

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Борзакова С.Н.¹, Рейзис А.Р.²

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

² ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

DRUGS OF DEFEAT LIVER IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

Borzakova S.N.¹, Reyzis A.R.²

¹ GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogov the Ministry of Pub. Health of Russia

² FBUN Central Research Institute of Epidemiology

Борзакова Светлана Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Рейзис Ара Романовна — д.м.н., профессор ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

**Борзакова
Светлана Николаевна**
Borzakova Svetlana N.
abbsnb@mail.ru

Резюме

В статье «Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом» приведены результаты открытого контролируемого рандомизированного исследования по изучению распространённости лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне противотуберкулёзной терапии у детей, даны рекомендации по диагностике и ведению детей с лекарственно-индуцированными поражениями печени.

Ключевые слова: лекарственные средства, печень, дети, урсодезоксиколевая кислота — УДХК, туберкулез.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 125 (1): 49–53

Summary

The article «Drug-induced liver injury in children with tuberculosis» describes data on the prevalence of drug-induced liver injury during TB therapy in children, recommendations for the diagnosis and the results of a randomized controlled trial of efficacy therapy with ursodeoxycholic acid of the drug-induced liver injury in children.

Keywords: drugs, liver, children, ursodeoxycholic acid — UDCA, tuberculosis.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 125 (1): 49–53

Введение

Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) — изменения в печени, возникающие на фоне приема лекарственных средств, которые исчезают или имеют положительную динамику после их отмены и возобновляются при повторном приеме препарата.

Около 1200 лекарств почти всех фармакологических классов могут стать причиной поражения печени [1, 2, 3, 4]. ЛИПП занимает 3-е место по распространенности после вирусных и алкогольных поражений печени. Более 5% случаев желтухи связано с ЛИПП, в 10% случаев развитие хронического гепатита можно связать с приемом лекарств [1, 4, 5]. По данным ВОЗ отмечается рост ЛИПП с 1990-х годов [2].

В отечественной литературе мало публикаций о лекарственных поражениях печени у детей. По мнению отдельных авторов ЛИПП у детей встречается крайне редко [2]. В то же время, в исследовании, проведенном ВОЗ, представлены возрастные особенности проявления гепатотоксичности лекарств и отмечено, что у детей поражения

печени развиваются в 6% случаев приема потенциально гепатотоксических препаратов [6]. Для этой возрастной группы характерно более частое, по сравнению со взрослыми, развитие гепатоцеллюлярных поражений, вплоть до острой печёночной недостаточности, требующей трансплантации печени [6–8]. Учитывая актуальность проблемы, в 2007–2010 гг. нами было проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование по изучению распространённости ЛИПП на фоне противотуберкулёзной терапии у детей [1, 9, 10]. Многие противотуберкулёзные препараты относятся к группе потенциально гепатотоксических лекарств.

Цель исследования — Оптимизировать диагностику и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) у детей, больных туберкулезом, путем выявления ранних клинико-лабораторных признаков лекарственного поражения печени и включения в комплексную терапию препарата урсодезоксиколевой кислоты (*Урсосан*).

Материалы и методы исследования

На I этапе исследования выполнено клиничко-лабораторное обследование 114 детей, больных туберкулезом, на базе детско-подросткового отделения научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Всем детям ежемесячно и/или при предъявлении жалоб диспептического характера проводились биохимические анализы крови (билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ). Для постановки диагноза ЛИПП использовали следующие критерии:

- Любое превышение нормы уровня общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, АСТ
- Временная связь поражения печени с приемом лекарственных препаратов
- Отсутствие других причин поражения печени

Параллельно проводилось изучение апоптоза лимфоцитов периферической крови (ЛПК) у детей с ЛИПП на фоне туберкулеза. Для выполнения поставленной задачи пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — 77 детей с лекарственно-индуцированным поражением печени и 2 группа — 63 ребенка без признаков поражения печени.

Регистрация апоптоза клеток осуществлялась с помощью проточной цитофлуориметрии после окрашивания ДНК йодистым пропидием в качестве флуорохрома и измерения процента гиподиплоидных клеток на проточном цитофлуориметре EPICS XL (Beckman Coulter). В качестве нормы апоптоза лимфоцитов периферической крови использовали данные, полученные в клинике

ЦНИИ эпидемиологии и приведенные в работе Н. В. Матаниной. [11] Установленная норма апоптоза лимфоцитов периферической крови у здоровых детей составила $0,77 \pm 0,05\%$. Кратность обследования на апоптоз ЛПК составила в среднем 2–4 раза. Длительность наблюдения за пациентами составила от 1 до 6 мес. Общее количество исследований на апоптоз лейкоцитов — 271.

На II этапе исследования проводилось изучение влияния препарата урсодезоксихолевой кислоты — УДХК (Урсосан) на клиничко-лабораторное течение лекарственно-индуцированных поражений печени и уровень апоптоза лимфоцитов периферической крови. Дети с ЛИПП были рандомизированы в 2 группы сравнения: получавшие базис-терапию ($n = 38$) и получавшие лечение препаратом УДХК ($n = 39$). Группы были сравнимы по возрастному-половому составу и основным клиническим характеристикам. Доза препарата УДХК назначалась с учетом массы тела ребенка 10–15 мг/кг/сут. Длительность приема препарата составляла 1–6 месяцев.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением стандартного пакета «Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz». Использовались как параметрические методы с определением средней величины и ошибки средней величины, критерий Стьюдента, критерий χ^2 ; непараметрические методы: точный метод Фишера, критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования нами выявлена высокая частота распространенности ЛИПП среди детей с туберкулезом (77 детей — 67,5%).

Наиболее часто (49 детей — 64%) встречался смешанный вариант ЛИПП (повышение уровня трансаминаз и билирубина). При этом у 31 ребёнка (56%) с цитолитическим синдромом уровень АЛТ превышал 5 норм.

Лекарственные поражения печени почти в половине случаев (37 детей — 48%) протекали бессимптомно и диагностировались только по результатам биохимического исследования крови. При наличии клинической симптоматики чаще всего встречался диспептический синдром (33 ребёнка — 42,9%), реже — болевой (23 ребёнка — 29,9%). Отсутствие характерной клинической картины ЛИПП, незначительная выраженность симптомов или полностью бессимптомное течение делают особенно значимым своевременную оценку биохимических нарушений, связанных с ЛИПП.

Получены интересные результаты исследования уровня апоптоза ЛПК у детей с туберкулезом. Обнаружена достоверная связь активности туберкулезного процесса с уровнем апоптоза ЛПК, выражающаяся в увеличении уровня апоптоза ЛПК у детей с активным туберкулезом в начале лечения до 1,2% (при норме 0,77%) и его достоверное снижение к периоду затухания процесса до 0,51%. (табл. 1)

Впервые обнаружен феномен разнонаправленности процесса апоптоза у детей с туберкулезом и ЛИПП (при синдроме цитолиза наблюдается в 25,4% случаев повышенный апоптоз, в 71,4% — сниженный, у 3,2% больных — в пределах нормы) (табл. 2, рис. 1)

Феномен разнонаправленности процессов апоптоза ЛПК можно объяснить влиянием на этот показатель многих факторов: активности туберкулезного процесса, массивности противотуберкулезной терапии, степени поражения печени, выраженности иммунных нарушений и других не всегда доступных учету факторов.

В процессе изучения эффективности применения препарата УДХК (Урсосан) выявлено его благоприятное влияние на течение ЛИПП: явления гепатита и нарушенный обмен билирубина купируются достоверно быстрее на фоне приема Урсосана, чем при проведении стандартной терапии (табл. 3, 4; рис. 2).

В ходе исследования было обнаружено, что на фоне приема Урсосана улучшение показателей апоптоза ЛПК у детей с туберкулезом происходит достоверно чаще, чем на фоне стандартной терапии как при синдроме холестаза, так и при синдроме цитолиза (рис. 3, 4).

Таким образом, на фоне приема препарата УДХК достоверно быстрее происходит нормализация показателей апоптоза ЛПК как при его снижении,

Норма	Сроки лечения туберкулёза		Коэффициент достоверности различий, р
	В начале лечения (активный туберкулёз)	Более 6 мес ПТТ (неактивный туберкулёз)	
0,77 ± 0,051	1,2 (0,495–2,5) ²	0,51 (0,21–0,82) ³	p ^{1,2} = 0,486; p ^{1,3} = 0,185; p ^{2,3} = 0,004

Таблица 1
Уровень апоптоза ЛПК (%) в зависимости от сроков лечения впервые выявленного туберкулёза

Уровень апоптоза	Синдром холестаза		Синдром цитолиза		Коэффициент достоверности, р
	Абс.	%	Абс.	%	
Повышен	27 ¹	28,1	16 ²	25,4	p ^{1,2} = 0,911
Понижен	50 ³	52,1	45 ⁴	71,4	p ^{3,4} = 0,281
Норма	19 ⁵	20,8	2 ⁶	3,2	p ^{5,6} = 0,014
Всего	96	100	63	100	

Таблица 2
Направленность апоптоза при синдроме цитолиза на фоне ЛИПП

Уровень АЛТ	До начала терапии	Через 2 нед – 2 мес	Через 3–6 мес	Коэффициент достоверности, р
УДХК (n = 23)	324,8 ± 41,8 ¹	69,2 ± 10,3 ³	34,9 ± 7,3	p ^{1,2} = 0,694
Базис-терапия (n = 21)	299,5 ± 48,5 ²	111,7 ± 20,0 ⁴	29,7 ± 3,9	p ^{3,4} = 0,048

Таблица 3
Динамика АЛТ у детей с токсическими гепатитами в зависимости от вида терапии

Вид лечения	УДХК	Базис-терапия	Коэффициент достоверности, р
Длительность терапии, дни	29,6 ± 4,8	49,6 ± 5,7	0,013

Таблица 4
Сроки нормализации АЛТ у детей с токсическими гепатитами в зависимости от вида терапии

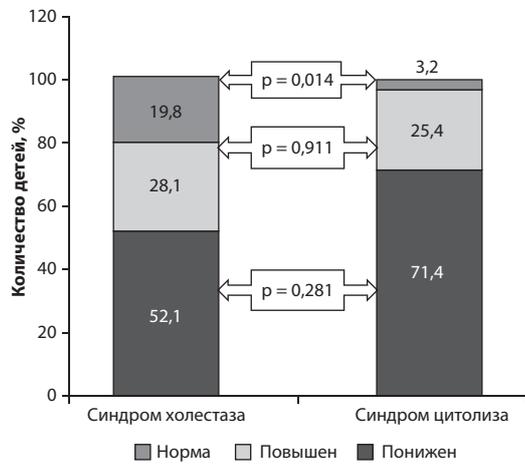


Рисунок 1 (слева)
Разнонаправленность процессов апоптоза ЛПК у детей с ЛИПП до начала терапии

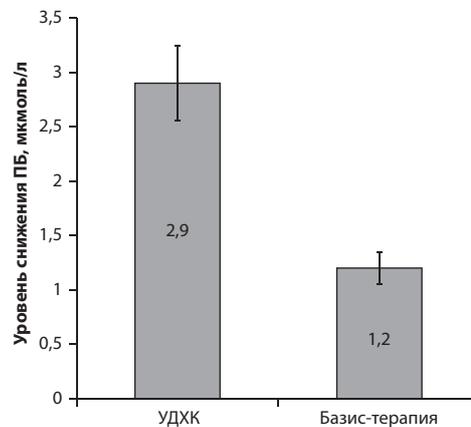


Рисунок 2 (справа)
Темпы снижения прямого билирубина у детей с холестатическим вариантом ЛИПП в течение первых 2 мес терапии

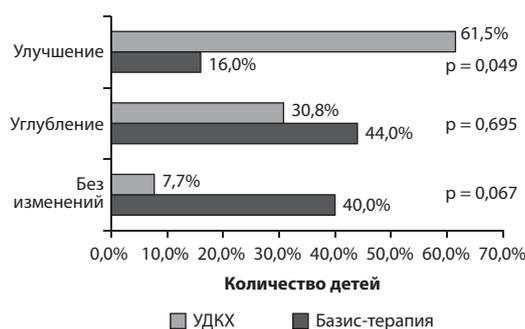


Рисунок 3 (слева)
Изменение показателей апоптоза ЛПК в результате лечения в группах детей с синдромом холестаза

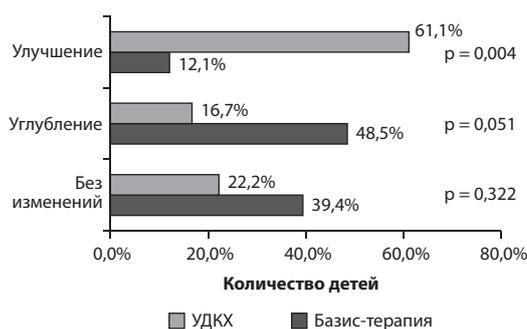


Рисунок 4 (справа)
Изменение показателей апоптоза ЛПК при синдроме цитолиза в результате лечения в сравниваемых группах

так и при повышении, что является патогенетическим обоснованием его применения при лекарственно-индуцированном поражении печени у детей с туберкулёзом.

Практические рекомендации

На основании результатов проведенного нами исследования разработаны алгоритм диагностики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у детей (рис. 5–7).

Рисунок 5
Алгоритм диагностики ЛИПП у детей

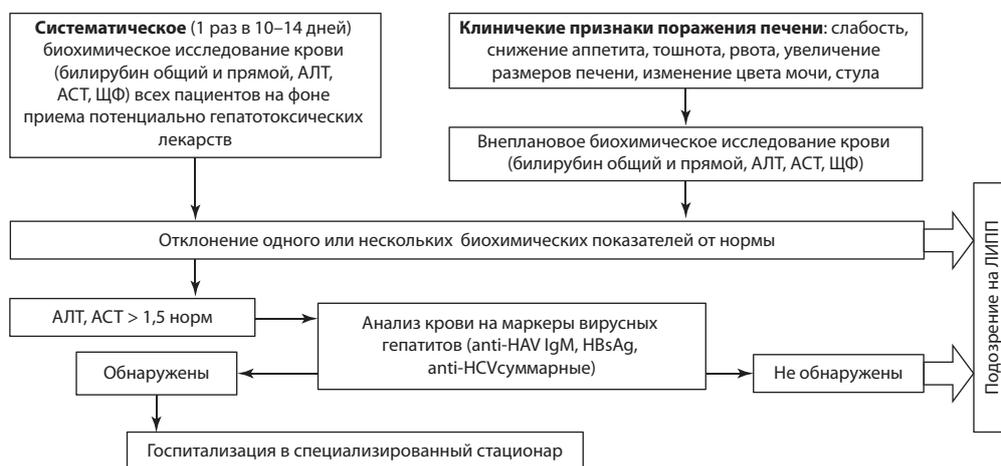


Рисунок 6
Алгоритм терапии ЛИПП у детей



Рисунок 7
Алгоритм терапии ЛИПП у детей (продолжение)



Заключение

Соблюдение алгоритма диагностики позволяет своевременно выявить поражения печени, а лечения — повысить эффективность лечения. Раннее выявление минимальных клинико-лабораторных симптомов поражения печени у больных туберкулезом и своевременное начало его лечения по предлагаемой методике (в комплексе с препаратом *Урсосан*):

- Снижает частоту, выраженность и длительность течения лекарственных поражений печени у детей, больных туберкулезом

- Нормализует реакцию апоптоза лимфоцитов периферической крови (ЛПК)
- Уменьшает количество детей, которым необходима отмена противотуберкулезного лечения из-за побочного действия противотуберкулезных лекарственных средств
- Улучшает исходы, течение и прогноз как в отношении туберкулезного процесса, так и состояния печени.

Литература

1. Борзакова С. Н., Аксенова В. А., Рейзис А. Р. Обзор литературы: Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Ж. «Туберкулез и болезни органов дыхания», 2010, № 8, стр. 3–12.
2. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я) / Ж. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2012, № 3, С. 38–48.
3. Маев И. В., Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени. Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов / Москва, ООО «Бионика Медиа», 2013, 22 стр.
4. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Лекарственные поражения печени / Учебное пособие для врачей. М.: Форте-Принт, 2012, 23 стр.
5. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Лекарственные поражения печени / Болезни печени и желчевыводящих путей, под ред. В. Т. Ивашкина, Москва, ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005, С. 217–223.
6. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database / Regul Toxicol Pharmacol. 2014 Nov; 70(2):519–26. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.09.007. Epub 2014 Sep 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hunt+CM%2C+Yuen+NA%2C+Stirnadel-Farrant+HA%2C+Suzuki+A%2C+2014>
7. Alam S, Lal BB, Khanna R, Sood V, Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Young Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India / Abstract. Send to: Indian J Pediatr. 2015 Jan 6.
8. Zhu Y, Li YG, Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, Bai YF, Wang ZX, Li JY, Xiao XH. Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China / Gut Liver. 2015 Feb 26. doi: 10.5009/gnl14184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25717050>
9. Борзакова С. Н. «Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания» / Автореферат канд. мед. наук, М., 2010, 23 стр.
10. Борзакова С. Н., Аксёнова В. А., Рейзис А. Р. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени при туберкулезе у детей / Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2013, № 6, С. 74–79.
11. Матанина Н. В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при вирусных гепатитах А, В и С у детей и влияние на него препаратов урсодеоксихолевой кислоты // Автореферат канд. мед. наук, М., 2006, 23 стр.