

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

М.В. Королева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver injury in tuberculosis

M.V. Koroleva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Цель исследования: повышение эффективности фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную химиотерапию, за счет уточнения фармакоэпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулёзом лёгких, пациентов ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер №1». Дана оценка динамики биохимических показателей, характеризующих развитие печеночного цитолитического синдрома, проведена оценка влияния пола и возраста на частоту повреждения печени, изучена взаимосвязь клинических форм туберкулеза и режима химиотерапии с частотой развития лекарственно-индуцированного поражения печени, изучены клинические проявления поражения печени.

Результаты: лекарственно-индуцированное поражение печени как осложнение специфической противотуберкулезной терапии диагностировано у 67 пациентов (26,8%), у 170 больных (68,0%) выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспарагинаминотрансферазы. Гепатотоксические реакции статистически значимо чаще наблюдались у больных с диссеминированной формой туберкулеза с распадом легочной ткани, бактериовыделением и высокой степенью тяжести заболевания. Факторами риска лекарственного поражения печени являлись женский пол и возраст старше 50 лет. У женщин поражение печени развивается в более ранние сроки, и проявления его интенсивнее, чем у мужчин. Самыми ранними и наиболее информативными рутинными биохимическими тестами, отражающими состояние печени в динамике, являются АЛТ и АсАТ. Выявлено, что режим стандартной противотуберкулезной химиотерапии определяет тип поражения печени: при 1, 2а и 3 режимах преобладает цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б режиме – комбинированный (смешанный) тип, при 4 режиме – холестатический тип повреждения печени. Выявлено, что повторное, после развития гепатотоксических реакций, назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 94% пациентов приводит к повторному лекарственно-индуцированному поражению печени. Отме-

Abstract

Objective: improving the efficiency of pharmacotherapy of drug-induced liver injury in tuberculosis by clarifying pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory features.

Materials and Methods: A retrospective analysis of primary medical records of 250 patients with pulmonary tuberculosis, patients «Volgograd Regional Clinical TB Dispensary № 1». We evaluated the dynamics of biochemical parameters characterizing the development of hepatic cytolytic syndrome, examined the impact of gender and age on the incidence of liver damage, we investigated the relationship of clinical tuberculosis and chemotherapy regimen with the incidence of drug-induced liver injury, examined the clinical manifestations of liver disease.

Results: Drug-induced liver injury as a complication of a specific anti-TB treatment was diagnosed in 67 patients (26,8%). In 170 patients (68,0%) showed increase in alanine aminotransferase and asparaginaminotrasferazy. Hepatotoxicity significantly more common in patients with disseminated tuberculosis with the collapse of the lung tissue, smear, and a high degree of disease severity. Risk factors for drug liver damage were female gender and age older than 50 years. Women develop liver disease at an earlier date, and displays it harder than men. The earliest and most informative routine biochemical tests, reflecting the state of the liver in the dynamics are ALT and AST. It was found that the mode of the standard anti-TB treatment determines the type of liver injury: the first, 2a and 3rd modes prevails cytolytic hepatocellular type, with 2b mode – combined (mixed) type 4th – type of cholestatic liver damage. It was found that repeated, after the development of hepatotoxic reactions, the appointment of anti-TB drugs without hepatoproteksii in 94% of patients leads to repeated drug-induced liver damage. Cancel specific therapy against the background of cytolytic syndrome promotes the formation of drug-resistant forms of mycobacteria, and reduces the effectiveness of treatment for tuberculosis.

на специфической терапии на фоне цитолитического синдрома способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий и снижает эффективность лечения туберкулеза.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное поражение печени, цитолитический синдром, туберкулез, специфическая противотуберкулезная терапия.

Введение

Поражения печени, вызванные прямым или опосредованным воздействием лекарственных средств или их метаболитов, считаются лекарственно-индуцированными (ЛИПД). К ним относят разнородную группу клинико-морфологических вариантов повреждения печени лекарственными средствами, применяемыми по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводимыми в организм предусмотренными инструкцией путями [1]. В последние годы с этой проблемой сталкиваются врачи всех специальностей, и лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему внутренней медицины. Возможно, это объясняется увеличением количества фармакологических препаратов, отпускаемых без рецепта; нарушением способов и режимов их приема; а также высоким распространением сопутствующих хронических диффузных заболеваний печени. В настоящее время насчитывается более тысячи лекарственных средств, способных вызывать поражения печени, а четверть фульминантных гепатитов связывают с ее острым токсическим лекарственным поражением [2, 3].

Достоверные сведения о частоте поражений печени, вызванных медикаментозной терапией, отсутствуют. Считается, что они составляют около 10% от всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением лекарственных препаратов. Есть сведения, что 2–5% всех случаев желтухи и 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств. 30–40% пациентов с острым гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени [4, 5]. Медикаментозные поражения печени чаще встречаются у пожилых людей и у женщин. Распространенность лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15–20% молниеносных гепатитов, в Японии — 10%, в России — 5%. В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает передозировка парацетамолом, оттесняя на второй план острые вирусные гепатиты. В США острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, ежегодно регистрируются с частотой 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200 [2, 3, 6].

В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3–5% госпитализированных

Key words: drug-induced liver injury, cytolytic syndrome, tuberculosis, TB specific therapy.

больных. В качестве провоцирующего повреждение печени фактора на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие деятельность нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты. Значительное большинство лекарственно-ассоциированных заболеваний печени изначально протекают нетяжело и не требуют госпитализации. Однако нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле связаны с лекарственным поражением печени [1, 4].

Наиболее часто гепатотоксическое влияние оказывают препараты, применяемые для специфической противотуберкулезной химиотерапии [6, 7]. Высокая частота патологии печени при туберкулезе всегда отмечалась исследователями, что объяснялось воздействием туберкулезной интоксикации; длительным приемом гепатотоксичных туберкулостатических препаратов, хроническим алкоголизмом, употреблением наркотиков, наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и вирусных гепатитов [8]. В России частота лекарственных поражений печени при туберкулезе, по данным некоторых исследователей, составляет от 15 до 20% [9, 11].

Фармакоэпидемиологические и клинико-лабораторные особенности, а также и патогенетические механизмы лекарственного поражения печени у больных туберкулезом изучены недостаточно, что определило цели и задачи исследования.

Цель исследования — повышение эффективности фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную химиотерапию, за счет уточнения фармакоэпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета (ректор и заведующий кафедрой — академик РАМН, профессор, д.м.н. В.И. Петров). Клинические исследования проводились на базе ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противо-

туберкулезный диспансер» и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГКБ № 25 г. Волгограда. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации 1996 г. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета.

Дизайн исследования: ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулезом лёгких, пациентов ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер № 1».

Критерии включения:

1. Наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких.
2. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Способность выполнять предписания врача-исследователя.

Критерии исключения:

1. Положительные анализы на маркеры вирусных гепатитов.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Иммунодефицит, вирус иммунодефицита человека.
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Любая хирургическая операция или инфекция в течение 8 недель.
6. Любое клинически значимое заболевание.

Контрольную группу первого этапа исследования составили 20 пациентов гастроэнтерологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда с синдромом раздраженной кишки. Среди них 8 (40,0%) женщин и 12 (60,0%) мужчин в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст которых составил $39,62 \pm 19,47$ лет ($M \pm s$). Обследованные соматически были практически здоровы, не включались в исследование пациенты с заболеваниями почек и печени, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями и алкоголизмом.

При диагностике туберкулеза учитывались данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, клинической картины заболевания, бактериологического и микроскопического анализа мокроты. Клиническая форма туберкулеза определялась на основании анализа результатов рентгенографии.

Для постановки диагноза ЛИПП и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторное и инструментальное исследование. Гепатотоксичность на фоне противотуберкулезной химиотерапии считали вероятной при повышении АлАТ в 2 раза выше нормы в условиях от-

сутствия альтернативного клинического диагноза. Диагноз лекарственного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001 [1]. Для оценки вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов использовали критерий Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) [11].

Все пациенты обследовались при поступлении в стационар, затем ежемесячно. Результаты заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента. Обработка результатов, в зависимости от характера распределения, проводилась методами параметрической и непараметрической статистики [12] с использованием пакета программ «Statgraphics 3.0», «Statistica 6.0 for Windows», непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена.

Результаты их и обсуждение

В рамках данного исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 250 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер № 1». Среди обследованных 165 мужчин (66%) и 85 женщин (34%) в возрасте от 18 до 67 лет. Средний возраст больных ($M \pm s$) составил $39,9 \pm 21,6$ лет. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту ($t = 0,71$, $p > 0,05$). Распределение больных туберкулезом органов дыхания по полу и возрасту представлено на рисунке 1.

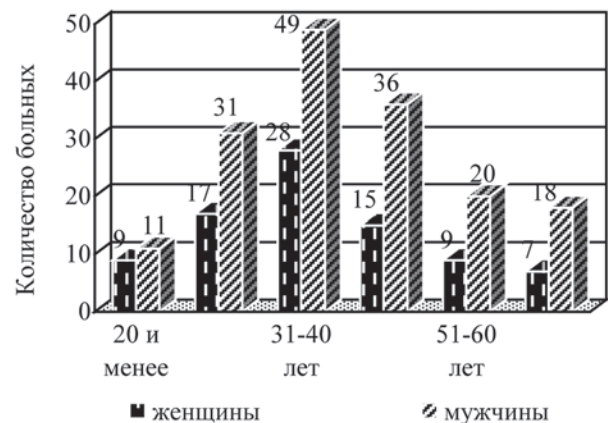


Рис. 1. Распределение больных по возрасту и полу

Согласно первичной медицинской документации, в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1 режим – 112 человек, 2а – 12, 2б – 52, 3 – 62, 4 – 12 человек, что представлено на рисунке 2. Видно, что чаще всего пациенты проходили лечение по 1-му и 3-му режимам химиотерапии.

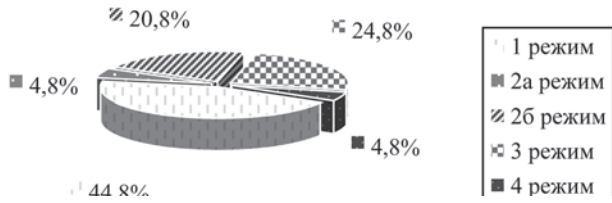


Рис. 2. Распределение больных по режимам химиотерапии

Была проанализирована динамика уровня биохимических показателей на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации, к третьему месяцу специфической терапии достоверным изменениям подверглись только уровни трансаминаз: уровень АсАТ достоверно повысился в 2,43 раза, АлАТ – 2,58 раза, изменения других биохимических показателей были статистически не значимыми ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1
Динамика биохимических показателей на фоне химиотерапии

Показатели	Больные туберкулезом (n = 250)		Достоверность
	до лечения	после лечения	
АсАТ	24,9±1,9	60,4±6,2	t = 5,47, p < 0,001
АлАТ	27,6±2,8	71,2±9,4	t = 4,45, p < 0,001
Щелочная фосфатаза	58,0±17,4	94,5±19,1	t = 1,39, p > 0,05
Общий билирубин	14,7±2,1	19,4±2,3	t = 1,51, p > 0,05
Триглицериды	0,98±0,1	1,12±0,11	t = 0,94, p > 0,05
Общий холестерин	5,4±0,1	5,7±0,12	t = 1,92, p > 0,05

Повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы лечения туберкулеза были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. Диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени ставили в соответствии с критериями консенсуса Совета международных научно-медицинских организаций при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы при отсутствии альтернативных диагнозов. Данные представлены на рисунке 3.

Итак, лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 пациентов, что составило 26,8% от всех больных туберкулезом. Из них поражение печени наблюдалось у 31 женщины (36,47% от всех женщин, больных туберкулезом, наблюдаемых на первом этапе) и 36 мужчин (21,82%). Из этого следует, что частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени у женщин была статистически значимо, в 1,67 раза выше, чем у мужчин ($\chi^2 = 6,14$, $p = 0,0132$).

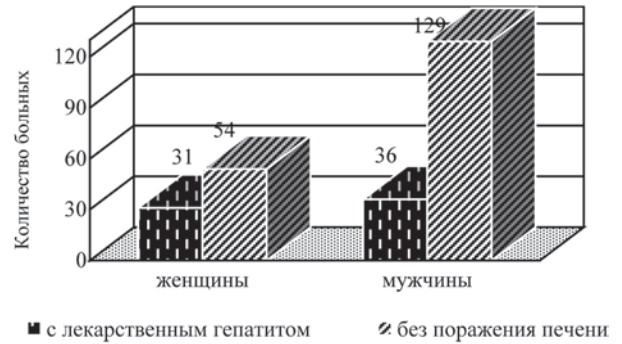


Рис. 3. Частота развития ЛИПП у больных туберкулезом

Была проведена оценка влияния возраста на частоту развития поражения печени отдельно для женщин и мужчин. Выявлено, что уже в возрасте 41 года и старше у больных на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась тенденция к повышению частоты поражения печени, статистически значимо чаще лекарственно-индуцированное поражение печени развивалось у лиц старше 50 лет ($\chi^2 = 14,902$, $p = 0,0001$). Данные представлены на рисунках 4 и 5.

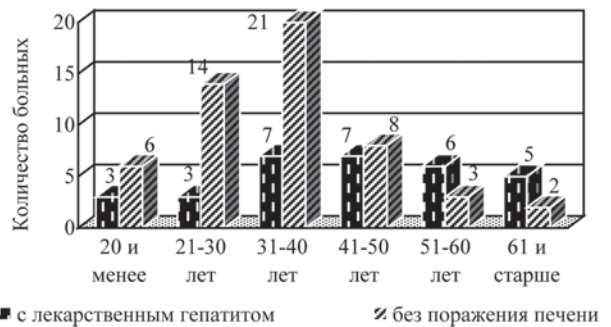


Рис. 4. Частота развития лекарственного поражения печени у женщин в зависимости от возраста

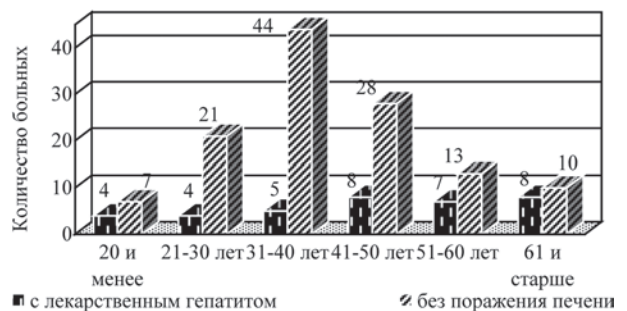


Рис. 5. Частота развития лекарственного поражения печени у мужчин в зависимости от возраста

Выявлено, что достоверными факторами, повышающими риск развития поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии, являются женский пол и возраст старше 50 лет.

Был проведен анализ взаимосвязи клинических форм туберкулеза легких у больных первого этапа с частотой развития лекарственно-индуцированного поражения печени. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что лекарственно-индуцированное поражение печени статистически значимо чаще развивается при диссеминированной форме туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением ($p < 0,001$).

Проведен анализ скорости развития ЛИПП у лиц разного пола и возраста. Выявлены достоверные гендерные различия. Так, вне зависимости от схемы противотуберкулезной терапии у женщин наблюдался более выраженный подъем уровня АлАТ за первый месяц терапии – на 60%, при этом у мужчин подъем составил 30% от исходного уровня. Уровень АсАТ у женщин повысился на 28,5%, у мужчин – на 21%. Тимоловая проба возросла у женщин на 22,8%, у мужчин – на 12,8%. Для изучения значимости динамики биохимических показателей была разработана регрессионная модель, благодаря которой установлено, что АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые два месяца от начала терапии независимо от режима терапии. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина максимально повышается к пятому месяцу, щелочная фосфатаза – к четвертому месяцу, но их динамика статистически не значима.

Была изучена частота развития ЛИПП в зависимости от режима химиотерапии. Согласно первичной медицинской документации, лечение назначалось больным в зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам. На фоне разных режимов терапии наблюдалась следующая частота развития лекарственно-индуцированного пораже-

ния печени: 1 режим – 30 человек (26,79%), 2а – 3 (25,0%), 2б – 14 (26,92%), 3 – 17 (27,42%), 4 – 3 (25,0%), данные представлены на рисунке 6.



Рис. 6. Частота развития ЛИПП в зависимости от режима противотуберкулезной химиотерапии

Анализ диаграммы показывает, что независимо от режима стандартной противотуберкулезной химиотерапии частота ЛИПП была сопоставимой и отличия групп терапии были статистически не значимыми ($\chi^2 = 0,052$, $p = 0,9997$).

Были изучены клинические проявления лекарственно-индуцированного поражения печени. Статистически значимо чаще поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии протекало бессимптомно ($\chi^2 = 36,10$, $p < 0,0001$). Данные представлены в таблице 3.

Необходимо также было определить тип поражения печени на фоне разных режимов стандартной химиотерапии. На основании результатов лабораторных исследований, учитывая уровень АлАТ, щелочной фосфатазы и их соотношения (коэффициент R), рекомендуется выделять три типа лекарственных поражений печени [20]. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 2

Взаимосвязь ЛИПП печени с клиническими формами туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Инфильтративный n (%)		Диссеминированный n (%)		Достоверность $\chi^2 = 33,649$ $p < 0,0001$	Всего n (%)
	1 строка	2 строка	1 строка	2 строка		
	30 (16,67%)	150 (83,33%)	37 (52,86%)	33 (47,14%)		67 (26,8%)
Деструктивные изменения						
С распадом	26 (20,96%)	98 (79,03%)	31 (60,78%)	20 (39,22%)	$\chi^2 = 26,086$ $p < 0,0001$	57 (32,57%)
	98 (79,03%)		20 (39,22%)			
Без распада	4 (7,14%)	52 (92,86%)	6 (31,58%)	13 (68,42%)	$\chi^2 = 7,331$ $p = 0,0068$	10 (13,33%)
	52 (92,86%)		13 (68,42%)			
Бактериовыделение						
МБТ +	38 (32,20%)	80 (67,80%)	23 (62,16%)	14 (37,84%)	$\chi^2 = 10,593$ $p = 0,001$	61 (39,36%)
	80 (67,80%)		14 (37,84%)			
МБТ –	2 (3,23%)	60 (96,77%)	4 (12,12%)	29 (87,88%)	$\chi^2 = 2,88$ $p = 0,08$	6 (6,32%)
	60 (96,77%)		29 (87,88%)			

1 строка – больные с ЛИПП, 2 строка – без поражения печени.

Таблица 3

Клинические проявления лекарственного поражения печени

Синдромы	Частота выявления синдромов	
	n	%
Диспепсический синдром	11	16,42%
Астеновегетативный синдром	9	13,43%
Гепатомегалия	12	17,91%
Сочетание синдромов	14	20,90%
Бессимптомное течение	21	31,34%

Таблица 4

Влияние режима противотуберкулезной химиотерапии на тип ЛИПП

Режимы химиотерапии	Коэффициент R (АлАТ/ЩФ)	Тип поражения печени
1 режим	5,4±0,3	Гепатоцеллюлярный
2а режим	5,2±0,2	Гепатоцеллюлярный
2б режим	2,7±0,6	Смешанный
3 режим	5,6±0,5	Гепатоцеллюлярный
4 режим	1,4±0,5	Холестатический

В нашем исследовании, согласно первичной медицинской документации больных туберкулезом, режимы стандартной противотуберкулезной терапии оказывали непосредственное влияние на тип поражения печени. Из таблицы видно, что к окончанию активной фазы противотуберкулезной терапии при 1, 2а и 3 режимах терапии преобладал цитолитический тип поражения печени. При 2б режиме терапии наблюдался комбинированный (смешанный) тип поражения печени. При 4 режиме — холестатический (коэффициент R ниже 2).

Известно, что развитие гепатотоксических реакций на лекарственную терапию часто приводит к отмене противотуберкулезных препаратов и снижению интенсивности специфической терапии, что может оказывать негативное влияние на эффективность лечения туберкулеза. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что в условиях реальной клинической практики противотуберкулезная терапия отменяется даже при умеренном превышении верхней границы нормы уровня трансаминаз. Хотя лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 (26,8%) пациентов, химиотерапия прерывалась у всех 170 (68,0%) больных с повышенным уровнем трансаминаз ($\chi^2 = 85,102$, $p < 0,0001$).

Нами было изучено, насколько развитие лекарственного поражения печени взаимосвязано с эффективностью лечения туберкулеза легких,

которую оценивали по степени абациллирования и закрытию полостей распада. Результаты исследования показали, что наблюдалась выраженная достоверная взаимосвязь между исследуемыми показателями. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность лечения туберкулеза в зависимости от наличия ЛИПП

Критерии эффективности терапии туберкулеза	Больные с ЛИПП n = 67	Больные без ЛИПП n = 183	Достоверность
Закрытие полости распада	28 (41,79%)	121 (66,12%)	$\chi^2 = 12,056$ $p < 0,0001$
Абациллирование	52 (77,61%)	164 (89,62%)	$\chi^2 = 6,016$ $p = 0,0142$
Лекарственно-устойчивые формы	54 (80,60%)	11 (6,01%)	$\chi^2 = 141,8$ $p < 0,0001$

Проведенное исследование показало, что развитие ЛИПП весьма неблагоприятно для больных туберкулезом. Эффективность лечения туберкулеза статистически значимо ниже при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени. Из-за выраженных клинико-лабораторных проявлений поражения печени была изменена схема лечения. Временная отмена и дальнейшая коррекция схемы противотуберкулезной терапии привела к замедленной рентгенологической динамике туберкулезных изменений и повышению частоты развития лекарственно-устойчивых форм микобактерий. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов, которым потребовалась коррекция схемы противотуберкулезной терапии, отмечалось статистически значимое увеличение сроков пребывания в стационаре почти на два месяца по сравнению с больными туберкулезом без ЛИПП ($261,7 \pm 19,8$ дней и $203,1 \pm 17,3$ соответственно ($t = 2,23$, $p < 0,05$)).

Отмена специфической противотуберкулезной терапии способствовала уменьшению клинических проявлений поражения печени и снижению активности ферментов у большинства больных в течение 8–14 дней у 57 пациентов (85,07%) ($\chi^2 = 88,54$, $p < 0,0001$), однако абсолютные значения трансаминаз оставались выше референтных значений. Повторное назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 63 пациентов (94,03%) привело к повторному развитию гепатотоксических реакций ($\chi^2 = 79,303$, $p < 0,0001$).

Заключение

Таким образом, развитие лекарственно-индуцированного поражения печени как осложнения специфической противотуберкулезной терапии диагностировано у 26,8% пациентов. Факторами риска лекарственного поражения печени являлись женский

пол и возраст старше 50 лет. Гепатотоксические реакции статистически значимо чаще наблюдались у больных с диссеминированной формой туберкулеза с распадом легочной ткани, бактериовыделением и высокой степенью тяжести заболевания. Выявлены достоверные гендерные различия: у женщин лекарственно-индуцированное поражение печени развивается в более ранние сроки, и проявления его интенсивнее, чем у мужчин. Самыми ранними и наиболее информативными рутинными биохимическими тестами, отражающими состояние печени в динамике, являются АлАТ и АсАТ. Выявлено, что режим стандартной противотуберкулезной химиотерапии определяет тип поражения печени: при 1, 2а и 3 режимах преобладает цитолитический гепатоцеллюлярный тип, при 2б режиме — комбинированный (смешанный) тип, при 4 режиме — холестатический тип повреждения печени. Выявлено, что повторное, после развития гепатотоксических реакций, назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 94% пациентов приводит к повторному лекарственно-индуцированному поражению печени. Отмена специфической терапии на фоне ЛИПП способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий и снижает эффективность лечения туберкулеза.

Литература

1. Бабак, О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / О.Я. Бабак // Фармация. Травень. — 2008. — Т. 120, № 4. — С. 83—88.
2. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. — 191 с.
3. WHO. Research for universal health coverage: world health report 2013 / WHO. — Режим доступа: <http://www.who.int/whr/2013/report/en>
4. Полунина, Т.Е. Лекарственные поражения печени / Т.Е. Полунина // iDoctor. — 2013. — № 5. — С. 23—28.
5. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / под ред. В.С. Моисеева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 480 с.
6. Суханов, Д.С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д.С. Суханов. — СПб., 2014. — 48 с.
7. Шилова, М.В. Распространенность туберкулеза в России / М.В. Шилова // Эпидемиология, гигиена и санитария. — 2010. — Т.1. — Режим доступа: <http://www.rosmedportal.com/index.php>
8. Luedde, T. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance / T. Luedde, N.Kaplowitz, R.F. Schwabe // Gastroenterology. — 2014. — Vol.147. — P. 765—783.
9. Аксенова, В.А. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом : методич. рекомендации / В.А.Аксенова [и др.]. — М., 2012. — С. 22.
10. Рейзис, А.Р. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе / А.Р. Рейзис, С.Н. Борзакова, В.А. Аксенова // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 4. — С. 3—8.
11. Rochon, J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J.Rochon, P. Protiva, L.B.Seeff // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1175—1183.
12. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине : аннотир. руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М.С. Сесик ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: Практич. медицина, 2011. — 480 с.

References

1. Babak O.Ja. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: voprosy teorii i praktiki / O.Ja. Babak // Farmacia. Traven'. — 2008. — T. 120, № 4. — S. 83—88.
2. Gosudarstvennyj doklad. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. — M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2014. — 191 s.
3. WHO. Research for universal health coverage: world health report 2013 / WHO. — Rezhim dostupa: <http://www.who.int/whr/2013/report/en>
4. Polunina, T.E. Lekarstvennyye porazheniya pecheni / T.E. Polunina // iDoctor. — 2013. — № 5. — S. 23—28.
5. Alkogol'naja bolezn'. Porazhenie vnutrennih organov / pod red. V.S. Moiseeva. — 2-e izd., pererab. i dop. — M.: GJEOTAR-Media, 2014. — 480 s.
6. Suhanov, D.S. Farmakoterapija lekarstvennyh porazhenij pecheni pri tuberkuleze : avtoref. dis. ... dokt. med.nauk / D.S. Suhanov. — Sankt-Peterburg, 2014. — 48 s.
7. Shilova, M.V. Rasprostranennost' tuberkuleza v Rossii / M.V. Shilova // Jepidemiologija, gigiena i sanitarija. — 2010. — T.1. — Rezhim dostupa: <http://www.rosmedportal.com/index.php>
8. Luedde T. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance / T. Luedde, N. Kaplowitz, R.F. Schwabe // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 147. — P. 765—783.
9. Aksenova, V.A. Diagnostika i lechenie lekarstvenno-inducirovannyh porazhenij pecheni u detej i vzroslyh, bol'nyh tuberkulezom : metodich. rekomendacii / V.A.Aksenova [i dr.]. — M., 2012. — S. 22.
10. Rejzis, A.R. Sovremennye problemy lekarstvennyh porazhenij pecheni pri tuberkuleze / A.R. Rejzis, S.N. Borzakova, V.A. Aksenova // Klinich. perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. — 2009. — № 4. — S. 3—8.
11. Rochon J. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J.Rochon, P. Protiva, L.B. Seeff // Hepatology. — 2008. — № 48. — R. 1175—83.
12. Lang T.A. Kak opisivat' statistiku v medicine : annotir. rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenentov / T.A. Lang, M.S. Sesik ; per. s angl. pod red. V.P. Leonova. — M.: Praktich. medicina, 2011. — 480 s.

Автор:

Королева Марина Владимировна — докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-905-433-67-55, e-mail: gastrc2007@mail.ru