

ОЦЕНКА РИСКА И МОНИТОРИНГ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

С целью выявления групп риска лекарственного поражения печени (ЛПП) и разработки схемы дифференцированного мониторинга печеночных тестов при проведении противотуберкулезной химиотерапии выполнено проспективное исследование, включившее 435 впервые выявленных больных туберкулезом. С помощью одномерного и регрессионного анализа выделены факторы риска ЛПП (женский пол, дефицит питания, отсутствие курения, лекарственная аллергия в анамнезе), на их основе построена и валидирована шкала балльной оценки риска ЛПП до начала химиотерапии. Развитие ЛПП отмечено у 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6%), из них у 45 (40,9%) пациентов на сроке до 14 дней от начала химиотерапии. В группе высокого риска ЛПП развивалось раньше; доля случаев «раннего» ЛПП (до 14 дней) в группе высокого риска составила 18,5%, в группе низкого риска – 6,6% ($p = 0,02$). С целью ранней диагностики ЛПП предложена схема лабораторного мониторинга в зависимости от степени риска.

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, лекарственное поражение печени, факторы риска, мониторинг

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 40-48. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48

RISK ASSESSMENT AND MONITORING OF HEPATOTOXIC REACTIONS IN TUBERCULOSIS PATIENTS

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

In order to detect risk groups for drug-induced liver lesions and to develop the procedure for differential monitoring of liver tests during tuberculosis chemotherapy, a prospective study was performed including 435 new tuberculosis patients. The one-dimensional and regression analysis helped to identify risk factors of drug-induced liver lesions (female sex, poor nutrition, abstinence from smoking, history of medicamentous allergy), and based on them scores for risk assessment before the start of chemotherapy were worked out and validated. Drug-induced liver lesions developed in 110 patients (25.3%, 95% CI 21.4-29.6%), of them 45 (40.9%) developed liver lesion during first 14 days after the start of chemotherapy. The group facing a higher risk of drug-induced liver lesions developed them after a longer period of time; the number of early liver lesions made 18.5% in the high-risk group, and 6.6% ($p = 0.02$) in the low-risk group. The procedure of laboratory monitoring depending on the degree of risk was offered for early diagnostics of drug-induced liver lesions.

Key words: tuberculosis treatment, drug-induced liver lesions, risk factors, monitoring

For citations: Ivanova D.A., Borisov S.E. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 40-48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48

Лекарственное поражение печени (ЛПП), по словам К. Ambreen, автора крупного обзора 2014 г., – «самое катастрофическое последствие среди разнообразных побочных реакций противотуберкулезных препаратов, жизненно важная проблема для пациентов, врачей, регуляторных органов и фармацевтов, которая в итоге приводит к прерыванию химиотерапии, развитию лекарственной устойчивости, тяжелому повреждению печени и даже смерти больных туберкулезом» [6]. Это одна из наиболее частых побочных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ). По данным разных авторов, она развивается у 5,4-67,7% больных туберкулезом [6, 15, 16]. В последние годы имеет место нарастание частоты ЛПП [14]. Именно ЛПП служит частой причиной для прерывания ПТХ, ведет к увеличению сроков интенсивной фазы лечения, ассоциируется с высоким риском неудачи лечения и повышением летальности [6, 15].

Известно, что вероятность развития ЛПП ассоциируется с определенными особенностями пациентов [6, 11, 15, 16, 18]. Эти особенности были выделены в

качестве факторов риска: фенотипических (оцениваемых при рутинном клиническом исследовании) и генотипических (по результатам генетического тестирования). Наиболее важная роль принадлежит фенотипическим факторам: доступность генетического тестирования для фтизиатрических учреждений ограничена.

К фенотипическим факторам риска ЛПП на фоне терапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) первого ряда у больных туберкулезом, по данным разных исследователей, относят: женский пол [15, 16]; возраст выше определенного порога (35-65 лет) [11, 16]; вирусные гепатиты В и С [11, 16, 18]; ВИЧ-инфекцию, особенно при снижении уровня CD4 менее 350 клеток в 1 мкл [16, 18]; гипоальбуминемиию менее 35 г/л, дефицит питания [11, 16]. Относительно роли еще двух факторов – принадлежности к азиатской расе и алкогольной зависимости – мнения авторов расходятся [11, 16]. При анализе этих работ создается впечатление, что каждый последующий автор противоречит предыдущему, приводя данные о новых

факторах риска и свидетельствуя, что ранее указанные в его популяции «не работают». Различия дизайна исследований, подходов к определению случая ЛПП, вариабельность полученных статистических показателей не позволяют однозначно выделить наиболее важные факторы риска. Каким образом определять риск ЛПП перед началом химиотерапии у конкретного больного, остается неясным.

Между тем выделение групп риска открывает возможности дифференцированного подхода к профилактике и ранней диагностике ЛПП. По данным S. Agal et al. (2005), при выявлении ЛПП по факту развития клинических симптомов летальность составила 16,6%, в то время как при выявлении на доклинической стадии летальных случаев вообще не отмечено [4]. Приоритетным методом доклинической диагностики ЛПП у больных туберкулезом остается мониторинг рутинных печеночных тестов. Основная проблема касается кратности проведения этого мониторинга. Варианты, представленные в современных рекомендациях, включают:

1) определение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ) и билирубина ежемесячно в ходе интенсивной фазы у всех больных независимо от наличия факторов риска [1, 2];

2) определение уровня АЛТ и АСТ раз в 1-3 мес. у больных, получающих пиразинамид, или с повышенным риском развития гепатита [8];

3) ежемесячный контроль уровня трансаминаз у всех больных, контроль раз в 2 нед. при наличии факторов риска [16];

4) еженедельное проведение печеночных тестов в течение первых двух недель, далее раз в 2 нед. в течение первых двух месяцев лечения для пациентов с факторами риска ЛПП [7].

Таким образом, согласно большинству международных рекомендаций, частота контроля печеночных тестов определяется наличием вариабельного перечня факторов риска.

Эффективность трех первых вариантов в целях своевременной диагностики ЛПП сомнительна. Так, A. Singanayagam et al. (2012) показали, что чувствительность и специфичность стратегии ATS в отношении диагностики «раннего» ЛПП (в первые 2 нед. ПТХ) составляет 66,7 и 65,6% соответственно, в отношении «позднего» ЛПП (позже 2 нед.) – 22,2 и 63,7% [17]. По данным С. М. Lee et al. (2016), 25,9% ЛПП на фоне ПТХ препаратами первого ряда развиваются в первые 7 дней лечения; эта цифра выше (37,6%) у больных с факторами риска (HCV-инфекцией, внелегочным туберкулезом) [13]. Для российской популяции больных туберкулезом подобные данные отсутствуют, эффективность отечественной схемы мониторинга и оптимальные сроки контроля печеночных тестов не определены. Предполагается, что выделение групп риска позволит сузить показания к более частому лабораторному контролю, что будет способствовать

своевременной диагностике ЛПП без существенных экономических затрат.

Цель исследования: разработка схемы дифференцированного мониторинга печеночных тестов при проведении ПТХ с учетом оценки индивидуального риска ЛПП.

Материалы и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ». В исследование включено 435 больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных для проведения интенсивной фазы ПТХ в период с июля 2009 г. по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и более, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями невключения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование*

*Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study**

Показатель	Значение*
Мужской пол	215 (49,4%)
Возраст, лет	30,0 (23,0-45,0%)
Лица европеоидной расы	396 (91,0%)
Инфильтративный туберкулез	299 (68,7%)
Наличие деструкции легочной ткани	189 (43,4%)
Поражение обоих легких	84 (19,3%)
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242 (55,6%)
Лекарственная устойчивость (любого спектра)	89 (20,5%)
- множественная лекарственная устойчивость	37 (8,5%)
Наличие симптомов интоксикации	259 (59,6%)
Дефицит питания**	219 (50,3%)
Избыточное потребление алкоголя***	63 (14,5%)
Сопутствующие заболевания	362 (83,2%)
Заболевания печени	64 (14,7%)
- вирусные гепатиты	35 (8,0%)
- любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	40 (9,2%)
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	82 (18,9%)

Примечание: * – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей),

** – ИМТ < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 мес.,

*** – потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года.

У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I/III режиму. ПТХ по II Б режиму получали 112 (25,7%) больных, по IV, или индивидуальному, – 29 (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 (80,0%) больных; у 262 (75,3% от всех случаев коррекции) человек – в связи с развитием побочных реакций.

В ходе интенсивной фазы ПТХ проводили мониторинг жалоб и физикальных симптомов. Показатели клинического и биохимического анализов крови, включая уровни АЛТ и АСТ, общего билирубина (ОБ) и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли с интервалом 2 нед. в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. У всех пациентов до начала лечения определяли наличие в крови HBs-Ag, антител к вирусу гепатита С и ВИЧ; проводили ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей. Анализировали все случаи патологии печеночных тестов, развившейся в ходе ПТХ. Для определения случая ЛПП пользовались критериями The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по ЛПП (2011): 1) повышение уровня АЛТ в 3 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 3N$) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или повышении уровня ОБ $\geq 2N$; 2) повышение АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов и уровня билирубина; 3) повышение ЩФ $\geq 2N$, особенно в сочетании с повышением уровня ГГТ [5, 16]. В каждом случае исключали другие причины нарушений (острые вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем и наркотиками, патологию желчевыводящих путей и т. д.), проводили мониторинг показателей гепатодепрессии (протромбинового времени, альбумина). Тип и степень тяжести ЛПП оценивали согласно рекомендациям Международной группы экспертов по изучению ЛПП. Связь ЛПП с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method [9]) и экспертной оценки. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах (ИКР) 111 – 201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Использовали описательный (дескриптивный) анализ. С целью выделения факторов риска оценивали взаимосвязь развития ЛПП с рядом клинико-демографических характеристик пациентов и составом схемы лечения. В анализ включали все переменные с потенциальным влиянием на частоту ЛПП. Вычисления проводили на обучающей выборке (250 впервые выявленных больных туберкулезом), включенной в исследование до 1 января 2013 г. Оставшиеся 185 из 435 больных составили тестовую выборку, предназначенную для валидации полученных результатов. Использовали одномерный анализ факторов с последую-

щим применением метода бинарной логистической регрессии. Для разработки шкалы риска ЛПП использовали методику Д. А. Чичеватова [3], модифицированную по образцу исследования С. Glümer et al. [12]. Контроль качества прогноза осуществляли с помощью “bootstrap”-метода [10] и ROC-анализа в обучающей и тестовой выборках. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Нарушения печеночных тестов на фоне ПТХ отмечены у 262 (60,2%) больных. У 101 из этих 262 (23,2% от общего числа больных) эти нарушения были расценены в рамках феномена печеночной адаптации; еще у 47 (10,8%) пациентов при умеренном бессимптомном повышении уровня трансаминаз (до 4,9 N) ПТП отменен, после чего ферменты быстро нормализовались. Было ли это повышение проявлением печеночной адаптации либо во время остановленного ЛПП – осталось неясным. Еще у 4 пациентов нарушения печеночных тестов отнесены к симптомам другой патологии (синдрома Жильбера, гепатита С, интоксикационной гепатопатии). У оставшихся 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6) клинико-лабораторные симптомы полностью соответствовали критериям ЛПП. Клинические симптомы присутствовали у 71 (64,5%) больного, чаще в виде тошноты и рвоты. Преобладал цитолитический вариант поражения печени (100 больных, 90,9%); холестатический отмечен у 4 (3,6%) больных, смешанный – у 7 (6,4%). У 28 (25,5%) больных уровень АЛТ превышал 10 N; у трех пациентов с тяжелым ЛПП отмечены признаки гепатодепрессии (гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени). Как минимум один ПТП отменяли в 100 из 110 случаев гепатита (90,9%); полное прекращение ПТХ потребовалось у 41 (37,3%) пациента.

Доля больных с ЛПП в обучающей выборке составила 63 из 250 больных (25,2%, 95%-ный ДИ 20,2-30,9). Одномерный анализ позволил выявить пять переменных, связанных с развитием ЛПП: женский пол, европеоидная раса, дефицит питания, наличие в анамнезе аллергии к любым лекарственным препаратам и курение. Наличие любого из первых четырех факторов увеличивало шансы развития ЛПП, последнего, пятого, – уменьшало эти шансы. В связи с этим в качестве фактора риска ЛПП рассматривали не наличие курения, а его отсутствие. Кроме того, выявлен факт влияния на частоту ЛПП еще одной переменной, которая не могла быть учтена до начала ПТХ. ЛПП реже развивалось у пациентов, которые получали любой гепатопротектор с профилактической целью начиная со старта ПТХ (21,3% против 33,3%, $p = 0,04$ по точному критерию Фишера). Для исключения данного вмешивающегося фактора дальнейшие расчеты производили в группе пациентов, не получав-

ших гепатопротекторы с профилактической целью (85 из 250 человек); ЛПП развилось у 27 (31,8%) из них. В этой выборке по данным одномерного анализа исключена взаимосвязь ЛПП с наличием европеоидной расы, остальные факторы сохранили свое значение. Все они были протестированы на взаимосвязь и включены в модель логистической регрессии.

В табл. 2 представлены результаты одномерного и регрессионного анализа в виде отношения шансов (ОШ), его 95%-ного ДИ и статистической значимости, а также коэффициенты В уравнения бинарной логистической регрессии для факторов риска. Эти коэффициенты были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы риска. Для каждого из факторов определен его балл с помощью умножения соответствующего коэффициента

регрессии на 10 и округления до целых. Таким образом была создана основа для шкалы риска (табл. 3).

В зависимости от наличия каждого из факторов риска и соответствующих этим факторам баллов каждый пациент набирал индивидуальный суммарный балл. В качестве порогового определено значение 35 баллов; фактическая частота ЛПП у больных с суммой баллов до 35 и более 35 (включительно) составила соответственно 12,0 и 67,7%. Таким образом, пороговый балл позволял разделить пациентов на две группы – с высоким (≥ 35 баллов) и низким (< 35 баллов) риском развития ЛПП, что представлялось удобным для принятия решения в клинической практике. Использование шкалы в об- учающей выборке позволяло правильно прогнозировать развитие ЛПП у 80,2% пациентов (95%-ный ДИ 70,2-87,6).

Таблица 2. Факторы риска лекарственного поражения печени у впервые выявленных больных туберкулезом (85 чел.)

Table 2. Risk factors of drug-induced liver lesions in new tuberculosis patients (85 persons)

Фактор	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	ОШ	95%ДИ	<i>p</i>	В	ОШ	95%ДИ	<i>p</i>
Женский пол	4,49	1,62-12,45	0,004	1,07	2,92	0,86-9,93	0,087
Лекарственная аллергия в анамнезе	8,39	2,80-25,18	0,000	2,79	16,30	3,45-77,10	0,000
Дефицит питания	3,10	1,15-8,33	0,022	1,48	4,41	1,16-16,76	0,030
Отсутствие курения	4,40	1,45-13,32	0,008	2,04	7,72	1,65-36,20	0,010

Примечание: серым цветом выделены значения регрессионных коэффициентов (В). ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал

Таблица 3. Шкала суммарной балльной оценки риска лекарственного поражения печени

Table 3. Scores for assessment of the risk of drug-induced liver lesions

№ п/п	Фактор	Значение	Баллы
1	Пол пациента	женский	+ 11
2	Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	Есть	+ 28
3	Курение	Не курит	+ 20
4	Дефицит питания: - любая потеря массы тела в течение последних 6 мес. - и/или индекс массы тела $< 18,5$ кг/м ² , - и/или альбумин менее 35 г/л	Есть	+ 15

Площадь под ROC-кривой (рис. 1а) составила 0,796 (95%-ный ДИ 0,69-0,91), что соответствовало хорошему качеству прогноза. Валидацию шкалы с использованием данного порогового балла проводили с помощью двух методов: на тестовых наборах данных, полученных с помощью технологии 1000-кратного повторения процедуры выборки (кросс-валидация методом “bootstrap”), и на тестовой выборке, с отбором пациентов, не получавших гепатопротекторы (30 человек). При использовании кросс-валидации расхождение результатов, полученных при расчетах на основе исходного и тесто-

вых наборов данных, было минимальным. При проверке модели в тестовой выборке эффективность прогноза (доля правильно предсказанных случаев) составила 76,7%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 75,0%, прогностическая ценность положительного результата – 61,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2%, площадь под ROC-кривой – 0,775 (рис. 1б).

Таким образом, шкала балльной оценки риска ЛПП подтвердила свою эффективность и может быть предложена для применения в клинической практике.

Следующим этапом стало определение оптимальной схемы мониторинга гепатотоксических реакций. С этой целью детально проанализированы сроки появления изменений в печеночных тестах (рис. 2). Выявлено, что ЛПП и близкие к нему варианты неидентифицированного повышения уровня трансаминаз развивались в течение первых двух месяцев ПТХ с тремя основными пиками – «периодами риска»: 1) максимальный – в первые 2 нед. ПТХ, 2) к концу 1-го мес. ПТХ, 3) в середине 2-го мес. ПТХ. Еще один пик отмечали на сроке 18-20 нед., что могло соответствовать позднему развитию гепатотоксической реакции, характерному для изониазида.

Между тем адаптивные реакции регистрировали регулярно на протяжении всей интенсивной фазы

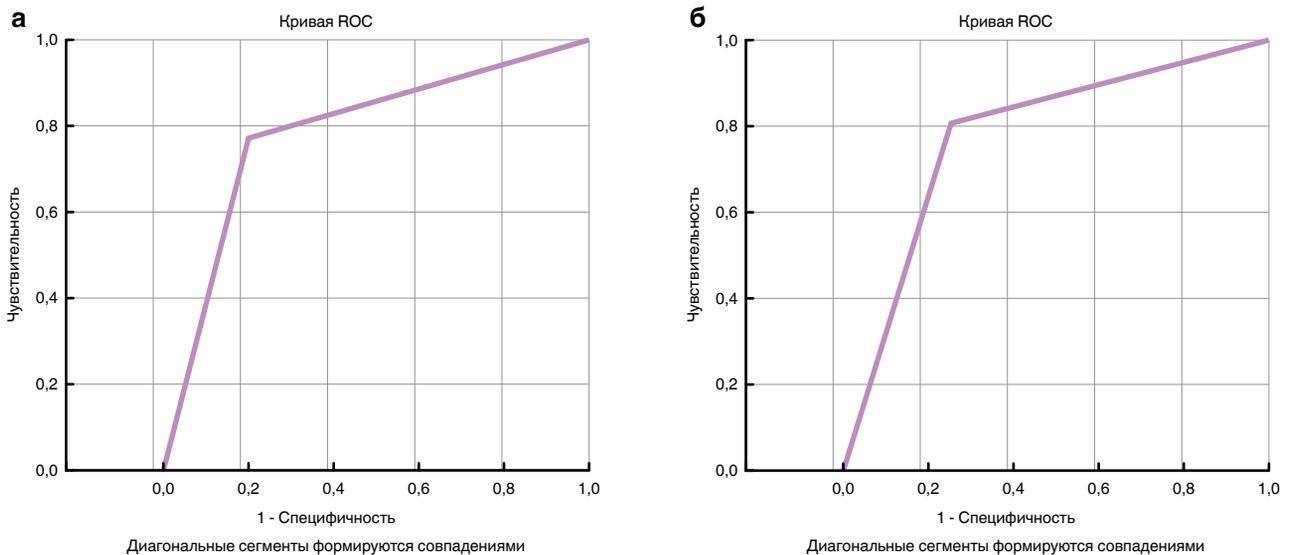


Рис. 1. ROC-кривые прогностической способности шкалы балльной оценки риска лекарственного поражения печени у больных туберкулезом: а – в обучающей выборке; б – в тестовой выборке

Fig. 1. ROC-curve for prognostic value of scores for assessment of the risk of drug-induced liver lesions in tuberculosis patients: a) for educational sample; b) for pilot sample.

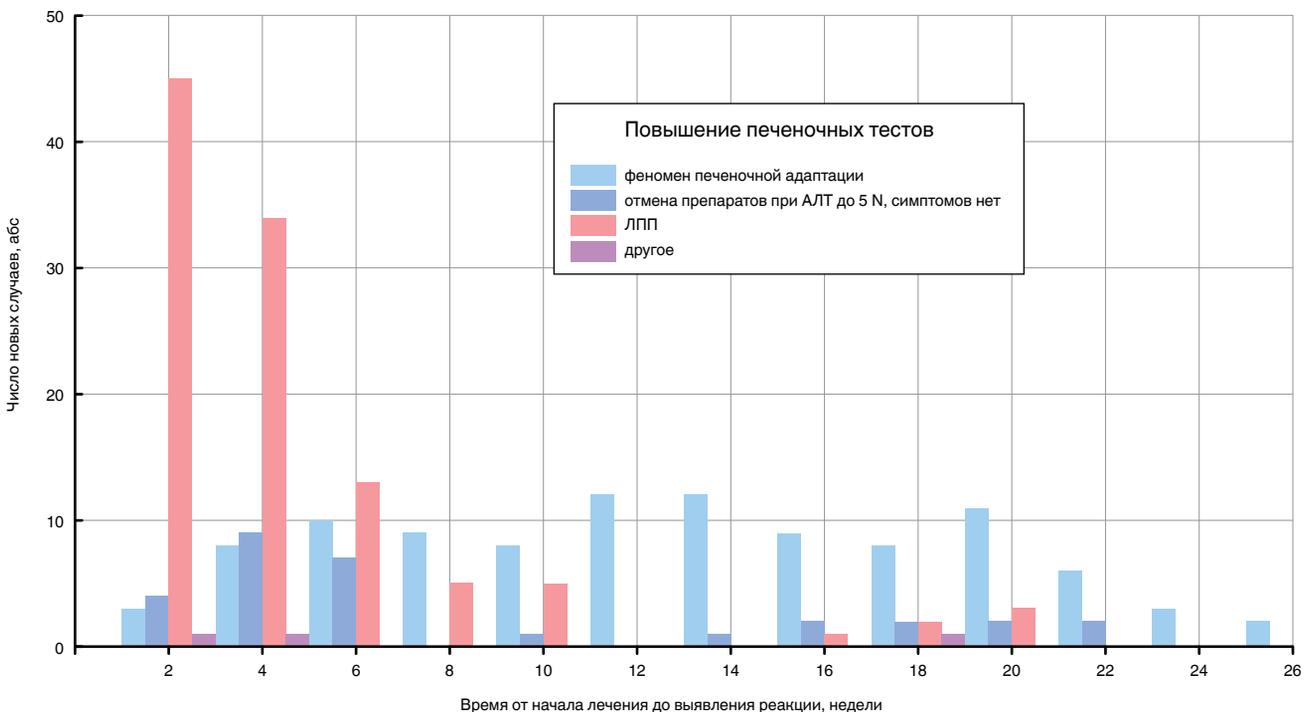


Рис. 2. Сроки появления патологии печеночных тестов различного генеза при лечении впервые выявленных больных туберкулезом (первые 6 месяцев химиотерапии)

Fig. 2. The time period for the development of abnormality in liver tests of various genesis during treatment of new tuberculosis patients (first 6 months of chemotherapy).

(на фоне увеличения сроков лечения, введения новых ПТП, коррекции терапии сопровождения). При выявлении бессимптомного повышения уровня трансаминаз на сроке до 30 дней ПТХ шансы того, что это повышение служит дебютом ЛПП, были в 14,8 раза больше таковых для феномена печеночной адаптации (95%-ный ДИ для ОШ 6,2-35,1).

Развитие ЛПП на сроке до 14 дней от начала ПТХ отмечено у 45 из 110 пациентов (40,9%, 95%-ный ДИ

33,2-50,3%, рис. 3). «Раннее» ЛПП отличалось рядом неблагоприятных характеристик: более тяжелым течением, большей частотой манифестных форм, почти 100%-ной потребностью в отмене препаратов. Так, доля случаев ЛПП с повышением трансаминаз в 10 раз и выше от верхней границы нормы в группе «раннего» ЛПП составила 62,2%, при более позднем развитии – 36,9% (ОШ 2,8, 95%-ный ДИ 1,28-6,17, $p = 0,012$ по точному критерию Фишера).

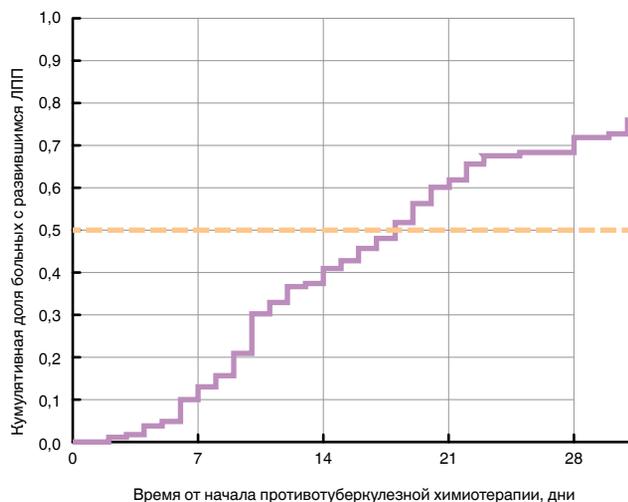


Рис. 3. Темпы появления новых случаев ЛПП в течение первых месяцев химиотерапии. Пунктирной линией показан порог достижения 50% всех случаев ЛПП

Fig. 3. Time for development of new drug-induced liver lesions during the first months of chemotherapy.

The dotted line points at the threshold achieving 50% of all cases of drug-induced liver lesions

Синдром острой печеночной недостаточности зарегистрирован только в группе «раннего» ЛПП. Частота клинических симптомов при развитии ЛПП до 14 дней составила 77,8%, после 14 дней – 55,4% (ОШ 2,82, 95%-ный ДИ 1,20-6,64, $p = 0,025$). ПТГ отменяли у 95,6% больных в группе «раннего» ЛПП, у 84,6% – при ЛПП, развившемся на более поздних сроках ($p = 0,118$). Полное прекращение ПТХ потребовалось у 40% больных с «ранним» ЛПП по сравнению с 20% среди оставшихся более поздних случаев (ОШ = 2,67, 95%-ный ДИ 1,14-6,25, $p = 0,031$).

Очевидно, что столь неблагоприятные последствия требуют усилий, направленных на своевременную диагностику в первую очередь «раннего» ЛПП. В связи с этим возникает вопрос об оптимальных сроках первого контроля печеночных тестов после начала ПТХ. Для ответа на этот вопрос проведено детальное изучение «заболеваемости» ЛПП в период первых месяцев ПТХ (рис. 4).

Обращает на себя внимание резкое увеличение числа новых случаев ЛПП (с возрастанием доли манифестных) на 1-й и 2-й нед. ПТХ. Из 39 пациентов с «бессимптомным» ЛПП у 21 (53,8%) пациента изменения печеночных тестов были выявлены на сроке до 30 дней, т. е. раньше первого лабораторного контроля согласно нормативным документам. Таким образом, при стандартном подходе к мониторингу более чем в половине случаев мы имели бы дело с запоздавшей диагностикой, с непредсказуемыми последствиями для здоровья пациента и исходов лечения.

Следующим актуальным вопросом стала зависимость сроков манифестации ЛПП (и, соответственно, схемы мониторинга) от степени индивидуального риска.

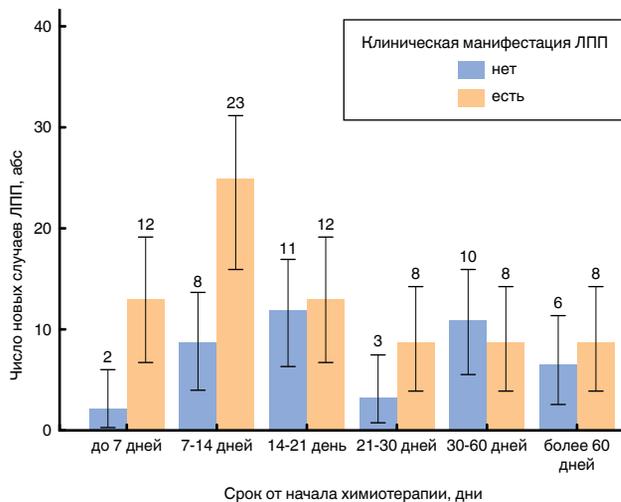


Рис. 4. Число новых случаев ЛПП с наличием и отсутствием клинической манифестации на разных сроках химиотерапии. Указан 95%-ный ДИ числа случаев

Fig. 4. The number of new cases of drug-induced liver lesions and lack of clinical manifestations at different periods of chemotherapy.

95% CI is given for this number

На рис. 5. показано, что такая зависимость существует: пациенты с высоким индивидуальным риском ЛПП (≥ 35 баллов) демонстрируют более быстрое развитие ЛПП, тогда как в группе низкого риска преобладают отсроченные случаи ($p < 0,0001$ по лог-ранговому тесту). Доля случаев «раннего» ЛПП (до 14 дней) в группе высокого риска составила 18,5%, в группе низкого риска – 6,6% ($p = 0,021$ по точному критерию Фишера). Характер и тяжесть течения ЛПП у пациентов с высоким и низким ри-

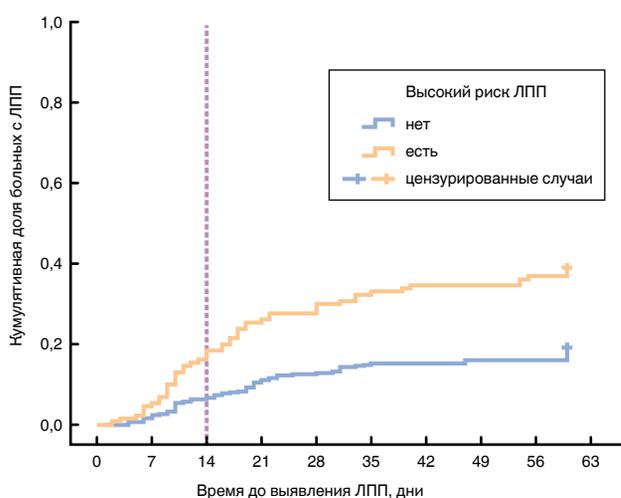


Рис. 5. Темпы появления новых случаев ЛПП в течение первых месяцев химиотерапии в зависимости от степени риска. Пунктирной линией показан срок 14 дней от начала лечения.

Fig. 5. Chemotherapy depending on the degree of risk.

The dotted line points the time period of 14 days from the start of treatment

ском значимо не отличались. В группе высокого риска отмечена тенденция к большей частоте манифестных форм ЛПП в период от 7 до 14 дней от начала ПТХ (35,7% по сравнению с 27,6% в группе низкого риска, $p > 0,05$, рис. 6). Данный факт предполагает необходимость опережающей лабораторной диагностики, с оптимальным первым контролем через неделю от начала ПТХ.

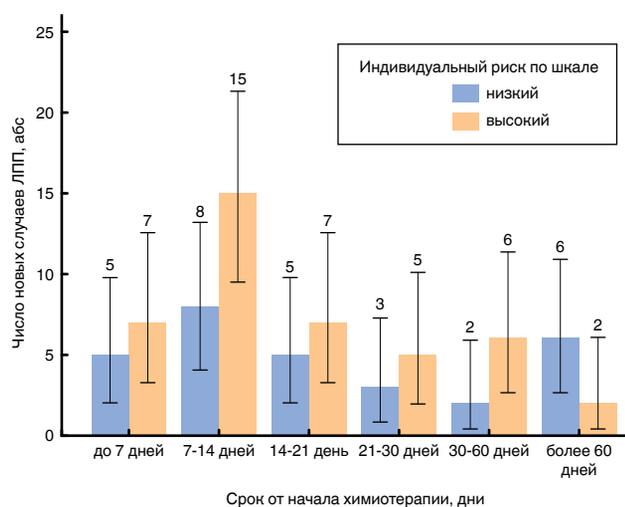


Рис. 6. Число новых случаев ЛПП с клинической манифестацией в группах высокого и низкого риска на разных сроках химиотерапии. Указан 95%-ный ДИ числа случаев

Fig. 6. The number of new cases of drug-induced liver lesions with clinical manifestations in the high and low-risk groups at different periods of chemotherapy. 95% CI is given for this number

Таким образом, для своевременной (доклинической) диагностики ЛПП в группе высокого риска представляется целесообразным еженедельный контроль печеночных тестов в течение 1-го мес. ПТХ, раз в 2 нед. в течение 2-го месяца, далее ежемесячно. В группе низкого риска проведение первых контрольных анализов может быть отложено до 14-го дня от начала приема ПТХ; в дальнейшем печеночные тесты желательно проводить с интервалом 2 нед. в течение первых двух месяцев ПТХ, затем ежемесячно. Эти сроки относятся к плановому мониторингу, подразумевая отсутствие клинической симптоматики ЛПП как основного повода для лабораторного контроля.

Заключение

Высокая частота гепатотоксических реакций в исследуемой группе: повышение печеночных тестов более чем у половины пациентов, у каждого четвертого – в рамках клинико-лабораторной картины острого лекарственного гепатита, свидетельствует об актуальности проблемы ЛПП как наиболее ча-

стой побочной реакции на ПТХ. Аналогичные данные получены другими авторами, использующими сходные критерии диагностики ЛПП [15, 16]. Согласно полученным данным, шансы развития ЛПП выше у женщин, пациентов с дефицитом питания, без никотиновой зависимости и с отягощенным анамнезом по лекарственной аллергии. Каждый из этих факторов риска имеет логическое обоснование, в том числе учитывающее особенности фармакокинетики ПТХ. На их основе предложена валидированная шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП; ее особенностью является использование всего четырех показателей, доступных врачу после проведения рутинного первичного обследования.

В связи с малым числом пациентов с хронической патологией печени фактор наличия таковой не попал в шкалу риска. Тем не менее, по данным ряда других исследователей, рекомендациям ВОЗ и ATS [8, 11, 13, 15, 16, 18], пациенты с заболеванием печени также относятся к группе риска (и нуждаются в более тщательном мониторинге). В связи с этим наличие заболевания печени может быть рассмотрено как дополнительный критерий высокого риска.

Анализ сроков развития ЛПП свидетельствует о несостоятельности общепринятой схемы мониторинга [1] для выявления данного осложнения. Преобладающее развитие ЛПП наблюдается в течение первых двух месяцев химиотерапии, первые 2 нед. ПТХ являются периодом риска для развития наиболее неблагоприятных вариантов ЛПП, что требует тщательного клинико-лабораторного контроля в эти сроки. Полученные данные согласуются с результатами других авторов (С. М. Lee et al.) и служат основанием для обновления схемы мониторинга печеночных тестов на фоне ПТХ. Показано, что чем выше риск по разработанной шкале, тем короче латентный период и неблагоприятнее сценарий ЛПП. Этот факт открывает дополнительные возможности шкалы и служит показанием к более частому лабораторному контролю в группе риска (в частности, к проведению печеночных тестов через 1 нед. от начала ПТХ). На основе ожидаемого риска ЛПП по шкале балльной оценки может быть легко определена детальная схема мониторинга до начала ПТХ. Интервал между контрольными исследованиями зависит от индивидуального риска гепатотоксичности: при высоком риске (сумма 35 баллов и более), а также при наличии фоновой патологии печени оптимален еженедельный контроль печеночных тестов в течение 1-го мес. ПТХ, раз в 2 нед. в течение 2-го мес., далее ежемесячно; в группе низкого риска (менее 35 баллов) и отсутствии требующей контроля хронической патологии печени лабораторный мониторинг целесообразно проводить раз в 2 нед. в течение первых двух месяцев ПТХ, далее ежемесячно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МАИ, 2003. – 347 с.
2. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [ГАРАНТ.РУ] –URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Дата обращения 07.07.2017.)
3. Чичеватов Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2007. – № 4. – С. 110-117.
4. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1745-1752.
5. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – № 89. – P. 806-815.
6. Ambreen K., Sharma R., Singh K. P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review // Int. J. Adv. Biotechnol. Res. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 423-437.
7. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998 // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 536-548.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: WHO; 2014. – P. 464.
9. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – № 46. – P. 1323-1330.
10. Efron B., Tibshirani R. J. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993. – 435 p.
11. Fernández-Villar A., Sopena B., Fernández-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 12. – P. 1499-1505.
12. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A. et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 727-733.
13. Lee C. M., Lee S. S., Lee J. M. et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity // Korean J. Intern. Med. – 2016. – Vol. 31. – P. 65-72.
14. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // Kekkaku. – 2003. – Vol. 78, № 4. – P. 339-346.
15. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 37-49.
16. Saukkonen J. J., Cohn D.L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935-952.
17. Singanayagam A., Sridhar S., Dhariwal J. et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – P. 653-659.
18. Vilarça A. S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors // Rev. Port. Pneumol. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 431-451.

REFERENCES

1. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, MAI Publ., 2003, 347 p.
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. [GARANT.RU] –URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (Accesses as of 07.07.2017.)
3. Chichevatov D.A. The model of scores for predicting binary variables in medical studies. Vestn. Sankt-Peterburgskogo Universiteta, 2007, no. 4, pp. 110-117. (In Russ.)
4. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. J. Gastroenterol. Hepatol., 2005, vol. 20, pp. 1745-1752.
5. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin. Pharmacol. Ther., 2011, no. 89, pp. 806-815.
6. Ambreen K., Sharma R., Singh K.P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. Int. J. Adv. Biotechnol. Res., 2014, vol. 5, no. 3, pp. 423-437.
7. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax, 1998, vol. 53, pp. 536-548.
8. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, WHO; 2014. p. 464.
9. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J. Clin. Epidemiol., 1993, no. 46, pp. 1323-1330.
10. Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. New York, Chapman & Hall, 1993, 435 p.
11. Fernández-Villar A., Sopena B., Fernández-Villar J. et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2004, vol. 8, no. 12, pp. 1499-1505.
12. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A. et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. Diabetes Care, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 727-733.
13. Lee C.M., Lee S.S., Lee J.M. et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity. Korean J. Intern. Med., 2016, vol. 31, pp. 65-72.
14. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin. Kekkaku, 2003, vol. 78, no. 4, pp. 339-346.
15. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. J. Clin. Experimental Hepatology, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
16. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006, vol. 174, pp. 935-952.
17. Singanayagam A., Sridhar S., Dhariwal J. et al. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2012, vol. 185, pp. 653-659.
18. Vilarça A.S., Diogo N., André M., Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors. Rev. Port. Pneumol., 2010, vol. 16, no. 3, pp. 431-451.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
107014, Москва,
ул. Стромьнка, д. 10.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (495) 964-86-37.

Иванова Диана Александровна

ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.

Борисов Сергей Евгеньевич

заместитель директора по научно-клинической работе.
E-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru

Поступила 23.06.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
10, Stronymka St., Moscow, 107014
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (495) 964-86-37.

Diana A. Ivanova

Researcher of Research Clinical Department.

Sergey E. Borisov

Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Email: info@cbt.mosgorzdrav.ru

Submitted as of 23.06.2017