

тательной среды с эквивалентными объемами растворителя (димексид) и в контрольные пробирки без препарата. Инкубирование проводили в течение 3–4 недель при обязательном еженедельном просмотре. Результат определения учитывали на 21-й день после посева.

Результаты. На питательных средах с различными концентрациями исследуемого соединения роста микобактерий туберкулеза не зафиксировано. Таким образом, 6-гидрокси-2,3-диметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,2-*h*] хинолин-8-он в исследуемых концентрациях полностью

подавил рост МБТ данного клинического штамма. Минимальная подавляющая концентрация 6-гидрокси-2,3-диметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,2-*h*] хинолин-8-она составила 1,9 мг/мл. В пробирках с эквивалентными объемами растворителя и в пробирках без препарата наблюдался обильный рост.

Обсуждение и выводы. Исследуемое соединение способно подавлять рост и размножение микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего его исследования.

Опыт профилактики и лечения гепатотоксических реакций ПТП сукцинатсодержащими препаратами

Д.С. Суханов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

Проблема лекарственно индуцированных поражений печени противотуберкулезными препаратами обусловлена потенциальной гепатотоксичностью большинства средств этиотропной терапии туберкулеза. Необходимым условием терапии лекарственных поражений печени является отмена причинного препарата, которая в большом проценте случаев способствует нормализации клинико-биохимических и морфологических проявлений печеночной дисфункции. В то же время при лечении туберкулеза отмена причинного препарата, часто не имеющего альтернативы, приведет к прогрессированию основного заболевания.

Начальным универсальным ответом гепатоцитов на повреждение является развитие дистрофических изменений различного характера, представляющих из себя обратимую стадию гепатотоксических реакций. В дальнейшем процессы в гепатоцитах могут протекать по двум принципиально разным путям: а) гипоксическому, или свободно-радикальному, некробиозу, точкой необратимости которого является «эндогенный детергентный эффект» — омыление митохондриальных мембран; б) апоптозу, связанному с энергозависимой активацией каспаз.

Основным недостатком большинства гепатотропных препаратов является их фармакодинамика, а точнее, фармакологические эффекты в виде влияния на конечный итог дисфункции печени без затрагивания основных механизмов ее повреждения. Одним из представителей гепатопротекторов непрямого детоксифи-

рующего действия является ремаксол — инфузионный раствор на основе соли янтарной кислоты, имеющий в своем составе метионин, рибоксин, никотинамид и электролиты. Поликомпонентность состава препарата обеспечивает его действие на различные пути энергетического и пластического обмена гепатоцитов. Совокупное антигипоксантное/антиоксидантное и дезинтоксикационное действие ремаксола определяет его эффекты при поражениях печени противотуберкулезными препаратами: антицитолитический и антихолестатический. Применение ремаксола при поражениях печени противотуберкулезными препаратами в большинстве случаев способствует снижению активности аминотрансфераз, уровня ГТПП и прямого билирубина. Механизм действия препарата сводится к следующему:

А. Янтарная кислота, активируя сукцинатдегидрогеназное/сукцинатоксидазное окисление, отдает свои электроны ФАД, стимулируя синтез АТФ. Описанный феномен монополизации дыхательной цепи является наиболее энергетически выгодным клетке в условиях гипоксии и соответствует стадиям ее адаптации к гипоксии.

Б. Метионин — «печеночный вектор препарата», поскольку около 70% его метаболизируется в печени. Основные преимущества экзогенного метионина над одним из его метаболитов S-аденозил-L-метионином (адеметионином) имеют 4 позиции: 1) метионин (но не адеметионин!) является незаменимой аминокислотой, входящей в состав белка; 2) при избытке метио-

нин легко выводится с мочой; 3) метионин способен к индивидуальным путям метаболизма, превращается в адеметионин в присутствии янтарной кислоты (самая энергозатратная реакция, которой необходим полный гидролиз АТФ), что сохраняет его фармакологические свойства; 4) метионин, в отличие от адеметионина, не вызывает реакции карбоксиметилирования белков с образованием облигатных цитотоксических ядов (метанол и формальдегид) и вторичного повреждения печени, что характерно для адеметионина, гепатопротекторное действие которого во многом основано на вторичной альтерации паренхимы печени. Важно подчеркнуть возможность существования и гомоцистеинового пути метаболизма метионина, поддерживающего пул восстановленного глутатиона, что дополняет реакции трансметилирования и синтез мембранного фосфотидилхолина.

В. Никотинамид выполняет 2 основные функции: 1) гликолиз, без которого невозможен цикл Кребса, окисление янтарной кислоты и синтез АТФ; 2) НАД-зависимый участок дыхательной цепи — ее первый компонент, наиболее уязвимый и наиболее выгодный, поскольку только его участие не сопровождается продукцией активных форм кислорода, повреждающих печень.

Г. Рибоксин, очень легко превращающийся в адеозин, является структурным предшественником АТФ и адеметионина, что делает необходимым его присутствие.

Сбалансированность состава препарата и его доказанная клиническая эффективность делают оправданным его применение для лечения и профилактики поражений печени на фоне противотуберкулезной терапии.

Особенности течения токсических гепатитов, роль фермента метаболизма ксенобиотиков глутатион-S-трансферазы у больных химиорезистентным туберкулезом

Л.Д. Тодорико

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Введение. Поражения печени часто сопровождаются туберкулезом легких (ТБ), что является важной проблемой фтизиатрии, поскольку такая коморбидность изменяет течение заболевания, прогноз, эффективность лечения и принуждает вносить существенные коррективы в программы стандартной химиотерапии и другие методы комплексного лечения больных. Поскольку система метаболизма ксенобиотиков принимает участие как в защите организма от последствий разворачивания воспалительных реакций при ТБ, так и в метаболизме большинства противотуберкулезных препаратов (ПТП), актуальным является изучение активности ферментов, которые входят в эту группу. Система ферментов метаболизма ксенобиотиков — это сформированный в процессе эволюции механизм адаптации организма к действию токсичных экзогенных и эндогенных веществ.

Цель. Оценить распространенность токсичных гепатитов, исследовать влияние полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) у больных химиорезистентным туберкулезом легких.

Материал и методы. Обследовано 84 больных с впервые диагностированным туберкулезом лег-

ких с различной чувствительностью к химиопрепаратам (63% мужчин, 37% женщин; средний возраст — $45,6 \pm 1,2$ года). Клинические, лабораторные, микробиологические, иммунологические, иммуноферментные, инструментальные, статистические методы.

Результаты и выводы. Наиболее типичными для токсического гепатита, который развился вследствие полихимиотерапии при ТБ легких, являются жалобы на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, которые беспокоят больше половины больных. У больных доминировали симптомы: гепатомегалия — 87 (70,73%), интоксикационный — 64 (52,03%), астено-вегетативный — 84 (68,29%), диспепсический — 58 (47,15%), желтушный — 53 (43,08%), мезенхимально-воспалительный — 43 (44,2%). У больных химиорезистентным туберкулезом легких с токсическим гепатитом доминировал распространенный деструктивный туберкулез — в 67,4% случаев; с бактериовыделением — в 63,48% случаев. Мультирезистентный ТБ легких диагностирован у 73,08% лиц. Иммунологическая реактивность организма была снижена у 76% больных. Плохая переносимость препаратов наблюдается в 69,11% случаев.