



Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда

Э. В. ВАНИЕВ¹, Н. В. КУЗЬМИНА², И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

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

²ГУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить функциональное состояние печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного (1-й режим химиотерапии) и резервного ряда (4/5-й режим химиотерапии).

Материалы и методы: проанализировано 144 больных туберкулезом органов дыхания, которые разделены на 2 группы. В группу 1 включено 67 пациентов, которые получали лечение по 1-му режиму химиотерапии, в группу 2 – 77 пациентов, получавших лечение по 4-му или 5-му режиму химиотерапии. На протяжении первых 3 мес. лечения проанализированы частота и выраженность изменений показателей функционального состояния печени.

Заключение: у больных с хроническим вирусным гепатитом паренхиматозные повреждения печени встречаются чаще, а их нормализация происходит медленнее. При применении 1-го режима химиотерапии уровни трансаминаз нормализуются чаще и быстрее, тогда как при применении 4-го или 5-го режима химиотерапии снижение уровня аланинаминотрансферазы отмечено только со 2-го мес. лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, хронический гепатит, химиотерапия препаратами основного и резервного ряда

Для цитирования: Ваниев Э. В., Кузьмина Н. В., Васильева И. А. Сравнительная оценка функционального состояния печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного и резервного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 41-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-41-47>

Comparative Assessment of Liver Function During the Intensive Phase of Treatment of Respiratory Tuberculosis Patients Treated with First Line and Reserve Drugs

E. V. VANIEV¹, N. V. KUZMINA², I. A. VASILYEVA¹

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

²Surgut State University, Surgut, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare liver function of respiratory tuberculosis patients during the intensive phase of treatment with first line drugs (chemotherapy regimen 1) and reserve drugs (chemotherapy regimens 4 and 5).

Subjects and Methods: Data of 144 respiratory tuberculosis patients were analyzed, those patients were divided into 2 groups. Group 1 included 67 patients receiving chemotherapy regimen 1 and Group 2 included 77 patients treated with chemotherapy regimens 4 or 5. During the first 3 months of treatment, the frequency and severity of changes in the liver function were assessed.

Conclusion: in patients with chronic viral hepatitis, parenchymal liver damage is more frequent and it improves slower. Transaminase levels returned to normal levels more frequently and rapidly with chemotherapy regimen 1, whereas with chemotherapy regimens 4 and 5, reduction of alanine aminotransferase level was observed only from the 2nd month of treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, chronic hepatitis, chemotherapy with 1 line and reserve drugs

For citations: Vaniev E.V., Kuzmina N.V., Vasilyeva I.A. Comparative assessment of liver function during the intensive phase of treatment of respiratory tuberculosis patients treated with first line and reserve drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 41-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-41-47>

Для корреспонденции:

Ваниев Эдуард Владимирович
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Correspondence:

Eduard V. Vaniev
Email: edik_vaniev@mail.ru

Одной из основных причин, ограничивающих возможности проведения полноценного и непрерывного курса химиотерапии (ХТ) при туберкулезе легких, являются нежелательные реакции, вызываемые противотуберкулезными препаратами (ПТП). Нежелательные гепатотоксические реакции обусловлены тем, что при метаболизме многих ПТП в печени образуются метаболиты, обладающие токсическим эффектом. При токсическом повреждении печени морфологические изменения приводят к нарушениям дезинтоксикационной, белковосинтетической и других функций [1, 2, 6, 9]. Лекарствен-

ный гепатит может проявляться как клиническими симптомами: горечь во рту, желтуха, боли и тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, так и без них, только с повышением уровня в крови печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина [1, 4, 6, 7]. Развитие гепатотоксических реакций усугубляется наличием хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей. Также поражение печени при туберкулезе может быть обусловлено интокси-

кационным воздействием самого инфекционного процесса и развитием системного воспалительного ответа. Интоксикационный синдром и системный воспалительный ответ оказывают негативное влияние на все органы и системы [5, 10]. При назначении ПТП происходит наложение всех факторов и ухудшается течение лекарственного гепатита. Чаще гепатотоксические реакции вызывают такие препараты, как изониазид, пиразинамид, рифампицин, ПАСК и бедаквилин [3, 8].

Цель исследования: сравнить функциональное состояние печени при проведении интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания препаратами основного (1-й режим ХТ) и резервного ряда (4/5-й режим ХТ).

Материалы и методы

В исследование включено 144 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Группу 1 составили 67 пациентов, которые получали лечение по 1-му режиму ХТ, из них у 15 (22,4%) был хронический вирусный гепатит (ХВГ); группу 2 – 77 пациентов, получавших лечение по 4-му или 5-му режиму ХТ, у 18 (23,4%) из них был еще и ХВГ.

По клиническим характеристикам группы 1 и 2 были сопоставимы, в них превалировали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких: 55,2% (37 пациентов) и 49,4% (38 пациентов) соответственно; туберкулемы легких наблюдались у 14,9% (10 пациентов) и 15,6% (12 пациентов); кавернозный туберкулез у 10,5% (7 пациентов) и 13,0% (10 пациентов) соответственно. Остальные клинические формы туберкулеза встречались редко. Все пациенты получали комплексное лечение согласно Приказу МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. и терапию сопровождения. При поступлении в клинику и в динамике всем пациентам проводилось полное клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование, при этом оценивались лабораторные показатели функции печени: уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина.

Выбор тестов определялся тем, что трансаминазы являются органоспецифическими ферментами печени, уровень ЩФ увеличивается в крови как при цитолизе гепатоцитов, так и при нарушении оттока желчи, в том числе при внутрипеченочном микрохолестазе. ГГТП связаны с мембранами гепатоцитов

и эпителиальных клеток желчевыводящих путей и высвобождаются в кровь при токсическом (в том числе лекарственном) повреждении этих мембран, закономерно повышаются также при внутрипеченочном холестазе.

При выявлении повышения функциональных печеночных проб больным назначали стандартную гепатопротективную терапию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 и SPSS 22.0.

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных показателей (*n*, %). Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае, когда частоты ограничивали применение данного критерия, использовалась поправка Йетса и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные лабораторных показателей функции печени до начала лечения приведены в табл. 1. Как видно из приведенных в табл. 1 данных, частота нарушений по разным показателям не имела статистически значимой разницы по группам. Наиболее редким отклонением являлось повышение уровня общего билирубина, изменение было выражено весьма умеренно и не сопровождалось появлением прямого билирубина. В обеих группах пациентов с большей частотой отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ, что свидетельствует о наличии паренхиматозных повреждений печени. Повышение уровня печеночных ферментов до начала ХТ мы связывали с наличием сопутствующих ХВГ, а также с параспецифическим воспалением, сопутствующим активному туберкулезному процессу. Амплитуда индивидуальных значений при этом была очень значительной – от минимального повышения до величин, существенно превышающих утроенную верхнюю границу нормы. Далее по частоте нарастали патологические показатели ГГТП и ЩФ, являющиеся маркерами как паренхиматозных повреждений, так и холестаза.

Больные каждой группы были проанализированы отдельно с учетом наличия исходных нарушений

Таблица 1. Частота исходных нарушений показателей функции печени (%) по группам при госпитализации
Table 1. Frequency of baseline liver function abnormalities (%) by groups at hospitalization

Группы больных	Частота нарушения показателей				
	Общий билирубин, абс. (%)	АЛТ абс. (%)	АСТ абс. (%)	ГГТП абс. (%)	ЩФ абс. (%)
группа 1 (<i>n</i> = 67)	5 (7,5)	11 (16,4)	12 (17,9)	10 (14,9)	10 (14,9)
группа 2 (<i>n</i> = 77)	6 (7,8)	21 (27,3)	22 (28,6)	15 (19,5)	4 (5,2)
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

функции печени. Результаты динамических исследований у больных обеих групп, не имевших исходных поражений печени, приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, число больных с повышенным уровнем билирубина в группах нарастает в соответствии с длительностью лечения, при этом статистически значимой разницы в зависимости от длительности лечения и в группах нет, $p > 0,05$ во всех случаях.

Повышение уровня АЛС и АСТ имеет одинаковые тенденции и при использовании 1-го режима (группа 1), наибольшее число больных с повышением этих показателей отмечено в 1-й мес. лечения с дальнейшим снижением по срокам лечения. Иная картина отмечена в группе 2 при применении 4-го или 5-го режимов – во 2-й и 3-й мес. лечения число больных с повышенным показателем трансаминаз увеличивается. При сравнении группы 1 и группы 2 отмечена статистически значимая разница между ними только в 1-й мес. лечения: повышение АЛТ в группе 1 до 21,4%, в группе 2 до 7,1%; повышение АСТ до 25,5 и до 10,9% соответственно, $p < 0,05$.

Число больных с повышением ГГТП в процессе лечения при исходных нормальных показателях наибольшее отмечено в группе 2 – 12,9% и имело тенденцию, противоположную трансаминазам (табл. 2), – нарастание в зависимости от длительности лечения при применении 1-го режима и снижение при применении 4-го и 5-го режимов.

Это может быть отражением различного воздействия на холестаз препаратов основной и резервной групп. Показатель ЩФ в группе 1 был в пределах нормы все время лечения, в группе 2 имел те же тенденции, что и показатель ГГТП.

В табл. 3 показаны средние значения функциональных показателей печени с их отклонениями и амплитудой. Полученные данные в целом подтверждают полученные при анализе табл. 2.

Результаты динамических исследований у больных обеих групп, имевших признаки исходных поражений печени до начала лечения, имели другие тенденции (табл. 4 и 5). Уровень общего билирубина нормализовался и был в пределах нормы при получении лечения препаратами первого ряда и

Таблица 2. Частота изменения в процессе химиотерапии (%) показателей функции печени у больных, не имевших исходного нарушения

Table 2. Frequency of elevated liver function levels during chemotherapy (%) in patients with no baseline disorders

Сроки исследования	Частота появления нарушения показателей				
	общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТП	ЩФ
группа 1					
	$n = 62$ абс. (%)	$n = 56$ абс. (%)	$n = 55$ абс. (%)	$n = 57$ абс. (%)	$n = 57$ абс. (%)
1 мес.	0	12 (21,4%)	14 (25,5)	2 (3,5)	0
2 мес.	1 (1,6)	10 (17,9)	10 (18,2)	3 (5,3)	0
3 мес.	2 (3,2)	3 (5,4)	4 (7,3)	3 (5,3)	0
группа 2					
	$n = 71$	$n = 56$	$n = 55$	$n = 62$	$n = 73$
1 мес.	0	4 (7,1)	6 (10,9)	8 (12,9)	3 (4,1)
2 мес.	1 (1,4)	8 (14,3)	8 (14,5)	2 (3,2)	2 (2,7)
3 мес.	3 (4,2)	8 (14,3)	8 (14,5)	4 (6,5)	2 (2,7)

Таблица 3. Показатели функционального состояния печени у пациентов без исходных нарушений в процессе лечения по группам (средние значения, min-max)

Table 3. Parameters of liver functions in patients without baseline disorders during treatment by groups (mean values and amplitude)

Срок лечения	Показатель $M \pm m$ (min-max)				
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л	ГГТП Е/л	ЩФ Е/л
группа 1					
1 мес.	$10,4 \pm 0,5$ (4-23)	$41,6 \pm 6,4$ (6-220)	$42,0 \pm 5,7$ (6-222)	$28,2 \pm 2,1$ (9-112)	$68,3 \pm 2,4$ (33-102)
2 мес.	$10,7 \pm 0,5$ (5-22)	$32,4 \pm 4,0$ (10-210)	$33,1 \pm 2,9$ (9-104)	$30,4 \pm 2,6$ (14-132)	$70,3 \pm 2,6$ (33-115)
3 мес.	$12,0 \pm 0,5$ (6-31)	$27,3 \pm 2,7$ (6-130)	$32,7 \pm 4,4$ (14-253)	$33,5 \pm 1,8$ (16-96)	$70,0 \pm 1,9$ (35-99)
группа 2					
1 мес.	$8,8 \pm 0,4$ (3-19)	$25,4 \pm 3,0$ (8-155)	$30,0 \pm 2,1$ (12-117)	$30,3 \pm 3,7$ (6-102)	$64,5 \pm 3,6$ (35-147)
2 мес.	$9,9 \pm 0,5$ (4-23)	$27,6 \pm 3,5$ (5-135)	$30,6 \pm 2,8$ (9-128)	$23,0 \pm 3,0$ (6-108)	$62,8 \pm 3,7$ (34-158)
3 мес.	$11,1 \pm 0,6$ (4-32)	$31,6 \pm 5,0$ (5-205)	$36,6 \pm 4,7$ (10-181)	$26,7 \pm 3,6$ (8-99)	$66,6 \pm 3,6$ (35-136)

Таблица 4. Частота повышения показателей функции печени в процессе химиотерапии (%) у больных с исходным нарушением этих показателей

Table 4. Frequency of elevated liver function parameters in the course of chemotherapy (%) in patients with baseline impairment of these parameters

Сроки лечения	Частота нарушения показателей				
	общий билирубин ≤ 20,5 мкмоль/л, абс. (%)	АЛТ ≤ 42 Е/л, абс. (%)	АСТ ≤ 37 Е/л, абс. (%)	ГГТП 7-50 Е/л, абс. (%)	ЩФ 30-117 Е/л, абс. (%)
группа 1					
	n = 5	n = 11	n = 12	n = 10	n = 10
1 мес.	0	5 (45,5)	4 (33,3)	3 (30,0)	1 (10,0)
2 мес.	0	3 (27,3)	3 (25,0)	1 (10,0)	0
3 мес.	0	2 (18,2)	1 (8,3)	1 (10,0)	0
группа 2					
	n = 6	n = 21	n = 22	n = 15	n = 4
1 мес.	3 (50,0)	21 (100,0)	21 (95,5)	7 (46,7)	3 (75,0)
2 мес.	0	13 (61,9)	13 (59,1)	4 (26,7)	0
3 мес.	2 (33,3)	7 (33,3)	7 (31,8%)	4 (26,7)	0

Таблица 5. Показатель функционального состояния печени $M \pm m$ (min-max) в процессе лечения по различным режимам ХТ у больных с исходным нарушением этих показателей

Table 5. Index of liver functional status $M \pm m$ (min-max) during treatment with different regimens of CT in patients with baseline impairment of these indicators

Срок лечения	Показатель $M \pm m$ (min-max)				
	Общий билирубин, мкмоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л	ГГТП Е/л	ЩФ Е/л
группа 1					
1 мес.	9,3 ± 2,5 (5-19)	77,2 ± 23,5 (26-160)	50,2 ± 9,5 (16-77)	64,0 ± 4,6 (56-72)	105 ± 17,8 (59-146)
2 мес.	9,6 ± 1,4 (5-12)	42,5 ± 15,1 (18-116)	53,4 ± 14,3 (14-110)	48,7 ± 10,0 (28-76)	77,6 ± 13,1 (41-101)
3 мес.	11,4 ± 2,5 (5-19)	43,8 ± 8,4 (20-70)	50,6 ± 16,2 (32-126)	42,0 ± 3,5 (36-48)	70,5 ± 16,4 (42-99)
группа 2					
1 мес.	22,8 ± 4,3 (8-33)	150,2 ± 44,5 (45-863)	96,8 ± 22,1 (26-482)	68,6 ± 20,1 (12-297)	118,5 ± 25,2 (45-153)
2 мес.	14,7 ± 2,4 (6-19)	85,3 ± 28,6 (6-620)	68,7 ± 16,1 (19-378)	66,7 ± 23,2 (18-305)	82,7 ± 9,8 (64-108)
3 мес.	21,8 ± 10,2 (5-61)	36,5 ± 5,9 (7-113)	38,9 ± 5,1 (7-99)	56,1 ± 16,8 (15-190)	60,0 ± 7,8 (45-71)

сохранялся повышенным 1-й мес. лечения у половины больных при лечении препаратами второго ряда. У 2 больных группы 2 в течение 3 мес. лечения вновь отмечалось повышение показателей общего билирубина.

Повышенные до начала лечения трансаминазы в процессе лечения имели тенденции к нормализации, при этом нормализовались чаще и быстрее при лечении препаратами основной группы (группа 1) – в 1-й мес. повышение АЛТ оставалось у 45,5%, во 2-й мес. – у 27,3%, в 3-й мес. – у 18,2%. В группе 2 выявлено снижение числа больных с повышенным уровнем АЛТ только со 2-го мес. лечения туберкулеза, при этом АЛТ оставалось повышенным у 61,9% больных, а к 3-му мес. – у 33,3% больных. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) имели место только в течение 1 мес. лечения.

Показатели ГГТП и ЩФ в процессе ХТ имели такие же тенденции, как и показатели трансаминаз, – снижались, при этом при применении препаратов резерва число больных с повышенными показателями, отражающими холестаз, было выше

(достоверно только ЩФ: 10,0%, 1 больной и 75,0%, 3 больных, $p < 0,05$) и снижалось медленнее.

В табл. 5 показаны средние значения функциональных показателей печени с минимальными и максимальными значениями. Полученные данные в целом подтверждают выводы, полученные на основании анализа данных табл. 4.

В обеих группах отдельно проанализировано состояние функции печени у больных, имеющих, кроме туберкулеза, ХВГ, по показателю АЛТ. Из 67 пациентов группы 1 вирусные гепатиты выявлены у 15 (22,4%), и из них у 4 (26,7%) больных при поступлении отмечался подъем уровня АЛТ, а у 11 (73,3%) – уровень АЛТ был в норме. Из 52 больных группы 1, не имевших вирусных гепатитов, у 7 (13,5%) отмечался подъем АЛТ, у 45 (86,5%) больных показатель был в пределах нормы.

Из 77 пациентов группы 2 вирусные гепатиты выявлены у 18 (23,4%) больных, из них у 7 (38,9%) – при поступлении отмечался подъем уровня АЛТ, у 11 (61,1%) пациентов уровень АЛТ был в норме. У 59 – вирусные гепатиты не выявлены, из них

у 14 (23,7%) отмечался подъем уровня АЛТ, у 45 (76,3%) – показатель был в пределах нормы.

В процессе ХТ у пациентов, получающих препараты основного ряда (группа 1), без исходных нарушений функции печени динамика показателя АЛТ была следующая: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения АЛТ повысился у 36,7% (4/11), через 2 мес. лечения – у 45,5% (5/11), а через 3 мес. – у 18,2% (2/11). У пациентов без вирусных гепатитов отмечалось повышение уровня АЛТ через 1 мес. лечения у 17,8% (8/45), через 2 мес. – у 11,1% (5/45), через 3 мес. – у 2,2% (1/45) (рис. 1). Таким образом, у больных туберкулезом и хроническим вирусным гепатитом, получающих лечение препаратами основного ряда с исходно нормальными показателями АЛТ, максимальное повышение уровня трансаминаз наблюдается в течение 2 мес. лечения, тогда как у больных, не имеющих ХВГ, ХТ приводит к повышению АЛТ преимущественно в 1-й мес. лечения. При этом частота больных с повышением АЛТ, имеющих ХВГ, статистически значимо ($p < 0,05$) превышает число больных с повышением АЛТ, не имеющих ХВГ, на 2-м и 3-м мес. лечения.

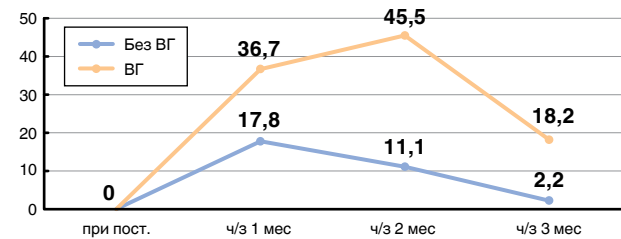


Рис. 1. Сравнительная характеристика в динамике по АЛТ (%) пациентов группы 1 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов и без исходных нарушений функции печени

Fig. 1. Comparative characteristics of ALT changes (%) in the patients of Group 1 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction

В процессе ХТ у пациентов, получающих препараты резерва (группа 2), без исходных нарушений функции печени динамика показателя АЛТ была следующая: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения уровень АЛТ повысился у 27,3% (3/11), через 2 мес. лечения – у 45,5% (5/11), а через 3 мес. – у 36,4% (4/11). У пациентов без вирусных гепатитов через 1 мес. лечения – у 2,2% (1/45), через 2 мес. – у 6,7% (3/45), через 3 мес. – у 8,9% (4/45) (рис. 2). Таким образом, при лечении препаратами резерва у больных с сопутствующим ХВГ была такая же тенденция, как при лечении препаратами основного ряда, – максимальная частота больных с повышенным АЛТ отмечалось через 2 мес. лечения. Однако у больных без сопутствующего ХВГ в процессе лечения видно постепенное нарастание, а не снижение частоты

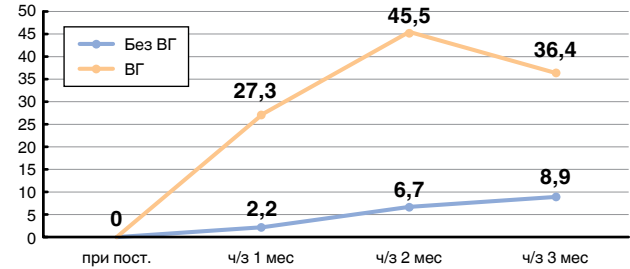


Рис. 2. Сравнительная характеристика пациентов группы 2 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов без исходных нарушений функции печени в динамике по АЛТ (%)

Fig. 2. Comparative characteristics of the patients of Group 2 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction with consideration of ALT changes (%)

больных с повышением уровня АЛТ при длительном лечении.

При сравнении числа больных группы 1 и группы 2 без исходных нарушений функции печени, но с повышением уровня АЛТ в процессе лечения, имеющих сопутствующий ХВГ и не имеющих ХВГ, достоверные различия (рис. 1 и 2) имеются только при сравнении показателей по числу больных без ХВГ через 1 мес. лечения (17,8 и 2,2%, $p < 0,05$).

У пациентов с исходными нарушениями функции печени в группе 1 в процессе ХТ отмечалась следующая динамика показателя АЛТ: у пациентов с вирусными гепатитами через 1 мес. лечения изменения наблюдались у 75,0% (3/4), через 2 мес. лечения – у 50,0% (2/4), а через 3 мес. – у 25,0% (1/4). У пациентов без вирусных гепатитов через 1 мес. лечения – у 28,6% (2/7), через 2 мес. сохранялись на том же уровне – у 28,6% (2/7), а через 3 мес. – у 14,3% (1/7). Как видно на рис. 3, при лечении препаратами основного ряда на фоне гепатопротекторов частота больных с повышенным АЛТ, несмотря на проводимую ХТ, уменьшается уже с 1-го мес. лечения как у больных с сопутствующим ХВГ, так и без него.

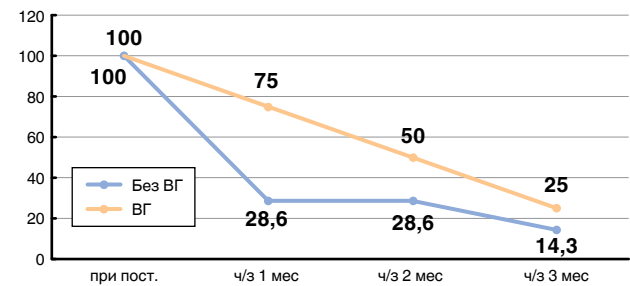


Рис. 3. Сравнительная частота в динамике по снижению АЛТ (%) пациентов группы 1 с вирусными гепатитами и без вирусных гепатитов с исходным нарушением функции печени по АЛТ

Fig. 3. Comparative incidence of ALT reduction (%) in the patients of Group 1 with and without viral hepatitis and with baseline ALT abnormality

У пациентов группы 2 с исходными нарушениями функции печени в процессе ХТ выявлена следующая динамика показателя уровня АЛТ: у пациентов с вирусными гепатитами исходно был повышен у 100% (7/7), через 1 мес. лечения остался у 100% (7/7), через 2 мес. лечения – у 71,4% (5/7), а через 3 мес. – у 28,6% (2/7). У пациентов без вирусных гепатитов при поступлении повышен у 100% (14/14), через 1 мес. лечения – у 100% (14/14), через 2 мес. – у 57,1% (8/59), через 3 мес. – у 35,7% (5/59) (рис. 4). На рис. 4 видно, что при лечении туберкулеза препаратами резерва на фоне гепатопротекторов частота больных с повышенным АЛТ была практически одинаковой как при сопутствующем ХВГ, так и без него, и частота таких больных начало уменьшаться только на 2-м мес. лечения.

Выводы

У больных с референсными до начала ХТ лабораторными показателями функции печени при применении 1-го режима повышаются уровни трансаминаз в течение 1-го мес. лечения, и их повышение встречается статистически значимо чаще, чем у больных, получающих лечение по 4-му или 5-му режимам ХТ. В дальнейшем число больных с повышением уровня трансаминаз снижается при лечении по 1-му режиму ХТ и продолжает повышаться ко 2-му и 3-му мес. лечения у больных при лечении по 4-му или 5-му режимам.

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 б режимов химиотерапии // Пробл. туб. и болезни легких. – 2009. – № 2. – С. 57-61.
2. Ваниев Э. В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
3. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени // Практич. медицина. – 2014. – № 1. – С. 20-30.
4. Harada Y., Kawakami K., Koyama K. et al. Case of fatal liver failure due anti-tuberculous therapy // Kekkaku. – 2007. – Vol. 82 (Suppl. 9). – P. 705-709.
5. Javadi M. R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // Pharmacoevidem. Drug Saf. – 2007. – Vol. 16 (Suppl.10). – P. 1104-1110.
6. Santhosh S., Sini T. K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 572 (Suppl. 1). – P. 69-73.
7. Shigeto E. Committee for Treatment Japanese Society for Tuberculosis. Survey of anti-tuberculosis drug-induced severe liver injury in Japan // Kekkaku. – 2007. – Vol. 82 (Suppl. 5). – P. 467-473.
8. Sotgiu G., Centis R., D'ambrosio Lia, Migliori G. B. Tuberculosis treatment and drug Regimens // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – Vol. 5. – P. a017822.

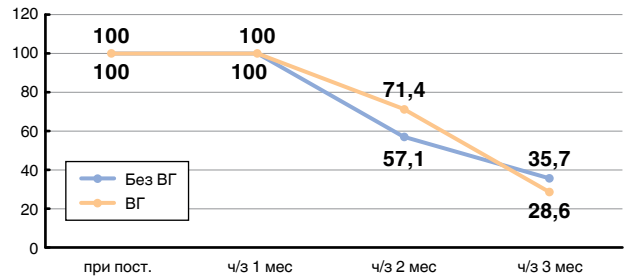


Рис. 4. Сравнительная характеристика в динамике по АЛТ (%) пациентов группы 2 с вирусными гепатитами и без них с исходными нарушениями функции печени

Fig. 4. Comparative characteristics of ALT changes (%) in the patients of Group 2 with and without viral hepatitis and without baseline liver dysfunction

При проведении ХТ больным с исходно повышенными функциональными печеночными пробами отмечена обратная тенденция. На 1-м мес. лечения число больных с сохранением повышенных трансаминаз больше в группе пациентов, получающих лечение по 4-му или 5-му режиму. При этом при применении 1-го режима уровень трансаминаз нормализуется чаще и быстрее, тогда как при применении 4-го или 5-го режима снижение числа больных с повышенным АЛТ отмечено только со 2-го месяца ХТ.

У больных, имеющих сопутствующий ХВГ, паренхиматозные повреждения печени встречаются чаще и их нормализация происходит медленнее.

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 IIB chemotherapy regimens. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2009, no. 2, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Vaniev E.V. *Effektivnost khimioterapii vperve vyavlennykh bolnykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivostyu MBT. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Chemotherapy efficacy of new destructive pulmonary tuberculosis patients with drug resistance. Synopsis of Cand. Diss.] Moscow, 2008, 26 p.
3. Eremina E.Yu. Drug-associated liver disorders. *Praktich. Meditsina*, 2014, no. 1, pp. 20-30. (In Russ.)
4. Harada Y., Kawakami K., Koyama K. et al. Case of fatal liver failure due anti-tuberculous therapy. *Kekkaku*, 2007, vol. 82, suppl. 9, pp. 705-709.
5. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoevidem. Drug Saf.*, 2007, vol. 16, suppl.10, pp. 1104-1110.
6. Santhosh S., Sini T. K., Anandan R. et al. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 572, suppl. 1, pp. 69-73.
7. Shigeto E. Committee for Treatment Japanese Society for Tuberculosis. Survey of anti-tuberculosis drug-induced severe liver injury in Japan. *Kekkaku*, 2007, vol. 82, suppl. 5). pp. 467-473.
8. Sotgiu G., Centis R., D'ambrosio Lia, Migliori G.B. Tuberculosis treatment and drug Regimens. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2015, vol. 5, pp. a017822.

9. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs // *Rev. Port. Pneumon.* – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 6). – P. 21-22.
10. Wong W. M., Wu P. C., Yuen M. F., Cheng C. C., Yew W. W., Wong P. C., Tam C. M., Leung C. C., Lai C. L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection // *Hepatology* – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 201-206.
9. Vilarica A., Pina J., Diogo N. et al. Adverse reactions from antituberculosis drugs. *Rev. Port. Pneumon.*, 2007, vol. 13, suppl. 6, pp. 21-22.
10. Wong W.M., Wu P.C., Yuen M.F., Cheng C.C., Yew W.W., Wong P.C., Tam C.M., Leung C.C., Lai C.L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, 2000, vol. 31, no. 1, pp. 201-206.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Васильева Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, директор.

Ваниев Эдуард Владимирович
*кандидат медицинских наук,
заведующий отделением терапии № 2.*

Кузьмина Наталья Владимировна
*БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет»,
профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки.
628412, ХМАО – Югра, г. Сургут, просп. Ленина, д. 1.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Eduard V. Vaniev
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Therapy Department no. 2.*

Natalya V. Kuzmina
*Surgut State University,
Professor of Department
for Multiple Discipline Clinical Training.
1, Lenina Ave., Surgut,
KhMAO-Yugra, 628412.*

Поступила 05.02.2021

Submitted as of 05.02.2021