и функциональной оценки желчных путей проводили УЗИ с использованием ультразвуковой цифровой диагностической системы SonoScare SSI 80000 и абдоминальных датчиков.

Оценку адениловой системы проводили, анализируя уровень макроэргических соединений в гемолизате отмытой суспензии эритроцитов больных методом тонкослойной хроматографии, при этом определяли содержание аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата

(АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ) в мкмоль/л с одновременным выявлением уровня энергетического заряда эритрона (ЭЗЭ) как соотношение АТФ/(АДФ+АМФ).

Полученные цифровые данные обрабатывали математически с помощью стандартных пакетов прикладных программ (Microsoft® Windows xp Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональном компьютере Intel Core Duo 2,0 GHz.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина коморбидной патологии характеризовалась наличием таких синдромов: астенического, астено-невротического, умеренного цитолитического, холестатического, синдрома гепатоспленомегалии, что сопровождалось соответствующими жалобами.

При ультразвуковом исследовании печени обнаружено увеличение ее задних сегментов, толщина правой доли 9–13 см, закругленный край, усиление акустической плотности паренхимы, наличие неоднородных участков с нечеткими границами пониженной плотности, нечетким изображением вен печени. Диаметр селезеночной, нижней полой вен и размеры селезенки оставались нормальными.

На рентгенограммах органов грудной клетки у обследованных нами больных, при ретроспективном анализе рентгенологического архива определялось значительное рассасывание инфильтративно-очаговых изменений в пораженных долях легких, рубцевание полостей распада и уплотнение очагов.

При лабораторном исследовании обнаруживали в крови признаки анемии умеренной степени тяжести: уровень гемоглобина (Hb) – 100–110 г/л, у части больных (15 %) снижался до 85–90 г/л. При морфологическом исследовании эритроцитов при АХЗ выявляют нормохромию или умеренную гипохромию. Цветовой показатель равнялся 0,75–0,90. Также клиническая картина крови у обследованных нами больных характеризовалась наличием умеренного лейкоцитоза: количество лейкоцитов составило – до $9\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$; умеренное ускорение СОЭ – до 30 мм/ч. При биохимическом исследовании крови нами установлено повышение уровня ферритина сыворотки (ФС) – в среднем до 250–270 мкг/л. Уровень железа сыворотки (ЖС) нормальный или умеренно снижен – до 9 мкмоль/л. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) в норме или умеренно снижена – до 35 мкмоль/л.

Также нами достоверно установлено наличие у больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких, умеренная гиперби-

лирубинемия с преимущественным (до 67,3 % от общего билирубина) увеличением конъюгированной фракции [$(65,1 \pm 0,8)$ мкмоль/л], умеренное увеличение активности аланинаминотрансферазы [$(3,1 \pm 1,1)$ ммоль/л \times ч], увеличение аспаратаминотрансферазы [$(2,9 \pm 3,7)$ ммоль/л \times ч]. У части больных (21 % обследованных) – увеличение активности щелочной фосфатазы [$(149 \pm 0,5)$ Ед/л], γ -глутамилтранспептидазы [$(45,2 \pm 1,2)$ Ед/л], что свидетельствует о наличии у этих больных компонента внутривисцерального холестаза, умеренная гипоальбуминемия [$(30 \pm 1,6)$ г/л]. У 60 % больных выявлены изменения липидного спектра крови – повышение концентрации холестерина [$(до 6,9 \pm 1,2)$ ммоль/л], снижение β -липопротеидов высокой плотности ($0,89 \pm 0,6$ ммоль/л) в сыворотке крови. Показатель тимоловой пробы у всех больных пациентов также превышал норму, составляя [$(6,25 \pm 0,2)$ ед].

Проведение дополнительного биохимического исследования до начала процесса лечения позволило установить снижение уровня АТФ в крови практически у всех обследованных больных (см. табл.). Так, концентрация АТФ, универсального донатора энергии в организме, в крови у обследованных больных составила [$(540 \pm 0,1)$ ммоль/л], что было ниже нормы в среднем в 1,2 раза ($p < 0,05$). Показатели АДФ и АМФ компенсаторно повышались: уровень АДФ составил [$(270 \pm 4,2)$ ммоль/л], что было выше показателя нормы в 1,16 раз, ($p < 0,05$). Содержание АМФ в гемолизате эритроцитов достоверно было выше нормы в 1,47 раз и составило [$(78,3 \pm 0,7)$ ммоль/л], ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о глубокой деградации АТФ с ее распадом вплоть до АМФ. Снижение энергообеспеченности организма наблюдавшихся пациентов отражало уменьшение интегрального показателя ЭЗЭ, который составил $1,66 \pm 0,11$, что в 1,37 раз было ниже нормы ($p < 0,05$) (см. табл.).

Повторное дополнительное исследование после окончания общепринятого курса терапии позволило установить, что содержание АТФ у пациентов основной группы достоверно повысилось относительно предыдущего показателя в 1,15 раза и составило ($621 \pm 0,1$) ммоль/л, $p < 0,01$. Содержание АДФ после лечения снизилось и составило верхнюю границу нормы, а у больных группы сравнения данный показатель остается ниже нормы в 1,1 раза; концентрация АМФ в основной группе снизилась после лечения в 1,42 раза, $p < 0,05$. Чего не наблюдается у группы сравнения, т. к. содержание АМФ

в 1,18 раз превышает основную группу пациентов. Показатель ЭЗЭ также достоверно повысился у больных основной группы после лечения ($2,01 \pm 5,1$) ммоль/л, у пациентов из

группы сравнения остается ниже нормы в 1,2 раза, что свидетельствует о сохранении негативной динамики со стороны энергообеспеченности организма.

Показатели адениловой системы у больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза

Показатели	Норма	Обследованные больные	
		Основная группа до лечения/ после лечения	Группа сравнения до лечения/ после лечения
АТФ, ммоль/л	$650 \pm 7,0$	$540 \pm 0,1^{**}/621 \pm 0,1$	$542 \pm 0,4^{**}/595 \pm 0,9^{**}$
АДФ, ммоль/л	$232 \pm 5,0$	$269 \pm 4,2^{**}/242 \pm 6,0$	$270 \pm 2,2^{*}/259 \pm 2,0^{**}$
АМФ, ммоль/л	$53 \pm 3,0$	$78,3 \pm 0,7^{*}/55 \pm 4,0$	$79 \pm 0,7^{**}/65,2 \pm 0,06^{*}$
ЭЗЭ	$2,28 \pm 0,05$	$1,66 \pm 0,1^{**}/2,01 \pm 5,1$	$1,68 \pm 0,2^{*}/1,89 \pm 0,01^{**}$

Примечание: достоверность различий относительно нормы: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; столбик p – вероятность между показателями в основной группе и группе сравнения.

Таким образом, наглядно продемонстрировано, что применение общепринятых методов терапии в лечении больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких способствует некоторой нормализации показателей адениловой системы, характеризующей энергетический метаболизм, но после лечения как уровень АТФ в крови, так и показатель ЭЗЭ, остаются на уровне, достоверно ниже нормы. Поэтому применение сирепара и натрия нуклеината в качестве дополнения к основной терапии считаем патогенетически обоснованным и перспективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких до начала проведения лечения установлено существенное снижение содержания макроэргических соединений относительно нормы. При этом интегральный показатель ЭЗЭ был снижен в среднем в 1,36 раз, что свидетельствует о существенном снижении энергообеспечения и в целом о формировании клинко-биохимического синдрома гипознергизма.

2. На момент завершения лечения больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких с дополнительным применением комбинации сирепара и натрия нуклеината, установлено достоверное улучшение показателей адениловой системы, а именно повышение содержания наиболее важного макроэргического соединения – АТФ в крови и уменьшение уровня других макроэргических соединений – АДФ и АМФ, свидетельствующих о снижении выраженности дисбаланса адениловых нуклеотидов в эритроцитах больных, что подтверждается также повышением интегрального коэффициента ЭЗЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко О. М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / О. М. Антоненко // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 45–51.
2. Верткин А. Л. Пациент с анемией на амбулаторном приеме у терапевта / А. Л. Верткин // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 4. – С. 4–9.
3. Вольф, С. Б. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза / С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1 – С. 172–176.
4. Инякова Н. В. Распространенность и методы коррекции нарушений обмена железа при туберкулезной инфекции / Н. В. Инякова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук; Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава. – Рязань. – 2011. – 26 с.
5. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
6. Ключарева А. А. Лекарственный гепатит / А. А. Ключарева // Медицинские новости. – 2007. – № 14. – С. 19–24.
7. Князькова И. И. Анемия хронических заболеваний / И. И. Князькова // Здоров'я України. – 2016. – № 5. – С. 48–49.
8. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–52.
9. Роль гепсидина в развитии анемии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. О. Анушенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 3. – С. 14–20.
10. Тярсова, К. Т. Лекарственные поражения печени в клинике туберкулеза / К. Т. Тярсова, Д. Ю. Алексеев // Социально-значимые болезни и состояния. – 2005. – № 3 (6). – С. 47–51.
11. Хомерики С. Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени / С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 6. – С. 11–21.