

ВОЗМОЖНОСТИ АППАРАТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ НА ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Э. В. ВАНИЕВ¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ², О. В. ЛОВАЧЕВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: определить эффективность лечебного дискретного аппаратного плазмафереза в ликвидации гепатотоксических проявлений, возникших при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах.

Материалы и методы. В исследование включено 136 больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. У 56 из них имелись вирусные гепатиты: у 3 (5,4%) пациентов – гепатит В, у 49 (87,5%) – гепатит С и у 4 (7,1%) – гепатит В + С. После начала химиотерапии туберкулеза среди 56 больных с вирусными гепатитами гепатотоксические реакции (ГТР) возникали статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$. Пациенты с ГТР были рандомизированы в две группы (29 и 30 пациентов), в одной из которых для коррекции лекарственного поражения печени использовали плазмаферез.

Результаты. Применение этого метода у 29 больных позволило во всех случаях устраниить ГТР без отмены химиотерапии. В группе, где не применяли плазмаферез, возникла необходимость во временной отмене химиотерапии у 12 (40,0%) из 30 пациентов на срок от 6 до 20 дней.

Ключевые слова: аппаратный плазмаферез, гепатотоксические реакции, лекарственное поражение печени, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, вирусные гепатиты

Для цитирования: Ваньев Э. В., Самойлова А. Г., Эргешов А. Э., Ловачева О. В., Васильева И. А. Возможности аппаратного плазмафереза при гепатотоксических реакциях на химиотерапию у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах // Туберкулэз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 13-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-13-19

AUTOMATED PLASMAPHERESIS FOR MANAGEMENT OF HEPATOTOXIC REACTIONS TO CHEMOTHERAPY IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE INCLUDING THOSE WITH CONCURRENT VIRAL HEPATITIS

Е. В. ВАНИЕВ¹, А. Г. САМОЙЛОВА¹, А. Э. ЭРГЕШОВ², О. В. ЛОВАЧЕВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the efficiency of therapeutic discrete automated plasmapheresis in the management of hepatotoxic reactions, developed in tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance, including those with concurrent viral hepatitis.

Subjects and methods. 136 patients suffering from respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance were enrolled in the study. 56 of them had viral hepatitis: 3 (5.4%) patients suffered from hepatitis B, 49 (87.5%) from hepatitis C and 4 (7.1%) had both hepatitis B + C. After the initiation of chemotherapy, out of 56 patients with viral hepatitis, 36 (64.3%) developed hepatotoxic reactions which was statistically significantly more frequent versus 23 (28.8%) patients out of 80 ones without viral hepatitis, $p < 0.01$. Patients with hepatotoxic reactions were randomly divided into two groups (29 and 30 patients), and plasmapheresis was used to manage drug-induced liver disorders in one of them.

Results. This method was used in 29 patients and it allowed managing hepatotoxic reactions without cancellation of chemotherapy. In the group where no plasmapheresis was used, chemotherapy was temporarily discontinued in 12 (40.0%) out of 30 patients from 6 to 20 days.

Key words: automated plasmapheresis, hepatotoxic reactions, drug-induced liver disorders, multiple drug resistance, extensive drug resistance, viral hepatitis

For citations: Vaniev E.V., Samoylova A.G., Ergeshov A.E., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Automated plasmapheresis for management of hepatotoxic reactions to chemotherapy in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance including those with concurrent viral hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 13-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-13-19

Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, включая широкую лекар-

ственную устойчивость (ШЛУ), составляет 50% в мире и 37% в Российской Федерации, изолировано только при ШЛУ-ТБ этот показатель со-

ставляет лишь 26% как в мире, так и в Российской Федерации [16]. Нежелательные реакции (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) являются одной из основных причин неэффективного лечения таких больных даже при их высокой приверженности к лечению и доступности необходимых ПТП. В общем спектре 406 НР, возникших при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом легких, гепатотоксические реакции занимали 59,3% (95%-ный ДИ 54,6-63,8%) [4].

Особенно часто НР развиваются при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности, заболеваний печени [6, 9]. Среди поражений печени у больных туберкулезом на первом месте находятся лекарственные и вирусные гепатиты с частотой колебания от 4,3 до 76,2% [19, 20]. По другим данным, частота вирусного гепатита В и сочетания гепатитов В и С составляет 32,0%, а вирусного гепатита С – 26,6% [7, 11].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) вследствие применения противотуберкулезной химиотерапии встречаются у 5,4-85,7% пролеченных пациентов [3]. В конце XX в. частота лекарственных гепатитов составляла от 9,0 до 27,4%, считалось, что токсическое действие наступает через 2 мес. после начала приема препаратов, так как необходим эффект накопления [1, 9, 17], по исследованиям последних лет указаны более ранние сроки. Так, Иванова Д. А. и др. наблюдали развитие ЛПП у 110 больных (25,3%, 95%-ный ДИ 21,4-29,6%), из них у 45 (40,9%) на сроке до 14 дней от начала химиотерапии туберкулеза [5]. Известно, что ни один из химиопрепаратов не имеет абсолютного гепатотоксического действия и возникновение лекарственного гепатита – проявление многих факторов, в том числе наличия слабой дезинтоксикационной функции печени [3]. Диагноз ЛПП является показанием к временной приостановке приема всех ПТП. Невыполнение данной рекомендации грозит развитием фульминантной печеночной недостаточности. Если тяжелое состояние больного, вызванное прогрессированием туберкулеза, не позволяет прерывать химиотерапию, то рекомендуют назначить альтернативную схему лечения либо применять методы дезинтоксикации [14, 15]. Для преодоления и уменьшения токсического действия препаратов были предложены разные пути введения химиопрепаратов (внутривенно, лимфотропно, ингаляционно, ректально), интермиттирующие режимы химиотерапии, а также индивидуальный подбор комбинаций препаратов [8, 10, 13]. Ряд авторов рекомендуют сочетать прием ПТП и гепатопротекторов, антиоксидантов, витаминов, фосфолипидов [12, 15, 18].

Применение плазмафереза при развитии НР в виде лекарственного гепатита дало положительные результаты у 93% больных, что позволило продолжить противотуберкулезную терапию [14]. Лечебный плазмаферез обеспечивает быстрое выведение из организма эндогенных токсинов (про-

дуктов распада клеток, амиака, желчных кислот, избытка билирубина и др.), циркулирующих иммунных комплексов, способствует улучшению реологических свойств крови, микроциркуляции, эффективности гепатотропной терапии, что приводит к более быстрому восстановлению функции печени [2, 14, 15].

Цель исследования: определить эффективность лечебного дискретного аппаратного плазмафереза в ликвидации гепатотоксических проявлений, возникших при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя, в том числе при сопутствующих вирусных гепатитах.

Материалы и методы

В исследование включено 136 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2011 по 2016 г. Исследование – когортное, проспективное. Дизайн исследования включает 12-месячное наблюдение за динамикой лечения пациентов. В данном сообщении представлены результаты 6-месячного наблюдения после включения в исследование. Информация из историй болезни и амбулаторных карт пациентов вносилась в базу данных Microsoft Excel 2003. Критерии включения в исследование: лица обоего пола 18-65 лет с туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ, подтвержденной методом Bactec MGIT 960. Критерии невключения: любая сопутствующая патология, кроме вирусных гепатитов. Все пациенты получали комплексное лечение: проводилась химиотерапия по IV и V режимам (в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ), согласно Приказу МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., и терапия сопровождения. Коллапсoterапия применялась у 93,4% (127/136 пациентов) в виде искусственного пневмоперитонеума. Мужчины составили 61% (83/136), женщины – 39% (53/136). Более половины 50,7% (69/136) пациентов получили ранее 2 курса неэффективной химиотерапии и более, в том числе и ПТП резервного ряда.

При поступлении в клинику и в динамике всем пациентам проводилось полное клинико-рентгенологическое обследование, при этом тщательно проводилась оценка лабораторных показателей функции печени: уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глютаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Из 136 больных, включенных в исследование, у 56 пациентов имелись вирусные гепатиты: из них у 3/56 (5,4%) пациентов – гепатит В, у 49/56 (87,5%) – гепатит С и у 4/56 (7,1%) – гепатит В + С.

На фоне противотуберкулезной терапии развитие гепатотоксических реакций (ГТР) фиксировалось с учетом рекомендаций Американского торакального общества (American Thoracic Society) [21]:

- повышение уровня аминофераз более 5 раз от верхней границы нормы **при отсутствии** симптомов гепатита (тошноты, слабости, болей в правом подреберье, анорексии и желтухи);

- повышение уровня аминофераз в 3-5 раз **при наличии** симптомов гепатита (тошноты, слабости, болей в правом подреберье, анорексии и желтухи).

Эти же показатели использовали для начала интенсификации гепатопротекторной терапии, проведения плазмафереза, а при отсутствии на их фоне положительной динамики показателей – для отмены противотуберкулезной терапии в связи с риском осложнений и необратимого повреждения органов.

Всем 59 пациентам с ГТР в нашем исследовании проводилась их коррекция, для чего пациенты рандомизированы в две группы: основная группа (ОГ) – 29 пациентов (из них 18 пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами и 11 больных без вирусных гепатитов) и группа сравнения (ГС) – 30 пациентов (из них 18 пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами и 12 – без вирусных гепатитов). Для равномерного распределения пациентов с вирусными гепатитами в группы применялась предварительная стратификация по этому признаку. По клиническим формам туберкулеза ОГ и ГС были сопоставимы, превалировали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и инфильтративным туберкулезом. По частоте ШЛУ МБТ группы также были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики туберкулезного процесса и частота гепатитов у пациентов ОГ и ГС

Table 1. Characteristics of the course of tuberculosis and frequency of hepatitis in the patients from the main and comparison groups

Характеристики	ОГ n = 29	χ^2	ГС n = 30
Инфильтративный туберкулез	7	-	8
ФКТ	15	$p > 0,05$	14
МБТ+	29	$p > 0,05$	30
Каверна+	29	$p > 0,05$	30
ШЛУ МБТ	10	$p > 0,05$	11
Вирусный гепатит В	2	-	1
Вирусный гепатит С	14	$p > 0,05$	15
Вирусный гепатит В + С	2	-	2

В ОГ для коррекции НПР использовались фармакологические схемы в сочетании с лечебным плазмаферезом на фоне продолжающейся химиотерапии туберкулеза, при отсутствии положительной динамики показателей ЛПП предполагалась временная отмена химиотерапии. В ГС (30 пациентов) применялись лишь фармакологические схемы, при отсутствии положительной динамики показателей ЛПП предполагалась временная отмена химиотерапии. Всем пациентам обеих групп,

начиная со старта химиотерапии, назначался один из гепатопротекторов с профилактической целью. При возникновении НПР фармакологические схемы гепатопротекторов усиливались, использовали препараты на основе силимарина, фосфолипидов, глицирризиновой кислоты в дозировках, рекомендуемых производителями, их вводили сначала внутривенно капельно с переходом на пероральный прием. Также внутривенно капельно использовали 5%-ный раствор глюкозы и витамин С.

Лечебный дискретный аппаратный плазмаферез проводили на аппарате «Геманетикс PCS-2». Курс составил от 2 до 7 сеансов с периодичностью 1-2 раза в неделю. Удаление плазмы проводили в объеме 20-30% от расчетного индивидуального объема циркулирующей плазмы пациента. Преимуществами метода являются: возврат форменных элементов крови, малое удаление тромбоцитов из-за их низкого содержания в плазме, возможность замещения удаленного объема плазмы кристаллоидным раствором во время цикла возврата.

При сопоставлении данных двух групп использовали критерий Пирсона (χ^2), статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

После начала химиотерапии туберкулеза у 59/136 (43,4%) больных развились гепатотоксические реакции. Среди 56 больных с вирусными гепатитами ГТР возникли статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$.

При этом повышение уровня АЛТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы зафиксировано у 14/56 (25%) пациентов с наличием вирусного гепатита и у 13/80 (16,3%) – без вирусного гепатита, $p > 0,05$. Повышения других показателей более чем в 5 раз от нормы не зарегистрировано.

Чаще всего ГТР появлялись у пациентов ОГ и ГС на начальных этапах приема ПТП, а именно в первые 2 мес., причем в обеих группах за первый месяц случаев было больше, чем за второй и последующие (табл. 2). Это может быть обусловлено наличием предыдущих неэффективных курсов лечения у большинства пациентов обеих групп.

Как видно из табл. 3, у всех пациентов обеих групп удалось ликвидировать проявления ЛПП. Среди больных ОГ ни в одном случае не потребовалась отмена химиотерапии. К 7-му дню коррекции было выполнено 2 сеанса плазмафереза, что было достаточно для ликвидации симптомов ЛПП у 10 пациентов, остальным потребовалось продолжение коррекции с плазмаферезами. С 8-го по 14-й день выполнено еще 1-2 сеанса плазмафереза у 19 пациентов, что оказалось достаточно, чтобы у 9 из них ликвидировать проявления ЛПП. Оставшимся 10 пациентам потребовалось продолжение сеансов плазмафереза (у 7 пациентов – до 5 сеансов,

Таблица 2. Сроки появления критериев лекарственных поражений печени у больных ОГ и ГС на фоне химиотерапии

Table 2. The time of manifestation of the signs of drug-induced liver disorders in the patients from the main and comparison groups during chemotherapy

Сроки появления ЛПП	ОГ n = 29	χ^2 или ТКФ	ГС n = 30
0-30 дней ХТ	18 (62,1%)	$p > 0,05^*$	12 (40,0%)
31-60 дней ХТ	6 (20,7%)	$p > 0,05^*$	8 (26,7%)
61-90 дней ХТ	4 (13,8%)	$p > 0,05^{**}$	5 (16,7%)
4 месяца ХТ	1 (3,4%)	$p > 0,05^{**}$	2 (6,6%)
5 месяцев ХТ	0		0
6 месяцев ХТ	0	$p > 0,05^{**}$	3 (10,0)

Примечание: * – использовали критерий Пирсона (χ^2), ** – использовали точный критерий Фишера (ТКФ)

в срок до 21 дня, а у 3 – до 6-7 сеансов, в срок до 28 дней).

Как видно из табл. 3, у 12/30 (40%) пациентов ГС пришлось временно отменить химиотерапию на срок от 6 до 20 дней (среднее 12,8 дня). У 8 пациентов удалось ликвидировать проявления ЛПП в срок до 7 дней, при этом пришлось отменить химиотерапию (ОХТ) у 6 из них. У 5 пациентов срок ликвидации ЛПП составлял 8-14 дней (ОХТ пришлось у 2 из них). У остальных 12 пациентов ликвидация проявлений ЛПП потребовала более длительных сроков. Частота ликвидации проявлений ЛПП в определенные сроки статистически значимо в группах не отличалась, но в ГС это часто требовало ОХТ. Частота отмены химиотерапии была статистически значимо чаще в ГС, чем в ОГ ($p < 0,01$).

Приводим два клинических примера лечения пациентов с вирусным гепатитом С (из ОГ и ГС).

Клинический пример 1.

Пациент М., 1987 г. р., находился на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 07.11.2014 г. по 25.05.2015 г. с диагнозом: кавернозный туберкулез верхней доли

правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+); преШЛУ МБТ (Н Р Е З ЕтоАм); хронический вирусный гепатит С, стадия ремиссии. Из анамнеза известно, что пациент находился в местах лишения свободы с 2010 по 2012 г. С сентября 2014 г. отмечал ухудшение самочувствия, кашель с мокротой, осиплость голоса, повышение температуры до фебрильных цифр. Самостоятельно обратился в ФГБНУ «ЦНИИТ», где при обследовании: проба Манту – папула 22 мм, проба с диаскинестом – папула 18 мм, в мокроте выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в верхней доле правого легкого определялась полость деструкции $22 \times 34 \times 37$ мм, во всех сегментах легких – множественные полиморфные очаги (рис. 1). Госпитализирован в 1-е терапевтическое отделение. При исследовании мокроты (система Вастес MGIT 960) установлена лекарственная устойчивость МБТ к Н Р Е З ЕтоАм. Развернута химиотерапия по 4-му режиму: левофлоксацин 0,75 г/сут, капреомицин 1,0 г/сут в/м, пиразинамид



Рис. 1. Компьютерная томограмма ОГК (реконструкция) и обзорная рентгенограмма ОГК от 07.11.2014 г. пациента М. при поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 1. Chest computed tomography (reconstruction) and chest X-ray of Patient M. as of 07.11.2014 by the admission to Central Tuberculosis Research Institute

Таблица 3. Сроки исчезновения критериев лекарственных поражений печени на фоне коррекции у больных ОГ и ГС

Table 3. The time of disappearance of the signs of drug-induced liver disorders in the patients from the main and comparison groups during chemotherapy

Сроки исчезновения критериев ЛПП после начала коррекции	Количество сеансов плазмафереза в группе ОГ	Число пациентов с ликвидацией проявлений ЛПП			
		ОГ n = 29	χ^2	ГС n = 30	
		абс.	абс.	абс.	абс.
7 дней и менее	2	10	$p > 0,05^*$	8 (ОХТ-6)	
8-14 дней	3-4	9	$p > 0,05^*$	5 (ОХТ-2)	
15-21 день	5	7	$p > 0,05^*$	6 (ОХТ-4)	
22-28 дней	6-7	3	$p > 0,05^{**}$	6 (ОХТ-0)	
Потребовалась ОХТ		0 (0%)	$p < 0,01^{**}$	12 (40%)	

Примечание: ОХТ – отмена химиотерапии; * – использовали критерий Пирсона (χ^2); ** – использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса

1,5 г/сут, ПАСК 9,0 г/сут, теризидон 0,75 г/сут, наложен искусственный пневмoperitoneum объемом 1 000 мл воздуха еженедельно.

До начала химиотерапии лабораторные показатели функции печени были в пределах нормальных значений (общий билирубин 11 мкмоль/л, тимоловая проба 1,6 ед., АЛТ 6 Е/л, АСТ 28 Е/л, ЩФ 45 Е/л, ГГТП 17 Е/л, общий белок 86 г/л). Через месяц химиотерапии отмечено изменение лабораторных показателей: общий билирубин 18 мкмоль/л, АЛТ 180 Е/л, АСТ 158 Е/л, ЩФ 142 Е/л, ГГТП 95 Е/л. В связи с этим пациенту была проведена гепатотропная и инфузционная терапия совместно с курсом плазмафереза (4 процедуры). Через 2 процедуры плазмафереза лабораторные показатели функции печени снизились: общий билирубин 17 мкмоль/л, АЛТ 119 Е/л, АСТ 93 Е/л, ЩФ 101 Е/л, ГГТП 84 Е/л, а через 4 процедуры нормализовались. В процессе дальнейшего лечения лабораторные показатели функции печени сохранялись в пределах нормы, в связи с чем химиотерапия не прерывалась.

В результате проводимого лечения пациент абдцилирован (по данным микроскопии и посева) через 2 мес. химиотерапии, закрытие полости распада отмечено через 5 мес. лечения (рис. 2).

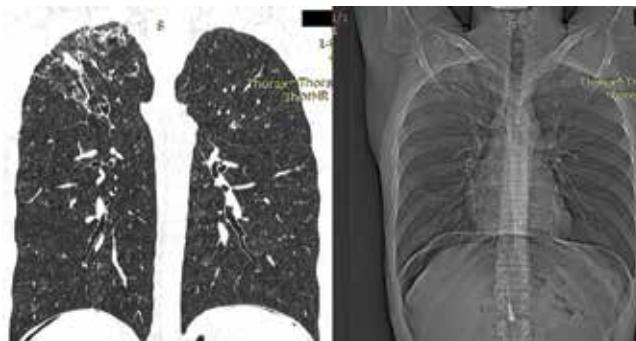


Рис. 2. Компьютерная томограмма ОГК (реконструкция) и обзорная рентгенограмма ОГК пациента М. при выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 2. Chest computed tomography (reconstruction) and chest X-ray of Patient M. by the discharge from Central Tuberculosis Research Institute

Клинический пример 2.

Пациент У., 1982 г. р., находился на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 17.11.2015 г. по 18.04.2016 г. с диагнозом: кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(+); МЛУ МБТ (Н R Z); хронический вирусный гепатит С, стадия ремиссии. Из анамнеза известно, что последнее флюорографическое обследование проводилось весной 2014 г. – патологии не выявлено. Контакт с больным туберкулезом отрицает. В сентябре 2015 г. при плановой флюорографии выявлены изменения в легких. Самостоятельно обратился в ФГБНУ

«ЦНИИТ», где при обследовании: проба Манту – папула 17 мм, проба с диаскинестом – папула 18 мм, в мокроте выявлены КУМ. На КТ ОГК во втором сегменте правого легкого определялись: полость деструкции 24 × 18 мм с инфильтрированными стенками, с наличием секвестра в просвете и выраженного лимфангиита, мелкие очаги низкой плотности в окружающей легочной ткани; в шестом сегменте этого же легкого – каверна 30 × 20 мм с толстыми инфильтрированными стенками и казеозными массами в просвете (рис. 3). Госпитализирован в 1-е терапевтическое отделение. При исследовании мокроты (система Вастес MGIT 960) выявленна МЛУ МБТ (Н R Z). Развернута химиотерапия по 4-му режиму: левофлоксацин 0,75 г/сут, амикацин 1,0 г/сут внутримышечно, пиразинамид 1,5 г/сут, этамбутол 1,27 г/сут, теризидон 0,75 г/сут, протионамид 0,75 г/сут, наложен искусственный пневмoperitoneum объемом 900 мл воздуха еженедельно.

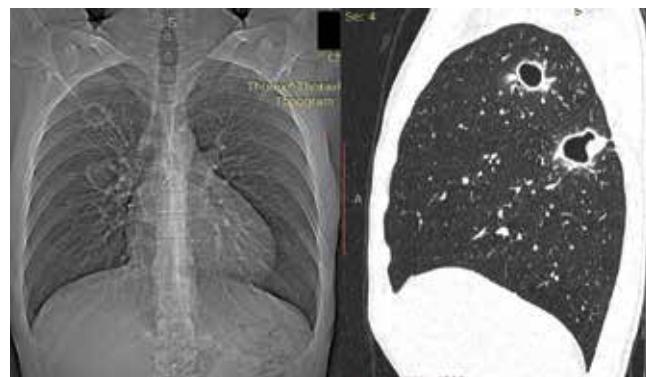


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК и компьютерная томограмма ОГК (реконструкция в боковой проекции) пациента У. при поступлении в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 3. Chest X-ray and chest computed tomography (reconstruction of the lateral view) of Patient U. by the admission to Central Tuberculosis Research Institute

До начала химиотерапии лабораторные показатели функции печени были в пределах нормальных значений (общий билирубин 10 мкмоль/л, тимоловая проба 2,6 ед., АЛТ 37 Е/л, АСТ 38 Е/л, ЩФ 101 Е/л, ГГТП 40 Е/л, общий белок 84 г/л).

На 2-м мес. приема химиотерапии отмечался подъем биохимических показателей (общий билирубин 16 мкмоль/л, АЛТ 190 Е/л, АСТ 160 Е/л, ЩФ 121 Е/л, ГГТП 73 Е/л). Дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия не дала быстрого эффекта, в связи с чем химиотерапия была отменена; дальнейшая дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия привела к положительному эффекту и через 14 дней, когда нормализовался уровень трансаминаз, химиотерапию возобновили в прежнем объеме. Негативация мокроты (по данным микроскопии и посева) зафиксирована через

3 мес., закрытие полостей распада – через 8 мес. лечения (рис. 4).

Заключение

После начала химиотерапии туберкулеза по 4-му или 5-му режиму химиотерапии у 59 (43,4%) из 136 больных развились гепатотоксические реакции. Среди 56 больных с вирусными гепатитами ГТР возникали статистически значимо чаще – у 36 (64,3%), чем среди 80 пациентов без вирусных гепатитов – у 23 (28,8%), $p < 0,01$. Применение малообъемного плазмафереза у 29 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, в том числе при наличии вирусных гепатитов, позволило во всех случаях устранить без отмены химиотерапии проявления гепатотоксических реакций, возникших на прием ПТП. В группе, где не использовали плазмаферез, возникла необходимость во временной отмене химиотерапии у 12 (40,0%) из 30 пациентов на срок от 6 до 20 дней.

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

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

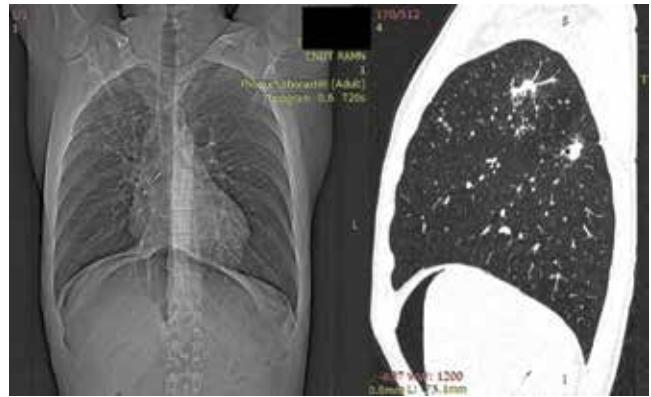


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма ОГК и компьютерная томограмма ОГК (реконструкция в боковой проекции) пациента У. при выписке из ФГБНУ «ЦНИИТ»

Fig. 4. Chest X-ray and chest computed tomography (reconstruction of the lateral view) of Patient U. by the discharge from Central Tuberculosis Research Institute

ЛИТЕРАТУРА

- Адамович Н. В. Химиотерапия больных туберкулезом легких с патологией печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985 г.
- Александрова И. В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 52 с.
- Баласанянц Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48-52.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 40-48.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
- Колпакова Т. А. Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2002.
- Курунов Ю. Н., Урсов И. Г., Краснов В. А. и др. Эффективность липосомальной лекарственной формы антибактериальных препаратов в ингаляционной терапии экспериментального туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 1995. – № 1. – С. 38-40.
- Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2006.
- Петренко Т. И. Туберкулез легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз: Дис. ... д-ра мед. наук. – Н., 2008 г.
- Петренко Т. И., Краснов В. А., Харламова Ю. М. и др. Клинико-биохимический статус больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими гепатитами В и/или С // Пробл. туб. – 2006. – № 3. – С. 42-45.
- Суханов Д. А. Антиоксидантные свойства Ремаксола, Реамберина и Адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии // Экспер. и клин. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 45-48.

REFERENCES

- Adamovich N.V. *Khimioterapiya bolnykh tuberkulezom legkikh s patologiyey pecheni*. Avtoref. diss. cand. med. nauk. [Tuberculosis chemotherapy in the patients with liver disorders. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1985.
- Aleksandrova I.V. *Ekstrakorporalnaya gemokorreksiya v kompleksnom lechenii pechenochnoy nedostatochnosti*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Extracorporeal haemocorrection in the comprehensive treatment of liver failure. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 52 p.
- Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48-52. (In Russ.)
- Ivanova D.A., Borisov S.E. Cancel or keep: Indications for discontinuation of anti-tuberculosis drugs due to adverse events. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54.
- 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, pp. 40-48. (In Russ.)
- Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. 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.)
- Kolpakova T.A. *Oslozhneniya antibakterialnoy terapii u bolnykh tuberkulyozom lyogikh s sопутствующими заболеваниями*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Adverse events of anti-bacterial therapy in pulmonary tuberculosis patients with concurrent conditions. Synopsis of Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2002.
- Kurunov Yu.N., Ursov I.G., Krasnov V.A. et al. Effectiveness of the liposomal form of anti-bacterial agents in the inhalation therapy of experimental tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 1995, no. 1, pp. 38-40. (In Russ.)
- Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii*. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the standard and individual chemotherapy regimens]. Moscow, 2006.
- Petrenko T.I. *Tuberkulez legkikh v sochetanii s khronicheskimi virusnymi hepatitami: diagnostika, lechenie, prognоз*. Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis with concurrent chronic viral hepatitis: diagnostics, treatment, prognosis. Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2008.
- Petrenko T.I., Krasnov V.A., Kharlamova Yu.M. et al. Clinical and biochemical status of pulmonary tuberculosis patients with concurrent chronic hepatitis B and/or C. *Probl. tub.*, 2006, no. 3, pp. 42-45. (In Russ.)

13. Суханов Д. С., Иванов А. К. Эффективность комбинированной регионарной лимфотропной терапии как метода снижения гепатотоксических проявлений противотуберкулезной химиотерапии // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 112-116.
14. Титюхина М. В. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом различной локализации при применении эfferентных методов детоксикации и нутритивной поддержки: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012 г.
15. Титюхина М. В., Батыров Ф. А., Корнилова З. Х. Комплексное лечение больных туберкулезом органов дыхания при токсическом лекарственном гепатите // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 29-33.
16. Туберкулез в Российской Федерации 2015: аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2015.
17. Шмелев Н. А., Степанян Э. С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М., 1977. – С. 139-150.
18. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Леч. врач. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
19. Gramada M. Enache, A. Gramada. Hepatic disorders in patients with pulmonary tuberculosis // Europ. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – Suppl. 40. – P. 2660.
20. Iravani Y. M., Masjedi M. R., Yazdanpanach M. Antituberculosis drug related liver dysfunction hepatitis B, C and role of age as a risk factor // Intern. J. Tuberc. And Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, № 11. – Suppl. I. – P. 118.
21. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – № 8. – P. 935-952.
12. Sukhanov D.A. Anti-oxidant properties of Remaxol, Reamberin and Ademetionine in liver disorders caused by anti-tuberculosis therapy. *Eksperim. i Klin. Parmakologiya*, 2013, vol. 76, no. 4, pp. 45-48. (In Russ.)
13. Sukhanov D.S., Ivanov A.K. Effectiveness of combination regional lymphotropic therapy as a way to reduce hepatotoxic reactions during anti-tuberculosis chemotherapy. *Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina*, 2009, no. 2, pp. 112-116. (In Russ.)
14. Tityukhina M.V. *Effektivnost kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom razlichnoy lokalizatsii pri primenenii effeरentnykh metodov detoksifikatsii i nutritivnoy podderzhki. Diss. dokt. med. nauk.* [Effectiveness of comprehensive treatment of those suffering from tuberculosis of different localization when using efferent detoxification methods and nutritional support. Doct. Diss.]. Moscow, 2012.
15. Tityukhina M.V., Batyrov F.A., Kornilova Z.Kh. Comprehensive treatment of respiratory tuberculosis in case of drug-induced hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
16. *Tuberkulez v Rossiiyiskoy Federatsii, 2015: analitichesky obzor osnovnykh statistichesknykh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiiyiskoy Federatsii.* [Tuberculosis in the Russian Federation, 2015. Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation]. Moscow, 2015.
17. Shmelev N.A., Stepanyan E.S. *Pobochnoe deystvie protivotuberkuleznykh preparatov.* [Side effects of anti-tuberculosis drugs]. Moscow, 1977, pp. 139-150.
18. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. Drug-associated liver disorders. Diagnostics and treatment. *Lech. Vrach.*, 2011, no. 2, pp. 16-20. (In Russ.)
19. Gramada M., Enache, A. Gramada. Hepatic disorders in patients with pulmonary tuberculosis. *Europ. Resp. J.*, 2005, vol. 26, suppl. 40, pp. 2660.
20. Iravani Y.M., Masjedi M.R., Yazdanpanach M. Antituberculosis drug related liver dysfunction hepatitis B, C and role of age as a risk factor. *Intern. J. Tuberc. And Lung Dis.*, 2001, vol. 5, no. 11, suppl. I, pp. 118.
21. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Ваниев Эдуард Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий
амбулаторно-консультационным отделением.

Самойлова Анастасия Геннадьевна
доктор медицинских наук,
зам. директора по научной работе.

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор.

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

Эргешов Атаджан Эргешович
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

FOR CORRESPONDENCE:

*National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473*

Eduard V. Vaniev
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Out-Patient Consultive Department.*

Anastasiya G. Samoylova
*Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.*

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor.

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Atadzhан E. Ergeshov
*Central Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564*

Поступила 03.03.2018

Submitted as of 03.03.2018