

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант М13-030 от 16.04.2013.

**ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ СХЕМЫ ПЕРВОГО РЯДА
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ,
СОСТОЯЩЕЙ ИЗ КОМБИНАЦИИ НУКЛЕОЗИДНЫХ И НЕНУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**
Курбат М.Н., Кондратович И.А.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродненская областная инфекционная клиническая больница*

Антиретровирусные препараты (АРП) на сегодняшний день являются основой лечения ВИЧ-инфекции [1]. Тяжелый характер инфекции и необходимость пожизненного приема терапии обуславливает особую важность правильного подбора лекарственных средств. Наличие большого числа АРП, регулярное появление новых средств и быстрое обновление информации о них предоставляют врачам широкие возможности в выборе терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако одновременно создают проблему выбора оптимального режима АРТ с учетом их этиологической эффективности и широкого спектра побочных эффектов.

Для ВИЧ-позитивных людей печень имеет исключительную важность, поскольку она отвечает за создание новых протеинов, необходимых для иммунной системы, помогающих организму противостоять инфекции и перерабатывать АРП, используемые для лечения ВИЧ и СПИД-ассоциированных инфекций. К сожалению, эти же препараты могут также и поражать печень, препятствуя выполнению ею необходимых задач, и, в конечном счете, могут привести к ее разрушению.

Для оценки гепатотоксических эффектов АРП проведен анализ различных схем АРТ у 71 ВИЧ-инфицированного пациента Гродненской области согласно критериям гепатотоксичности Национального института изучения рака (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999. <http://ctep.info.nih.gov>). Диагноз ВИЧ-инфекции установлен стандартными лабораторными методами (ИФА, иммунный блотинг, ПЦР) с учетом клинико-эпидемиологических данных. Схема терапии относилась к гепатотоксичной при условии повышении одного из трех биохимических показателей (билирубин, АлАТ, АсАТ) выше верхней границы нормы в процессе АРТ.

Из всех обследованных пациентов гепатотоксичность по данным критериям выявлялась в 45% случаев. Наибольшая частота лекарственного повреждения печени наблюдается при приеме схемы АРТ, включающей зидовудин+ламивудин+эфапир. Зидовудин и ламивудин относятся к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), эфапир – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

(ННИОТ). Данная комбинация лекарственных относится к схемам АРТ первого ряда [2].

Время с момента начала АРТ (зидовудин+ламивудин+эфавир) до момента регистрации повышения билирубина составило $12,4 \pm 2,61$ мес., для АлАТ – $14,6 \pm 2,25$ мес., для АсАТ – $13,6 \pm 2,79$ мес.

Статистический анализ уровня изучаемых показателей до и после назначения АРТ, приведен в таблице.

Таблица – Биохимические показатели гепатотоксичности АРТ

Показатель	Зидовудин+ламивудин+эфавир	
	До АРТ	После АРТ
Билирубин (мкмоль/л)	$13,31 \pm 0,542$	$15,56 \pm 0,532^*$
АлАТ (Ед/л)	$30,57 \pm 4,801$	$59,48 \pm 4,420^*$
АсАТ (Ед/л)	$28,00 \pm 3,272$	$70,31 \pm 11,839^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по t критерию Стьюдента

Обращает на себя факт достоверного возрастания уровня билирубина, при его нормальном (физиологическом) уровне. В то время, как активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в среднем в 2,5 раза. Так же выявлена тесная положительная корреляция Пирсона между уровнем АсАТ и АлАТ после АРТ схемой зидовудин+ламивудин+эфавир ($R=0,75$, $p<0,05$).

Высокая частота (каждый третий клинический случай по нашим наблюдениям) обнаружения II степени гепатотоксичности АРТ по повышению АсАТ, косвенно свидетельствует о нарушении структуры митохондриальных и цитоплазматических мембран ингибиторами обратной транскриптазы (зидовудин, ламивудин, эфавир отдельно, либо в их комбинации) с выходом молекулы фермента в кровеносное русло [3, 4]. Однако, данный факт нуждается в морфологическом подтверждении.

Достоверным критерием нарушения проницаемости цитоплазматической мембраны (а может быть и нарушение ее целостности) [5], приводящей к гибели гепатоцита, является превышение активности АлАТ верхней границы нормы, лежащей в основе гепатотоксичности I ст. (в 95% случаев наших наблюдений) и II ст. (5%) при АРТ.

При чем у данного пациента (с ко-инфекцией вирусного гепатита) прием вышеуказанной схемы привел к развитию гепатотоксичности II степени (до начала АРТ активность АлАТ – 33 Ед/л, после приема АРТ 109 Ед/л) за 24 месяца. Уровень билирубина в данном клиническом случае не изменялся и составил 12,4 мкмоль/л при приеме АРТ.

Таким образом, при АРТ лекарственными средствами зидовудин+ламивудин+эфавир регистрируется гепатотоксический эффект, проявляющийся в повышении активности сывороточных АлАТ и АсАТ, что свидетельствует о необходимости проведения гепатопротекторной терапии при ее назначении.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization: Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 272 p.

2. Метод оптимизации обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков / И.А.Карпов [и др.] // Инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2012. – 44 с.
3. Поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Голобородько [и др.] // Пособие для практических врачей. – Мн.: БелМАПО, 2004. – 48 с.
4. HAART and liver: is it safe? / V.S. Antonello [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P.1444-1450.
5. Цыркунов, В.М. Медикаментозные поражения печени /В.М. Цыркунов, С.В. Пузыня // Новости гепатологии и медицины. – 1996. – №1. – С. 20-44.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Величко М.Г., Колесникова Т.А.

УО «Гродненский государственный университет»

Невынашивание беременности (НБ) является одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. В последние годы, частота НБ на протяжении нескольких лет составляет 15-20% от всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3].

Несмотря на широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность, единая система, включающая многообразие этиологических моментов, отсутствует. Поэтому актуальным является поиск новых звеньев, раскрывающих патогенез НБ с позиций обменных нарушений и разработка на их основании новых методов диагностики НБ.

Цель исследования: разработать метод доклинической диагностики НБ, основанный на определении уровней биогенных аминов и их предшественников в плазме крови женщин.

Методы исследования.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование проведено у 120 женщин. Основную группу составили 90 пациенток, которые были разделены на 2 группы. В первую основную группу вошли 42 женщины с первым эпизодом прерывания настоящей беременности. Вторую группу составили 48 пациенток с угрожающим или начавшимся выкидышем. Контрольную группу составили 30 пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, физиологическим течением беременности.

В исследование включались пациентки в сроке беременности до 12 недель, с одноплодной беременностью, отсутствием анатомических, эндокринных, инфекционных, аутоиммунных и других установленных причин НБ. Критерии исключения для участия в исследовании были следующими: женщины, принимающие лекарственные средства, с хроническими заболеваниями, аномалиями развития репродуктивной системы, наличие генетических и анатомических дефектов плода.

Определение биогенных аминов и их предшественников проводили с помощью ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по флуоресценции с использованием высо-