

Эффективность дифференцированного подхода в терапии лекарственного поражения печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко

The effectiveness of a differentiated approach in the therapy of drug-induced liver injury

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, впервые диагностированный туберкулез легких, вирус иммунодефицита человека

Резюме

Эффективность дифференцированного подхода в терапии лекарственного поражения печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко

Лекарственные поражения печени являются актуальной проблемой гепатологии в связи с отсутствием специфических методов диагностики и лечения, широкой вариабельностью клинических форм, а также высокой частотой встречаемости данной патологии. Лекарственные поражения печени занимают 3-е место по частоте встречаемости среди всех заболеваний печени после вирусных и алкогольных гепатитов и являются наиболее частой причиной отзыва лекарственного средства с фармакологического рынка.

Цель исследования: оценить эффективности дифференцированной терапии лекарственных поражений печени препаратами адеметионина («Гептрал») и урсодезоксихолевой кислоты («Урсосан») у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и коинфекцией ВИЧ/туберкулез с ЛПП на фоне специфической противотуберкулезной терапии.

Материал и методы. Выбор препарата зависил от типа лекарственного поражения печени: так, пациенты с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (n=11) получали адеметионин в дозе 800 мг/сут, пациенты с холестатическим типом ЛПП (n=9) – препараты урсодезоксихолевой кислоты из расчета

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный редактор Крымского терапевтического журнала. Контактная информация: e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шелихова Елена Олеговна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; ответственный редактор Крымского терапевтического журнала. Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; зам. главного редактора Крымского терапевтического журнала. Контактная информация: e-mail: crmtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

15 мг/кг. Группа пациентов со смешанным ЛПП (n=28) была рандомизирована на группу пациентов, получавших терапию адеметионином – «Гептрал» 800 мг/сут (n=14), и терапию урсодезокси-холевой кислотой – «Урсосан» (n=14) из расчета 15 мг/ кг. Оценка эффективности терапии проводилась на 2-й, 4-й и 16-й неделе (4 месяца терапии) по уровню АЛТ и/или ЩФ.

Результаты. На фоне терапии отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня АЛТ в группе пациентов с цитолитическим типом ЛПП и ЩФ – в группе пациентов с холестатическим типом ЛПП. Нормализации показателей удалось достичь к 4-й неделе терапии. В обеих группах пациентов со смешанным ЛПП отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей цитолитического и холестатического синдрома, однако в группе, получавшей адеметионин («Гептрал»), уровень АЛТ снижался медленнее по сравнению с группой, получавшей УДХК («Урсосан»), однако достоверных различий найдено не было.

Выводы. Применение дифференцированного подхода к терапии ЛПП (назначение адеметионина при цитолитическом типе ЛПП или УДХК при холестатическом типе), позволяет в большом проценте случаев (86,88% и 90%, соответственно) избежать отмены противотуберкулезной терапии и способствует разрешению ЛПП у всех пациентов. При наличии коинфекции ВИЧ/туберкулез необходимо назначение более длительной – четырехмесячной – терапии адеметионином или УДХК в зависимости от типа ЛПП, по сравнению с трехмесячным курсом при моноинфекции

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, впервые диагностированный туберкулез легких, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Abstract

The effectiveness of a differentiated approach in the therapy of drug-induced liver injury

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova, YA. Moshko

Drug-induced liver injury (DILI) is an urgent problem of hepatology due to the lack of specific methods of diagnosis and treatment, the wide variability of clinical forms, and the high incidence of this pathology. DILI occupies the third place in the frequency of occurrence among all liver diseases after viral and alcoholic hepatitis and are the most common cause of drug recall from the pharmacological market.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of differentiated approach to treatment of drug-induced liver injury in patients with newly diagnosed lung tuberculosis and HIV / tuberculosis with DILI developed on antituberculous therapy.

Materials and methods. The drug's choice depends on the type of DILI: patients with hepatocellular type of DILI (n = 11) had been receiving ademetonine 800 mg/day, patients with cholestatic type of DILI (n = 9) – ursodeoxycholic acid 15 mg/kg. A group of patients with mixed type of DILI (n = 28) was randomized for 2 groups: 1st group of patients (n=14) had been receiving ademetonine therapy («Heptral») 800 mg/day, 2st group of patients (n=14) had been receiving ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy («Ursosan») 15 mg/kg. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out at the 2nd, 4th and 16th week (4 months of therapy) according to the level of ALT and/or alkaline phosphatase (AP).

Results. On the background of the therapy, there was a statistically significant decrease ($p < 0.05$) in ALT level in the group of patients with cytolytic type of DILI and AP in the group of patients with cholestatic type of DILI. Normalization of laboratory parameters was achieved by the 4th week of therapy. A statistically significant ($p < 0.05$) decrease in indicators of cytolytic and cholestatic syndrome was noted in both groups of patients with mixed DILI, however, in the group receiving ademetonine («Heptral»), the ALT level decreased more slowly compared to the group receiving UDCA («Ursosan»), but no significant differences were found.

Conclusions. The use of a differentiated approach to therapy of DILI (administration of ademetonine in the cytolytic type of LPP or UDCA in the case of cholestatic type) allows for a large percentage of cases (86.88% and 90%, respectively) to avoid the abolition of anti-tuberculosis therapy and contributes to the resolution of the DILI in all patients. A longer-four-month treatment with ademetonin or UDCA is necessary depending on the type of DILI in case of HIV / tuberculosis coinfection, compared with a three-month necessary course in patients with monoinfection of tuberculosis.

Keywords: drug-induced liver injury, ademetonine, ursodeoxycholic acid, newly diagnosed lung tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV)

Лекарственные поражения печени (ЛПП) занимают особое положение в гепатологии вследствие определенной ятрогенности заболевания, отсутствия специфических методов диагностики и лечения, широкой вариабельности клинических форм, а также значительной смертности при острой печеночной недостаточности вследствие ЛПП, достигающей значения 50% без проведения трансплантации печени [1]. Около половины всех случаев ЛПП приходится на острые ЛПП, 37% из которых развивается при приеме парацетамола, а 13% носят идиосинкразический характер на прием препаратов других групп [2].

Все возрастающую роль в возникновении ЛПП играет применение травяных и диетических добавок, препаратов традиционной китайской медицины, препаратов для похудения, а также безрецептурный самостоятельный прием некоторых лекарственных препаратов, например, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Лекарственные поражения печени занимают 3-е место по частоте встречаемости среди всех заболеваний печени после вирусных и алкогольных гепатитов [3] и являются наиболее частой причиной отзыва лекарственного средства с фармакологического рынка [4, 5].

В связи с высокой распространенностью и риском развития острой печеночной недостаточности для удобства прогнозирования развития гепатотоксичности перед назначением лекарственного препарата рекомендуется уточнить его гепатотоксический потенциал с использованием регистров подтвержденных случаев ЛПП и веб-сайтов, созданных на их базе. Примером таких сайтов является LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) и HepaTox (<http://www.hepatox.org>), содержащие, в общей сложности, данные о 700 лекарственных препаратах, обладающих гепатотоксическим потенциалом [6]. К сожалению, русскоязычных сайтов, подобных LiverTox или HepaTox, в настоящее время не создано, что затрудняет их использование в клинической практике.

Наиболее часто ЛПП возникают в первые 2 недели приема препарата, однако этот временной промежуток может занимать 90 дней и более. Поэтому при назначении препарата, обладающего известной гепатотоксичностью, рекомендуется тщательный контроль биохимических показателей цитолитического и холестатического синдрома в первые 2 недели приема препарата, так как именно в этот период времени наиболее часто развиваются гепатотоксические реакции, относимые к собственно гепатотоксическим, или внутренним. Что же касается идиосинкразических ЛПП, то прогнозирование их возникновения значительно затруднено, что связано с неопределенным сроком их развития, а также возможным появлением при применении потенциально негепатотоксического препарата и отсутствием связи с дозой препарата [7].

Степень тяжести ЛПП при проведении противоопухолевой терапии рекомендовано оценивать со-

гласно критериям гепатотоксичности (NCCN, CTC) [8]. При проведении специфической противотуберкулезной степени тяжести ЛПП оценивается согласно Федеральным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 2016 года [9]. Также существуют критерии ВОЗ и шкала Шапошникова по оценке степени гепатотоксичности [10]. В целом, при оценке степени гепатотоксичности во всех вышеперечисленных методах оценивается наличие клинических симптомов, уровень выраженности цитолитического или холестатического синдрома и наличие печеночной недостаточности. Не потеряло своей актуальности правило Хи, предложенное Х. Циммерманом в 1978 году. Согласно ему, сочетание увеличения АЛТ или АСТ более 3-х норм с увеличением уровня билирубина более 2-х норм, при отсутствии других причин гипербилирубинемии, приводит в 10-50% случаев к развитию острой печеночной недостаточности и смерти больного [11].

Для определения связи повреждения печени с приемом определенного лекарственного вещества используются различные методики, одной из которых является метод оценки причинно-следственной связи компании Руссель-Клаф (шкала RUCAM), разработанный еще в 1989 году и включающий 7-компонентную шкалу [12]. Шкала RUCAM хорошо зарекомендовала себя в качестве количественного метода оценки причинно-следственной связи приема лекарственного препарата с развитием ЛПП и была рекомендована американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) для диагностики ЛПП [13].

Ключевыми моментами диагностики ЛПП являются:

- Определение взаимосвязи повреждения печени с приемом лекарственного препарата, диетической или травяной добавки.
- Исключение другой причины повреждения печени.

Для определения спектра заболеваний, которые необходимо исключить при постановке диагноза ЛПП, необходимо уточнить тип ЛПП согласно R-значению [4]. При гепатоцеллюлярном типе в первую очередь исключается вирусное, алкогольное и аутоиммунное поражение печени, при холестатическом должна быть проведена визуализация органов брюшной полости для исключения других причин холестаза.

Основными фенотипами/клиническими вариантами ЛПП, согласно Fontana et al., являются:

- Острый гепатоцеллюлярный некроз
- Острый вирусоподобный гепатит
- Иммуноаллергический гепатит
- Лекарственно-ассоциированный аутоиммун-

ный гепатит

- Острая печеночная недостаточность
- Холестатический гепатит
- Мягкий холестаза
- Персистирующий гепатит
- Острый жировой гепатоз с лактоацидозом
- Неалкогольный жировой гепатоз
- Синдром обструкции синусоидов (СОС)
- Хронический гепатит
- Синдром исчезающих желчных протоков
- Узловая регенерация печени
- Цирроз печени

К наиболее часто встречающимся вариантам ЛПП относят острый и хронический холестаза, острый и хронический гепатит [14].

Трудностью ведения больных с ЛПП является отсутствие в большинстве случаев специфического антидота. Некоторые антидоты все же известны, так, например, специфический антидот при ЛПП, инициированном парацетамолом, – N ацетилцистеин, при вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин, при развитии ЛПП на лефлуномид – холестирамин в течение 2 недель. В настоящее время нет данных рандомизированных контролируемых исследований терапевтического эффекта глюкокортикоидов при ЛПП, хотя иногда они используются в качестве лечения тяжелого ЛПП. Теоретически и эмпирически глюкокортикоиды могут быть назначены пациентам с выраженными признаками гиперчувствительности, при иммуноаллергическом и аутоиммунноподобных фенотипах ЛПП. Учитывая множественные побочные реакции глюкокортикоидов, их следует использовать с осторожностью [15]. Основываясь на выводах рандомизированных контролируемых исследований о том, что магний изоглицирризинат может снизить уровень АЛТ в сыворотке крови у пациентов с ЛПП, изоглицирризинат магния недавно был одобрен Китайским Управлением по контролю над продуктами и лекарствами (CFDA) для лечения острого гепатоцеллюлярного и смешанного типа ЛПП. Эмпирически для лечения легкого и умеренного ЛПП гепатоцеллюлярного или смешанного типа можно использовать бициклон [16] и глицирризиновую кислоту, а также силимарин. Существуют данные, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и S-аденозил-L-метионин (адеметионин) эффективны у пациентов с холестатическим типом ЛПП. Для СОС рекомендуется раннее применение антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные гепарины [17]. В случае развития ЛПП во время беременности, кроме отмены гепатотоксических препаратов, следует также обратить внимание на профилактику преждевременных родов и тщательный мониторинг плода.

Одним из основополагающих принципов лечения ЛПП является немедленное прекращение приема препарата, предположительно вызвавшего ЛПП, с исключением повторного применения. Однако, в клинической практике это оказывается не всегда

выполнимо, поскольку лекарственные препараты, являющиеся терапией первой линии, не всегда могут быть равноценно заменены на другие, менее токсичные препараты. Обязательно проводить оценку риска обострения основного заболевания/пользы отмены препарата, предположительно вызвавшего ЛПП.

В 2009 году Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США сформулировало некоторые принципы отмены препаратов, связанных с развитием ЛПП.

Отмена гепатотоксического препарата необходима, если при ЛПП:

- ✓ сывороточный уровень АЛТ или АСТ > 8 ВГН;
- ✓ АЛТ или АСТ > 5 ВГН, более двух недель;
- ✓ АЛТ или АСТ > 3 ВГН и общий билирубин > 2 ВГН или МНО > 1,5;
- ✓ АЛТ или АСТ > 3 ВГН, что сопровождается постепенно нарастающей слабостью, тошнотой, рвотой, болью в правом подреберье, лихорадкой, сыпью и/или эозинофилией.

Безусловно, лучшей стратегией в отношении ЛПП является предотвращение его развития или профилактики развития ЛПП. Несколько работ было посвящено профилактике развития ЛПП при наличии факторов риска (женский пол, пожилой возраст, повышенный или сниженный ИМТ, наличие хронических заболеваний печени, сахарного диабета, продвинутая стадия фиброза печени, ВИЧ-инфекция и др.) [18]. Так, в диссертационной работе Ивановой Д.И. была доказана эффективность силимарина в дозе 105 мг/сутки; при этом, риск ЛПП снижался в 1,64 раза (95% ДИ 1,11-2,42) по сравнению с группой контроля [18]. При назначении противотуберкулезной терапии также рекомендована профилактика возникновения токсических реакций, в том числе и гепатотоксических, путем назначения витамина С, Е и витаминов группы В [19].

Дифференцированный подход профилактической терапии был рассмотрен I.L. Kliaritskaia et al., согласно которому в профилактической терапии была выделена before-превенция (профилактика развития гепатотоксичности – до начала терапии), которая должна проводиться при наличии факторов риска, online-превенция (терапия прикрытия во время проведения специфической терапии) – у пациентов без факторов риска. Для этих двух видов профилактических терапий Kliaritskaia I.L. et al. было предложено использовать S-аденозилметионин и урсодезоксихолевую кислоту [20].

Цель исследования

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности дифференцированной терапии ЛПП препаратами адеметионина («Гептрал») и ур-

Динамика АЛТ и ЩФ в группах пациентов с различными типами ЛПП

Тип ЛПП/ временной интервал	Гепатоцеллюлярное ЛПП	Холестатическое ЛПП	Смешанное ЛПП (группа адеметионина)		Смешанное ЛПП (группа УДЖК)	
	АЛТ, Е/л	ЩФ, Е/л	АЛТ, Е/л	ЩФ, Е/л	АЛТ, Е/л	ЩФ, Е/л
0 нед	130±10,62	316±5,56	134±7,91	267±15,81	135±17,34	287±24,32
2 нед	87±8,98	287±15,62	90±7,56	250±26,90	67±7,98	256±12,45
4 нед	40±2,31	236±17,19	67±9,13	189±15,68	40±1,13	178±4,52
16 нед	29±11,28	228±2,67	34±4,82	176±4,89	24±11,2	156±17,90

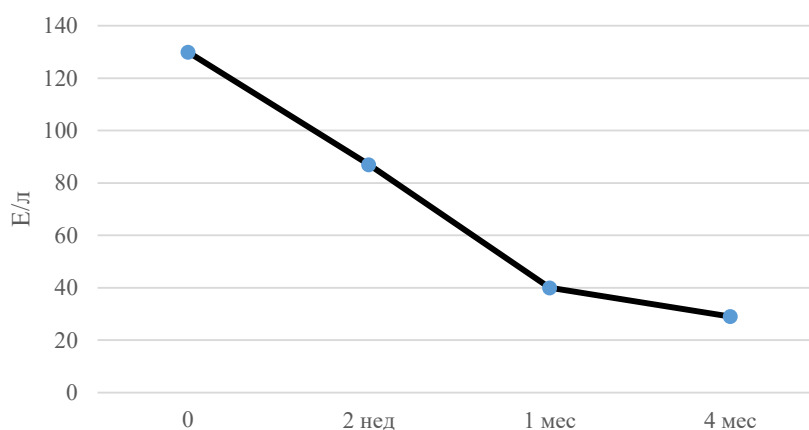
Динамика уровня АЛТ в группе
гепатоцеллюлярного ЛПП

Рис. 1. Динамика уровня АЛТ в группе пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП

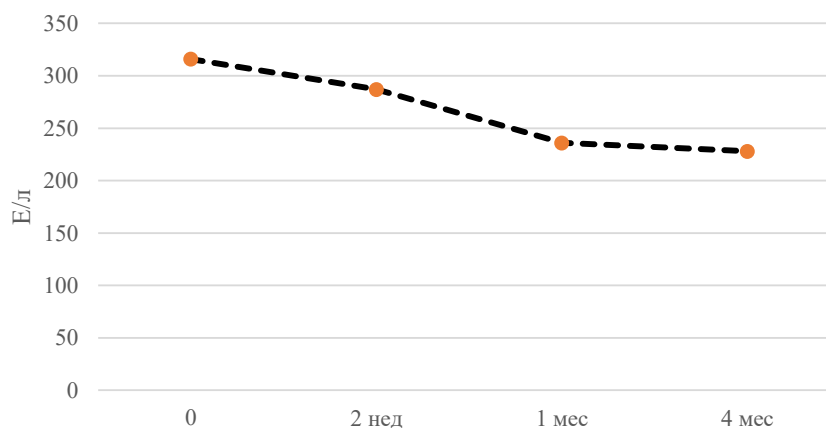
Динамика ЩФ в группе холестатического
ЛПП

Рис. 2. Динамика уровня ЩФ в группе холестатического ЛПП

содезоксихолевой кислоты («Урсосан») у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ или ТБ) и коинфекцией ВИЧ/ТБ с ЛПП на фоне специфической противотуберкулезной терапии, согласно I и III режиму химиотерапии.

Материал и методы

На первом этапе исследования проводилось ретроспективная оценка лабораторных показателей

352 пациентов, проходивших лечение во 2-м и 3-м отделениях ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» на протяжении 2015-2017 года. Было рандомизировано 48 пациентов с ЛПП, из них: 1-ю группу составили пациенты с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ) (n=22) и 2-ю группу – пациенты с коинфекцией ВИЧ/ТБ (n=26). Терапия ЛПП назначалась в зависимости от типа лекарственного поражения. Пациентам, отнесенным к

Динамика уровня АЛТ в группах смешанного ЛПП

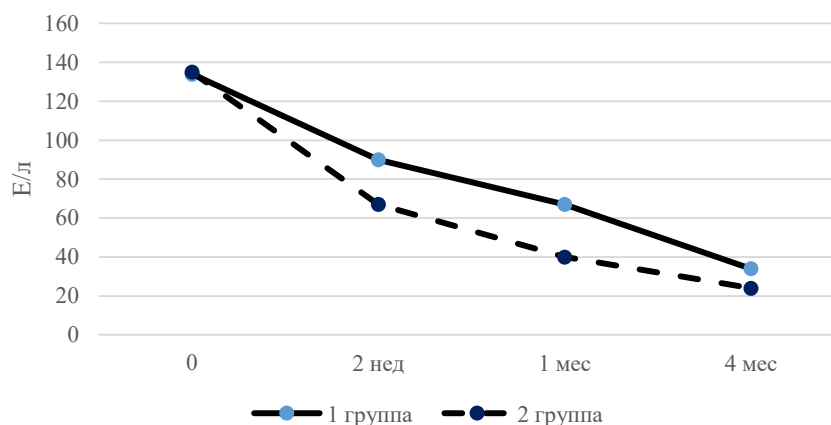


Рис. 3. Динамика уровня АЛТ в группах пациентов со смешанным ЛПП (1 группа получала Адеметионин, 2 группа – УДХК).

группе с гепатоцеллюлярным типом ЛПП согласно значению $R \geq 5$ ($n=11$), была назначена терапия адеметионином – «Гептрал» 800 мг/сут в два приема, средние значения АЛТ в этой группе составили $130 \pm 10,62$ Е/л, при верхней границе нормы (ВГН) – 41 Е/л. Пациентам с холестатическим типом ЛПП ($n=9$) была назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой – «Урсосан» из расчета 15 мг/кг в 3 приема, среднее значение ЩФ в этой группе составило $316 \pm 5,56$ Е/л, при ВГН – 258 Е/л. Группа пациентов со смешанным ЛПП ($n=28$) была рандомизирована на группу пациентов, получавших терапию адеметионином – «Гептрал» 800 мг/сут в два приема ($n=14$), и терапию урсодезоксихолевой кислотой – «Урсосан» из расчета 15 мг/кг в 3 приема ($n=14$). До начала лечения среднее значение АЛТ и ЩФ в группе, получавшей терапию «Гептралом», составило $134 \pm 7,91$ и $267 \pm 15,81$ Е/л, соответственно; в группе, получавшей УДХК, – $136 \pm 17,34$ и $287 \pm 24,32$ Е/л, соответственно. Общая продолжительность терапии составила 4 месяца.

Результаты и обсуждение

Пациенты выделенных групп были сравнимы по полу и возрасту, статистических различий по гендерным различиям выявлено не было ($p > 0,05$). Оценка эффективности терапии проводилась на 2-й, 4-й и 16-й неделе (4 месяца терапии) по уровню АЛТ и/или ЩФ (Табл. 1).

В группе пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня АЛТ на 2-й, 4-й и 16-й неделе лечения, средний уровень АЛТ составил $87 \pm 8,98$, $40 \pm 2,31$ и $29 \pm 11,28$ Е/л, соответственно. Нормализация уровня АЛТ отмечалась уже на $4 \pm 0,89$ неделе терапии (рисунок 1).

В группе пациентов с холестатическим типом ЛПП отмечалось снижение уровня ЩФ на протяжении всей терапии. На 2-й, 4-й и 16-й неде-

ле лечения средний уровень ЩФ составил $287 \pm 15,62$, $236 \pm 17,19$ и $228 \pm 2,67$ Е/л, соответственно. Нормализация уровня ЩФ отмечалась на $4 \pm 1,41$ неделе терапии (рисунок 2). Статистические различия наблюдались между уровнем ЩФ на 0 и 16 неделе ($p < 0,05$).

В обеих группах пациентов со смешанным ЛПП отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей цитолитического и холестатического синдрома, однако в группе, получавшей адеметионин («Гептрал») уровень АЛТ снижался медленнее по сравнению с группой, получавшей УДХК («Урсосан»), однако достоверных различий найдено не было ($p = 0,15$). Нормализация уровня АЛТ в группе, получавшей УДХК была отмечена на $4 \pm 1,58$ неделе, по сравнению с группой, получавшей адеметионин, где нормализации АЛТ удалось достичь только на $5 \pm 1,71$ неделе (рис. 3, 4).

Среднее значение АЛТ при развитии ЛПП в группе коинфекции ВИЧ/ТБ составило $145,29 \pm 21,19$ Е/л, а в группе моноинфекции этот показатель составил $129,85 \pm 12,88$ Е/л. Уровень ЩФ до лечения в группе коинфекции составлял $263,88 \pm 5,12$ Е/д, против $225,92 \pm 13,84$ Е/л.

На фоне дифференцированного подхода к терапии ЛПП в зависимости от типа ЛПП было отмечено более медленное снижение уровня АЛТ и ЩФ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ в сравнении с моноинфекцией ТБ. Так, на $4 \pm 1,21$ неделе лечения нормализация обоих показателей была отмечена только в группе моноинфекции ТБ (рисунок 5). В группе ВИЧ/ТБ средние значения АЛТ и ЩФ на 4 неделе терапии составили $81 \pm 12,7$ и $259 \pm 9,7$ Е/л, соответственно.

Нормализация уровня АЛТ и ЩФ у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ при лечении адеметионином или УДХК в зависимости от типа ЛПП была отмечена между 4-й и 8-й неделями терапии и в среднем составила $6 \pm 1,92$ недели. Результаты нашего исследования позволили нам сделать вывод о необходи-

Динамика уровня ЩФ в группах смешанного ЛПП

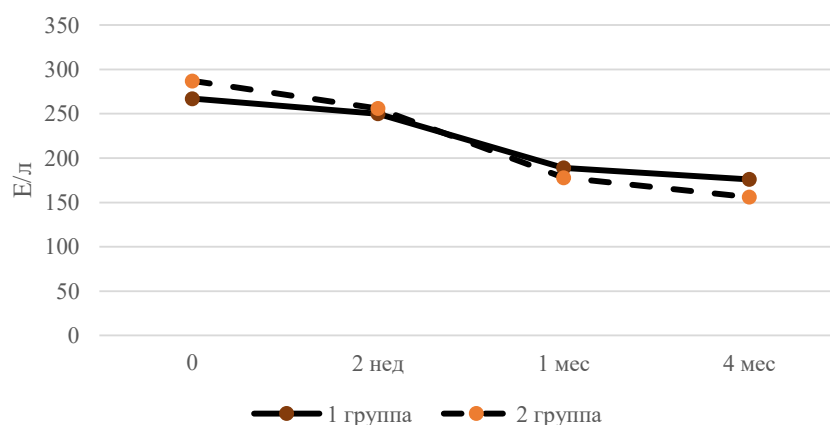


Рис. 4. Динамика уровня ЩФ в группах смешанного ЛПП (1 группа получала Адеметионин, 2 группа – УДХК).

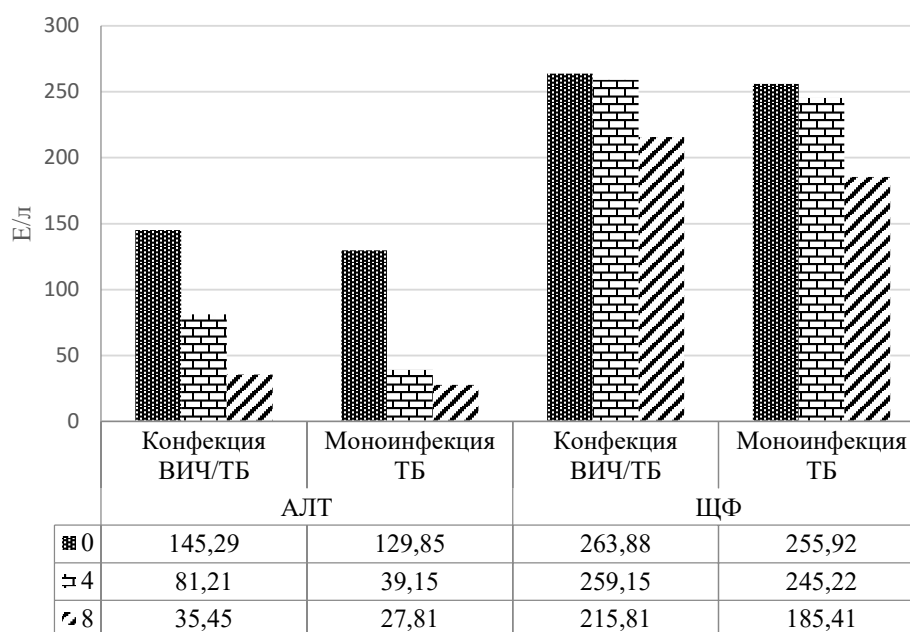


Рис. 5. Уровни АЛТ и ЩФ в группе моноинфекции ТБ и конфицированных пациентов (ВИЧ/ТБ) до лечения и на 4-й и 8-й неделе терапии

мости более длительной терапии адеметионином или УДХК в зависимости от типа ЛПП при наличии коинфекции ВИЧ/ТБ.

В результате назначенной гепатопротекторной терапии в зависимости от типа ЛПП 88% (n=8) пациентов с холестатическим ЛПП, 90% (n=10) с гепатоцеллюлярным и 86% (n=24) со смешанным ЛПП успешно завершили курс противотуберкулезной терапии без приостановки режима химиотерапии, что может быть расценено как успешно проведенная терапия ЛПП.

Выводы

Назначение дифференцированной терапии в зависимости от типа ЛПП (адеметионин при цитолитическом типе ЛПП или УДХК при холестатическом типе), позволяет в большом проценте случаев (86,88% и 90%, соответственно) избежать отмены противотуберкулезной терапии и способствует разрешению ЛПП у всех пациентов. При наличии коинфекции ВИЧ/ТБ необходимо назначение более длительной – четырехмесячной терапии адеметионином или УДХК в зависимости от типа ЛПП, по сравнению с трехмесячным курсом при моноинфекции, согласно клиническими рекомендациями по ЛПП.

Литература

1. M. Biolato, et al. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21 (1 Suppl): 37-45.
2. Aashish Pandit et al. Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (05); 2012: 233-243
3. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Тамиринов П.А. Лекарственные болезни печени // *Педиатрия*. – 2012. – № 91 (4). – С. 126-131.
4. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов К. А. Райхельсон, Л. К. Пальгова, Э. А. Кондрашина, Н. В. Марченко, А. Ю. Барановский. — СПб.: Изд., 2017
5. С.Ф. Галимова. Лекарственные поражения печени // *РЖТТК*. – 2012. – Т.22. – № 3. – С.38-48.
6. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, et al. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013; 57 (3): 873–874
7. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (7): 950–966
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017
9. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Москва, 2016. – 42 с.
10. Maksymova E.V., Kharitskaia I.L. Clinical management of cancer patients with drug-induced liver disease. *SWorld* – 18-27 December 2012 11. <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012> Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education
11. M. RoblesDiaz et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 147, № 1. – P. 109-118.
12. Danan G. et al. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 14.
13. Naga P. Chalasani MD, et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *The American Journal of gastroenterology*. 17 June 2014; doi: 10.1038/ajg.2014.131
14. G. Marrone et al., Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21 (1 Suppl): 122-134
15. Leise M. D. Drug-induced liver injury / M. D. Leise, J. J. Poterucha, J. A. Talwalkar // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 95-106.
16. Chu NH, Li L, Zhang X, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19 (4): 475–480
17. Yue-cheng Yu, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017 May; 11(3): 221–241.
18. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование [текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. доктора. медицинских наук (14.01.16) / Иванова Диана Александровна. – Москва, 2018. – 44 с.
19. Баласаянц Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие, издание третье, дополненное / Г. С. Баласаянц, А. С. Суханов. – Санкт-Петербург, 2014. – 64 с.
20. П.А. Клярцкая, Е.В. Максимова. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени // *Крымский терапевтический журнал*. – 2013. – № 1. – С. 71-81.