

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-68-72

Добавление к лечению сукцинатсодержащего препарата улучшает клинико-функциональное состояние печени у больных, перенесших внебольничную пневмонию

Бобылева Е. С.¹, Горбунов А. Ю.²¹ БУЗ «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И. Б. МЗ УР» (Ижевск, Россия)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Российская Федерация)

The addition of a succinate-containing drug to the treatment improves the clinical and functional state of the liver in patients with community-acquired pneumonia

E. S. Bobyleva¹, A. Yu. Gorbunov²¹ The hospital № 8 (426034, Izhevsk, Russia)² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (426034, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, Russia)

Для цитирования: Бобылева Е. С., Горбунов А. Ю. Добавление к лечению сукцинатсодержащего препарата улучшает клинико-функциональное состояние печени у больных, перенесших внебольничную пневмонию. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;181(9): 68–72. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-68-72

For citation: Bobyleva E. S., Gorbunov A. Yu. The addition of a succinate-containing drug to the treatment improves the clinical and functional state of the liver in patients with community-acquired pneumonia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 68–72. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-68-72

✉ Corresponding author:

Бобылева Елена С.

Elena S. Bobyleva

lena.bobyleva2017@yandex.ru

Горбунов Александр Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела**Бобылева Елена Сергеевна**, врач пульмонолог

Alexander Yu. Gorbunov, Doctor of medical sciences, Associate Professor of the Department of propedeutics of internal diseases with a course of nursing

Elena S. Bobyleva, pulmonologist

Резюме

Внебольничная пневмония на сегодня является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний в мире. При этом воспаление, которое возникает при внебольничной пневмонии, наряду с гипоксией, относится к числу типовых патологических процессов, что связано с внедрением инфицирующего агента. Под его влиянием через каскад реакций активируется перекисное окисление липидов, что способствует формированию окислительного стресса, сопровождающегося повреждением структур различных клеток, в том числе гепатоцитов.

Цель исследования: оценить клинико-функциональное состояние печени в процессе терапии внебольничной пневмонии.

Материалы и методы: Под наблюдением было 120 человек, которые были разделены на 2 группы, получающие стандартную терапию внебольничной пневмонии и пациенты, получающие дополнительно сукцинатсодержащий препарат. Было проанализировано клинико-функциональное состояние печени.

Выводы: При добавлении в терапию лечения внебольничной пневмонии комплексного препарата, включающего янтарную кислоту, меглюмин, метионин, никотинамид и инозин улучшается клинико-функциональное состояние печени у пациентов.

Ключевые слова: Внебольничная пневмония, печень, фактор роста гепатоцитов

Summary

Community-acquired pneumonia is currently one of the most common infectious diseases in the world. At the same time, the inflammation that occurs in community-acquired pneumonia, along with hypoxia, is one of the typical pathological processes that is associated with the introduction of an infecting agent. Under its influence, lipid peroxidation is activated through a cascade of reactions, which contributes to the formation of oxidative stress, accompanied by damage to the structures of various cells, including hepatocytes.

The purpose of the study: to evaluate the clinical and functional state of the liver in the treatment of community-acquired pneumonia.

Materials and methods: There were 120 people under observation, who were divided into 2 groups, receiving standard therapy for community-acquired pneumonia and patients receiving additional meglumin sodium succinate. The clinical and functional state of the liver was analyzed.

Conclusions: when adding meglumin sodium succinate to the treatment of community-acquired pneumonia, the clinical and functional state of the liver in patients improves.

Keywords: The Community-acquired Pneumonia (CAP), a liver, hepatocyte growth factor

Внебольничная пневмония (ВП) на сегодняшний день рассматривается как системное поражение организма [1, 2]. Исследования последних лет показали все многообразие патогенеза легочного воспаления [3, 4, 5]. Отмечено, что изменения метаболизма, возникающие как реакция организма в ответ на инфекцию, могут привести к необратимым повреждениям клеточных структур, нарушению работы отдельных органов, в частности, печени. При этом

патогенетические механизмы повреждения печени при ВП многообразны [6, 7, 8]. Возникающее изменение ее клинко-функционального состояния с развитием синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления может проявляться реакцией биохимических маркеров, в том числе изменением уровня фактора роста гепатоцитов [9, 10].

Цель: оценка клинко-функционального состояния печени у пациентов с ВП в процессе терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением было 120 пациентов с ВП средней и тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГКБ № 8 г. Ижевска. Из них женщин было 64 (53,3%), мужчин – 56 (46,7%). Возраст больных составил от 20 до 82 лет (средний возраст – 58,36 ± 1,23 лет).

Среди сопутствующей патологии у пациентов преобладали ХОБЛ (27,0%), хронический obstructивный бронхит (21,2%), ИБС (17,4%) и артериальная гипертензия (15,0%). В 80,0% случаев течение внебольничной пневмонии было средней степени тяжести, а в 20,0% тяжелым.

Все больные получали антибактериальную терапию ВП цефалоспорины (цефтриаксон 2,0 × 2 р/сутки) в сочетании с респираторными фторхинолонами (левофлоксацин 500 мг/сутки) или макролидами (кларитромицин по 500 мг 2 р/сутки или азитромицин по 500 мг/сутки). По показаниям назначалась муколитическая (амброксол 30 мг 2 р/сутки) и бронхолитическая (ипратропия бромид/фенотерол 250/500 мг 3 р/сутки) терапия.

Больные были разделены на 2 группы: группа наблюдения (70 пациентов), в которой наряду со стандартной терапией ВП, был включен комплексный препарат, включающий янтарную кислоту, меглюмин, метионин, никотинамид и инозин, назначавшийся в дозе 200 мл ежедневно, 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней и группа сравнения (50 пациентов), которая получала только терапию ВП.

Выбор инфузионного препарата в составе комплексной терапии ВП был обусловлен тем, что в его состав входит не только янтарная кислота, но и метионин, который активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Под влиянием сукцината увеличивается выработка эндогенного S-аденозил-L-метионина в печени, который уменьшает проявления токсемии, синдромов цитолиза и холестаза.

Помимо стандартного клинического обследования при ВП, применялся опросник с целью выявления болевого синдрома и/или чувства дискомфорта в области правого подреберья, а также некоторых диспепсических симптомов. Проводилось физикальное исследование гепатобилиарной системы (пальпация печени, желчного пузыря и перкуссия печени по М. Г. Курлову).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на аппарате Clinomat (Россия). Сатурацию кислорода (SpO₂) определяли с помощью пульсоксиметра MD-300 C3 (КНР). В сыворотке крови исследовали общеклинические и биохимические показатели, а также фактор роста гепатоцитов (HGF). Так, содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови проводилось на аппарате "Livia user manual" фирмы "Cormay" (Италия), а фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) – на анализаторе FP-901 (М) фирмы "LabSystems" (Finland). Уровень фактора роста гепатоцитов (HGF) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Human HGF Instant (фирма ELISA Kit, Австрия).

Исследование гепатобилиарной системы и доплерография сосудов печени проводилось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате "SHIMADSU" (Япония) с использованием 2 стандартных датчиков (линейного и конвексивного) с частотой 3,5 МГц по стандартной технологии.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ с использованием статистических программных пакетов Statistica 10.0. Сравнение количественных признаков между двумя группами

осуществлялось при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для оценки показателей в динамике применяли критерий Уилкоксона. Достоверность различий качественных признаков устанавливалась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Отличия при сравнении между двумя группами были достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар повышение температуры тела регистрировалось у всех 120 (100%) больных обеих групп, астенический синдром наблюдался у 56,0% пациентов группы наблюдения и 46,0% пациентов группы сравнения в виде общей слабости, повышенной утомляемости и потливости.

Кроме того, 13,7% пациентов группы наблюдения и 11,7% группы сравнения предъявляли жалобы на тяжесть в области правого подреберья. Изжогу, тошноту и отрыжку испытывали 7,2% и 5,6% больных соответственно. Горечь во рту беспокоила 3,2% пациентов группы наблюдения и 2,9% пациентов группы сравнения. При объективном исследовании у 34,5% больных отмечалась болезненность в области правого подреберья и увеличение размеров печени в среднем на $2,5 \pm 0,3$ см.

По данным УЗИ печени у 17,7% пациентов выявлено увеличение планиметрических размеров печени и диффузные изменения паренхимы. При проведении доплерографии сосудов печени отмечено, что средняя скорость кровотока по печеночной артерии у пациентов до лечения составила $17,2 \pm 0,02$ см/сек.

В процессе лечения у пациентов группы наблюдения улучшение клинической картины основного заболевания в виде нормализации температурной реакции, уменьшения симптомов одышки и кашля отмечалось на 2–3-й день заболевания (в среднем $2,0 \pm 1,6$ дня), увеличения SpO_2 с $93,0 \pm 0,05\%$ до $98,0 \pm 1,3\%$ ($p \geq 0,05$). Исчезновение и/или

Все проведенные процедуры соответствовали этическим нормам (Этический комитет от 14.10.2016 г, № 84). При проведении исследования строго опирались на положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед началом исследования у всех пациентов было получено информированное добровольное согласие.

уменьшение таких симптомов, как тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, отрыжка наблюдалось в среднем на 3–5 день (в среднем $4,0 \pm 1,2$ дня) заболевания (табл. 1). По данным объективного исследования, после проведенного лечения отмечалась нормализация показателей размеров печени. Болезненности при пальпации печени не отмечал ни один из пациентов. При УЗИ печени выраженной динамики структуры паренхимы нами не отмечено, а средняя скорость кровотока имела тенденцию к увеличению с $17,3 \pm 0,1$ см/сек до $18,2 \pm 0,7$ см/сек ($p \geq 0,05$).

В группе сравнения снижение температуры, уменьшение одышки и кашля происходило на 4–6 день заболевания (в среднем $4,5 \pm 1,2$ дня), отмечалась тенденция к увеличению SpO_2 с $94,0 \pm 1,1\%$ до $96,0 \pm 1,2\%$ ($p \geq 0,05$), при этом сохранялась тяжесть в области правого подреберья и увеличенные размеры печени.

Средний койко-день в группе наблюдения после лечения уменьшился достоверно с $14,1 \pm 0,05$ до $10,3 \pm 0,8$ дней ($p \leq 0,05$), а в группе сравнения имел тенденцию к увеличению с $16,1 \pm 1,08$ до $17,1 \pm 1,2$ дней ($p \geq 0,05$).

Также в процессе лечения у пациентов группы наблюдения наблюдалось достоверное увеличение содержания общего белка, альбумина, ПТИ и уменьшение уровня фибриногена ($p \leq 0,05$). При этом у больных группы сравнения достоверных изменений белкового обмена в процессе лечения нами не обнаружено. Достоверных изменений

Таблица 1

Динамика жалоб в ходе проводимой терапии

Примечание:

p – значение достоверности различий между соответствующими подгруппами (согласно критерию χ^2). Жирным шрифтом – достоверность различий ($p < 0,05$)

Показатели	Группа наблюдения (n=70)					p 1–2	Группа сравнения (n=50)				p 3–4	p 2–4
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения					
	1		2				3	4				
	Абс.	%	Абс.	%				Абс.	%			
Повышение температуры тела	70	100	0	0	0,0001	50	100	0	0	0,536	0,001	
Одышка в покое и при умеренной физической активности	38	43,5	4	8,9	0,215	28	48,2	12	25,5	0,125	0,035	
Кашель с мокротой зеленого цвета	51	67,2	0	0	0,0001	38	72,9	3	6	0,001	0,041	
Общая слабость, потливость, быстрая утомляемость	56	82,7	2	2,8	0,006	46	88,5	3	6,4	0,011	0,085	
Снижение аппетита	48	62,8	2	2,8	0,238	40	66	12	24	0,313	0,053	
Нарушение сна												
Тяжесть/боль в правом подреберье	10	13,7	1	1,42	0,108	8	11,7	5	12	0,472	0,044	
Изжога, тошнота, отрыжка	5	7,2	0	0	0,78	4	5,6	1	2	0,041	0,001	
Горечь во рту	3	3,2	0	0	0,0001	1	1,2	0	0	0,004	0,033	
Кожный зуд	2	2,9	0	0	0,0001	1	1,75	0	0	0,001	0,001	

Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Фибриноген, г/л	6,72±0,12	3,75±1,007	5,72±1,2	4,21±0,9	P1-2=0,0001
	5,82	3,82	4,99	3,99	P2-4=0,15
	[6,28–6,86]	[2,71–4,8]	[4,76–6,89]	[3,89–5,07]	P3-4=0,01
Общий белок, г/л	52,58±0,99	79,02±0,075	50,22±1,0	52,02±0,1	P1-2=0,0001
	51,86	79,8	49,74	51,17	P2-4=0,276
	[51,74–53,01]	[79,01–80,01]	[49,55–51,25]	[51,16–52,47]	P3-4=0,136
Альбумин, г/л	32,59±1,14	43,22±0,056	30,55±1,72	42,07±0,1	P1-2=0,0001
	32,86	43,32	29,74	42,02	P2-4=0,151
	[31,72–33,16]	[43,01–43,37]	[29,56–31,02]	[42,01–42,2]	P3-4=0,0001
ПТИ, %	69,34±0,88	100,0±0,001	72,08±0,92	76,8±0,22	P1-2=0,0001
	69,55	99,01	71,41	75,11	P2-4=0,17
	[69,22–70,01]	[99,01–100,01]	[71,02–73,25]	[75,01–77,02]	P3-4=0,0001
АЛТ (ед/л)	29,72±2,11	18,91±1,82	30,64±0,16	24,87±0,02	P1-2=0,012
	30,88	17,66	30,78	24,65	P2-4=0,151
	[27,66–31,98]	[17,52–19,57]	[30,51–31,02]	[24,24–25,01]	P3-4=0,92
АСТ (ед/л)	28,44±2,73	13,33±2,3	29,78±1,4	28,88±1,78	P1-2=0,15
	29,72	14,88	28,95	27,66	P2-4=0,156
	[26,53–31,04]	[11,07–15,99]	[28,75–30,11]	[27,47–30,45]	P3-4=0,72

Таблица 2

Динамика некоторых показателей функционального состояния печени у пациентов ВП в процессе лечения

Примечание:

P 1–2, 3–4 – достоверность межгрупповых различий до и после лечения (согласно критерию Уилкоксона); P 2–4 – достоверность межгрупповых различий после лечения согласно критерию Манна-Уитни.

содержания ферментов в наблюдаемых группах не отмечено (табл. 2).

Содержание фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови группы наблюдения до лечения составило $6,8 \pm 0,1$ пмоль/л. После лечения в группе наблюдения уровень HGF увеличился достоверно до $23,0 \pm 0,1$ ($p \leq 0,05$) пмоль/л. В группе сравнения

его содержание имело тенденцию к повышению до $11,5 \pm 0,1$ пмоль/л ($p \geq 0,05$).

Таким образом, в процессе применения сукцинатсодержащего препарата в составе комплексной терапии ВП отмечено положительное влияние на клинико-функциональное состояние печени.

Выводы

1. При включении в комплексную терапию ВП комплексного препарата, включающего янтарную кислоту, метионин, меглюмин, никотинамид и инозин, помимо положительной динамики клинической картины основного заболевания и сокращения средних сроков госпитализации, отмечено улучшение клинико-функционального состояния печени в виде исчезновения и/или уменьшения болевого, диспепсического синдромов и повышения белково-синтетической функции печени.
2. При добавлении в стандартную терапию пациентов ВП инфузионного препарата отмечалось достоверное увеличение концентрации HGF, что может свидетельствовать об усилении защитно-регенераторной функции печени при системном воспалительном процессе, возможно, за счет повышения внутриклеточной концентрации ферментов антиоксидантой защиты.

Литература | References

1. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М., – 2005. – 221 с.
Dolgov V. V. Laboratory diagnostics of disorders of hemostasis. Moscow, 2005. 221 p.
2. Десятковская Ф. С. Этиологическая структура возбудителей внебольничной пневмонии / Ф. С. Десятковская, О. П. Цветкова // Бюл. Сев. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 139–140.
Desyatovskaya F. S. Etiological structure of pathogens of community-acquired pneumonia. bull. SEV. state med. Univ. 2012, No. 1, pp. 139–140.
3. Куколь Л. В. Биомаркеры воспаления как критерии оценки тяжести заболевания на амбулаторном этапе с внебольничной пневмонией / Л. В. Куколь, Б. И. Гельцер, А. В. Пупышев // Бюл. Владивосток. Гос. мед. ун-та. – 2004. – Вып. 17. – С. 79–85.
4. Cockle L. V., Geltser B. I., Pupyshv A. V. Biomarkers of inflammation as criteria for evaluating the severity of the disease in outpatient community-acquired pneumonia. bull. Vladivostok. State med. Univ. 2004, Vol. 17, pp. 79–85.
4. Сильвестров В. П. Затяжные пневмонии / Сильвестров В. П., Чучалин А. Г. // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 5–6.
Silvestrov V. P., Chuchalin A. G. of Protracted pneumonia. Pulmonology. 2009, no. 3, pp. 5–6.
5. Чазова И. Е. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров эндотелиального повреждения при нормальном состоянии и при первичной легочной гипертензии / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, И. П. Мазенко // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 13–15.
Chazova I. E., Martynyuk T. V., Mazenko I. P. the role of the lung in the metabolism of some markers of

- endothelial damage in normal state and in primary pulmonary hypertension. *Cardiology*. 2000, No. 8, pp. 13–15.
6. Романова Е. Л. Маркеры повреждения эндотелия и провоспалительные цитокины у больных гриппом A/H1N1 / Е. Л. Романова, А. В. Говорин, В. В. Горбунов и др. // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2013. – № 1. – С. 83–87.
- Romanova E. L., Govorin A. V., Gorbunov V. V., et al. Markers of endothelial damage and Pro-inflammatory cytokines in patients with influenza a/H1N1. *Zabaykalsky medical Herald*. 2013, No. 1, pp. 83–87.
7. Чучалин А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А. Г., Синопальников А. И. // *Клиническая микробиология, антимикробная терапия, химиотерапия*. – 2010. – № 3. – С. 12–15.
- Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Microbiology and antimicrobial therapy, chemotherapy*. 2010, No. 3, pp. 12–15.
8. Smith M. K., Mooney D. J. Hypoxia leads to necrotic hepatocyte death. *Biomed. Mater Res*. 2007;80(3):520–529.
9. Батулин В. А. Региональные особенности этиологии внебольничных пневмоний / В. А. Батулин, Е. В. Щетинин // *Мед. вестник Сев. Кавказа*. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
- Baturin V. A., Shchetinin E. V. Regional peculiarities of the etiology of community-acquired pneumonia. *Med. Bulletin of the North. Caucasus*. 2006, no. 2, pp. 11–15.
10. Cunningham M. E. Endothelin-1 and endothelin-4 stimulate monocyte production of cytokines. *Crit. Care Med*. 1997, Vol. 25, pp. 958–964.