



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С.
ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск, Россия)

ANTITUBERCULOSIS DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY

Dolgushina A. I., Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkareva E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S.
South Ural state medical University, Ministry of health of Russia (Chelyabinsk, Russia)

Для цитирования: Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 116–124.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124

For citation: Dolgushina A. I., Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkareva E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 116–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124

**Долгушина
Анастасия Ильинична**
Dolgushina Anastasia I.
dolgushinaai@yandex.ru

Долгушина А. И. — зав. кафедрой госпитальной терапии, д.м.н.

Волчегорский И. А. — ректор ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии

Новоселов П. Н. — зав. кафедрой фтизиатрии, д.м.н.

Ушкарева Э. В. — заочный аспирант кафедры фармакологии

Олевская Е. Р. — доцент кафедры госпитальной хирургии, к.м.н.

Кузнецова А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии

Резюме

Развитие гепатотоксических реакций является одним из наиболее частых и клинически значимых побочных эффектов противотуберкулезных препаратов (ПТП). В статье представлены сведения о факторах риска, патогенетических механизмах развития лекарственных поражений печени (ЛПП) при химиотерапии туберкулеза. Дана характеристика ПТП, с большей частотой вызывающих гепатотоксические реакции. Приведены основные принципы диагностики и лечения ЛПП, индуцированной ПТП. Отмечена актуальность использования гепатопротекторов для предотвращения нежелательных реакций химиотерапии туберкулеза.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, гепатотоксичность, лекарственные поражения печени

Summary

The development of hepatotoxic reactions is one of the most common and clinically significant side effects of antituberculosis drugs (ATP). The article presents information about risk factors, pathogenetic mechanisms of the drug-induced liver injury (DILI) in chemotherapy of tuberculosis. The characteristic of ATP, with a higher incidence of hepatotoxic reactions, is given. The main principles of diagnosis and treatment of DILI induced by ATP are given. The relevance of the use of hepatoprotectors to prevent unwanted reactions of chemotherapy for tuberculosis has been noted.

Key words: antituberculosis drug, hepatotoxicity, drug-induced liver injury

Туберкулез является глобальной медико-социальной проблемой во многих странах мира [1, 2]. По данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению. Так, в 2016 г. зафиксировано меньшее число пациентов с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни, – 53,3 на 100000 тысяч населения, при сравнении с 2015 г. и 2014 г., когда данный показатель достигал значений 57,7 и 59,5 на 100000 тысяч населения соответственно [3]. Вместе с тем, на эпидемиологический процесс отрицательно влияет развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам – 8,7 на 100 тысяч населения в 1999 году до 25,5 в 2015 году [4, 5]. Стабилизация эпидемиологической ситуации за последнее десятилетие сопровождается отсутствием значимого улучшения показателя клинического излечения туберкулеза – он увеличился с 28,5% в 2005 году до 35,7% в 2015 году. В России доля пациентов, досрочно прекративших химиотерапию, составляет от 20% до 53% среди впервые выявленных больных туберкулезом [2, 6]. Одной из причин неэффективности терапии становится развитие нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП). В целом побочные эффекты противотуберкулезной терапии развиваются по данным разных авторов в 7,7–90,5% случаев [7, 8, 9]. Среди нежелательных реакций существенное клиническое

значение имеют лекарственные поражения печени (ЛПП), в связи которыми приходится изменять режим терапии и отказываться от применения наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулеза препаратов [10]. Частота ЛПП варьирует в широких диапазонах – от 1% до 79,9%, что связано с различными подходами в определении ЛПП и особенностями изучаемой популяции пациентов [8, 11, 12, 13]. Так, гепатотоксические реакции по данным различных авторов в Европе, Азии и США развиваются у 2–28% пациентов, получающих основные ПТП [14, 15, 16, 17]. В Китае по данным Х. Ну и соавт. частота лекарственно-индуцированной гепатотоксичности при лечении туберкулеза составляет 16,5% [18].

Особенности химиотерапии туберкулеза создают существенные предпосылки для развития гепатотоксических реакций [13, 19]. Среди них следует выделить следующие:

- Длительное применение ПТП (до 12 и более месяцев).
- Сочетанное назначение ПТП, что с одной стороны потенцирует их гепатотоксичность, с другой стороны создает трудности для выявления лекарственного средства, являющегося причиной поражения печени. С учетом лекарственной устойчивости выделенного возбудителя и характера туберкулезного процесса используется пять режимов химиотерапии, которые могут включать от 3 до 6 лекарственных средств. При этом во фтизиатрии применяется ограниченное число лекарственных средств (Таб. 1) [20].

ПТП 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями)	изониазид, рифампицин, рифабутин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин
ПТП 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий)	канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминокислота, бедаквилин
ПТП 3-го ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях)	линезолид, амоксицилина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем

Таблица 1.
Препараты, применяемые в лечении туберкулеза

Примечание:
ПТП – противотуберкулезные препараты

Факторы риска и механизмы развития ЛПП, индуцированных ПТП

- К общим факторам риска ЛПП относят возраст старше 60 лет, особенности нутритивного статуса и женский пол. Данные факторы в большей степени связаны с особенностью функционирования цитохрома P450 [21, 22].
- **ВИЧ-инфекция.** Туберкулез – одна из основных оппортунистических инфекций, наблюдаемых у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, в данной когорте высока распространенность наркомании, что повышает риск развития гепатотоксичности. Одновременное использование высокоактивной антиретровирусной терапии и ПТП у ВИЧ-инфицированных значительно увеличивает риск ЛПП. В частности, это касается ингибитора обратной транскриптазы нуклеозидов невирапина [23, 24]. В целом переносимость комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных сочетанной инфекцией существенно хуже, по сравнению с пациентами, получающими только противотуберкулезное лечение, частота гепатотоксических реакций у таких больных достигает 38,8% [24].
- **Предшествующие заболевания печени.** Пациенты с ранее существующей патологией печени имеют повышенный риск ЛПП при проведении противотуберкулезной терапии. Алкоголизм и алкогольная болезнь печени являются самостоятельными факторами, ассоциированными с повреждением печени при применении большинства ПТП, в том числе, благодаря снижению содержания в плазме и печени глутатиона [25, 26]. Вирусные гепатиты В и С также в значительной степени способствуют повышению

вероятности ЛПП при применении ПТП [27]. По данным А. А. Возненко среди больных туберкулезом органов дыхания с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В отмечается высокая распространенность ЛПП – до 80,8% [10].

- **Генетические факторы.** В настоящее время накоплены многочисленные данные о роли генов, кодирующих основные ферменты, участвующие в метаболизме ПТП. Генетический полиморфизм ряда ферментов определяет их активность, и, как следствие, влияет на накопление токсичных метаболитов [26]. В частности, полиморфизм гена, кодирующего арилами́н N-ацетилтрансферазу тип 2 (NAT-2), обуславливает скорость ацетилирования изониазида, в соответствии с чем выделяют «быстрых» и «медленных» инактиваторов, у последних возрастает вероятность гепатотоксических реакций. Исследование, проведенное среди японских пациентов с туберкулезом показало, что NAT2 6A можно использовать в качестве биомаркера в прогнозировании риска индуцированной ПТП гепатотоксичности [28]. CYP2E1 c1/c1 генотип так же, по некоторым данным, увеличивает вероятность ЛПП, и этот риск возрастает у «медленных» ацетилаторов [29]. Эти два генотипа в настоящее время расцениваются как важные факторы риска изониазид-индуцированной гепатотоксичности в азиатской популяции. Еще одним потенциальным «кандидатом» в биомаркеры ЛПП при назначении изониазида является глутатион-S-трансфераза (GST). Исследования, оценивающие ассоциацию GSTM1 и GSTT1 с полиморфизм других генов (CYP2E1, NAT2) у пациентов с ПТП-индуцированной гепатотоксичностью показывают противоречивые данные [30]. Роль генетических факторов в развитии гепатотоксичности при лечении рифампицином изучена в меньшей степени. Проведенные ранее исследования оценивали связь полиморфизмов гена SLCO1B1 (rs4149032) и гена CES2 с метаболизмом рифампицина [31]. В качестве возможного фактора риска ЛПП рассматривается также полиморфизм гена фактора некроза опухоли α (TNF- α) [32].
- Интересным направлением является изучение роли орфанных ядерных рецепторов (**orphan**

nuclear receptors) в ПТП-индуцированной гепатотоксичности, в частности constitutive androstane receptor (CAR) и pregnane X receptor (PXR), которые вовлечены в метаболизм ксенобиотиков [33].

При применении ПТП возможно развитие токсических реакций вследствие прямого повреждающего действия ЛС на клетки печени либо, что более характерно, его реактивных метаболитов. Токсические реакции зависят от дозы, времени приема, а также от пути выделения вещества из организма. Развитие данного вида гепатотоксичности возможно в первые дни приема, однако при использовании ПТП это происходит чаще всего в течение первых 1–2 месяцев лечения. ЛПП при химиотерапии туберкулеза может быть связано с феноменом идиосинкразии и обусловлено, как правило, врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в биотрансформации соответствующего вещества. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции, также возможна зависимость от дозы лекарственного средства [13, 14, 18, 25, 26]. Большинство противотуберкулезных препаратов являются липофильными и их элиминация требует биотрансформации в более водорастворимые соединения в I и II фазу, обычно выполняемой цитохромом P450 (CYP450). Транспортные молекулы (P-glycoprotein) и ядерные рецепторы (pregnane X-receptor) также могут играть важную роль в элиминации лекарств и их метаболитов [26, 33]. Следует отметить, что патогенетические механизмы ЛПП чрезвычайно многообразны и включают активацию перекисного окисления липидов, генерацию активных форм кислорода, истощение антиоксидантных систем гепатоцитов, митохондриальную дисфункцию, активацию различных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, нарушение регуляции апоптоза, некроза гепатоцитов и аутофагии [18]. Развитие гепатотоксических реакций возможно при применении любого ПТП, наиболее часто ЛПП ассоциируют с применением изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, протионамида и этионамида, наиболее характерные особенности которых приведены ниже.

Изониазид (INH)

Терапия изониазидом в 10–20% случаев ассоциирована с незначительным повышением активности аминотрансфераз. Повышение данных ферментов выше 5 норм регистрируется от 3% до 5%, как правило, асимптомно и разрешается самостоятельно. Однако, что более важно, изониазид может служить причиной острого повреждения печени, регистрируемого у 0,5% – 1% пациентов, и фатальных случаев у 0,05% – 0,1% пролеченных больных. В США за период 2004–2008 годы проведено пять трансплантаций печени у пациентов с тяжелым лекарственным гепатитом, в 2014 г. описана успешная трансплантация печени пожилой женщины с острой печеночной недостаточностью на фоне лечения изониазидом [34, 35]. Типичное время развития реакции колеблется от 2 недель до 6 месяцев, но может составлять один год. Характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, с минимальным увеличением

значений щелочной фосфатазы (обычно менее 2 норм). Такие проявления как сыпь, лихорадка и эозинофилия не являются характерными, однако в литературе описаны отдельные случаи, в том числе с тяжелым течением [36]. Считается, что терапия изониазидом может индуцировать появление антиядерных антител даже без развития гепатотоксичности или реакций гиперчувствительности, но они обычно встречаются в низком титре и не сопровождаются другими признаками аутоиммунного поражения печени. Частота лекарственного гепатита, обусловленного изониазидом, зависит от возраста: 0,5% у пациентов в возрасте 20–35 лет, 1,5% в возрасте 35–50 лет и у 3% или выше у лиц старше 50 лет. Другими факторами помимо возраста, ассоциированными с тяжелой гепатотоксичностью являются предшествующие заболевания печени, в частности гепатит С [27],

одновременное использование рифампицина или пипразинамида, алкоголизм, афро-американская раса и генетические факторы (полиморфизм NAT-2) [18, 26]. Кроме того, токсические метаболиты изониазида ковалентно связываются с биологическими макромолекулами. Экспериментальные исследования свидетельствуют об эскалации

перекисного окисления липидов, снижении уровня антиоксидантов (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.) в тканях печени [13, 37, 38, 39]. Помимо этого, высокие дозы изониазида могут являться причиной периферической полиневропатии, которая требует назначения пиридоксина.

Рифампицин (RIF)

Рифампицин метаболизируется в печени, в результате диацетилирования образуется фармакологически активный метаболит 25-О-деацилрифампицин. Длительная терапия рифампицином связана с незначительным транзитным повышением активности аминотрансфераз в сыворотке крови у 10–20% пациентов, обычно не требующей корректировки дозы или отмены [13, 14, 26, 40, 41]. Одним из необычных эффектов рифампицина является увеличение на фоне его приема концентрации как общего, так и непрямого билирубина в сыворотке крови в течение первых нескольких дней терапии без признаков повреждения печени. Считается, что данный феномен может быть связан с дефектом гена MRP2. MRP2 относится к суперсемейству протеинов, которые, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны гепатоцита. Некоторые мутации гена MRP2 «отменяют» экспрессию белка MRP2 на каналикулярной мембране гепатоцитов, в частности, наблюдаются при синдроме Дабина–Джонсона [42]. Пациенты с предшествующими заболеваниями печени особенно склонны к развитию желтухи при терапии рифампицином.

Описаны случаи тяжелого лекарственного гепатита при применении рифампицина [43]. Поскольку рифампицин обычно назначают в сочетании с изониазидом и/или пипразинамидом – известными гепатотоксическими агентами, причину ЛППП в клинической практике бывает установить достаточно трудно. Опыт применения данного препарата свидетельствует о том, что эти комбинации в большей степени способствуют ЛППП, чем монотерапия рифампицином [41, 44]. Как правило, наблюдается гепатоцеллюлярный тип ЛППП, но возможно развитие холестатического или смешанного вариантов в отличие от гепатотоксичности, индуцированной изониазидом. Внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь, артралгии и эозинофилия, как и образование аутоантител не являются характерными. Следует отметить возможность лекарственного взаимодействия при применении рифампицина, как сильного индуктора микросомальных ферментов системы цитохрома P450. Рифампицин потенцирует быстрый метаболизм других лекарств, к которым относятся изониазид, статины, росиглитазон/пиоглитазон, каспофунгин и др. [45].

Пипразинамид (PZA)

Препарат метаболизируется в печени, его метаболитами являются пипразиновая кислота и 5-гидрокси-пипразиновая кислота (5-ОНРА), с которыми связывают гепатотоксические эффекты данного лекарственного средства [13, 14, 25, 26]. Комбинированная терапия туберкулеза с использованием пипразинамида обычно связана с незначительным и бессимптомными повышениями уровня аминотрансфераз в сыворотке крови. Поскольку пипразинамид используется только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, его вклад в повышение уровня ферментов в сыворотке крови не совсем ясен, но часто именно этому пре-

парату инкриминируется развитие ЛППП [42]. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при назначении рифампицина и пипразинамида, потребовавшие трансплантации печени [43]. Начало ЛППП, вызванного пипразинамидом, обычно происходит через 4–8 недель и иногда становится очевидным только после прекращения приема пипразинамида. Как правило, имеет место гепатоцеллюлярный тип гепатотоксичности, а клиническая картина напоминает острый вирусный гепатит. Проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка и эозинофилия) не характерны, как и формирование аутоантител [46].

Этамбутол

Поскольку этамбутол почти всегда используется в сочетании с изониазидом, рифампицином или другими ПТП, частота повышения аминотрансфераз в сыворотке крови и ЛППП, относящихся только к этамбутолу, не может быть оценена. Несмотря на 50 лет использования, этамбутол был связан с клинически значимым поражением печени только в нескольких отчетах о случаях заболевания [15].

В частности, описан случай холестатического поражения печени было через 2 месяца после начала комбинированной противотуберкулезной терапии [45]. Применение этамбутола ассоциировано с невритом зрительного нерва и тяжелыми аллергическими реакциями, которые могут сопровождаться кратковременными, умеренно умеренными уровнями сывороточной аминотрансфераз [19].

Тиоамиды (протионамид, этионамид)

Препараты данной группы вызывают лекарственные поражения печени менее чем в 5% случаев, однако в комбинации с пипразинамидом риск развития гепатотоксических эффектов увеличивается в несколько раз, особенно при длительном применении у пациентов с заболе-

ваниями печени в анамнезе [7, 13, 19]. С меньшей частотой описаны случаи ЛППП и при применении других лекарственных средств, используемых во фтизиатрии: парааминосалициловой кислоты, аминогликозидов, фторхинолонов, циклосерина и др. [7, 13, 15]

Рисунок 1.
Алгоритм мониторинга функции печени во время противотуберкулезной терапии при ЛПП (переведено из Tostmann A., Boeree M. J., Aarnoutse R. E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. // J Gastroenterol Hepatol. – 2008. – № 23. – P.192–202.)

Примечание:

АЛТ – аланинаминотрансфераза;
ПТП – противотуберкулезные препараты;
INH – изониазид;
PZA – пиразинамид;
RIF – рифампицин.

* Отдельные клинические ситуации: тяжелое течение заболевания или сохраняющееся выявление возбудителя в мокроте – решение вопроса о пролонгации противотуберкулезной терапии

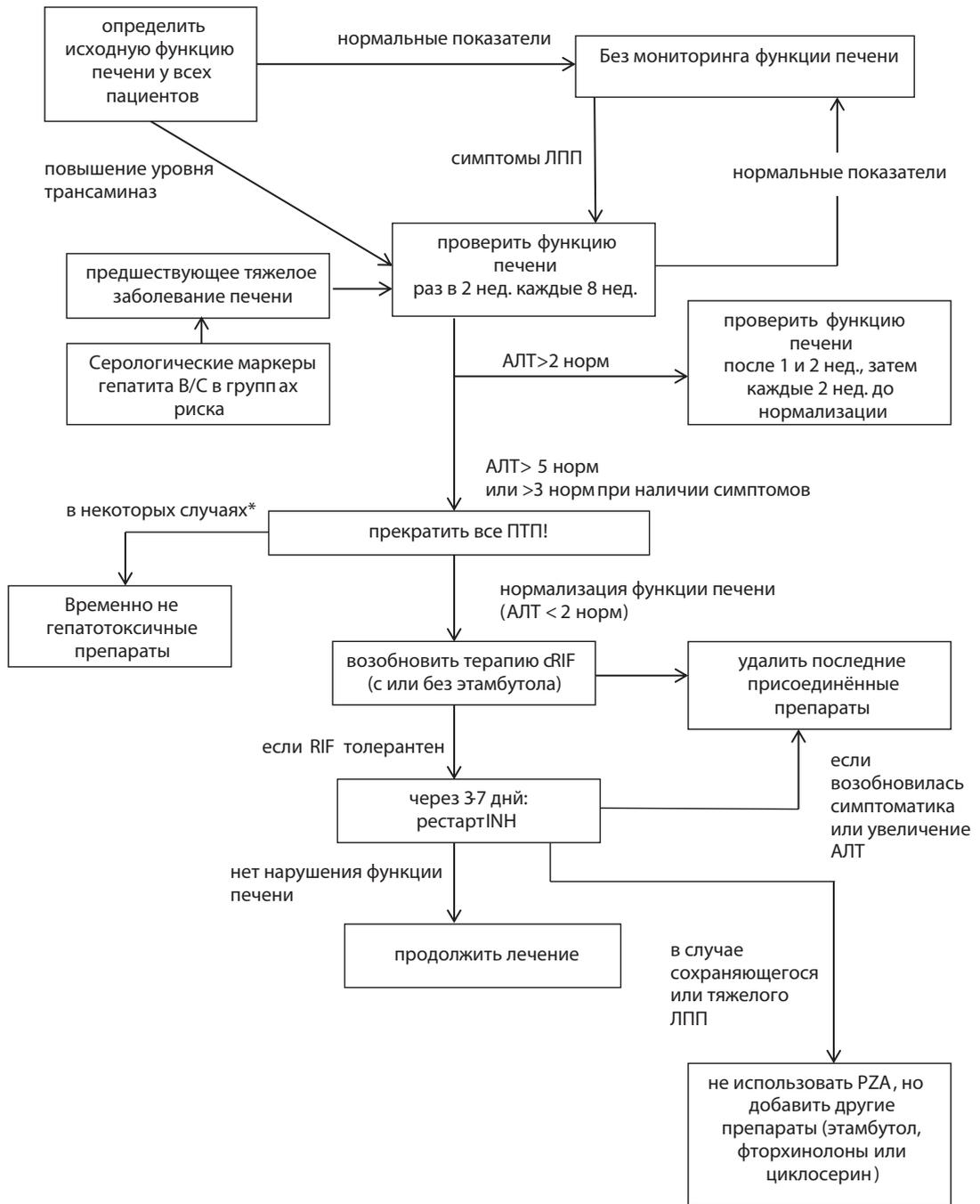


Таблица 2.
Лечение туберкулеза в зависимости от тяжести цирроза печени

Примечание:
Переведено из Kumar N., Kedarisetty S. K., Kumar S. et al. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options // World J. Gastroenterol. – 2014. – V.20, № 19. – P. 5760–5772.

Класс тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью	Лечение
A	Возможно использовать два гепатотоксичных препарата: изониазид и рифампицин с/без пиразинамида (в низкой дозе). Продолжительность 6–9 мес.
B	Желательно использовать в комбинации один гепатотоксический препарат. Избегать назначения пиразинамида. Продолжительность обычно 9–12 мес.
C	Гепатотоксические препараты не используются. Могут использовать препараты второй линии, такие как стрептомицин, этамбутол, фторхинолоны, амикацин, канамицин в течение 12 мес. или более. Применение аминогликозидов может быть ограничено нарушениями функции почек у данных пациентов

Принципы диагностики, лечения и профилактики ЛПП, индуцированных ПТП

Диагностика ЛПП в любой клинической ситуации основана на известных принципах: тщательный сбор анамнеза, включая информации о дозировке, длительности и факте повторного приема препарата; исключении других заболеваний печени и патологических состояний, требующего выполнения комплекса всех лабораторных и инструментальных методов диагностики [49, 50, 51]. При этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени, что требует проведения необходимого обследования для уточнения диагноза всем пациентам до назначения ПТП.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с целью профилактики ЛПП больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов [20]. В большинстве случаев ЛПП отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза [11, 50, 51]. Однако прерывание химиотерапии туберкулеза приводит к снижению эффективности лечения и имеет важные медико-социальные последствия. В этой связи в каждой конкретной ситуации врач принимает клиническое решение, взвешивая необходимость сохранения этиотропной терапии и риск прогрессирования поражения печени. Как правило, развитие средней или тяжелой гепатотоксической реакции служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов. При развитии фульминантной печеночной недостаточности тактика ведения должна осуществляться согласно принципам лечения острого печеночного повреждения, включая трансплантацию печени [52]. А. Tostmann и соавт. предложен алгоритм по ведению пациентов при развитии ЛПП, основанный на мониторинге биохимических параметров и выявлении клинических симптомов (слабость,

тошнота, желтуха и др.) на фоне терапии ПТП (Рис. 1).

Задача врача может существенно осложняться при наличии у пациента с туберкулезом ранее диагностированного цирроза печени. В данной ситуации тактика определяется компенсацией цирроза печени (Таб. 2) [53].

По мнению многих авторов, применение потенциально гепатотоксических средств, особенно, при наличии факторов риска ЛПП, рационально сопровождать назначением препаратов с гепатопротективными свойствами [7, 10, 11, 54]. Следует отметить, что, несмотря на накопленный опыт применения гепатопротекторов разных групп как для профилактики, так и для лечения ЛПП, их эффективность при применении ПТП остается не до конца изученной, в настоящее время отсутствует единый подход к применению гепатопротекторов во фтизиатрии [55]. В литературе описаны случаи успешного применения адеметионина при лечении ЛПП, вызванного ПТП [9]. Имеются отдельные клинические исследования, демонстрирующие клинико-лабораторную эффективность растительных гепатопротекторов, в том числе, силимарина [56], комбинированного гепатопротектора, содержащего глицирризиновую кислоту и эссенциальные фосфолипиды [57], урсодезоксихолевой кислоты [10], N-ацетилцистеина [58] и бициклола в эксперименте [59]. Перспективным направлением является введение в схему химиотерапии туберкулеза отечественного препарата, включающего янтарную кислоту, рибоксин, метионин, никотинамид и электролиты, благодаря сочетанию гепатопротекторных свойств с антигипоксическим и антиоксидантным действием [10]. Показано, что включение данного лекарственного средства в комплексное лечение больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада повышает эффективность терапии, что выражается в снижении гепатотоксичности этиотропных средств, уменьшении выраженности диспротеинемии, ускорении регресса деструкции в туберкулезных инфильтратах с последующим сокращением потребности во фтизиохирургической помощи [60].

Заключение

Таким образом, лекарственная гепатотоксичность является актуальной проблемой современной фтизиатрии. ЛПП при длительном применении ПТП встречаются с высокой частотой, могут иметь тяжелое течение и влиять на эффективность лечения туберкулеза. При химиотерапии туберкулеза целесообразны своевременная диагностика

заболеваний печени, выявление факторов риска гепатотоксичности и мониторинг клинико-лабораторных показателей. Существующий в настоящее время опыт применения различных гепатопротекторов открывает широкие перспективы для дальнейшего изучения их эффективности у больных туберкулезом.

Литература | Reference

1. Васильева И.А., Белillovский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 5. – С. 7–16.
Vasilyeva I. A., Belillovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. WHO Global tuberculosis reports: compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, pp. 7–16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075–1230–2017–95–5–7–16
2. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2016 г./М.В. Шилова.– Воронеж, 2016.– 108с.
Shilova M. V. Tubercules v Rossii v 2016 g. [Tuberculosis in Russia in 2016]/M. V. Shilova.– Voronezh, 2016, 108 p.
3. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб./Росстат.– М., 2017.– 170 с.
Zdravooohranenie v Rossii. 2017 [Health care in Russia. 2017: Stat. Sat.] Moscow, Rosstat., 2017, pp. 170.
4. WHO – World Health Organization 2015. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities: 2015 revision.–2015.– P.44.
5. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ- инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких.– 2017.– № 3.– С. 13–19.
Nechayeva O. B., Eismont N. V. Epidemiology situation on tuberculosis and hiv-infection in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017, Vol. 95, no. 3, pp. 13–19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075–1230–2017–95–3–13–19
6. Сухова Е.В., Барсукова В.Н., Сухов В.М., Зайнуллин Н.Р. Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению // Пульмонология.–2007.– № 2.– С. 50–55.
Sukhova E. V., Barsukov V. N., Sukhov V. M., Zainullin N. S. Factors reducing adherence to therapy and abilities to enhance motivation for treatment// *Russian Pulmonology*. 2007, no.2, pp. 50–55.
7. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения [Текст]: учебное пособие// Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015.– 86с.
Balasanjants G. S., Sukhanov D. S., Ayzikov D. L. Pobochnie deystvia protivotuberculesnih preparatov i metodi ih ustraneniya: study guide [Side effects of anti-tuberculosis drugs and methods for their elimination [Text]: study guide]// St. Petersburg: Tactic Studio, 2015, p.86
8. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких.– 2010.– № 2. –С. 44–48.
Mordyk A. V., Kondrya A. V., Gaponenko G. Ye. The frequency of adverse reactions to antituberculous agents in first detected patients older than 18 years with pulmonary tuberculosis and the factors influencing their development// *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010, no.2, pp. 44–48.
9. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М. и соавт. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких.– 2012.– № 12.– С. 15–22.
Ivanova D A., Borisov S. E., Ryzhov A M., Ivanushkina T. N. Frequency and risk of severe adverse reactions development in the treatment of new tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 12, pp. 15–22. (In Russ.)
10. Возненко А.А., Аксёнова В.А., Одинец В.С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулезом органов дыхания.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.– 2011.– № 5.– С. 26–32.
Voznenko A. A., Aksyonova V. A., Odinets V. S. Experience of Ursosan as hepatoprotector agent at patients with respiratory tuberculosis// *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2011, no. 5, pp. 26–32.
11. Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.– 2007.– № 5.– С. 1–7.
Buyeverov A. O. Drug-induced hepatitis: if the drug cannot be cancelled// *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2007, no. 5, pp. 1–7
12. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.– 2011.– № 2 (78).– С. 48–52.
Kolpakova T. A. The problem of comorbidity in the clinic of lung tuberculosis// *Acta Biomedica Scientifica*. 2011, No. 2 (78), pp. 48–51.
13. Бирон Э.В., Калинина М.В. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом и возможности их коррекции.// Фарматека.– 2014.– №№ 4(257).– С. 84–92.
Biron E. V., Kalinina M. V. Lecarstvennie poragenia pecheni u bolnich tuberculosom i metodi ih korrekcii [Drug lesions of the liver in patients with tuberculosis and the possibility of their correction.]// *Farmateka*. 2014, No. 4 (257), p. 84–92.
14. Tostmann A., Boeree M. J., Aarnoutse R. E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2008.– № 23.– P.192–202.
15. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M. et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. // *BMC Med.* 2018.– V.16, № 46.– P. 1033–1037.
16. Tost J.R., Vidal R., Cayla J. et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005.– № 9.– P.534–540.
17. Yee D., Valiquette C., Pelletier M. et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2003.– № 167.– P. 1472–1477.
18. Hu X., Zhang M., Bai H. et al. Antituberculosis Drug-Induced Adverse Events in the Liver, Kidneys, and Blood: Clinical Profiles and Pharmacogenetic Predictors. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017.– Oct 26. doi: 10.1002/cpt.924.
19. Фещенко Ю.И., Черенько С.А., Мальцев В.И. и соавт. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. мед. часопис.– 2008.– № 5.– С. 117–125.
Feschchenko Yu.I., Cherenko S. A., Maltsev V. I. Ocenca snachimosti pobochnih reaccij protivotuberculesnih preparatov pri lechenii tuberculesa [Assessment of the significance of adverse reactions of anti-TB drugs in the treatment of tuberculosis]// *Ukr. honey. Chronicle*. 2008, № 5, pp. 117–125.
20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания.– М.– Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014.– 56 с.

- Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis. Tver, Triada Publishing House LLC., 2014, p.56.
21. Hosford J.D., von Fricken M.E., Lauzardo M. et al. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. // Tuberculosis (Edinb).– 2015.– V. 95, № 2.– P.112–122.
 22. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. // Curr. Drug. Metab.– 2006.– V.7, № 1.– P. 67–81.
 23. Lima Mde F., Melo H.R. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. // Cad. Saude. Publica.– 2012.– V.28, № 4.– P.698–708.
 24. Зими́на В.Н., Кра́вченко А.В., Зю́зя Ю.П. и соавт. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2011.– Т. 3, № 3.– С. 45–51.
Zimina V.N., Kravchenko A.V., ZiuZIA Yu. R. Specific features of tuberculosis combined with other secondary conditions in hiv patients// HIV infection and immunosuppression. 2011, Vol. 3, No. 3, P. 45–51.
 25. Ye H., Nelson L.J., Gómez del Moral M. et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. // World J. Gastroenterol.– 2018.– V.24, № 13.– P.1373–1385.
 26. Baskaran U.L., Sabina E.P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. // J. Integr. Med.– 2017.– V.15, № 1. P. 27–36.
 27. Chang T.E., Huang Y.S., Chang C.H. et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. // J. Chin. Med. Assoc.– 2018.– V.81, № 2.– P.111–118.
 28. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.– 2000.– V.4, № 3.– P. 256–261.
 29. Sheng Y.J., Wu G., He H. Y. et al. The association between CYP2E1 polymorphisms and hepatotoxicity due to antituberculosis drugs: a meta-analysis. // Infect. Genet. Evol.– 2014.– № 24.– P.34–40.
 30. Brito T.C., Possuelo L.G., Valim A.R.M. et al. Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. //An Acad. Bras. Cienc.– 2014.– V. 86, № 2.– P. 855–865.
 31. Song S.H., Chang H.E., Jun S.H. et al. Relationship between CES2 genetic variations and rifampicin metabolism. // J. Antimicrob. Chemother.– 2013.– V.68, № 6.– P.1281–1284.
 32. Kim S.H., Kim S.H., Yoon H.J. et al. TNF- α genetic polymorphism -308G/A and antituberculosis drug-induced hepatitis. // Liver Int.– 2012.– V.32, № 5.– P. 809–814.
 33. Moore L.B., Parks D.J., Jones S.A. et al. Orphan nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. // J. Biol. Chem.– 2000.– V.275, № 20.– P. 15122–15127.
 34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection – United States, 2004–2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. // World J. Gastroenterol.– 2018.– V. 24, № 13.– P. 1373–1385.
 35. Sheen E., Huang R.J., Uribe L.A., Nguyen M.H. Isoniazid Hepatotoxicity Requiring Liver Transplantation. // Dig. Dis. Sci.– 2014.– V.59, № 7.– P.1370–1374.
 36. Allouchery M., Logerot S., Cottin J. et al. Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series. // J Allergy Clin Immunol Pract.– 2017. Dec 20. pii: S2213–2198(17)30909–1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.021. [Epub ahead of print]
 37. Pal R., Rana S.V., Vaiphei K., Singh K. Isoniazid-rifampicin induced lipid changes in rats. // Clin. Chim. Acta.– 2008.– № 389(1–2).– P. 55–60.
 38. Baskaran U.L., Sabina E.P. The food supplement coenzyme Q10 and suppression of antitubercular drug-induced hepatic injury in rats: the role of antioxidant defence system, antiinflammatory cytokine IL-10. // Cell Biol. Toxicol.– 2015.– № 31(4–5).– P. 211–219.
 39. Tailor A., Faulkner L., Naisbitt D.J., Park B.K. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury. // Human and Experimental Toxicology.– 2015.– V. 34, № 12.– P. 1310–1317.
 40. Chan P.C., Yang C.H., Chang L.Y. et al. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. // Int. J. Tuberc. Lung Dis.– 2012.– № 16.– P. 633–638.
 41. Pease C., Hutton B., Yazdi F. et al. A systematic review of adverse events of rifampentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. // Pharmacoepidemiol. Drug Saf.– 2018 Mar 23. doi: 10.1002/pds.4423. [Epub ahead of print]
 42. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.– 2006.– № 6.– С. 9–15.
Kuznetsova Ye.L., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. New data on molecular mechanisms of hepatobiliary transport// RJGHC. 2006, Vol.16, No. 6.– P. 9.
 43. Ichai P., Saliba F., Antoun F. et al. Acute liver failure due to antitubercular therapy: Strategy for antitubercular treatment before and after liver transplantation. // Liver Transpl.– 2010.– V.16, № 10.– P.1136–1146.
 44. Kim H.W., Kim J.S., Baciewicz A.M., Self T.H. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy.// Tuberc Respir Dis (Seoul).– 2018.– V. 81, № 1.– P. 6–12.
 45. Yamazaki S. Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters.// J Clin Pharmacol.– 2018. May 3. doi: 10.1002/jcph.1104. [Epub ahead of print]
 46. Shih T.Y., Pai C. Y., Yang P. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. // Antimicrob. Agents Chemother.– 2013.– V. 57, № 4.– P. 1685–1690.
 47. Guilliford M, MacKay AD, Prawse K. Cholestatic jaundice caused by ethambutol. Br Med J 1986; 292: 866. PubMed Citation
 48. Kaswala DH. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome due to anti-TB medication. J Family Med Prim Care 2013; 2: 83–5.
 49. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. // Am. J. Gastroenterol. advance online publication.– 17 June 2014; doi: 10.1038/ajg.2014.131
 50. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы. // М.: МЕДпресс-информ.– 2016.– 176 с.
Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Algoritmi diagnostiki i lechenia v gepatologii. Spravochnie materialy [Algorithms for diagnosis and treatment in hepatology. Reference materials.] Moscow, MED-Press-inform.– 2016, 176 p.
 51. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. и соавт. Лекарственные поражения печени.

- Клинические рекомендации для врачей. // М.: МЕД-пресс-информ. – 2018. – 80 с.
- Raykhelson KL, Palgova LK, Kondrashina E. A. et al. Lecarstvennie poragenia pecheni. Klinicheskie recomendacii dlja vrachei [Medicinal lesions of the liver. Clinical guidelines for doctors.] Moscow, MEDpress-inform. 2018, 80p*
52. *Wendon J, Cordoba J, Dhawan A. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. // J. Hepatol. – 2017. – V. 66, № 5. – P.1047–1081.*
 53. *Kumar N, Kedarisetty C.K., Kumar S. et al. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options // World J. Gastroenterol. – 2014. – V.20, № 19. – P. 5760–5772.*
 54. *Xu L., Zhang F., Xu C. et al. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? // Chemotherapy. – 2017. – № 62. – P.269–278*
 55. *Saito Z., Kaneko Y., Kinoshita A. et al. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. // BMC Infect Dis. – 2016. – V.16, № 1. – P.668.*
 56. *Luangchosiri C., Thakkestian A., Chitphuk S. et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury // BMC Complement Altern Med. – 2015. – № 15. – P. 334.*
 57. *Новикова Т.И., Новиков В. С. Опыт применения препарата «ФОСФОГЛИВ» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких // Туберкулез и болезни легких. IX Съезд фтизиатров России: материалы конференции. – 2011. – № 5. – С. 76*
Novikova T. I., Novikov V. S. Opit primeneniya preparata "Fosfogliv" v terapii poragenia pecheni na fone химиотерапии legkih [Experience of the use of the drug "PHOSPHOGLIV" in the treatment of liver damage during chemotherapy of the lungs]// Tuberculosis and lung disease. IX Congress of Russian phthisiatricians: conference materials. – 2011. – no. 5. p. 76.
 58. *Baniasadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. // Eur J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – № 22. – P.1235–1238.*
 59. *Liu X., Zhao M., Mi J. et al. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. // Molecules. – 2017. – № 7. P.22–24.*
 60. *Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксолона на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких //Терапевтический архив. – 2016. – № 3. – С. 73–78.*
Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkarev E. V. Effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment for infiltrative pulmonary tuberculosis// Therapeutical Archive. 2016, no. 3, pp.73–78. doi: 10.17116/terarkh201688373–78.