

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Д.С. Суханов, С.В. Оковитый

Резюме. В опытах на крысах-самцах изучена гепатозащитная активность ремаксола и адеметионина при моделировании повреждения печени противотуберкулезными препаратами основного ряда. Установлена способность исследуемых препаратов корригировать структурно-функциональные нарушения печени, возникающие под влиянием противотуберкулезных препаратов. По влиянию на величину биохимических показателей и гистологическую картину печени максимальный эффект достигнут при использовании ремаксола. При обследовании больных туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности установлено выраженное положительное влияние ремаксола на проявления цитолитического синдрома, при этом адеметионин превосходил ремаксол по влиянию на холестатические проявления.

Ключевые слова: повреждение печени, противотуберкулезные препараты, ремаксол, адеметионин.

Противотуберкулезная терапия как известно многокомпонентна, и практически все её составляющие потенциально могут вызывать поражение печени. Адекватная гепатопротекция постоянно совершенствуется, что придает актуальности нашей работе.

Цель – сравнительное экспериментально-клиническое изучение активности ремаксола и экзогенного адеметионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами.

Материалы и методы

Экспериментальная часть. Эксперимент выполнен на 24 белых беспородных крысах-самцах. Повреждение печени моделировали по методике Ю.И. Сливки (1989) путем введения противотуберкулезных препаратов (ППП) в дозах: изониазид (И) 50 мг/кг, подкожно + рифампицин (Р) 250 мг/кг, внутривенно + пиперазидин (З) 45 мг/кг, внутривенно. Длительность применения ППП – 14 дней.

В эксперименте методом рандомизации сформировано 4 группы животных:

1. Интактные крысы (n=6);
2. Контрольная группа (n=6), животные которой получали противотуберкулезные препараты HRZ;

3. Крысы, получавшие ремаксол 25 мл/кг внутривнутрибрюшинно на фоне противотуберкулезных препаратов (n=6)

4. Крысы, получавшие адеметионин в дозе 0,09 мл/100 г массы тела внутривнутрибрюшинно на фоне противотуберкулезных препаратов (n=6).

Исследуемые препараты применяли за 1,5 часа до введения противотуберкулезных препаратов. Интактные животные получали физиологический раствор в эквивалентных количествах. Все исследуемые вещества вводили один раз в сутки, ежедневно на протяжении 14 дней.

Проводилось исследование биохимических показателей крови и патоморфологические исследования печени с оценкой индекса эффективности гепатозащитного действия ИЭ (%) – долевая разница показателей тяжести поражения печени в контрольной группе и в группах животных, получавших исследуемые препараты.

Клиническая часть. Обследовано 80 пациентов впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, впервые выявленный инфильтративный или диссеминированный туберкулезный процесс, наличие лекарственного поражения печени с уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) более 1,5 максимальных норм.

Методом рандомизации больные, участвующие в исследовании, были разделены на 3 группы: основная группа (ОГ) – 30 пациентов, получающие ремаксол 400,0 мл, группа сравнения 1 (ГС1) – 30 пациентов, получающие адеметионин 400,0 мг, группа сравнения 2 (ГС2) – 20 больных, где в качестве препарата сравнения применяли 5% раствор глюкозы в объеме 400 мл. Изучаемые препараты назначали внутривенно капельно 1 раз в сутки курсом 10 дней. Больные исследуемых групп существенно не отличались по возрастному-половому составу и характеристике туберкулезного процесса.

Эффективность гепатопротекторной терапии оценивали по динамике клинических проявлений лекарственной гепатотоксичности, активности индикаторных цитолитических печеночных ферментов и биохимических маркеров холестаза.

При оценке полученных результатов использовали параметрический тест Стьюдента–Фишера и непараметрический тест Манна–Уитни – критерий U.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов биохимического тестирования показал, что у крыс, получавших в течение 14 дней только противотуберкулезные препараты, по сравнению с интактными имели место увеличение активности в 1,5 раза ($p < 0,002$)

щелочной фосфатазы; гиперхолестеринемия; возрастание в 1,6 раза ($p < 0,001$) уровня триглицеридов; нарушение пигментного обмена по содержанию общего билирубина ($12,8 \pm 0,78$ мкмоль/л против $8,08 \pm 0,62$ мкмоль/л, $p < 0,001$), нарастание в 1,5–1,6 раза ($p < 0,001$) активности ферментов АлАТ и АсАТ.

В условиях применения ремаксола и адеметионина наблюдали купирование гепатотоксических проявлений противотуберкулезных препаратов, при этом значения биохимических показателей восстанавливались до интактного уровня. По влиянию на величину показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект был достигнут при использовании ремаксола, где индекс эффективности (ИЭ) составил +29,8%, менее значительные результаты получены на фоне адеметионина – +19,4%, что в 1,5 раза ниже ремаксола.

Гистологическое исследование срезов ткани печени выявило у контрольных крыс, получавших только противотуберкулезные препараты, значительные нарушения структуры органа. Ремаксол способствовал значительному снижению признаков токсического поражения ткани печени ПТП. Отчетливо улучшилась архитектоника печени: восстановилась балочная структура долек, их правильное радиальное направление и уменьшилось междольковое пространство. Не отмечалось признаков некробиоза. Уменьшалась степень выраженности углеводной дистрофии, жировая дистрофия была выражена слабо и только в отдельных группах гепатоцитов в междольковых пространствах. Сохранялись признаки белковой дистрофии гепатоцитов, но и они были значительно слабее, чем в контроле лечения.

У крыс, получавших адеметионин совместно с ПТП, также отмечена нормализация структуры печени и снижение степени выраженности углеводной, белковой и жировой дистрофии, как и при применении ремаксола. Однако препарат слабо влиял на процессы некробиоза, более того, в одном случае обнаружен крупный очаг некроза, что свидетельствовало о возможной стимуляции альтерации печеночной ткани адеметионином, выявленной и в других наших исследованиях.

В клинической части работы до начала терапии клинические проявления лекарственной гепатотоксичности определялись у 26,6% больных ОГ, 23,3% в ГС1 и у 25,0% пациентов ГС. Доминирующим синдромом был диспепсический (тошнота, рвота, боли и тяжесть в правом подреберье, чувство горечи во рту) – у 23,3% обследованных ОГ и ГС1 и у 20,0% у в ГС2. Исчезновение клинических проявлений токсического поражения печени у больных в ОГ и ГС1 отмечалось: диспепсического синдрома – на 3-й день, астеновегетативного – на 5-й день. Сравнивая влияние раствора ремаксола, адеметионина и 5% глюкозы на клиническую картину лекарственной гепа-

тотоксичности, показано уменьшение на 2-3 дня раньше проявлений диспепсического, астеновегетативного синдромов у больных, получавших ремаксол и адеметионин.

При оценке цитолитического синдрома у больных до начала лечения активность АлАТ в основной группе была повышена в 6 раз, в ГС1 в 6,3 раза, а у больных ГС2 – в 5,7 раза по сравнению с нормой.

По окончании терапии (основная группа больных) снижение в 2,8 раза от исходного уровня активности АлАТ наблюдалось у 90,0% больных. В группе сравнения 1 снижение уровня активности АлАТ в 2 раза от исходного фона достигнуто у 70,0% пациентов (индивидуальная динамика снижения показателя составила в этих группах $-153,6$ и $-101,5$ МЕ/л соответственно, $p < 0,05$). При этом конечная активность фермента у больных в ГС1 в 1,5 раза превышала таковую у больных ОГ, составив $129,2 \pm 13,3$ МЕ/л. У больных ГС2 снижение уровня АлАТ в 1,4 раза регистрировалось в 43,3% случаев (индивидуальная динамика снижения показателя составила $-61,3$ МЕ/л, $p < 0,05$ в сравнении с аналогичными значениями ОГ и ГС1).

Исходные значения коэффициента де Ритиса у обследованных пациентов составили $0,75 \pm 0,07$, $0,68 \pm 0,07$ и $0,74 \pm 0,08$ в ОГ, ГС1 и ГС2 соответственно. По окончании терапии у 60% больных ОГ показатель повысился в 1,6 раза, аналогичная тенденция прослеживалась и у пациентов ГС1 – в 36,7% отмечался рост коэффициента в 1,4 раза. У больных ГС2 отмечалось наибольшее повышение средних значений коэффициента де Ритиса ($0,87 \pm 0,09$ против $0,67 \pm 0,07$ и $0,48 \pm 0,04$ у больных ОГ и ГС1 соответственно), что связано небольшим превалированием активности АлАТ над АсАТ по окончании терапии в этой группе пациентов на фоне высоких средних значений.

Гипербилирубинемия при отсутствии клинических проявлений желтухи наблюдалась у 13,3% пациентов ОГ, 23,3% больных ГС1 и в 16,7% случаев ГС2 при нормальных средних показателях уровня билирубина. По окончании терапии снижение уровня билирубина до нормальных значений отмечалось в 10% случаях больных ОГ, 13,3% в ГС1 и 6,7% в ГС.

Наиболее чувствительным маркером холестатического синдрома является активность секреторных ферментов гепатоцитов – и, прежде всего, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Активность ГГТП у пациентов ОГ, изначально повышенная в 2,1 раза ($102,0$ ЕД/л), имела тенденцию к снижению, составив на 11-й день $82,9 \pm 9,3$ ЕД/л. Исходно повышенная активность ГГТП регистрировалась у 46,7% больных, а к окончанию терапии у больных основной группы отмечено ее снижение на 28,1% в 26,7% случаев. У пациентов ГС1 исходно повышенная активность в 2,3 раза регистри-

рвовалась в 56,7% случаев, составив $112,6 \pm 11,1$ ЕД/л. На фоне терапии адеметионином показатель снизился в 2,6 раза у 40,0% пациентов, составив $43,2 \pm 4,1$ ЕД/л ($p < 0,05$ в сравнении с ОГ), при этом в 33,3% случаев отмечалась нормализация уровня фермента. У пациентов ГС2 повышенная в 2 раза активность ГТП регистрировалась в 50,0% случаев, составив $98,7 \pm 10,3$ ЕД/л. По окончании терапии показатель снизился в 1,2 раза у 26,7% больных, а нормализация активности фермента регистрировалась в 13,3% случаев, среднее конечное значение уровня фермента составил $84,5 \pm 11,1$ ($p < 0,05$ в сравнении с ГС1).

Выводы

1. Под влиянием противотуберкулезных препаратов у крыс развивается повреждение печени, сопровождающееся повышением активности индикаторных ферментов и дистрофическими изменениями печеночной ткани с признаками некробиоза гепатоцитов.

2. Максимальный гепатопротективный эффект отмечен при использовании ремаксола, оказывающего четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени с активацией процессов внутриклеточной регенерации.

3. Применение ремаксола у больных туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности показало более значительное положительное влияние на проявление цитолитического синдрома по сравнению с адеметионином, при этом последний был эффективнее для коррекции холестатических проявлений, что обуславливает дифференцированный подход к назначению данных гепатопротекторов.

Литература

1. Саратиков А.С. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома Р-450 антитоксическую функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский // Бюл. exper. биол. – 1999. – № 4. – С. 293–394.

2. Скакун Н.П. Сравнительная гепатотоксичность изониазида, рифампицина и этамбутола / Н.П. Скакун, О.Е. Табачук // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 10. – С. 77–79.

3. Сливка Ю.И. Сравнительная характеристика гепатотоксичности изониазида, рифампицина и пиразинамида / Ю.И. Сливка // Фармакол. и токсикол. – 1989. – № 4. – С. 82–85.

4. Senaratne W.V. Anti-tuberculosis drug induced hepatitis – a Sri Lankan experience / W.V. Senaratne, M.J. Pinidiyapathirage, G.A. Perera [et al.] // Ceylon Med. J. – 2006. – Vol. 51, № 2. – P. 9–14.

ДОКЛІНІЧНЕ І КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДІЇ РЕМАКСОЛА І АДЕМЕТИОНІНА ПРИ ПОШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Д.С. Суханов, С.В. Оковітій

Резюме. У дослідях на щурах-самцях вивчена гепатопротективна активність ремаксола і адеметионіна при моделюванні пошкодження печінки протитуберкульозними препаратами основного ряду. Встановлена здатність досліджуваних препаратів коригувати структурно-функціональні порушення печінки, що викикують під впливом протитуберкульозних препаратів. По впливу на величину біохімічних показників і гістологічну картину печінки максимальний ефект досягнутий при використанні ремаксола. При обстеженні хворих туберкульозом органів дихання з проявами лікарської гепатотоксичності встановлений виражений позитивний вплив ремаксола на прояви цитолітичного синдрому, при цьому адеметионін перевершував ремаксол по впливу на холестатичні прояви.

Ключові слова: пошкодження печінки, протитуберкульозні препарати, ремаксол, адеметионін.

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDYING OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF REMAXOL AND ADEMETHIONINE AT LIVER INJURY BY ANTITUBERCULOSIS ESSENTIAL DRUGS

D.S. Sukhanov, S.V. Okovitiy

Summary. The hepatoprotective activity of remaxol and ademethionine was studied on a model of the liver injury induced by antituberculosis essential drugs. It was shown that remaxol and ademethionine were able to correct the structural and functional disorders in the liver due to the use of the antituberculosis drugs. On influence on size of biochemical indicators and a histological picture of a liver the maximum effect will reach when using remaxol. At inspection of patients by lung tuberculosis with manifestations of a medicinal hepatotoxicity the expressed positive influence of remaxol on manifestations of a cytolytic syndrome is established, thus ademethionine surpassed remaxol in influence on cholestatic manifestations.

Key words: liver injury, antituberculosis drugs, remaxol, ademethionine

УДК 616-053.2-008.87

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВ'ЯЗКУ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДІТЕЙ З РІВНЕМ ЦИРКУЛЯЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

О.О. Тарасюк, Г.В. Шишка, В.Б. Ломницька, Т.Д. Прунько,
В.К. Малахов, Л.М. Сидор, Б.Є. Мота

Резюме. Представлені результати ретроспективного аналізу захворюваності дітей віком до 14 років бактеріальними інфекціями дихальних шляхів та циркуляції мікроорганізмів родів *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Branhamella*, *Klebsiella*, *Moraxella* та *Candida* за період з 2001 по 2010 рр. та характер і ступінь взаємозв'язку циркуляції патогенної та умовно-патогенної мікрофлори з захворюваністю дитячого населення.

Ключові слова. Захворюваність, дитяче населення, мікрофлора верхніх дихальних шляхів, кореляційні зв'язки.