

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ С АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*Пустовой Ю.Г. – заведующий кафедрой фтизиатрии,
клинической иммунологии и медицинской генетики, д.мед.н., профессор*
Сидорова Н.С. – ассистент кафедры, к.мед.н
Баранова В.В. – доцент кафедры, к.мед.н.
Коробка Ю.Н. – доцент кафедры, к.мед.н

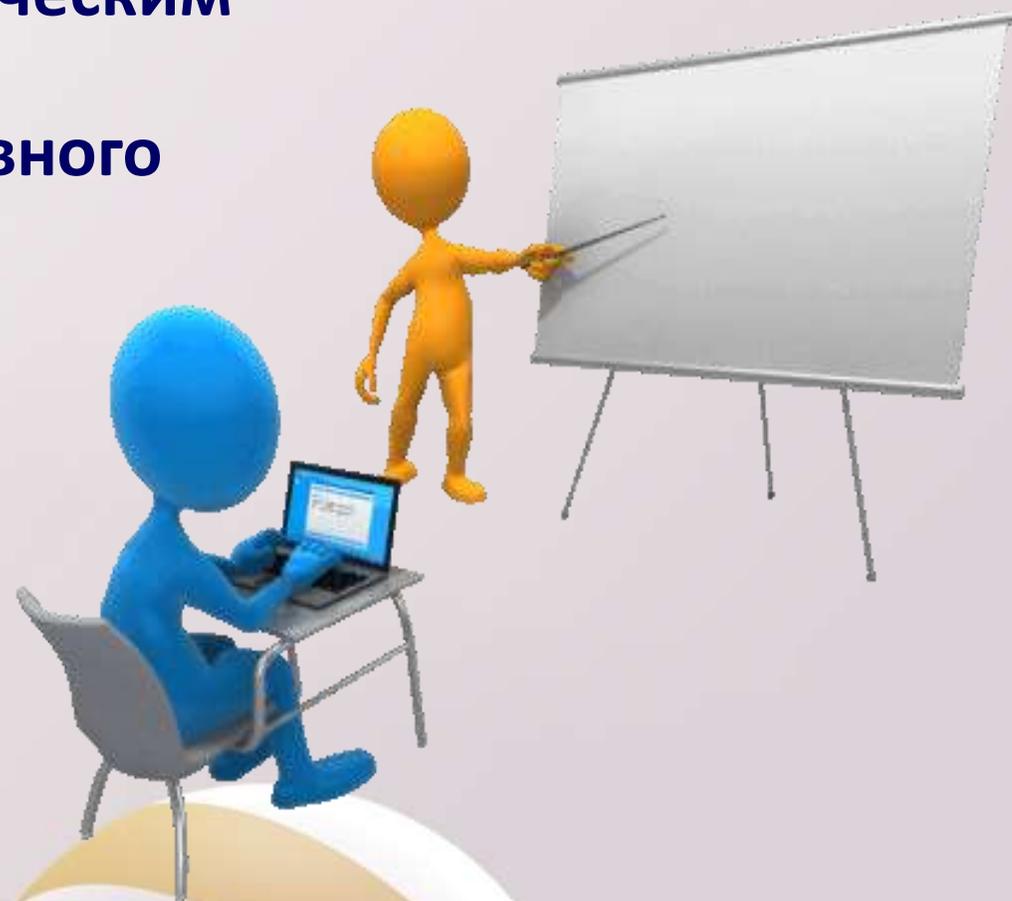
Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

- Относительная стабилизация эпидемиологической ситуации за последнее десятилетие сопровождается отсутствием значимого улучшения показателя клинического излечения туберкулеза – он увеличился с 28,5% в 2005 году до 37,3% в 2018 году, невзирая на появление новых лекарственных средств.
- В России доля пациентов, досрочно прекративших химиотерапию, составляет на разных территориях от 20 до 53% среди впервые выявленных больных туберкулезом. Одной из причин – потенциальная токсичность.
- Частота токсических поражений печени достигает 74%, что позволяет им занимать одно из первых мест среди осложнений химиотерапии туберкулеза легких. Этот процент увеличивается в случае, если печень скомпрометирована экзогенными токсическими факторами.



Цель исследования:

выявить клинико-патогенетические особенности течения больных **токсическим гепатитом с анемией хронических заболеваний** на фоне инфильтративного туберкулеза легких.



Задачи исследования:

1. Установить особенности клинического течения хронической сочетанной патологии ГБС в виде токсического гепатита и анемии хронических заболеваний у больных инфильтративным туберкулезом легких.
2. Проанализировать биохимические показатели, характеризующие степень выраженности синдрома метаболической интоксикации и его энергетическое обеспечение, маркеров тканевой деструкции, а также исследовать состояние вторичных мессенджеров передачи информации в организме (ПГЕ2 α , ПФГ2 α , цАМФ, цГМФ) у лиц с токсическим поражением печени, сочетанным с анемией хронического заболевания и инфильтративного туберкулеза легких.
3. Охарактеризовать нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, системы фагоцитирующих макрофагов, цитокинового профиля крови и показателей интерферонового статуса у больных с токсическим поражением печени, сочетанным с анемией хронических заболеваний у больных инфильтративным туберкулезом легких.

Задачи исследования:

4. Исследовать взаимосвязи между содержанием в плазме крови исследуемых цитокинов и клинических проявлений, степень активности воспаления и фиброза ткани печени у больных с токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронических заболеваний и наличием инфильтративного туберкулеза легких.
5. Обосновать необходимость и определить эффективность патогенетического лечения комбинации сложного гепатопротектора АВГВК и РНК в комплексной терапии больных токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронического заболевания и инфильтративным туберкулезом легких.
6. Оценить эффективность комбинации препаратов на основе ЭПЦ в комплексе средств медицинской реабилитации больных токсическим гепатитом, сочетанным с анемией хронических заболеваний и инфильтративным туберкулезом легких.

В условиях терапевтического и консультативно - поликлинического отделений ГУ «ЛРПТД» ЛНР было обследовано

152 больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ

114 мужчин (75%)



38 женщин (25%)



Все больные были рандомизированы на группы по возрасту, полу длительности заболевания и лечению:



Основная группа (77 чел.)



Группа сопоставления (75 чел.)



Группа контрольная (50 чел.)

Изучали функциональное состояние печени:



Синдром «метаболической» интоксикации:

- Концентрацию «средних» молекул



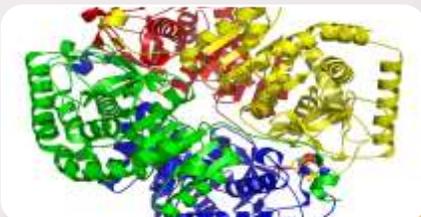
Процесс перекисного окисления липидов:

- Концентрация конечных метаболитов (МДА и ДК)



Активность ферментов системы антиоксидантной защиты:

- Активность супероксиддисмутазы
- Активность каталазы



Концентрацию маркеров тканевой деструкции (ЛДГ);

Состояние системы простагландинов и циклических нуклеотидов.

Иммунологические показатели:



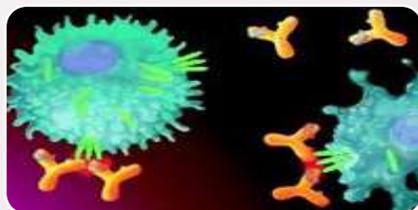
Количественные показатели Т-клеточного звена иммунитета:

- Функциональная активность Т-клеток



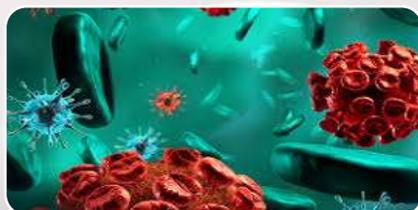
Концентрация циркулирующих иммунных: комплексов

- Крупно-, средне-, низкомолекулярные



Цитокиновый профиль крови:

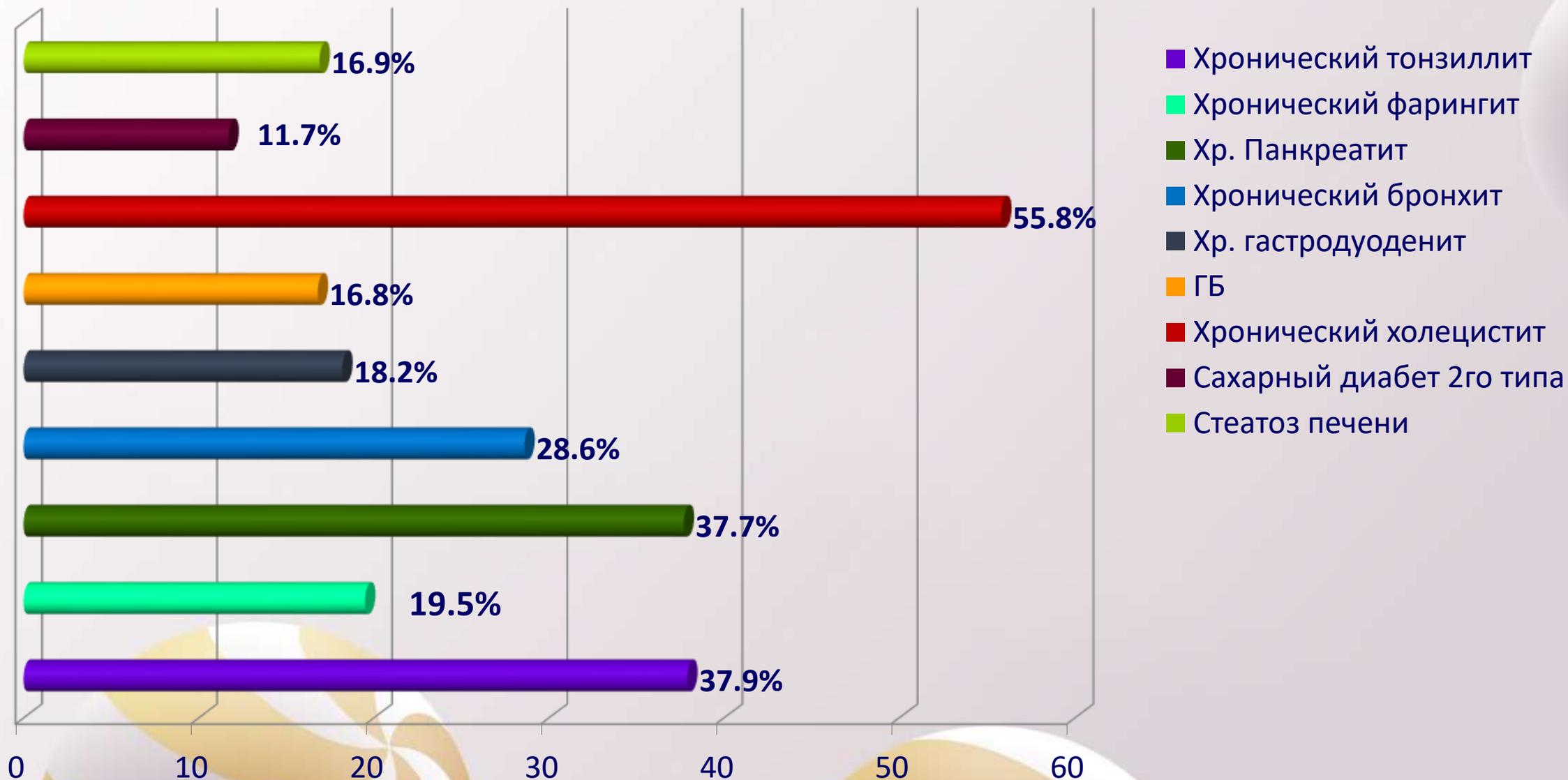
- Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α)
- Противовоспалительные цитокины (IL-4)



Активность сывороточного интерферона;

Концентрация α – и γ - интерферона

Частота сопутствующей патологии у обследованных больных:



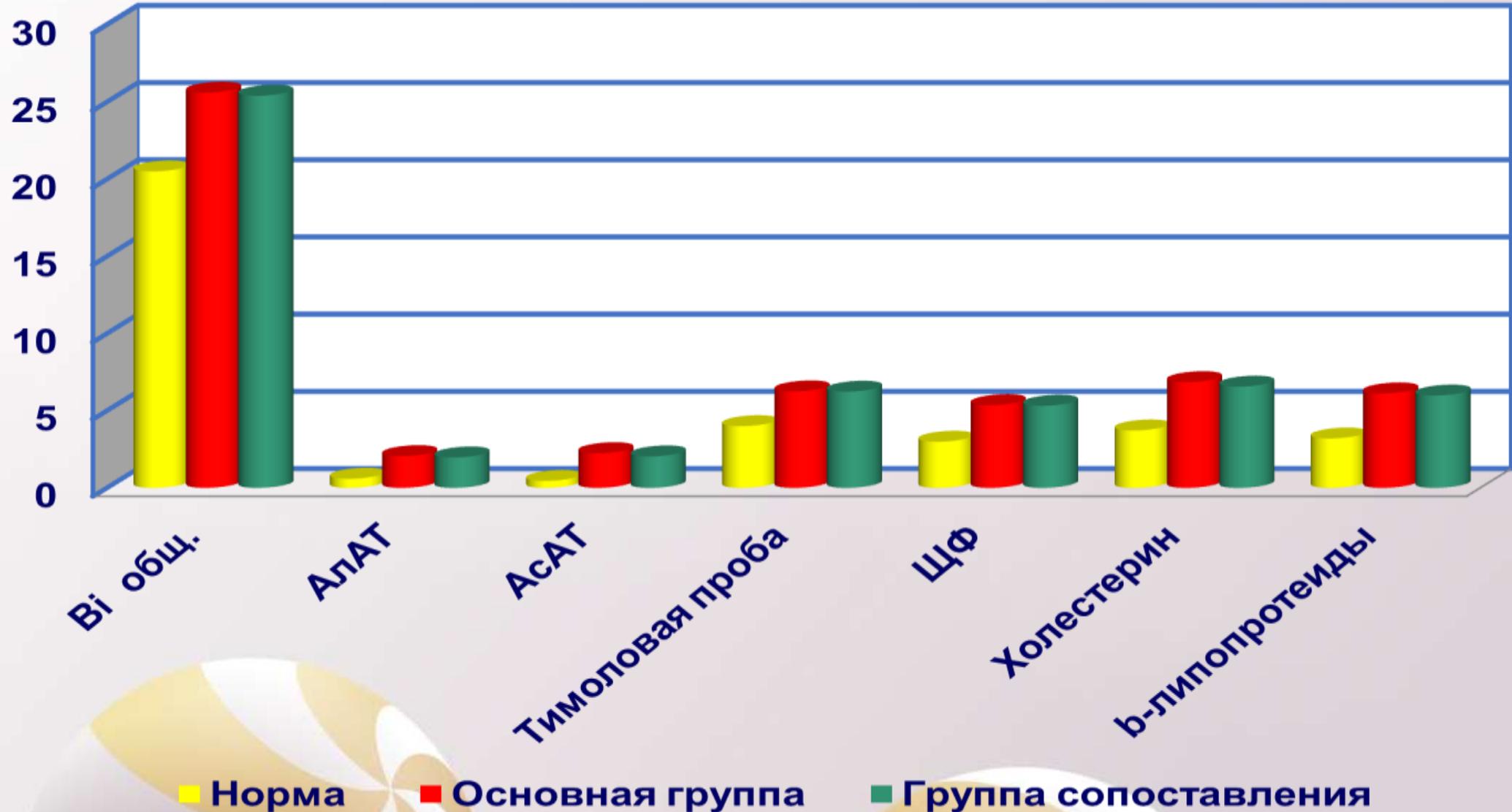
Субъективная симптоматика обследованных больных



Объективная картина обследованных больных

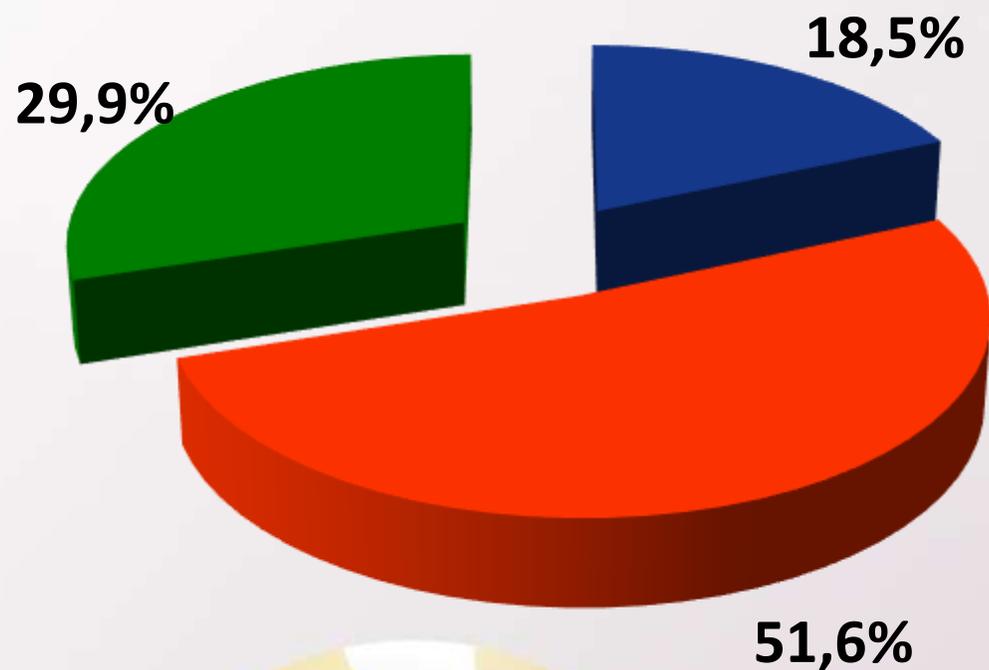


Основные биохимические показатели до лечения:



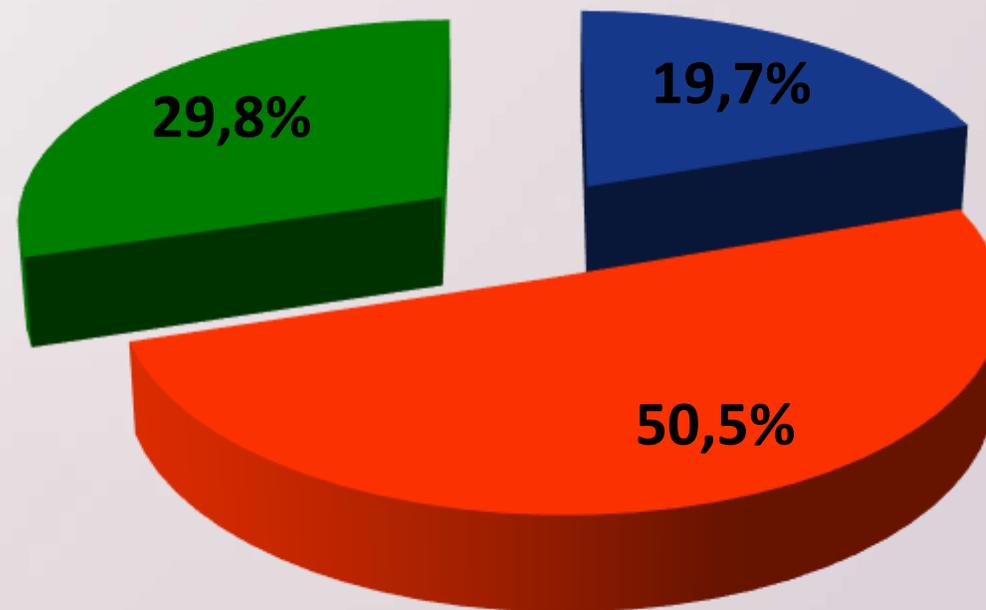
Оценка фиброза печени с помощью неинвазивных методов:

ФиброМакс



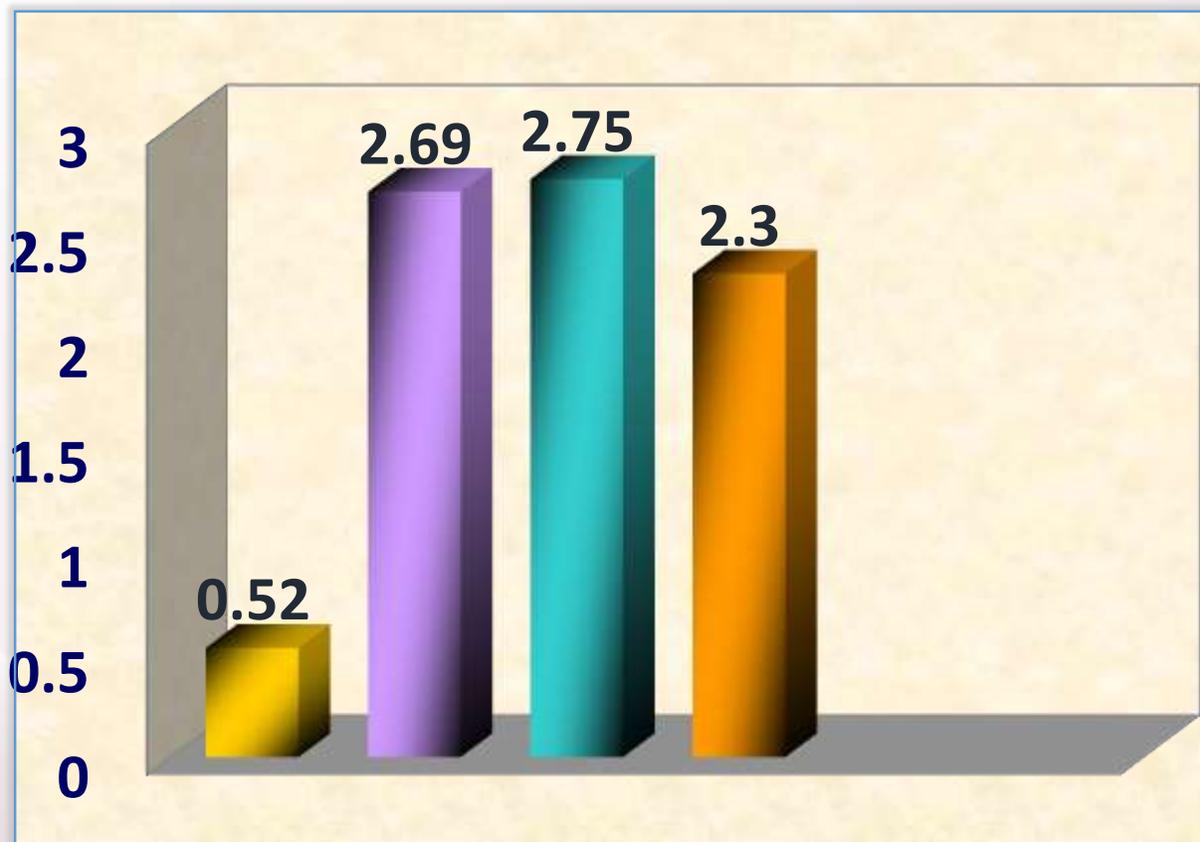
■ F0 ■ F1 ■ F2

Эластометрия



■ F0 ■ F1 ■ F2

Концентрация «средних молекул» и продуктов липопероксидации до лечения



■ Норма
■ Основная
■ Сопоставления
■ Контрольная

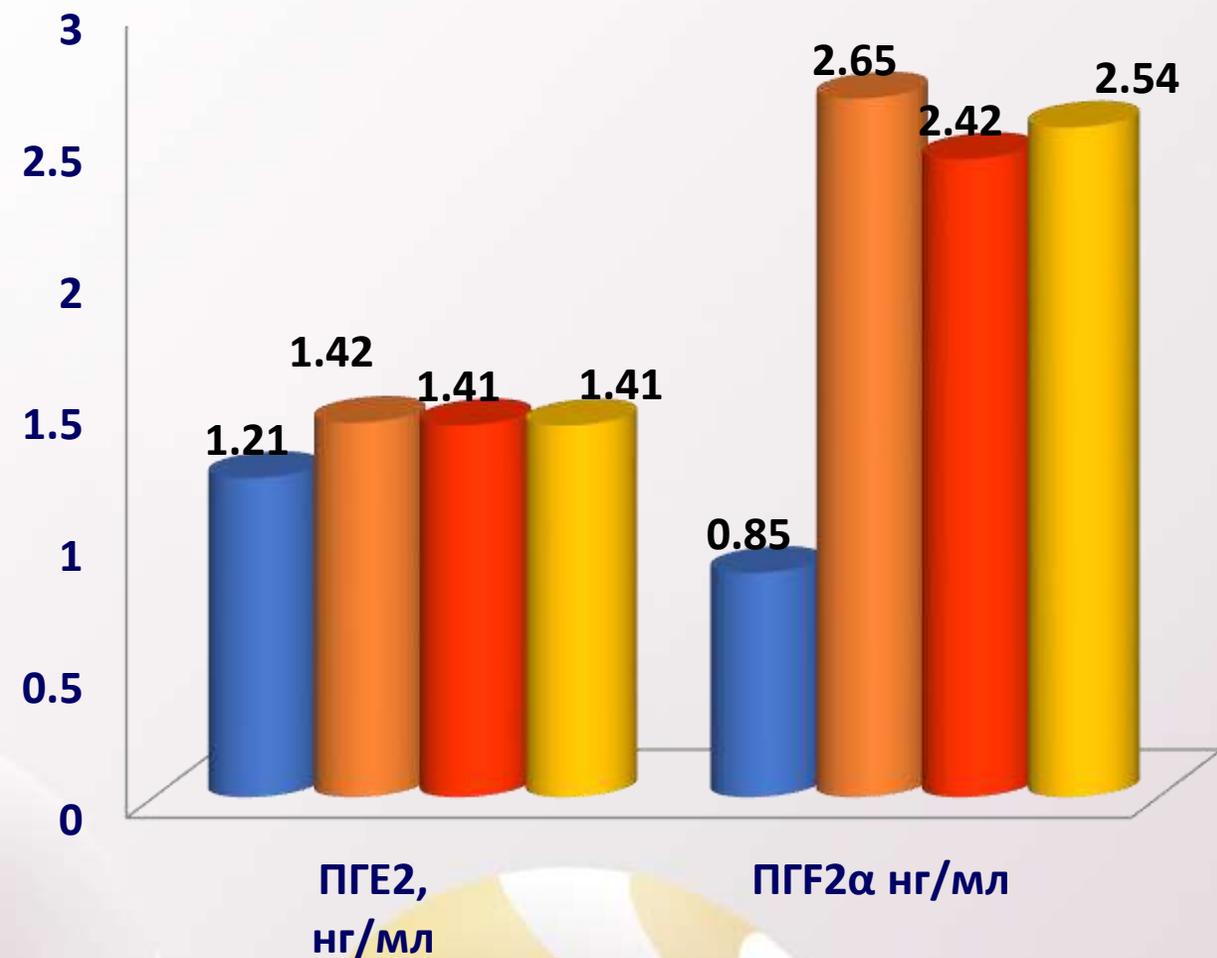


■ МДА (мкмоль/л) ■ ДК

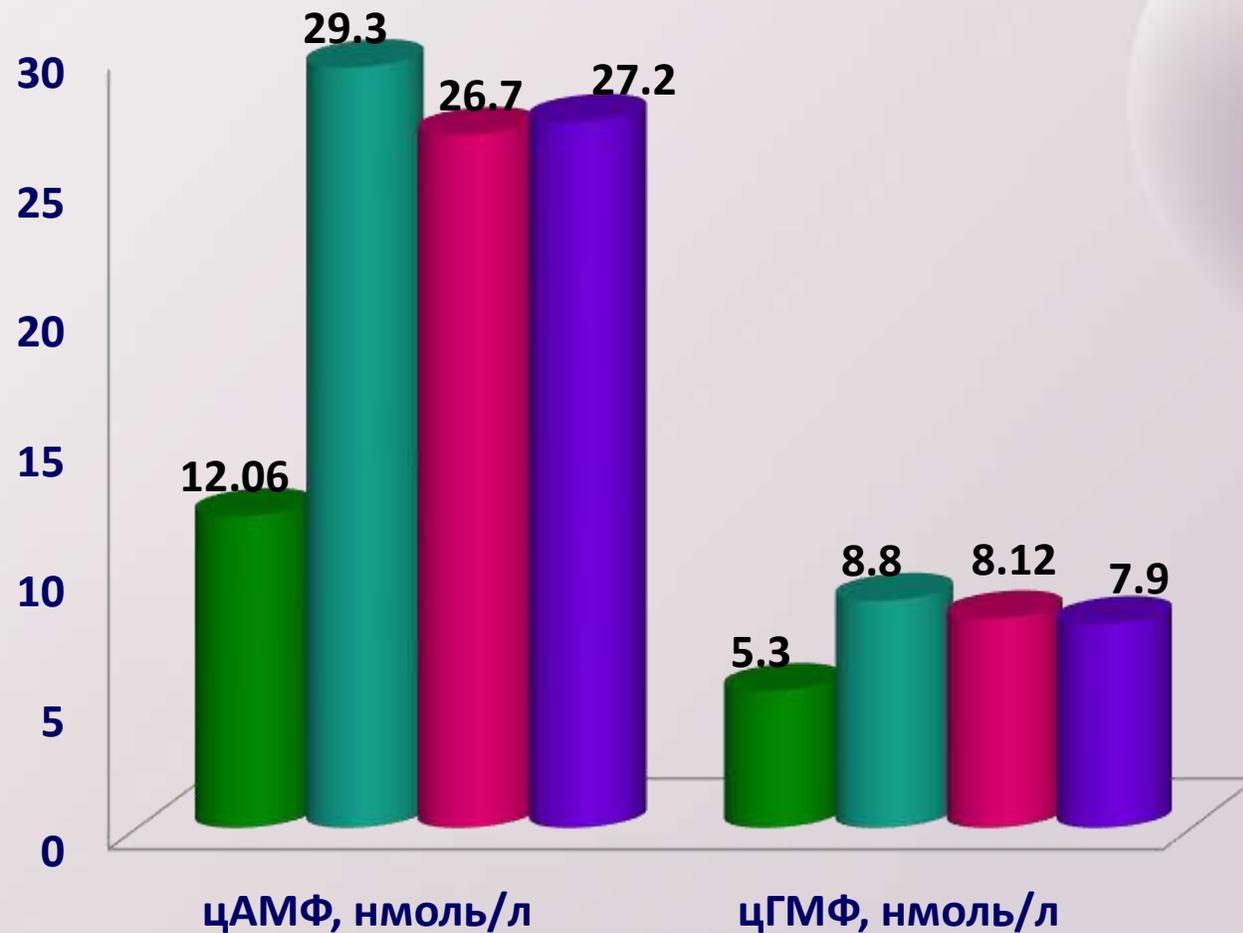
Состояние системы антиоксидантной защиты до курса терапии



Состояние вторичных мессенджеров у обследованных больных до лечения



■ Норма ■ Основная группа
■ Сопоставления ■ Контрольная

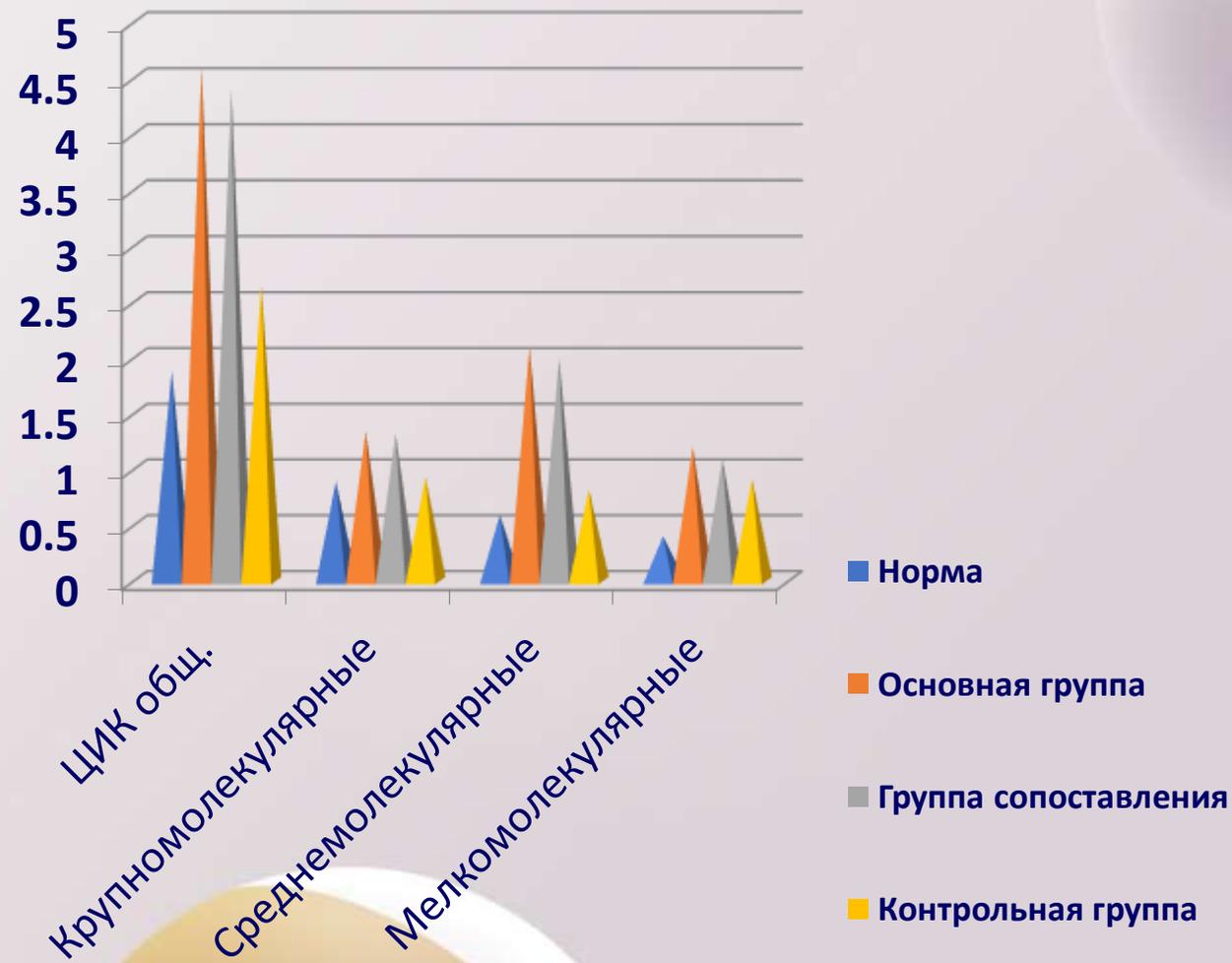
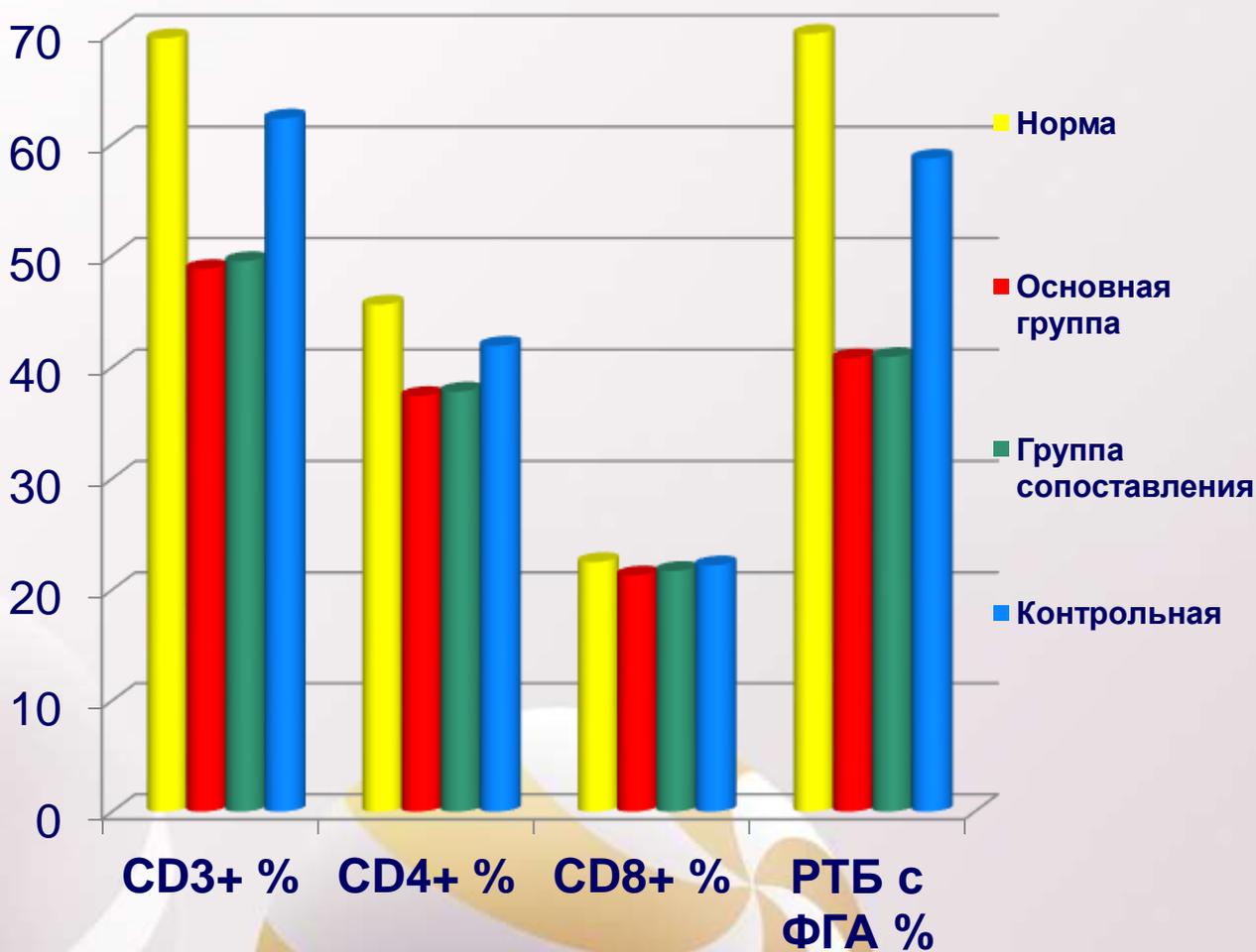


■ Норма ■ Основная группа
■ Сопоставления ■ Контрольная

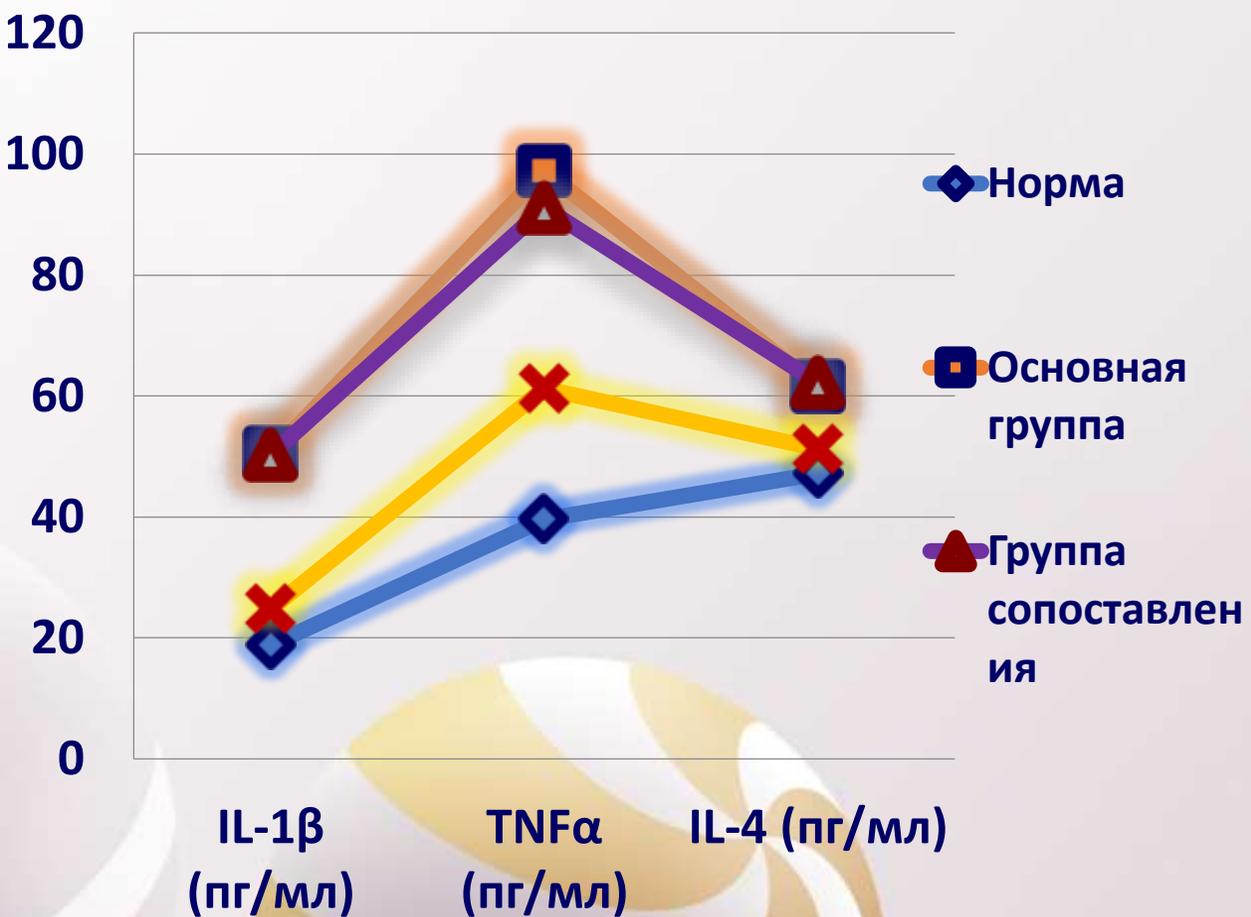
Концентрация маркеров тканевой деструкции и показателей системы глутатиона до курса терапии



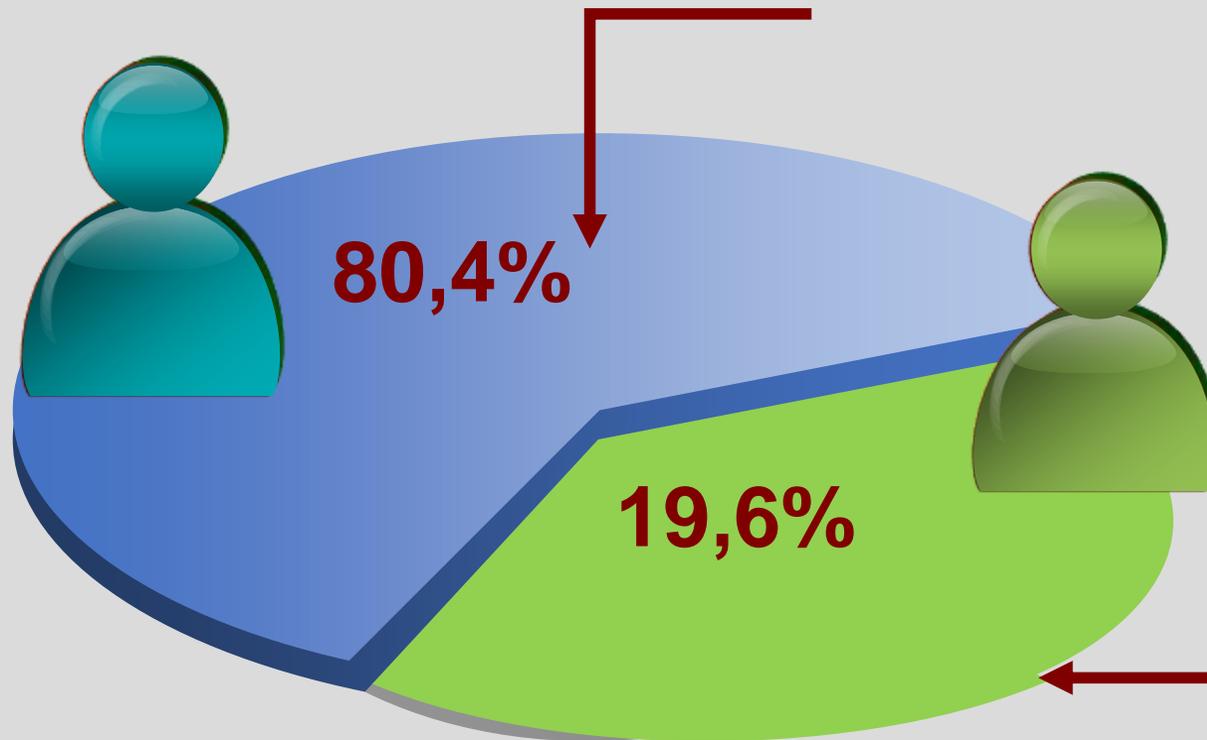
Показатели иммунного гомеостаза до курса терапии



Показатели иммунного гомеостаза до курса терапии



Пациенты с достигнутой устойчивой
клинико-биохимической ремиссией



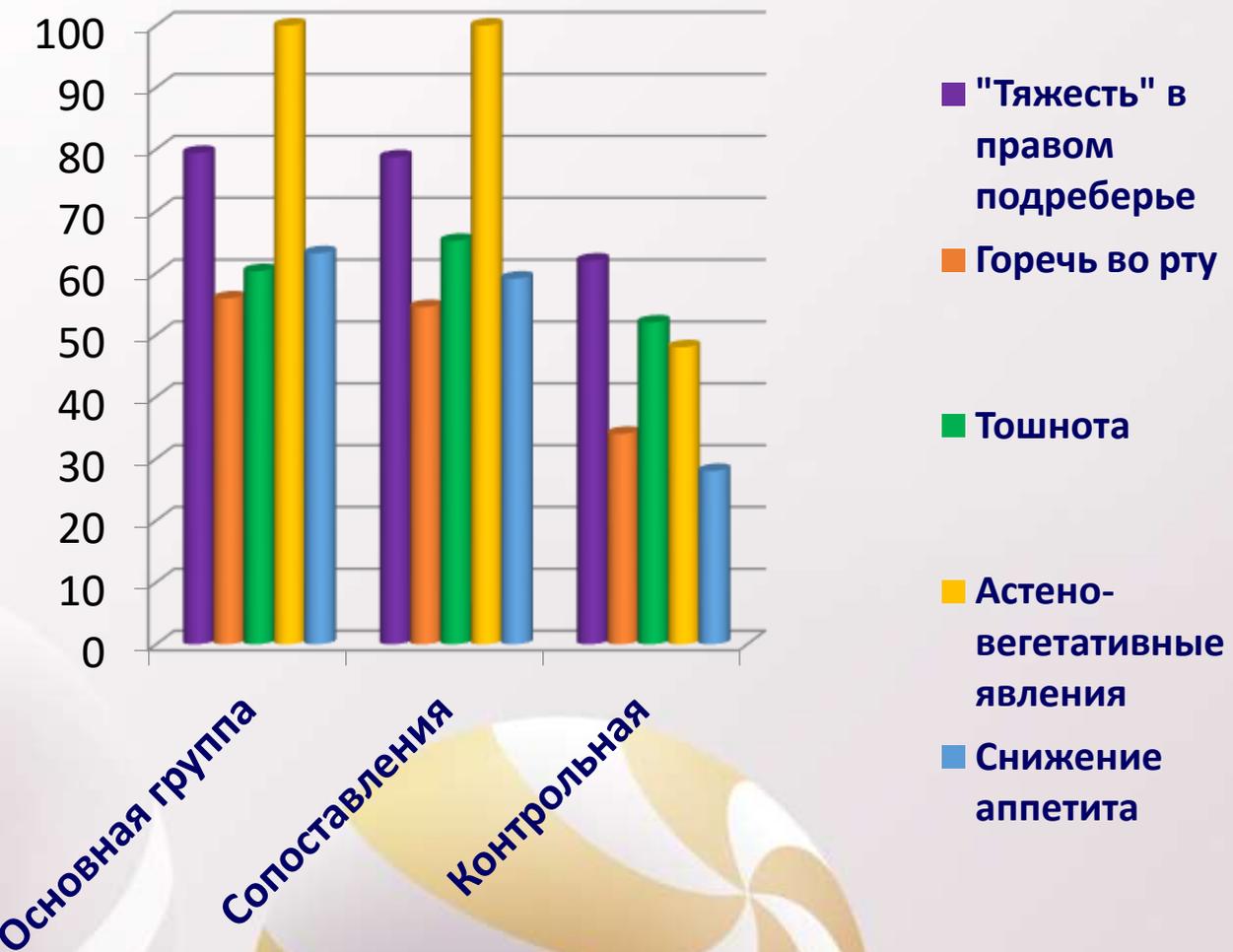
Пациенты с остаточными
явлениями ТГ, сочетанным
с АХЗ на фоне ИТЛ

В группе сопоставления динамика была менее активная:

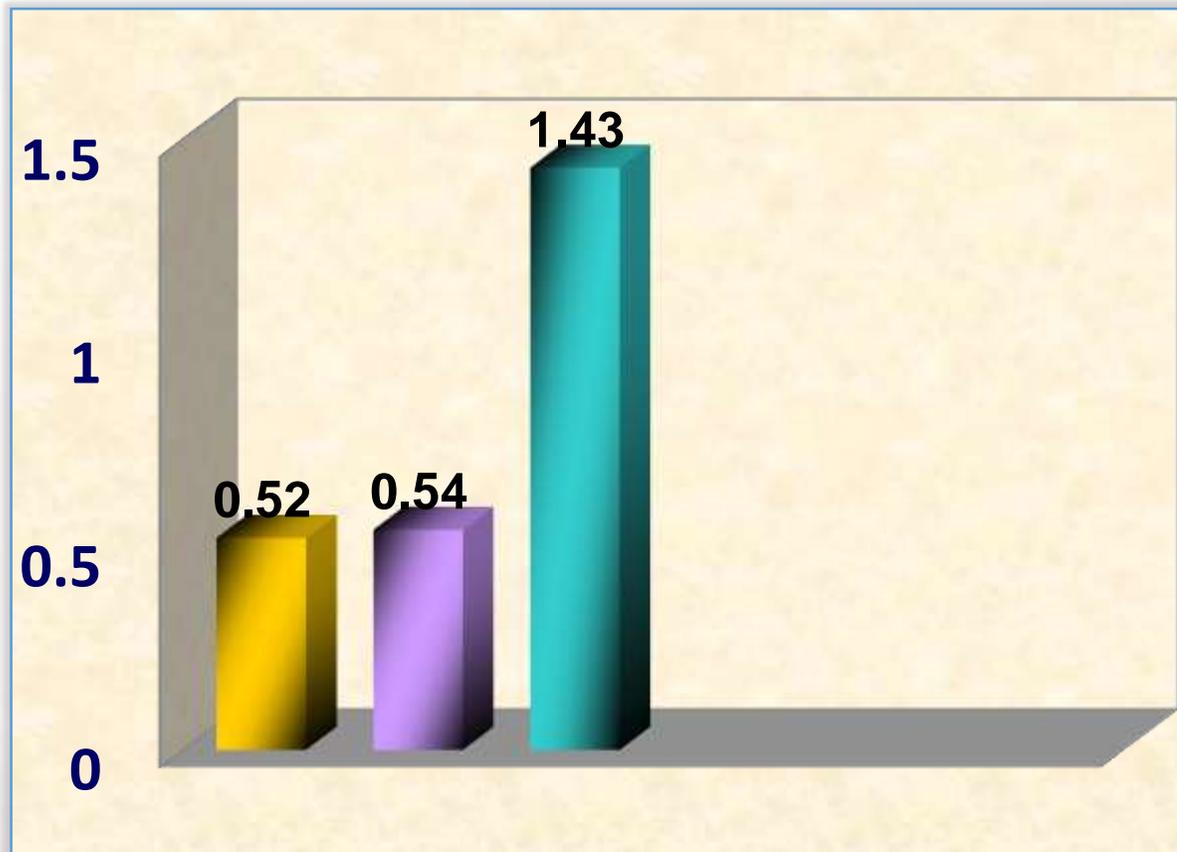
48,3% - устойчивая клинико-биохимическая ремиссия;

51,7% - остаточные явления сочетанной патологии.

Клиническая картина больных после курса терапии



Концентрация «средних молекул» и продуктов липопероксидации после лечения



■ Норма

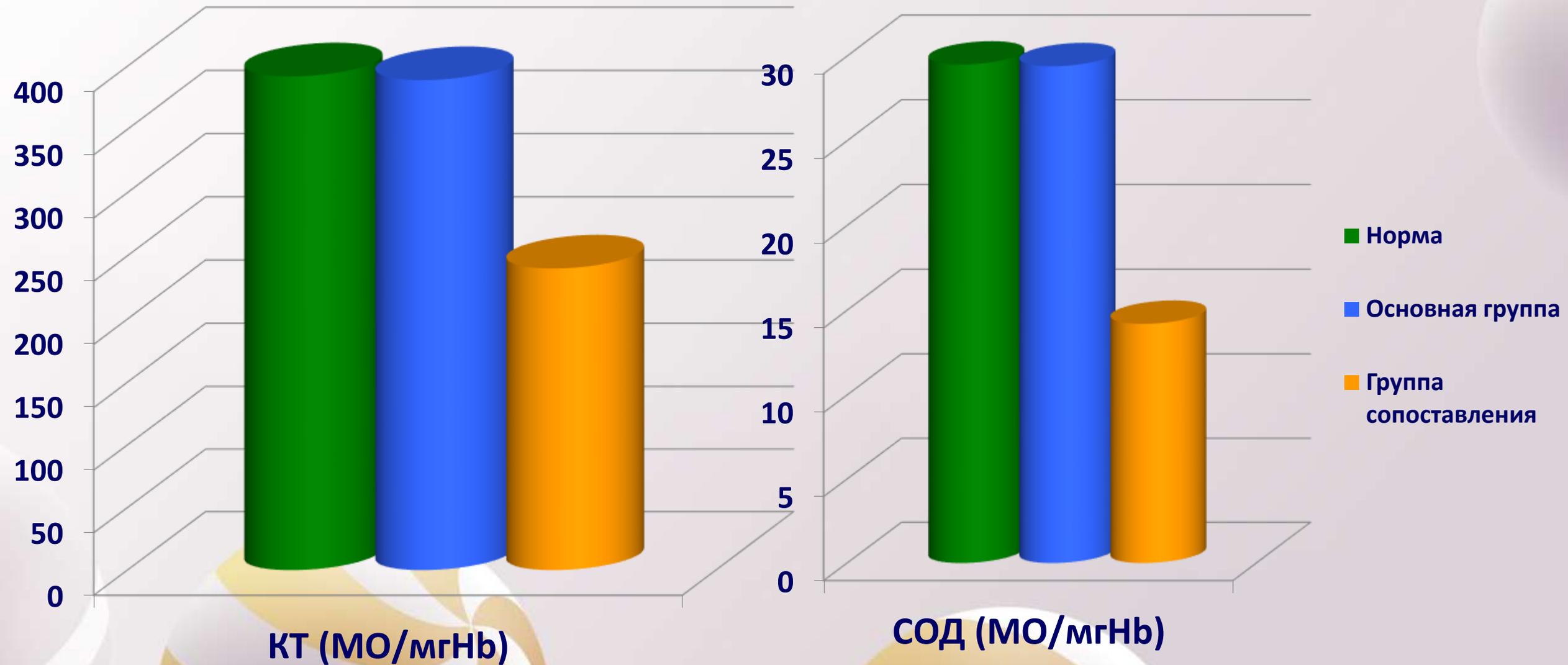
■ Основная

■ Сопоставления

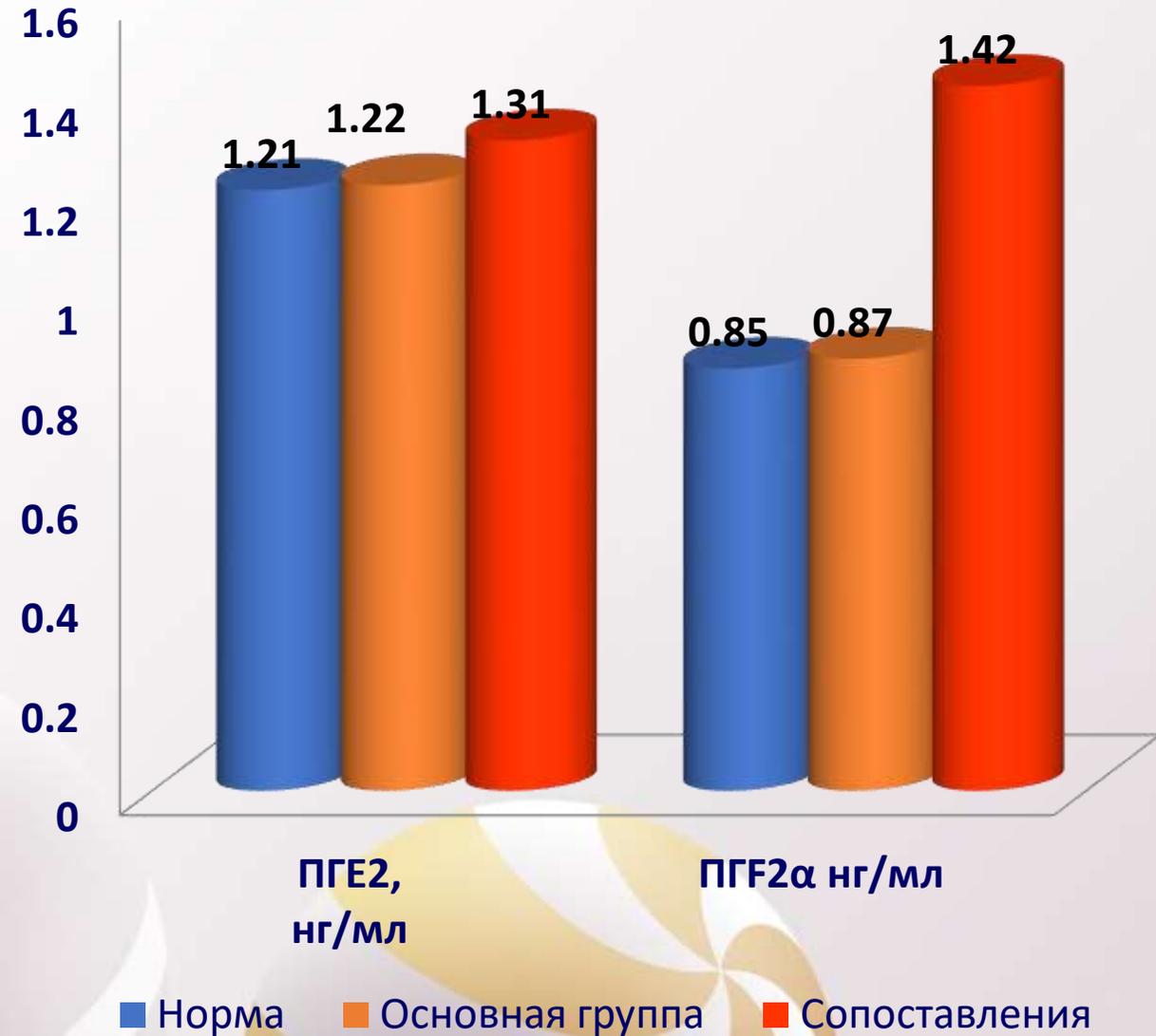


■ МДА (мкмоль/л) ■ ДК

Показатели системы антиоксидантной защиты после лечения



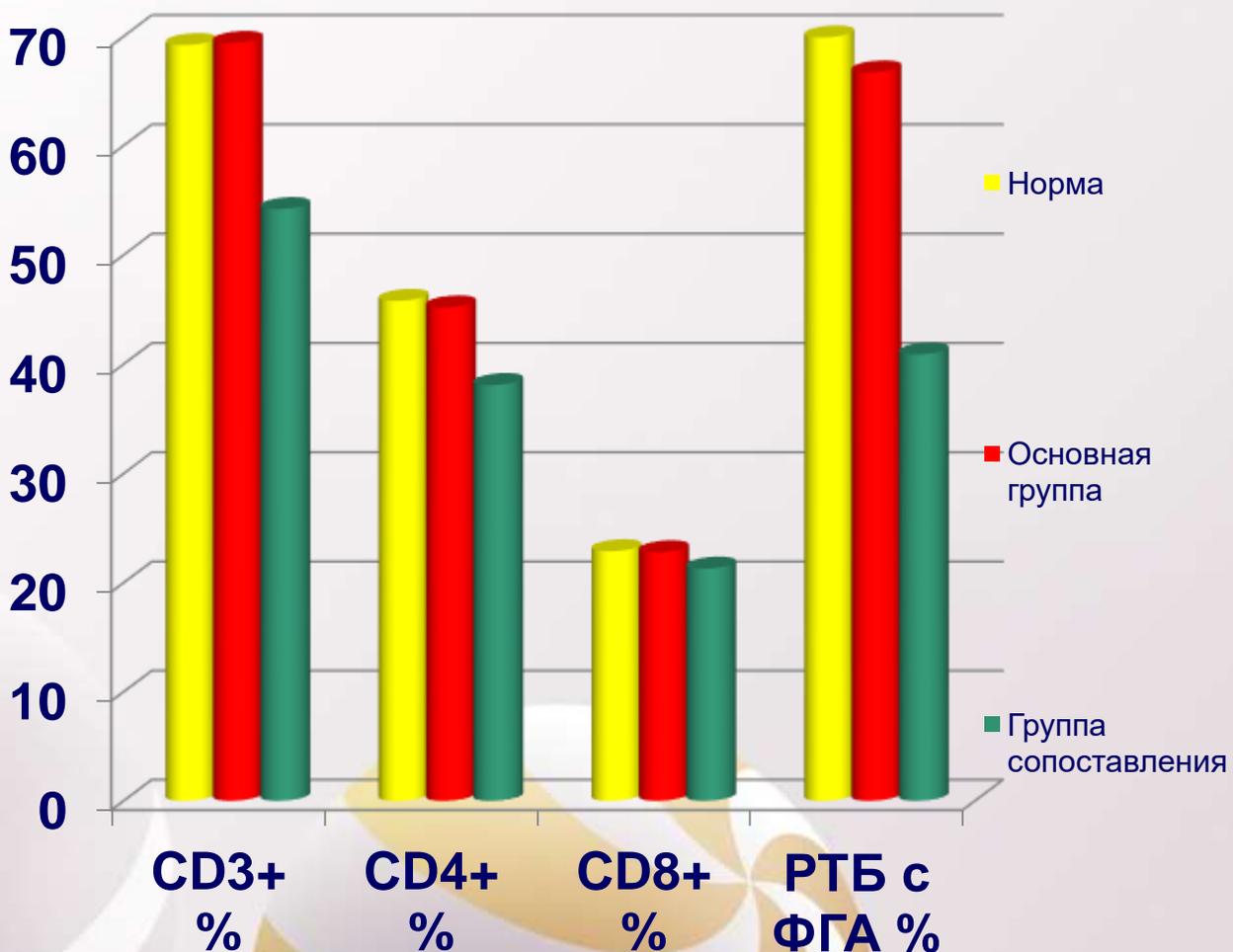
Показатели ПГ и ЦН у обследованных больных после лечения



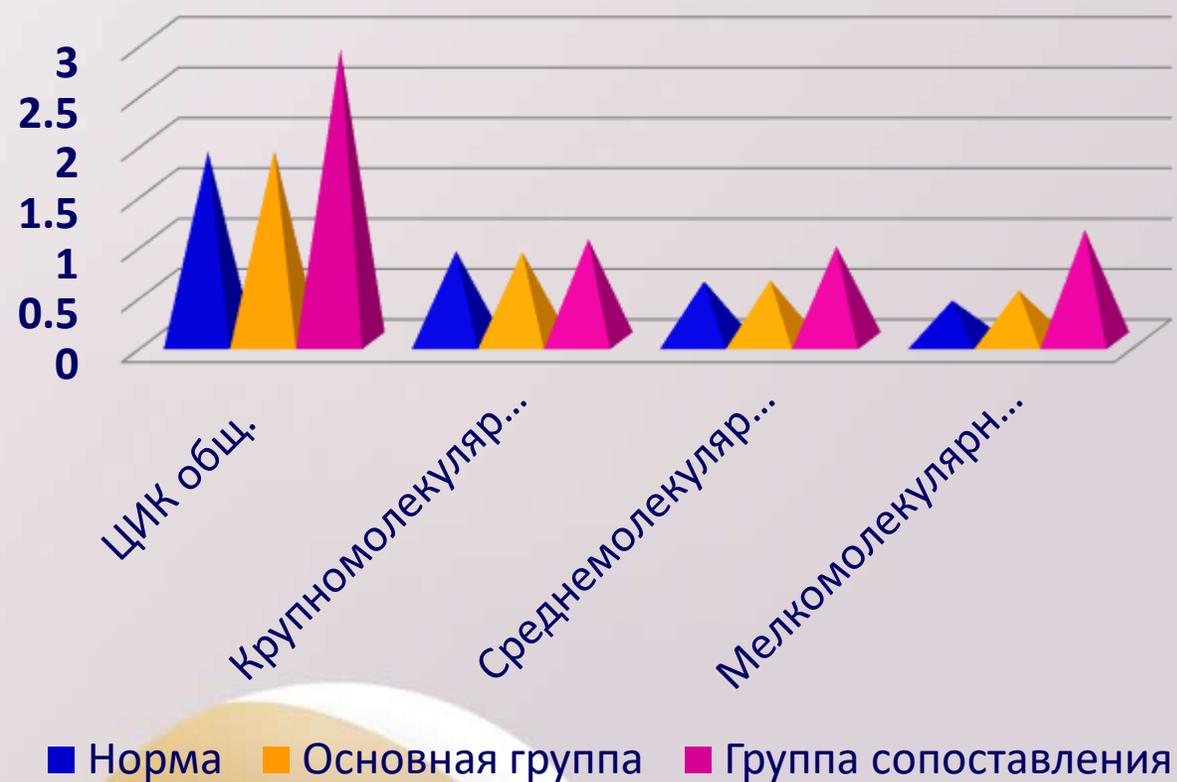
Концентрация маркеров тканевой деструкции и показателей системы глутатиона после курса терапии



Показатели иммунного гомеостаза после курса терапии

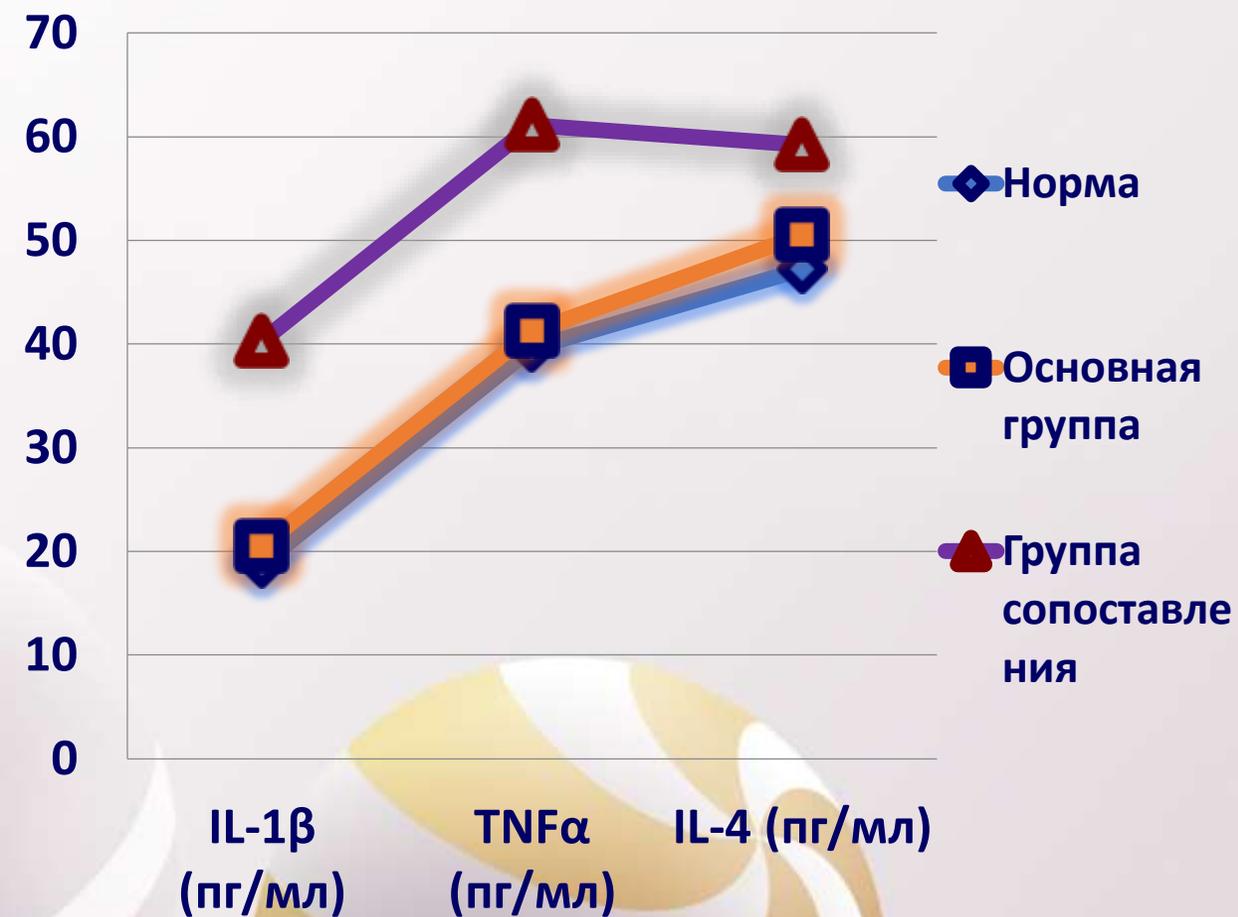


Концентрация ЦИК после лечения



Показатели иммунного гомеостаза до курса терапии

Показатели ЦПК крови после лечения



Длительность клинико-биохимической ремиссии у больных с ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ I и II группы



85,3%

I группа

71,8%

II группа

Ремиссия
продлилась **1 год
и больше**

14,7%

I группа

12,5%

II группа

Ремиссия
продлилась от
6 мес. до 11 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническая картина у больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ проявляется сочетанием диспептического (89,6%), болевого (65,7%), гепатоспленомегалического (88,3%), астено-невротического (98,7%) и/или астено-депрессивного (95,6%) симптомокомплексов, прогрессированием воспалительного процесса в паренхиме печени при наличии фоновой хронической патологии органов дыхания и развитием анемии хронического заболевания.
2. При обострении ТГ, сочетанным с АХЗ, на фоне ИТЛ, имеется синдром метаболической интоксикации (СМИ), что в биохимическом плане проявляется увеличением содержания в крови СМ, повышение интенсивности процессов липопероксидации с накоплением в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК (в среднем в 2,4 и 2,3 раза соответственно; $p < 0,01$) на фоне снижения антиоксидантных свойств ферментного звена системы АОЗ в виде угнетения активности СОД (в 1,9 раза; $p < 0,05$) и разнонаправленных изменений со стороны каталазы.
3. У больных ТГ, сочетанным с АХЗ на фоне ИТЛ, выявлены выраженные нарушения энергетического метаболизма, уменьшением концентрации АТФ в крови и падением электрического заряда эритроцитов, а также отмечены разнонаправленные изменения маркеров тканевой деструкции (уменьшение ЛДГ₁₊₂ в 1,13 раза и увеличение ЛДГ₄₊₅ в 2,89 раза; $P < 0,01$), коррелирующие с показателями окислительного фосфорилирования из-за переключения энергетического обмена на менее эффективный путь анаэробного гликолиза.
4. Установлены существенные сдвиги уровня ПГ в плазме крови в виде увеличения ПГФ_{2 α} (3,6 – 4,8 раза; $P < 0,01$) и менее значимого ПГЕ₂ (1,2 – 1,5 раза; $P < 0,01$), отражающие дисбаланс простагландинов при обострении воспалительного процесса в гепатобилиарной системе. Кроме того, существенным изменениям подверглись циклические нуклеотиды, а именно циклический АМФ увеличился в 2,5 раза, в то время как уровень циклического ГМФ увеличился лишь в 1,6 раза ($P < 0,01$).

5. патологией характеризуются четко выраженным дисбалансом субпопуляционного состава Т - лимфоцитов с дефицитом циркулирующих CD4+ лимфоцитов, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса и, значительным угнетением РБТЛ с ФГА, накопление в крови ЦИК, преимущественно за счет повышения содержания наиболее патогенных средне- (11S – 19S) и мелкомолекулярных (<11S) фракций, существенное и длительное повышение концентрации в крови провоспалительных ЦК – ФНО α , IL-1 β , IL-2, IL-6 и наоборот противовоспалительного ЦК IL-4. дисбаланс в системе интерферогенеза, который характеризовался существенным угнетением активности СИФ и уменьшением концентрации α - и γ -ИНФ в сыворотке крови.

6. У больных ТГ с сочетанной патологией, фактором риска развития воспалительного процесса в ткани печени и степени фиброза, установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием в плазме крови: ФНО- α ($r = +0,694$; $P < 0,05$) и уровнем IL-1 β ($r = +0,685$; $P < 0,05$), профиброгенных ГМ-КСФ ($r = +0,678$; $P < 0,05$) и ТФР-1 β ($r = +0,684$; $P < 0,05$), гепатомегалией, а также, повышением СМ в крови ($r = +0,656$; $P < 0,05$).

7. Применение комбинации гепатопротектора АВГВК и РНК у пациентов с обострением ХГ с АХЗ, на фоне ИТЛ положительно повлияло на течение сочетанной патологии, способствовало ликвидации СМИ, исчезновению нарушений со стороны энергетического метаболизма, нормализации содержания как общей ЛДГ (в 2,3 раз) так и изоферментов ЛДГ4+5 и коэффициента ЛДГ4+5/ЛДГ1+2, уменьшению интенсивности процессов ПОЛ (в 1,9 раза; $p < 0,05$) и восстановлению антиоксидантных свойств крови, как ферментного звена системы АОЗ – КТ (в 1,2 раза; $p < 0,01$) и СОД (в 2,1 раза; $p < 0,01$), так и редокс-системы глутатиона.

8. Для предупреждения обострения патологического процесса в ГБС целесообразно проводить МР с использованием препарата с действующим веществом ЭПЦ обеспечивающего улучшение функционального состояния печени, способствующего ликвидации СМИ, восстанавливающего иммунологический и биохимический гомеостаз, а также достижению стойкой клинико-биохимической ремиссии.

**Благодарим за
внимание!**

