

постинтубационных стенозов трахеи: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 12.01.2012. Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей. – 2012. Кемерово.

2. Голуб И.Е. Постинтубационные повреждения трахеи / И.Е. Голуб, С.Б. Пинский, Е.С. Нетесин//Сибирский медицинский журнал. 2009 № 4. – стр. 124-128.

3. Гаврилова Е.Г. Анализ дефектов анестезиолого-реанимационной помощи: причины и пути профилактики: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова». - 2014. Санкт-Петербург.

## **ФОНД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

*Курбат М.Н.*

*Гродненский государственный медицинский университет*

**Актуальность.** Проблема ВИЧ-инфекции и ассоциированного с ней СПИДа очевидна с учетом ее широкого распространения, трудности лечения и высокой летальности. Повышение уровней печеночных трансаминаз часто наблюдается у инфицированных ВИЧ, особенно на фоне антиретровирусной терапии (АРТ). Частота тяжелой гепатотоксичности в таких случаях достигает 6%, что обусловлено как влиянием препаратов, так и сопутствующими заболеваниями печени. В основе развития гепатотоксичности к антиретровирусным препаратам лежат различные патогенетические механизмы, что отражается и на сроках ее возникновения. Так, в основе реакции гепатотоксичности на нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) лежит митохондриальная токсичность. Сроки возникновения данной патологии достигают 6 месяцев и более от начала терапии. Знание особенностей течения предшествующей ВИЧ-инфекции патологии печени, а также собственно поражений печени, возникающих на фоне ВИЧ, является крайне важным, так как определяет дальнейшую тактику лечения и позволяет предотвратить вероятные побочные эффекты АРТ. Изучение обмена нуклеотидов в организме ВИЧ-инфицированного пациента представляется довольно актуальным, вследствие приема нуклеозидных аналогов пуринового и пиримидинового ряда в качестве антиретровирусных препаратов.

**Цель.** Охарактеризовать пул пуриновых нуклеотидов плазмы крови пациентов с ВИЧ-инфекцией при длительном приеме АРТ и развитии клинических признаков токсического поражения печени.

**Методы исследования.** Объектом исследования были 98 пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции, которые получали АРТ в соответствии с

утвержденными клиническими протоколами. Критерии включения: верификация диагноза ВИЧ-инфекция (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), наличие иммунологического (CD4) и вирусологического (вирусная нагрузка) мониторинга эффективности АРТ, добровольное с письменным информированным согласием участие пациентов, отсутствие перерывов в приеме антретровирусных препаратов (при их назначении). Контрольной группой (n=30) служили относительно здоровые доноры. У всех пациентов в сыворотке крови по стандартным биохимическим методикам на автоматическом биохимическом анализаторе BS-330 (Shenzhen Mindray Biomedical, Китай) определяли концентрацию общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Диагностика токсического (лекарственного) поражения печени (ЛПП) у пациентов проведена в соответствии с международными критериями гепатотоксичности Национального института изучения рака (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999). При превышении верхней границы нормы хотя бы одного из вышеуказанных показателей, у пациента диагностировали наличие клинических признаков гепатотоксичности. В соответствии с наличием или отсутствием признаков ЛПП пациенты были разделены на две группы: первая – без ЛПП (без признаков гепатотоксичности) и вторая – с ЛПП (наличием гепатотоксичности) на фоне приема АРТ. В плазме крови исследуемых методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в хлорнокислых экстрактах плазмы крови определяли содержание следующих метаболитов пуринового обмена: мочевой кислоты, ксантина, гипоксантина, инозина, аденозина и циклического аденозин монофосфата (цАМФ).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением методов непараметрической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** При назначении АРТ длительностью 6 месяцев и более наблюдается нарушение в фонде пуриновых нуклеотидов плазмы крови в сравнении с группой относительно здоровых доноров. Заслуживает внимания факт, что основные изменения концентраций пуриновых метаболитов касается анаболического звена их обмена. В то время как, содержание в плазме крови продуктов их катаболизма (мочевой кислоты, ксантина, гипоксантина) не отличается от таковой в контрольной группе сравнения.

При развитии признаков токсического поражения печени, на фоне приема АРТ, наблюдается повышение концентрации инозина в 2,8 раза, трехкратное повышение уровня аденозина, и незначительное (на 23%) возрастание цАМФ. Примечательно, что у лиц, получающих АРТ, но без признаков поражения печени содержание аденозина также повышено, но статистически ниже, чем у группы с признаками гепатотоксичности. Данный метаболический возможно объясняется конкурированием НИОТ в особенности тенофовира, входящего в список

антиретровирусных препаратов стартовой терапии ВИЧ-инфекции и представляющего собой ациклический аналог аденозина, в метаболические пути в клетке с участием пуриновых нуклеотидов. В следствие этого нарушаются процессы биоэнергетики клетки, путем ингибирования окислительного фосфорилирования в митохондриях и синтеза в первую очередь АТФ, а также других нуклеозидтрифосфатов, ряда коферментов, в состав которых входит аденозин, процессов сигналинга с участием цАМФ, репликации и транскрипции генома, в том числе и митохондриального, что приводит к митохондриальной дисфункции в гепатоцитах.

С диагностической точки зрения, рост концентрации аденозина может являться тонким клинико-диагностическим маркером развития токсического поражения печени наравне с общепринятым определением активности трансаминаз. Однако данный вопрос в литературе описан крайне скудно, не смотря на широкое применение S-аденозилметионина в качестве гепаторотекторного лекарственного средства.

#### **Выводы.**

1. Прием АРТ для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к нарушению фонда пуриновых нуклеотидов в плазме крови.

2. Развитие токсического поражения печени при АРТ сопровождается повышением уровня аденозина, инозина и цАМФ.

3. Предполагаемым звеном патогенетических нарушений при развитии токсического поражения печени является митохондриальная дисфункция в клетках печени.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных / Н. Н. Еременко и др. // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 2. – С. 40-45.

2. Гепатотоксичность стартовой схемы антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / М. Н. Курбат, В. М. Цыркунов, И. А. Кондратович // Медицинская панорама. – 2015. – № 1. – С. 3-6.

3. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity / A. Bunes [et al.] // PLoSOne. – 2014. – Vol. 16, № 9 (5). – e97249.

4. Perović Mihanović, M. Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: a cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors / M. Perović Mihanović // Med. Sci.Monit. – 2013. – Vol. 19. – P. 483–492.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (Договор №М18-158).*