

УДК: 616 - 002.5 - 085.28:616.36 - 06:615 - 06

## Лекарственное поражение печени при полихимиотерапии активного туберкулеза

Т.А. Цапьяк, Г. Шахбазиди, И.Л. Кляритская, Н.А. Шиббаева

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, кафедра терапии и семейной медицины факультета последипломного образования*

**Ключевые слова:** активный туберкулез, противотуберкулезная терапия, гепатотоксичность

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1993 году туберкулез объявлен глобальной опасностью - почти треть населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза, ежегодно в мире регистрируется 7–10 млн. новых случаев заболеваемости. Из инфекционных заболеваний туберкулез является одной из основных причин смерти, и ни одно государство не может позволить себе игнорировать существующую угрозу для здоровья населения. В странах Центральной и Восточной Европы, а также в странах бывшего СССР показатели смертности от туберкулеза возросли, особенно среди групп больных репродуктивного возраста. В настоящее время эпидемия туберкулеза носит триединый характер. Во-первых, рост заболеваемости типичным туберкулезом. Во-вторых, рост заболеваемости химиорезистентным туберкулезом, который распространяется быстрыми темпами и создает огромную опасность. В-третьих, развитие туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции [1].

Всемирная организация здравоохранения определила 27 стран, на которые приходится 85% всех случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Пятое место в этом списке после Азербайджана, Молдовы, Казахстана и Узбекистана занимает Украина.

Представительство ООН в Киеве сообщает, что на Украину с населением в 46,143 миллиона человек (по состоянию на 1 января 2009 года) приходится 11% всех зарегистрированных случаев туберкулеза в европейском регионе [3].

Таким образом, сегодня Украина отнесена к группе стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом.

Разработка наиболее эффективных методов химиотерапии была главной задачей фтизиатрии на протяжении последних десятилетий. В большинстве стран мира все шире применяют режимы, рекомендуемые Всемирной Организацией Здравоохранения. Согласно этим рекомендациям, больным с впервые выявленным туберкулезом, сопровождающимся бактериовыделением, на первом этапе назначают четыре противотуберкулезных препарата – изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол (или стрептомицин). Больным с рецидивами туберкулеза или при неэффективности ранее проводившегося лечения следует назначать все пять указанных препаратов или же заменять один из них протионамидом. Менее интенсивное лечение (прием изониазида, рифампицина и пиразинамида или этамбутола) рекомендовано только больным с ограниченными поражениями легких, без бактериовыделения. Необходимость столь интенсивной терапии обусловлена все более частыми случаями лекарственной устойчивости [4].

Роль печени в метаболизме химических веществ, поступающих в организм человека, трудно переоценить. Печень играет ведущую роль в биотрансформации и клиренсе многих химических веществ, и поэтому чувствительна к токсическим воздействиям лекарственных препаратов, ксенобиотиков и к окислительному стрессу.

Выделяют две основные патогенети-

ческие формы поражения печени при действии экзогенных веществ:

- ✓ токсическое поражение печени
- ✓ идиосинкразическое поражение печени

При токсическом поражении печени действующее на организм экзогенное вещество недостаточно теряет при биотрансформации свою токсичность или в процессе биотрансформации нетоксичного экзогенного вещества возникают промежуточные или конечные метаболиты, обладающие гепатотоксичными свойствами. Токсическое вещество может оказывать непосредственное воздействие на структуру гепатоцита или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболические реакции [7].

Гепатотоксичность – это повреждение печени, вызванное лекарствами и другими химическими агентами. Дать определение побочным реакциям препаратов на печень сложнее, поскольку значение биохимические маркеров, определяющих повреждение печени, может повышаться при адаптивном ответе на лекарственное средство. Однако лекарственную гепатотоксичность следует рассматривать при условии повышения АЛТ, ЩФ и/или билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы, тяжесть повреждения печени может быть различной: от минимальных неспецифических изменений структуры и функции органа до фульминантной печеночной недостаточности, цирроза и рака печени [5].

К сожалению, большое число потенциально гепатотоксичных препаратов, а также многообразие спектра лекар-

ственных поражений печени вызывает

Табл. 1

Критерии оценки клинических маркеров повреждения печени

Клинический маркер	Оценка в баллах			
	0	1	2	3
Тяжесть в правом подреберье	отсутствует	легкая	умеренная	выраженная
Иктеричность	отсутствует	субиктеричность склер	иктеричность склер	иктеричность кожи и склер
Болезненность в правом подреберье	отсутствует	слабо выраженная	умеренная	выраженная
Увеличение размеров печени по данным УЗИ	отсутствует	на 0-1 см	на 1-2 см	более чем на 2 см

Табл. 2

Оценка клинических маркеров поражения печени, в баллах

Клинический критерий	Оценка в баллах			
	I группа (n = 48)		II группа (n = 34)	
	0 нед.	конечная точка	0 нед.	конечная точка
Тяжесть в правом подреберье	1,54 ± 1,01	0,56 ± 0,68	1,55 ± 1,08	1,47 ± 0,79
Иктеричность	0,31 ± 0,47	0,13 ± 0,33	0,29 ± 0,46	0,53 ± 0,67
Болезненность в правом подреберье	0,96 ± 0,71	0,23 ± 0,47	0,88 ± 0,68	0,82 ± 0,71
Увеличение размеров печени по данным УЗИ	1,81 ± 0,95	0,93 ± 0,75	2,03 ± 0,97	2,23 ± 0,69

Табл. 3

Динамика лабораторных маркеров цитолиза

Показатель		Точки контроля				
		0 нед.	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.
АЛТ	I группа (n = 48)	2,08±0,94	1,48±0,71	1,33±1,31	0,82±0,39	0,65±0,23
	II группа (n = 34)	2,47±0,98	2,7±0,89	2,85±0,72	2,94±0,71	2,95±0,53
АСТ	I группа (n = 48)	0,67±0,48	0,49±0,14	0,49±0,13	0,56±0,27	0,54±0,21
	II группа (n = 34)	1,23±0,43	1,45±0,46	1,66±0,42	1,70±0,48	1,71±0,53
Билирубин (мкмоль/л)	I группа (n = 48)	21,28±8,62	19,37±4,58	16,33±3,03	16,79±2,89	16,64±3,63
	II группа (n = 34)	21,53±8,3	22,15±7,95	23,54±6,31	21,33±7,73	24,45±1,99

Табл. 4

Динамика лабораторных маркеров гепатотоксичности

Показатель	Точки контроля	I группа (n = 48)		II группа (n = 34)	
		муж. (n = 25)	жен. (n = 23)	муж. (n = 19)	жен. (n = 15)
ЩФ (МЕ/л)	0 нед.	103,64±69,61	117,81±78,57	112,36±77,87	109,66±77,29
	1 нед.	102,36±68,57	93,72±63,04	111,73±75,04	106,60±73,14
	2 нед.	98,32±68,24	118,13±73,07	108,73±74,33	137,80±80,69
	3 нед.	103,08±60,40	115,81±61,34	109,05±67,64	116,33±69,65
	4 нед.	98,0±56,56	102,31±65,9	102,94±62,79	120,46±73,17
ГГТП (е/л)	0 нед.	292,68±97,65	149,95±80,53	278,89±103,3	144,53±84,19
	1 нед.	193,0±68,81	109,69±51,48	290,11±96,42	165,0±81,84
	2 нед.	74,48±59,59	68,65±27,03	269,21±68,77	171,4±65,48
	3 нед.	68,28±47,98	56,13±17,54	279,05±61,40	170,4±49,90
	4 нед.	82,56±41,12	51,0±13,57	294,31±57,38	182,73±52,27

значительные трудности, как в диагностике, так и в лечении этих состояний. До настоящего времени нет четких критериев клинической, лабораторной и морфологической диагностики лекарственных поражений печени, отсутствует единая классификация, стандарты лечения [5].

Актуальность лекарственных поражений печени во фтизиатрии обусловлена необходимостью интенсивной и длительной полихимиотерапии туберкулез-

ной болезни, что создает высокую медикаментозную нагрузку на больного, и более всего ее испытывает печень, осуществляя метаболизм туберкулостатиков и патогенетических средств. Противотуберкулезные препараты изониазид, рифампицин, пиразинамид, этионамид, протионамид, этамбутолобладают значительной гепатотоксичностью [6].

В силу указанных причин остается актуальной проблема возможности коррекции гепатотоксичности противоту-

беркулезных препаратов. Одним из путей предупреждения и устранения лекарственного повреждения печени, возникающего при специфической терапии туберкулезной инфекции, является использование в комплексной терапии гепатопротекторов.

### Цель работы

- изучить клиническую эффективность

и переносимость отечественного препарата «Антраль» при 4-х недельной терапии лекарственного поражения печени у больных, получающих полихимиотерапию терапию по поводу активного туберкулеза легких.

## Материал и методы

В исследовании принимали участие 82 пациента, получавших комплексную противотуберкулезную терапию изониазидом, рифампицином, пиразиномидом, этамбутолом, стрептомицином в условиях КРУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер №1».

**Критерии включения в исследование:**

1. Пациенты 18-65 лет
2. Пациенты, у которых в анамнезе отсутствуют данные о вирусном, алкогольном, аутоиммунном и лекарственном поражении печени
3. Пациенты, у которых до назначения противотуберкулезных препаратов не определялось отклонение функциональных печеночных проб на протяжении, как минимум, 3-х месяцев
4. Пациенты, у которых на фоне приема противотуберкулезных препаратов отмечено повышение одного или нескольких биохимических маркеров повреждения печени (трансаминаз, билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы)

**Критерии исключения:**

1. Наличие признаков портальной гипертензии
2. Повышение эхогенности печени по данным УЗИ
3. Нарушение выделительной функции почек
4. Прием другой сопутствующей терапии
5. Индивидуальная чувствительность к компонентам препарата «Антраль»

## Дизайн исследования

методом простой случайной выборки все пациенты были разделены на две группы: I группа- 48 пациентов, на фоне базисной противотуберкулезной терапии получали препарат «Антраль» 200мг по 1таб.х 3 раза в день в течение 4-х недель, II группа – 34 пациента (группа контроля) получавших только

противотуберкулезную терапию. До начала приема исследуемого препарата всем пациентам проводилась оценка клинических маркеров поражения печени (Табл. 1), биохимическое исследование крови с определением уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП; ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны.

Контроль биохимических показателей печени проводился на 1, 2, 3 неделях исследования. На 4-й неделе (конечная точка) проводилась повторная оценка клинических и биохимических маркеров повреждения печени.

## Результаты и обсуждение:

48 пациентов закончили 4-х недельный курс лечения препаратом «Антраль». Нежелательных явлений, приведших к отмене приема препарата, не отмечено.

Клинические проявления лекарственно-индуцированного поражения печени до и после лечения больных, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

По результатам исследования выявлены статистически достоверные изменения субъективных маркеров повреждения печени в группе пациентов, получавших препарат «Антраль» на фоне продолжающейся полихимиотерапии в сравнении с группой больных, не получавших исследуемый препарат. Наиболее выражено изменились такие симптомы как, болезненность и тяжесть в правом подреберье (уменьшение интенсивности в 4,17 и 2,75 раз соответственно).

Результаты биохимического исследования крови пациентов обеих групп до и в ходе исследования представлены в таблицах 3,4.

Динамический лабораторный мониторинг биохимических маркеров повреждения печени на фоне приема полихимиотерапии активного туберкулеза легких показал существенное снижение показателей цитолитического синдрома в группе пациентов, получавших препарат «Антраль» для коррекции гепатотоксичности, в сравнении с группой контроля, в которой отмечено нарастание этих показателей по мере продолжения базисной противотуберкулезной терапии. Достоверность статистических

различий лабораторных маркеров цитолиза между первой и второй группами к концу исследования была статистически значимой по всем показателям: АЛТ, АСТ, билирубин (p<0,05). Биохимические признаки холестаза отмечены у 18 (22%) пациентов, участвовавших в исследовании. Достоверных различий в показателях щелочной фосфатазы в обеих группах в разные точки контроля отмечено не было (p>0,1).

## Выводы

1. Наиболее частым (78% случаев) проявлением гепатотоксичности на фоне приема противотуберкулезной химиотерапии отмечен цитолитический синдром.
2. Препарат «Антраль» в дозе 200мг по 1таб. х 3 раза в день может быть рекомендован в качестве эффективной, безопасной терапии синдрома цитолиза, являющегося наиболее частым проявлением гепатотоксичности у пациентов получающих длительные курсы полихимиотерапии по поводу активного туберкулеза.

## Литература

1. Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения // "Провизор". — 2006. — №2. — С. 20–24.
2. Гордиенко С.М. Туберкулез. Оценка ситуации // "Здоров'я України". — 2004. — № 22. С. 16–17.
3. Интернет сайт Организации Объединённых наций, центр новостей ООН <http://www.un.org/russian/news/fullstorynews.asp?newsID=11398>
4. Карачунский М.А. Туберкулез в наши дни, "Русский Медицинский Журнал", Т. 9, № 21, 2001 С. 15–18.
5. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // Русский Медицинский Журнал // Болезни органов пищеварения, Том 11, № 1, апрель 2009.
6. Тярсова К. Г. Лечение и профилактика лекарственных гепатитов у больных туберкулезом лёгких // журнал современной медицины - Доктор.Ру, Раздел Фтизиатрия/монология <http://medprom.ru/medprom/43137> опубликовано. 03.06.2003
7. Заболевания печени и желчевыводительной системы / Вольфганг Герок, Хуберт Е.Блом ; пер. с нем. ; под. общ. ред. акад. РАМН В.Т. Пивакина, проф. А.А. Шентулина. — М.: МЕДпрессинформ, 2009. — 200с. : ил.

## Лікарські ураження печінки при поліхіміотерапії туберкульозної хвороби.

Т.А. Цаяк, Шахбазіді Г.А., І.Л. Кляритська, Шібаєва Н.А.

У статті представлені епідеміологічні дані по захворюваності туберкульозної хворобою, стратегії її лікування, що застосовуються сьогодні. Визначено ймовірність лікарського пошкодження печінки на тлі поліхіміотерапії туберкульозу, а також представлені результати власного дослідження

ефективності застосування вітчизняного препарату «Антраль» для корекції гепатотоксичності, що розвилася.

## Drug failure of liver in chemotherapy of tuberculosis disease.

*T.A. Tsapyak, G. Shakhbazidi, I.L. Klyaritska, N.A. Shibaeva*

The article presents epidemiological data on the incidence of tuberculosis disease, and strategy used today to treat it. The probability of liver damage on drug chemotherapy against tuberculosis, as well as the results of our own study of the effectiveness of national drug "Antral" for correction of developed hepatotoxicity are described in the article.