



ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,3}, Е. С. ЧУМАКОВА², В. С. ОДИНЕЦ², А. Э. ЭРГЕШОВ¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

²ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

³Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

Обследовано 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину. Лечение больных этой группы исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, цикloserин/теризидон, протионамид, ПАСК). Во вторую группу включено 97 больных, которые до получения данных о МЛУ МБТ методом посева мокроты на плотные питательные среды (2-3 мес. лечения) лечились по 1-му стандартному режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин), затем проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й режим химиотерапии. Установлено, что гепатотоксические реакции у больных без исходных нарушений функции печени при назначении 4-го режима химиотерапии возникали в 31,3% случаев, при применении изначально 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим – в 87,8% случаев ($p < 0,001$). В процессе лечения признаки повреждения печени у больных, изначально получавших 4-й режим химиотерапии, чаще возникали в первые 2 мес. лечения, тогда как у больных, лечившихся исходно по 1-му режиму с последующей коррекцией на 4-й режим, – на протяжении первых 4 мес. В подавляющем большинстве случаев гепатотоксические реакции были легкой степени выраженности как у больных, изначально получавших лечение по 4-му режиму химиотерапии, так и у больных при исходном назначении 1-го режима с последующей коррекцией на 4-й режим. Вместе с тем тяжелые гепатотоксические реакции чаще наблюдались у пациентов второй группы.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, гепатотоксические реакции, химиотерапия

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С., Эргешов А. Э. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 21-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>

HEPATOTOXIC REACTIONS DURING TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH PULMONARY MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,3}, E. S. CHUMAKOVA², V. S. ODINETS², A. E. ERGESHOV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

216 new pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance (MDR) were examined. The patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 164 patients in whom when admitted to hospital, GeneXpert MTB/RIF was used to test the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to rifampicin. Initially, patients in this group were treated with chemotherapy regimen 4 (pyrazinamide, kanamycin/amikacin/capreomycin, fluoroquinolones, cycloserine/terizidone, prothionamide, PAS). Group 2 included 97 patients. They all were treated with chemotherapy regimen 1 (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol/streptomycin) before MDR was confirmed in them by sputum culture on solid media (in 2-3 months of treatment) after that treatment regimen was amended with re-registration for chemotherapy regimen 4. It was found out that hepatotoxic reactions in patients without initial abnormal liver function when prescribing chemotherapy regimen 4 occurred in 31.3% of cases and when initially using regimen 1 followed by switching to regimen 4 – in 87.8% of cases ($p < 0.001$). In the course of treatment, the signs of liver damage in patients who initially received regimen 4 were more frequent in the first 2 months of treatment, whereas in patients treated initially with regimen 1 with subsequent switching to regimen 4 – during the first 4 months. In the overwhelming majority of cases, hepatotoxic reactions were mild in patients who initially received regimen 4 as well as in patients initially treated with regimen 1 followed by switching to regimen 4. However, severe hepatotoxic reactions were more often observed in patients from Group 2.

Key words: newly detected tuberculosis, multiple drug resistance, hepatotoxic reactions, chemotherapy

For citations: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S., Ergeshov A.E. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 21-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>

Одной из актуальных и приоритетных задач современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Эффективность лечения этой категории пациентов во многом зависит от своевременного определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противоту-

беркулезные препараты (ПТП) [1, 2, 5, 7]. Своевременная диагностика МЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов позволяет начать лечение пациентов изначально 4-м режимом химиотерапии (РХТ). При отсутствии возможностей определения спектра ЛУ быстрыми методами используется метод посева на плотные питательные среды. До получения данных о МЛУ МБТ (2-3 мес. химиотерапии – ХТ) лечение этих пациентов проводится по 1-му стандартному РХТ. После получения данных о МЛУ МБТ проводится коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ [4].

В литературе имеется достаточный объем информации о влиянии быстрых методов диагностики на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [3, 7]. Данных о частоте и выраженности гепатотоксических реакций при применении таких подходов к лечению нет.

Цель: изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций при применении исходно 4-го РХТ и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го РХТ у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 216 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Ставрополь) в период с 2010 по 2016 г. В исследование не включались пациенты, имеющие сопутствующую патологию: ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины.

Пациенты были разделены на 2 группы. Группу «4 РХТ» составили 134 пациента, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определена устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этих больных исходно проводилось по 4-му РХТ (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, ПАСК). В группу «1 и 4 РХТ» включено 82 больных, у которых МЛУ МБТ диагностировали методом посева мокроты на плотные питательные среды. До этого больные получали лечение по 1-му РХТ (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2-3 мес. лечения) проведена коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ.

В обеих группах преобладали мужчины, и достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в группе «4 РХТ» мужчин было 72,3%, в группе «1 и 4 РХТ» – 74,4%, $p > 0,05$; женщин – 27,7 и 25,6% соответственно, $p > 0,05$). Возраст большинства больных в обеих группах колебался от 18 до 49 лет (76,9 и 75,6% соответственно). Анализ частоты встречаемости различных форм туберкулеза

легких показал, что в обеих группах более половины составили больные с инфильтративным туберкулезом (58,2 и 58,5% соответственно, $p > 0,05$). Вторым по частоте среди форм туберкулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (35,1 и 37,8% соответственно, $p > 0,05$). Остальные формы туберкулеза легких наблюдались редко. Статистически значимые различия между группами по частоте форм туберкулеза легких отсутствовали. Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих групп («4 РХТ» – 76,1% и «1 и 4 РХТ» – 80,5%, $p > 0,05$). При этом у большинства пациентов обеих групп размеры полостей распада были менее 2 см (64,9 и 64,6% соответственно, $p > 0,05$). Бактериовыделение выявлено у подавляющего большинства (94,0%) пациентов в группе «4 РХТ», у 10 (6,0%) пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК, и у всех (100%) пациентов в группе «1 и 4 РХТ». Слабо выраженная туберкулезная интоксикация наблюдалась у 64,2 и 74,4% больных в группах соответственно ($p > 0,05$). Как видно из приведенных данных, не имелось статистически значимой разницы по группам. Это дало возможность сравнивать частоту и выраженность гепатотоксических реакций и их влияние на эффективность лечения в этих группах больных.

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов обследовали с применением общеклинических методов, лучевых методов диагностики (в том числе компьютерной томографии), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – GeneXpert MTB/RIF), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ. Для выявления гепатотоксических реакций на применение ПТП проводили исследование функционального состояния печени по показателям активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержанию общего билирубина. Исследования выполняли до начала лечения и далее ежемесячно.

Мониторинг и оценка тяжести гепатотоксических реакций проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, версия 4) [6]. Согласно этим критериям, гепатотоксические реакции легкой степени выраженности (I степень) протекают бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями. При этом активность ферментов АЛТ и АСТ превышает верхнюю границу нормы до трехкратного значения, ЩФ и ГГТ – до 2,5-кратного, содержание общего билирубина – до 1,5-кратного значения. Умеренно выраженные

гепатотоксические реакции (II степень) проявляются локальными клиническими симптомами. При этом значения активности ферментов АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы от 3 до 5 раз, ЩФ и ГГТ – от 2,5 до 5 раз, содержание общего билирубина – от 1,5 до 3 раз. Тяжелые, клинически значимые, но не угрожающие жизни пациента гепатотоксические реакции (III степень) проявляются выраженными клиническими симптомами и значениями активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ, превышающими верхнюю границу нормы от 5 до 20 раз, содержание общего билирубина – от 3 до 10 раз. При гепатотоксических реакциях, имеющих жизнеугрожающие последствия (IV степень), значения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ превышают верхнюю границу нормы более 20 раз, содержание общего билирубина – более 10 раз. Гепатотоксические реакции, вызывающие смерть пациента, оцениваются как реакции пятой степени тяжести.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов реализована с помощью пакета программ Excel и BIostat. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$. Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования

У всех больных до начала лечения показатели функции печени были в пределах вариантов нормы. В процессе лечения среди изученных показателей чаще всего изменения выявлялись в активности АЛТ и АСТ. Уже через 1 мес. лечения в группе «4 РХТ» число больных с повышенной активностью АЛТ и АСТ составило 18,6 и 13,4%, в группе «1 и 4 РХТ» – 21,5 и 26,8% соответственно (рис. 1). Далее в группе «4 РХТ» число пациентов, у которых впервые наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, начинало снижаться и к 2-месячному сроку составило 10,4 и 11,9% соответственно.

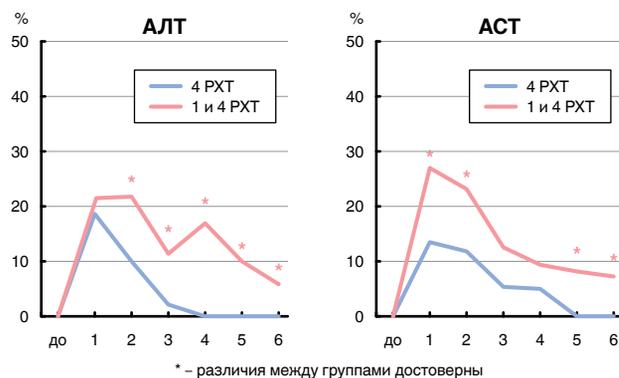


Рис. 1. Частота новых случаев повышения показателей активности АЛТ, АСТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (в %)

Fig. 1. The frequency of new cases of elevated ALT, AST during treatment in the examined patients without initial abnormal liver function (%)

В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось примерно с такой же частотой, как и через 1 мес. ХТ (21,5 и 23,8% соответственно). Через 3 мес. ХТ в группе «4 РХТ» новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались лишь у 2,3 и 5,3% соответственно. В группе «1 и 4 РХТ» к этому сроку такие больные наблюдались в 11,4 и 12,6% соответственно, что имело статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$). Через 4, 5 и 6 мес. ХТ в группе «4 РХТ» не наблюдали пациентов с впервые обнаруженными повышенными значениями активности АЛТ, а через 5 и 6 мес. – АСТ. В группе «1 и 4 РХТ» новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались на протяжении всех 6 мес. ХТ. Через 2, 3, 5 и 6 мес. ХТ частота выявления признаков цитоллиза (повышение активности АЛТ и АСТ) в группе «1 и 4 РХТ» была статистически значимо выше по сравнению с группой «4 РХТ» (рис. 1).

Похожую картину наблюдали при анализе активности ЩФ и ГГТ (рис. 2).

Повышение активности ЩФ и ГГТ в обеих группах пациентов выявлялось уже через 1 мес. лечения. В группе «4 РХТ» начиная со 2-го месяца ХТ число пациентов с впервые выявленными повышенными значениями активности ЩФ и ГГТ неуклонно снижалось и к 6-му мес. таких больных не наблюдалось. В группе «1 и 4 РХТ» повышение активности ЩФ и ГГТ через 1 мес. лечения наблюдалось чаще по сравнению с группой «4 РХТ». Через 2 мес. ХТ число таких больных оставалось на прежнем уровне. Рост числа больных с повышением активности ЩФ и ГГТ вновь наблюдали через 4 мес. лечения. Начиная с 5-го мес. число таких пациентов снижалось и оставалось на том же уровне и через 6 мес. ХТ. На всех сроках наблюдения больные с впервые выявленными повышенными значениями ЩФ и ГГТ достоверно чаще наблюдались в группе «1 и

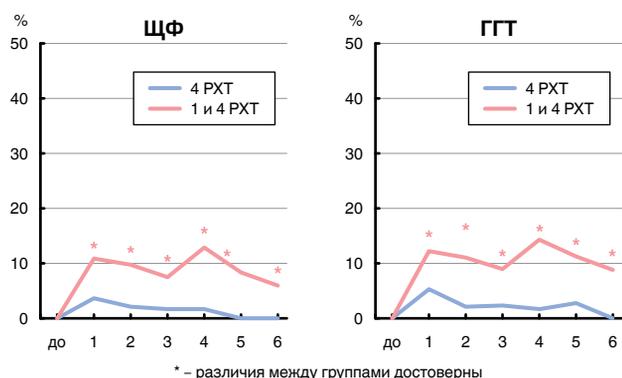


Рис. 2. Частота новых случаев повышения показателей активности ЩФ и ГГТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (в %)

Fig. 2. The frequency of new cases of elevated ALP, GGT during treatment in the examined patients without initial abnormal liver function (%)

4 PXT» (рис. 2). У 10 (6,1%) пациентов в группе «4 PXT» и у 15 (15,4%) в группе «1 и 4 PXT» нарушение функции печени выявлялось только в виде повышения активности ГГТ.

Повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови в группе «4 PXT» наблюдалось только через 2 и 3 мес. лечения – по 3,7 и 2,3% больных соответственно. В группе «1 и 4 PXT» такие большие выявлялись чаще, и повышение средних показателей было уже через 1 мес. лечения (табл.).

Анализ изменения количественных показателей функции печени показал, что у больных обеих групп средние значения показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ) на всех сроках наблюдения превышали нормальные значения (табл.).

Вместе с тем на всех сроках наблюдения средние значения этих показателей в группе «1 и 4 PXT» были статистически значимо выше по сравнению с группой «4 PXT» (табл.). Кроме того, амплитуда минимальных – максимальных показателей была

Таблица. Мониторинг показателей активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и содержания билирубина у больных без исходных нарушений функций печени до начала лечения и в процессе ХТ ($M \pm m$)

Table. Monitoring of ALT, AST, ALP, GGT and bilirubin level in patients without initial abnormal liver functions prior to treatment start and during chemotherapy ($M \pm m$)

№ п/п	Сроки лечения	Группы больных	Показатели и единицы измерения				
			АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ЩФ, Е/л	ГГТ, Е/л	Билирубин, мкмоль/л
	Норма		≤ 42	≤ 37	30-117	7-50	≤ 20,5
1	До начала лечения	4 PXT min - max	24,3 ± 1,5 10-39	27,4 ± 1,0 15-40	79,8 ± 3,1 4-114	28,7 ± 2,6 18-35	12,3 ± 1,1 7-16
2		1 и 4 PXT min - max	23,1 ± 1,4 11-40	26,5 ± 1,2 14-37	82,4 ± 2,9 72-110	26,6 ± 1,9 11-35	9,4 ± 0,8 5-15
3	Через 1 мес. лечения	4 PXT min - max	107,7 ± 5,4* 49-236	86,0 ± 6,5* 38-181	134,7 ± 6,8* 120-152	103,8 ± 7,0* 55-192	11,5 ± 1,0 7-15
4		1 и 4 PXT min - max	157,5 ± 9,3* $p_{3,4} < 0,01$ 74-361	123,6 ± 7,4* $p_{3,4} < 0,01$ 46-200	180,0 ± 7,0* $p_{3,4} < 0,01$ 173-193	197,7 ± 8,4* $p_{3,4} < 0,01$ 254-346	26,6 ± 2,4* 23-31
5	Через 2 мес. лечения	4 PXT min - max	69,9 ± 7,0* 43-167	53,2 ± 3,7* 38-150	141,2 ± 5,7* 132-154	146,5 ± 3,3* 54-228	25,2 ± 1,7* 22-28
6		1 и 4 PXT min - max	238,8 ± 12,0* $p_{5,6} < 0,01$ 70-507	207,5 ± 9,0* $p_{5,6} < 0,01$ 38-428	214,5 ± 9,0* $p_{5,6} < 0,01$ 120-329	215,5 ± 7,1* $p_{5,6} < 0,01$ 53-450	29,0 ± 2,7* 21-37
7	Через 3 мес. лечения	4 PXT min - max	83,7 ± 7,4 74-101	42,2 ± 1,0 39-45	120,0 ± 1,2 119-121	77,8 ± 5,2 66-248	22,0 ± 0,9 21-23
8		1 и 4 PXT min - max	157,5 ± 9,7 $p_{7,8} < 0,01$ 50-325	168,4 ± 7,8 $p_{7,8} < 0,01$ 44-308	251,5 ± 7,8 $p_{7,8} < 0,01$ 118-395	157,6 ± 7,7 $p_{7,8} < 0,01$ 51-246	28,5 ± 2,5 $p_{7,8} < 0,02$ 23-34
9	Через 4 мес. лечения	4 PXT min - max	-	58,6 ± 6,4 38-95	118,0 ± 1,0 117-119	55,5 ± 3,3 54-57	-
10		1 и 4 PXT min - max	85,7 ± 7,0* 77-118	82,5 ± 3,7* $p_{9,10} < 0,01$ 45-118	170,2 ± 4,7* $p_{9,10} < 0,01$ 128-220	145,8 ± 4,9* $p_{9,10} < 0,01$ 1-246	26,5 ± 2,2* 22-31
11	Через 5 мес. лечения	4 PXT min - max	-	-	-	54,3 ± 3,6* 52-59	-
12		1 и 4 PXT min - max	53,5 ± 7,7* 43-151	42,5 ± 6,5* 39-45	123,5 ± 6,9* 119-128	82,8 ± 3,76* $p_{11,12} < 0,01$ 65-98	25,5 ± 2,1* 23-28
13	Через 6 мес. лечения	4 PXT min - max	-	-	-	-	-
14		1 и 4 PXT min - max	59,6 ± 9,2* 47-97	56,6 ± 7,1* 38-74	130,4 ± 8,8* 124-138	68,6 ± 5,0* 54-89	23,0 ± 1,0* 22-24

Примечание: * – различия до начала и в процессе лечения достоверны

больше у пациентов группы «1 и 4 РХТ». В группе «4 РХТ» наиболее высокие значения средних и максимальных показателей функции печени наблюдали через 1 мес. ХТ, в дальнейшем они снизились. В группе «1 и 4 РХТ» максимальные значения средних и максимальных показателей функции печени наблюдали через 2 и 3 мес. ХТ, в дальнейшем (через 4, 5 и 6 мес. ХТ) эти показатели снизились (табл.).

Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что активность АЛТ через 1 и 2 мес. ХТ в обеих группах у подавляющего большинства больных, имеющих нарушения, превышала верхнюю границу нормы до 3 раз (I степень по шкале СТСАЕ) (рис. 3). Тяжелые (III степень по шкале СТСАЕ) гепатотоксические реакции, проявляющиеся повышением активности АЛТ от 5 до 10 раз, через 1 мес. ХТ в группе «4 РХТ» наблюдались в 4,0%, а в группе «1 и 4 РХТ» – в 9,5% случаев. Начиная со 2-го мес. ХТ и до конца наблюдения в группе «4 РХТ» такие больные не выявлялись. В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ повышение активности АЛТ от 5 до 10 раз было у 11,2% пациентов, а через 3 мес. достигло 22,2% (рис. 3). Начиная с 4-го мес. ХТ повышенные значения АЛТ в группе «1 и 4 РХТ» не наблюдались. В группе «4 РХТ» повышение активности АЛТ через 4, 5 и 6 мес. ХТ не наблюдалось.

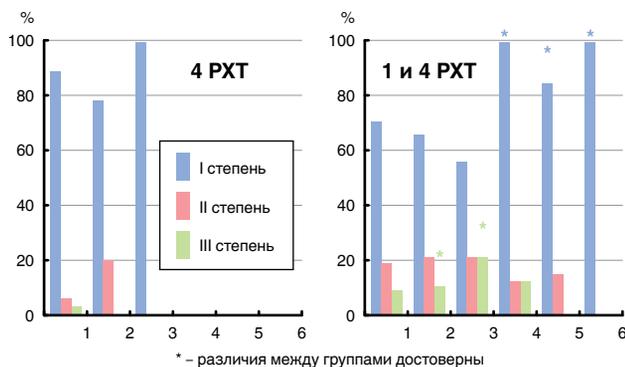


Рис. 3. Мониторинг степени повышения активности АЛТ при 4, 1 и 4 РХТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (по шкале СТСАЕ)

Fig. 3. Monitoring of the degree of ALT elevation during treatment with regimen 4 and regimens 1 and 4 in the examined patients without initial abnormal liver function (according to CTCAE score)

Изменения активности АСТ в процессе лечения в сравниваемых группах были аналогичны изменениям АЛТ.

Активность ЩФ в группе «4 РХТ» на протяжении всего периода наблюдения превышала верхнюю границу нормы до 2,5 раза (I степень по шкале СТСАЕ). В группе «1 и 4 РХТ» через 2 мес. ХТ у 37,5% и через 3 мес. ХТ у 16,7% пациентов повышение активности ЩФ оценивалось как II степень

по шкале СТСАЕ. Далее (через 4, 5 и 6 мес. ХТ) повышение активности ЩФ имело I степень по шкале СТСАЕ. Активность ГГТ через 1, 2 и 3 мес. ХТ примерно у 1/3 больных обеих групп превышала верхнюю границу нормы до 2,5-5 раз (II степень по шкале СТСАЕ). Третья степень по шкале СТСАЕ наблюдалась только у больных группы «1 и 4 РХТ» через 1 и 2 мес. лечения. Начиная с 4-го мес. ХТ повышение активности ГГТ у пациентов обеих групп было легкой степени. Содержание общего билирубина у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения превышало верхнюю границу нормы до 1,5 раза и оценивалось как I степень по шкале СТСАЕ.

В целом в группе «4 РХТ» впервые гепатотоксические реакции возникли у 42 (31,3%) из 134 пациентов, а в группе «1 и 4 РХТ» – у 72 (87,8%) из 82 пациентов ($\chi^2 = 12,8; p = 0,001$).

Корреляционный анализ выявил, что ферментативные индикаторы патологии печени у обследованных больных были тесно взаимосвязаны между собой. Коэффициенты корреляции между уровнями АЛТ с АСТ составили 0,721 ($p = 0,01$), АСТ с общим билирубином – 0,76 ($p = 0,01$), ЩФ с ГГТ – 0,677 ($p = 0,01$), а с общим билирубином – 0,204 ($p = 0,05$), ГГТ с общим билирубином – 0,285 ($p = 0,02$).

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 41 (15,7%) больного из 261; у 14 (8,5%) больных группы «4 РХТ» и у 27 (27,8%) пациентов группы «1 и 4 РХТ» ($\chi^2 = 4,11; p = 0,042$). Они проявлялись болями и тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой и расстройствами стула, в некоторых случаях – иктеричностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек.

Больным с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями была назначена гепатопротекторная, спазмолитическая, желчегонная и дезинтоксикационная терапия, которая позволила устранить клинические и лабораторные проявления повреждений печени или значительно их уменьшить. В группе «4 РХТ» из-за развития гепатотоксических реакций возникала необходимость временно отменить ХТ у 17,6% больных, а в группе «1 и 4 РХТ» – у 42,3 ($p < 0,01$).

Заключение

Результаты исследования у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без исходных нарушений функции печени показали, что в группе больных, изначально получавших 4-й РХТ, гепатотоксические реакции возникали реже по сравнению с пациентами, получавшими лечение сначала по 1-му РХТ, а спустя 2-3 мес. – по 4-му РХТ. Чаще всего изменения выявлялись в виде повышения активности АЛТ, АСТ и ГГТ. В группе больных, изначально получавших 4-й РХТ, гепатотоксические реакции наблюдались в первые

2 мес. ХТ, далее частота их снижалась, а на 5-м и 6-м мес. ХТ – отсутствовала. В группе больных, получавших лечение по 1-му РХТ, а спустя 2-3 мес. по 4-му РХТ, гепатотоксические изменения наблюдались с высокой частотой на протяжении первых 4 мес. ХТ. Лишь к концу 5-го мес. ХТ частота их снижалась. Гепатотоксические реакции (III степень по шкале СТСАЕ) в группе «4 РХТ» наблюдались

только через 1 мес. ХТ, а в группе «1 и 4 РХТ» в течение первых 3 мес. ХТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение быстрых методов диагностики МЛУ МБТ в противотуберкулезных учреждениях позволяет исходно назначить 4-й РХТ, при котором гепатотоксические реакции наблюдаются реже и носят менее выраженный характер.

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. Абдуллаев Р. Ю., Ваниев Э. В., Каминская Г. О., Васильева И. А., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II 6 режимов химиотерапии // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких – 2012. – Т. 90, № 12. – С. 15-22.
3. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., Ленская В. В., Ваниев Э. В. Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 18-23.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., Тверь: ООО «Триада», 2014. – 56 с.
5. Эргешов А. Э., Комиссарова О. Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Федеральный справочник. Здравоохранение России. – 2017. – Вып. 17. – С. 175-179.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009. <http://www.meddrmsso.com>
7. Weyer K, Mirzayev F, Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 252-271.

REFERENCES

1. Abdullaev R. Yu., Vaniev E. V., Kaminskaya G. O., Vasilyeva I. A., Komissarova O. G. Evaluation of functional liver state in patients suffering from new pulmonary tuberculosis when using I and II 6 chemotherapy regimens. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Ivanova D. A., Borisov S. E., Ryzhov A. M. et al. Frequency and risk of severe adverse reactions during treatment of newly detected tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 90, no. 12, pp. 15-22. (In Russ.)
3. Samoylova A. G., Burakova M. V., Vasilyeva I. A., Lenskaya V. V., Vaniev E. V. The impact of express rifampicin susceptibility testing on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 18-23. (In Russ.)
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Tver, ООО Triada Publ., 2014, 56 p.
5. Ergeshov A. E., Komissarova O. G. *Podkhody k lecheniyu bolnykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustojchivostyu vozбудitelya*. *Federalny spravochnik. Zdravookhranenie Rossii*. [Approaches to treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple or extensive drug resistance. Federal reference book. Healthcare of Russia]. 2017, Issue 17, pp. 175-179.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Publish Date: May 28, 2009. <http://www.meddrmsso.com>
7. Weyer K, Mirzayev F, Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, pp. 252-271.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.

Тел.: 8 (499) 785-90-60.

E-mail: okriz@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Department for Pathological Anatomy,
Electronic Microscopy and Biochemistry,
Head of Biochemical Laboratory.

Phone: +7 (499) 748-30-23.

Email: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.

Phone: +7 (499) 785-90-60.

Email: okriz@rambler.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: cniit@ctri.ru

Ставропольский краевой клинический

противотуберкулезный диспансер,

355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.

Тел./факс: 8 (8652) 28-83-60.

Чумакова Елена Сергеевна

заведующая терапевтическим отделением.

E-mail: skkptd@mail.ru

Одинец Василий Спиридонович

главврач.

E-mail: skkptd@mail.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: cniit@ctri.ru

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,

56, Dostoevskiy St.,

Stavropol, 355019.

Phone/Fax: +7 (8652) 28-83-60.

Elena S. Chumakova

Head of Therapy Department.

Email: skkptd@mail.ru

Vasiliy S. Odinets

Head Physician,

Email: skkptd@mail.ru

Поступила 20.11.2018

Submitted as of 20.11.2018