

ДИНАМИКА УРОВНЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ХИМИОТЕРАПИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

ВОЛЬФ С.Б.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. У 11,8% больных туберкулезом на фоне полихимиотерапии развились гепатотоксические побочные реакции на ПТП, которые проявлялись от незначительных кратковременных сдвигов биохимических показателей крови до выраженных клинико-биохимических проявлений поражения печени по типу острого токсического гепатита. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на обмен свободных аминокислот, усугубляя метаболические нарушения вызванные туберкулезом. У больных туберкулезом достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК при развитии гепатотоксических ПР на ПТП в сравнении с исходным показателем. Снижение общего пула свободных аминокислот происходило в основном за счет снижения заменимых аминокислот. При этом уменьшился показатель соотношения заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты. На этом фоне наблюдается и достоверное снижение уровне альбуминов в плазме крови больных основной группы. Указанные изменения концентрации аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценного использовать аминокислоты, как для продукции энергии, так и для синтеза белковых макромолекул, негативно влияя на развитие репаративных процессов в организме больного туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, гепатотоксические реакции, противотуберкулезные препараты, аминокислоты.

Abstract. 11,8% patients with tuberculosis developed hepatotoxic adverse reactions to antitubercular agents at the background of polychemotherapy, the reactions being evident as slight transitory shifts of biochemical indices of blood and as marked clinicobiochemical manifestations of the liver injury as in acute toxic hepatitis. Progressive hepatotoxic adverse reactions affect free amino acids metabolism in patients aggravating metabolic disorders caused by tuberculosis. In patients with tuberculosis the content of total free amino acids pool has decreased significantly in the development of hepatotoxic adverse reactions to antitubercular agents in comparison with the initial index. The decrease of the total free amino acids pool was mainly due to the decrease of nonessential amino acids. The index of nonessential amino acids/essential amino acids correlation has decreased as well. There is also a significant decrease of albumin level in blood plasma of patients of the main group at this background. The development of hepatotoxic adverse reactions to antitubercular agents contributed to the increased concentration of the aromatic amino acids in the blood of the patients and the decreased level of amino acids with the branching hydrocarbon chain and

correspondingly to the decrease of their correlation (Fisher's coefficient). The given changes of amino acids concentration and their correlations are the evident of the decreased opportunity to use amino acids in full value both for energy production and protein macromolecules synthesis affecting the development of reparative processes in the organism of the patient with tuberculosis.

Key words: tuberculosis, hepatotoxic reactions, antitubercular agents, amino acids.

230015, Республика Беларусь, г. Гродно,
ул. М. Горького, 80, р.тел. (0152) 43-43-92,
д.тел. 53-15-41. - Вольф С.Б.

Печень играет центральную роль в обеспечении динамического равновесия белков и межклеточном обмене свободных аминокислот организма, сохраняя их сбалансированный пул [2]. Свободные аминокислоты представляют собой большую группу соединений, которые, помимо энергетической и пластической функции, в силу своего химического строения способны участвовать в регуляции множества ферментативных реакций, включая процессы межклеточного и трансмембранного переноса в организме [1]. Известно, что при повреждении печени происходят изменения во многих метаболических путях, в том числе и обмене свободных аминокислот, в формировании клеточного фонда которых принимают участие практически все органические метаболиты гепатоцитов.

Целью работы: явилось изучение обмена свободных аминокислот у больных туберкулезом при развитии гепатотоксических побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП).

Методы

Под нашим наблюдением находилось 62 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 20 до 65 лет. Все пациенты находились на стандартной схеме химиотерапии с применением 4-5 основных противотуберкулезных препаратов. В дальнейшем все больные разделились на 2 группы. В первую группу вошло 35 пациентов, у которых в процессе химиотерапии не выявлено побочных реакций, во вторую включены 27 больных, у которых были выявлены гепатотоксические реакции на ПТП различного характера и степени тяжести. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов в плазме крови проводилась катионообменной хроматографией одноколоночным методом, до лечения, через 1 и 3 месяца химиотерапии.

Обсуждение

Анализ изменений содержания свободных аминокислот в плазме крови показал, что развитие гепатотоксической реакции усугубляет метаболические нарушения вызванные туберкулезом. Как видно из таблицы 1 изначально, уровень общего пула свободных аминокислот у больных туберкулезом оказался на 26% ниже в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$). Падение общего пула свободных аминокислот у больных туберкулезом происходило за счет заменимых (ЗА) аминокислот. Их общее количество у больных было снижено на 31% в сравнении с таковым показателем у здоровых лиц ($p<0,05$). Общее количество незаменимых (НА) аминокислот у больных сохранялось на уровне значений у здоровых.

Таблица 1

Динамика показателей содержания общего белка, альбумина и структуры пула свободных аминокислот (мкмоль/л) у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР

Показатели	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Общ. белок (г/л)	78,1±6,2			
до лечения		68,4±4,1	67,5±5,2	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		59,7±5,4*	72,8±6,1	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Альбумин (г/л)	49,8±3,6			
до лечения		43,7±2,8	46,4±2,3	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		30,5±2,4	51,5±4,7	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Общий пул аминокислот	214,6±13,3			
до лечения		163,4±9,6*	160,6±10,8*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		152,1±7,1*	173,9±8,2*	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Незаменимые аминокислоты	121,6±8,8			
до лечения		110,8±5,7	112,3±5,2	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		108,5±5,8	118,1±6,1	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Заменимые аминокислоты	307,7±17,7			
до лечения		216,1±12,5*	208,9±15,2*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		195,8±10,1*	227,8±12,2*	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
ЗА/НА	2,53±0,18			

Показатели	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
до лечения		1,95±0,15*	1,86±0,14*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		1,80±0,13*	1,93±0,13*	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	

Примечание:

p₁-достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения,

p - достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них,

* - достоверность различий между больными и здоровыми, p<0,05.

Содержание общего пула свободных аминокислот у больных, после месячной терапии при развитии гепатотоксических побочных реакций несколько снизилось до 152,1±7,1 мкмоль/л в сравнении с исходным значением 163,4±9,6 мкмоль/л и оказалось достоверно ниже такового показателя у больных, где ПР не развились 173,9±8,2 мкмоль/л, p<0,05. Снижение общего пула свободных аминокислот в группе с гепатотоксическими ПР происходило за счет снижения уровня заменимых аминокислот.

В группе больных туберкулезом через 1 месяц лечения при развитии гепатотоксических ПР, уровень заменимых аминокислот оказался сниженным на 14% в сравнении с группой больных без ПР, p<0,05. В то же время, при расчете соотношения заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты (ЗА/НА) выявлено его достоверное снижение у больных туберкулезом в сравнении со здоровыми лицами, как по исходным значениям, так и на фоне месячной терапии. Иная картина наблюдалась при анализе соотношений ЗА/НА между группами через месяц лечения. При этом не наблюдалось достоверного падения этого показателя в группе больных с ПР, как в сравнении со своим исходным значением, так и с таковым показателем у больных, где ПР не наблюдались. Падение общего пула свободных аминокислот за счет снижения содержания заменимых аминокислот может свидетельствовать о нарушениях со стороны углеводного обмена, который является основным поставщиком углеродных скелетов заменимых аминокислот. Снижение пула заменимых аминокислот ведет к нарушениям в биосинтезе белка. Подтверждением сказанного служит анализ уровня альбумина, продуцируемого печенью, у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР. Из таблицы 1 видно, что уровень альбумина в плазме крови у больных при развитии ПР достоверно падает с 43,7±2,8 г/л до 30,5±2,4 г/л и оказывается через 1 месяц лечения, на 41% ниже в сравнении с таковым показателем у больных без ПР, p<0,05. Одновременно, отмечается снижение и уровня общего белка в плазме крови. При развитии гепатотоксических ПР он снижается и достоверно различается с таковым у здоровых лиц. В группе больных без ПР содержание общего белка в плазме крови сохраняется

на уровне исходных значений и не различается с таковым у здоровых лиц. Уменьшение соотношения заменимые/незаменимые аминокислоты в плазме крови больных с гепатотоксическими ПР свидетельствует о снижении возможности полноценно использовать аминокислоты как для продукции энергии, так и для синтеза макромолекул.

Анализ изменений концентрации заменимых аминокислот (табл.2) показал, что в плазме больных туберкулезом наблюдается исходное снижение содержания аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, глутамина, пролина, серина и цистеина.

Таблица 2

**Динамика показателей содержания пула заменимых аминокислот у
больных туберкулезом
с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР**

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Аланин	523,4±26,2			
до лечения		411,4±21,3*	432,4±29,3*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		487,1±26,1	496,7±30,5	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Аспарагин	76,13±5,31			
до лечения		36,58±3,62*	35,04±4,33*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		50,21±3,01	38,97±3,68	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Аспарагиновая к-та	27,41±1,66			
до лечения		41,81±4,13*	40,57±4,01*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		58,91±6,76*	36,82±3,74	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глицин	303,2±16,4			
до лечения		276,2±13,3	298,9±15,9	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		230,4±16,9*	317,1±19,2	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глутамин	1570,1±75,6			
до лечения		916,4±86,4*	810,8±54,3*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		683,9±42,8*	870,9±69,4*	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глутаминовая к-та	72,71±4,51			
до лечения		77,51±6,18	61,19±5,74	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		57,82±5,31*	67,31±6,11	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Пролин	178,5±14,2			
до лечения		126,9±9,6*	123,4±9,1*	>0,05

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
ч/з 1 мес. лечения		120,3±8,7*	139,8±10,5*	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Серин	165,6±9,4			
до лечения		139,5±7,64*	137,9±8,14*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		131,3±7,14*	161,2±8,3	<0,05
p ₁		>0,05	<0,05	
Тирозин	80,71±6,01			
до лечения		69,71±5,22	72,42±6,31	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		87,9±6,31	76,9±6,7	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Цистеин	79,71±4,46			
до лечения		64,82±5,65*	76,61±7,18	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		49,78±4,81*	72,57±6,44	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	

Примечание: p₁-достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения, p- достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них, * - достоверность различий между больными и здоровыми, p<0,05.

У больных туберкулезом на фоне развития гепатотоксических ПР содержание заменимых аминокислот в плазме крови изменяется разнонаправлено. При этом наблюдалось достоверно увеличение концентрации аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты и тирозина в сравнении с исходными значениями. Одновременно при этом отмечалось достоверное снижение уровня глицина, глутамина, глутаминовой кислоты и цистеина. В группе больных туберкулезом без ПР достоверных различий в содержании заменимых аминокислот в плазме крови до лечения и через месяц его проведения не отмечалось. Синхронный рост уровня аланина, аспарагина и аспарагиновой кислоты при развитии гепатотоксических ПР может быть связан с повышенной потребностью организма в энергетических субстратах метаболизируемых в цикле трикарбоновых кислот. Напротив снижение содержания глицина, глутаминовой кислоты и цистеина нарушает процесс образования глутатиона, недостаток которого способствует развитию гепатотоксических реакций. Подтверждение сказанного является выявленное снижение содержания восстановленного глутатиона в группе у больных туберкулезом, с гепатотоксическими ПР на ПТП и наличие линейных корреляционных связей между уровнем восстановленного глутатиона и концентрациями указанных аминокислот. У больных данной группы отмечалась умеренной степени корреляционная связь между показателями глутатиона и глицина ($r=0,64$, $p=0,03$), глутатиона и глутаминовой кислоты ($r=0,61$, $p=0,04$), глутатиона и цистеина ($r=0,67$, $p=0,03$). При развитии гепатотоксических ПР на ПТП в плазме крови сохраняется исходно низкая концентрация содержания се-

рина. В то же время, у больных без ПТ на ПТП уровень серина в процессе лечения повышается и достоверно отличается от такового у больных с ПР. Серин принимает участие в биосинтезе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, играющих значимую роль в структуре и функционировании клеточных мембран. Снижение уровня серина может способствовать нарушению образования и функционирования мембран [3].

Проведенное изучение концентраций незаменимых аминокислот в группах больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР и без ПР выявило менее значимые изменения. Так, в группе больных туберкулезом при исследовании концентрации аминокислот до лечения отмечалось достоверное уровня снижение аргинина, гистидина, фенилаланина, лизина и метионина в сравнении со здоровыми лицами [4]. В дальнейшем, у больных этой группы, фоне развития гепатотоксических ПР отмечалось достоверное снижение содержание в плазме крови треонина, изолейцина и лейцина, в сравнении с исходными их значениями (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей содержания пула незаменимых аминокислот у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Треонин	140,7±7,6			
до лечения		141,2±7,4	138,1±8,7	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		121,3±6,4	154,3±14,1	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Аргинин	175,9±9,8			
до лечения		139,6±8,9*	139,1±6,9*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		131,4±8,3*	147,1±11,2	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Валин	241,9±16,6			
до лечения		264,8±9,7	248,1±12,8	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		247,1±12,3	270,3±16,1	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Гистидин	108,3±15,5			
до лечения		69,73±4,88*	71,18±6,21*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		75,51±4,11	74,17±9,13	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Изолейцин	77,72±8,91			
до лечения		79,21±4,72	78,27±3,92	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		63,3±4,31	79,14±5,28	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Лейцин	129,8±13,9			
до лечения		139,6±6,9	132,6±7,3	>0,05

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
ч/з 1 мес. лечения		110,2±6,2	137,4±7,9	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Лизин	171,8±7,4			
до лечения		147,8±8,7*	156,2±8,1	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		143,1±8,3*	173,3±7,7	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Метионин	29,31±3,23			
до лечения		20,52±2,33*	29,77±2,63	<0,05
ч/з 1 мес. лечения		18,61±1,25*	30,85±2,8	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Фениланин	80,01±5,21			
до лечения		64,81±3,81*	66,66±3,45*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		86,79±6,41	68,13±6,21	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Этаноламин	60,91±2,65			
до лечения		57,67±4,21	62,68±6,25	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		88,28±7,43*	64,19±6,91	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	

Примечание: p₁-достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения, p- достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них, * - достоверность различий между больными и здоровыми, p<0,05.

Снижение уровня лейцина и изолейцина вероятно связано с инициацией глюконеогенеза, где указанные аминокислоты являются поставщиками углеводных скелетов [6]. В то же время уровень фенилаланина возрос на 26%, p<0,05, а этаноламина - на 35%, p<0,05. При этом значения этих показателей на фоне месячной терапии статистически различались с таковыми у больных без ПР. Повышение концентрации фенилаланина при развитии гепатотоксических ПР на ПТП происходило сопряжено с повышением концентрации его последующего метаболита, тирозина, предшественника катехоламинов [7]. Появление ПР на ПТП сопровождается развитием для организма стрессовой ситуации. Закономерным состоянием, которой является повышение потребности организма в катехоламинах (норадреналине и адреналине), что отразилось на уровне вышеуказанных аминокислот. Увеличение содержания этаноламина у больных основной группы, вероятнее всего связано с разрушением клеточных мембран при развитии гепатотоксических ПР [5]. Нарушение целостности мембран происходило на фоне инициации ПОЛ. Подтверждением сказанного является наличие линейной корреляционной связи между уровнем в крови этаноламида и содержанием в ней малонового диальдегида (r=0,69, p=0,03). Концентрация незаменимых аминокислот у больных без ПР на фоне месячного лечения оста-

валась стабильной и статистически не различалась со своими исходными значениями. Следует отметить, что содержание лизина и метионина у больных с ПР не изменилось в процессе месячной терапии и сохранялось достоверно ниже такового в сравнении со здоровыми лицами и больными без ПР.

Заключение

1. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на обмен свободных аминокислот, усугубляя метаболические нарушения вызванные туберкулезом. У больных туберкулезом достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК при развитии гепатотоксических ПР на ПТП в сравнении с исходным показателем.

2. Снижение общего пула свободных аминокислот происходило в основном за счет снижения заменимых аминокислот. При этом уменьшился показатель соотношения заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты. На этом фоне наблюдается и достоверное снижение уровне альбуминов в плазме крови больных основной группы.

3. Указанные изменения концентрации аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценного использовать аминокислоты, как для продукции энергии, так и для синтеза белковых макромолекул, негативно влияя на развитие репаративных процессов в организме больного туберкулезом.

Литература

- 1 Биохимия человека / Р. Мари [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т 1. – 384 с.
- 2 Блюгер, А. Ф. Моделирование патологических процессов в печени / А. Ф. Блюгер, О. Я. Карташова // Успехи гепатологии. – Рига, 1983. – С. 7-16.
- 3 Махаматов, К. М. Мембранозависимые эффекты при первичных формах туберкулеза органов дыхания / К. М. Махаматов, В. И. Крылов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 16-19.
- 4 Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4-5.
- 5 Островский, С. Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / С. Ю. Островский, Ю. М. Островский. – Мн., 1995. – 280 с.
- 6 Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации: монография / В. М. Шейбак. – Гродно, 1998. – 153 с.
- 7 Шейбак, В. М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью / В. М. Шейбак // Здоровоохранение. – 1999. – № 6. – С. 27-29.