

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ В КЛИНИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

А. В. МОРДЫК¹, О. Г. ИВАНОВА¹, Л. А. НАГИБИНА², С. В. СИТНИКОВА², О. А. МАРЬЕХИНА²

DRUG-INDUCED LIVER LESIONS AND THEIR MANAGEMENT IN THE MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS

A. V. MORDYK¹, O. G. IVANOVA¹, L. A. NAGIBINA², S. V. SITNIKOVA², O. A. MAREKHINA²

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

²КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск

¹Omsk State Medical University, Omsk, RF

²Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, RF

Изучена эффективность применения препарата ремаксол для лечения лекарственных поражений печени (ЛПП), обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов у 177 больных туберкулезом органов дыхания, разделенных на 3 группы: 1-я исследовательская группа (ИГ) – 68 пациентов с отсутствием в анамнезе вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции; 2-я ИГ – 52 больных с коинфекцией ВИЧ-туберкулез (в 1-й ИГ и 2-й ИГ при развитии ЛПП назначали 10-дневный курс ремаксоло), группа сравнения (ГС) – 57 пациентов (коррекция ЛПП адеметионином – гептор). Восстановление функциональных проб печени с нормализацией показателей к 18-20-му дню наблюдения отмечено у 4,4% пациентов 1-й ИГ, 7,6% – 2-й ИГ, у 5,3% – ГС. При выраженной сопутствующей патологии (вирусные гепатиты, сахарный диабет и др.) и замедленном восстановлении уровня аминотрансфераз увеличивали продолжительность курса ремаксоло до 15 инфузий. С учетом полученных результатов ремаксол может быть рекомендован для лечения ЛПП, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов. Пациентам с туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом, ВИЧ-инфекцией, декомпенсированным сахарным диабетом при медленном восстановлении функциональных проб печени следует рекомендовать более длительные курсы ремаксоло – 15 инфузий и более.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, лекарственные поражения печени, ремаксол.

The efficiency of medication of remaxol for the management of liver lesions induced by anti-tuberculosis drugs was studied in 177 respiratory tuberculosis patients, divided into 3 groups: 1st group included 68 patients with no history of viral hepatitis and HIV infection; 2nd group included 52 patients with tuberculosis and HIV co-infection (patients from the 1st and 2nd groups received 10 day treatment with remaxol in case of drug-induced liver lesions) and 3rd control group included 57 patients (who received ademetioninum – heptor for management of the drug-induced liver lesions). 4.4% of patients from the 1st group, 7.6% from the 2nd group and 5.3% of control group manifested the improvement of the functional liver tests by the 18-20th days of the follow-up. In case of expressed concurrent conditions (viral hepatitis, diabetes etc.) and low improvement of aminotransferase level the duration of treatment of remaxol was extended up to 15 injections. Given the obtained results remaxol can be recommended for treatment of drug-induced liver lesions caused by the intake of anti-tuberculosis drugs. Tuberculosis patients with concurrent chronic alcohol addiction, HIV-infection, decompensated diabetes with low improvement of functional liver tests can be recommended to have longer treatment courses with remaxol: 15 infusions and more.

Key words: respiratory tuberculosis, drug-induced liver lesions, remaxol.

В последние годы с проблемой лекарственных поражений печени (ЛПП) сталкиваются врачи всех специальностей. Принято считать, что ЛПП составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с приемом лекарственных препаратов, однако эти данные нуждаются в уточнении [1, 3, 5]. В странах Европы и в США побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причинного фактора желтухи у 2-5% госпитализированных больных, острых гепатитов у 40% пациентов старше 40 лет, фульминантной печеночной недостаточности в 13-25% случаев [3, 5]. Наиболее часто ЛПП вызывают гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, противогрибковые, противотуберкулезные [2, 3, 5, 12], антиретровирусные препараты [5]. Частота развития ЛПП при туберкулезе составляет 8-38% и имеет тенденцию к прогрессированию (А. С. Свистунова, Н. Е. Чернеховская, 2005) [12]. К. Т. Тярсо-

ва (2005), А. В. Мордык и др. (2010) выявляли ЛПП у 15-18% пациентов, тогда как Д. А. Иванова и др. (2012) отмечали развитие гепатотоксических реакций у 56,5% больных [6, 8, 9, 13]. ЛПП, обусловленные приемом противотуберкулезных препаратов, могут быть выражены в различной степени – от изолированного повышения уровня аминотрансфераз до фульминантного гепатита, в 5-13 случаях из 100 ЛПП отличаются более тяжелым упорным течением, выраженными клинико-лабораторными проявлениями, слабым ответом на традиционную терапию [1, 2]. По современным представлениям, средства для лечения ЛПП должны отвечать ряду требований: иметь выраженную способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений, возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление, стимулировать регенерацию печени, обладать естественным метаболизмом при патологии печени и отсутствием токсичности [1, 4, 7]. Одним из таких средств является

ремаксол, обладающий антиоксидантным/антигипоксидным действием, являющийся перспективным метаболическим корректором с гепатотропной активностью [1].

Цель – оценка эффективности применения ремаксала при лечении ЛПП, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Исследование является проспективным, проведено на базе Казенного учреждения здравоохранения «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» г. Омска с 15.01.13 г. по 20.11.14 г. В исследование включены 177 человек в соответствии с критериями включения/исключения. Критериями включения служили: возраст от 18 до 50 лет, лечение в стационаре, активный туберкулез органов дыхания, химиотерапия по стандартным режимам с использованием 4 препаратов и более, информированное согласие на участие в исследовании, наличие токсического поражения печени, обусловленного приемом противотуберкулезных препаратов. Критериями исключения являлись: возраст младше 18 лет и старше 50 лет, отказ от стационарного лечения, отсутствие информированного согласия, участие в других клинических исследованиях.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: 1-ю исследовательскую группу (1 ИГ) составили 68 больных активным туберкулезом органов дыхания, у которых в анамнезе не было указания на наличие вирусных гепатитов В, С, ВИЧ-инфекции; 2-ю исследовательскую группу (2 ИГ) – 52 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, имевших указание на наличие вирусных гепатитов В или С. Больным 1 ИГ и 2 ИГ при развитии ЛПП назначали курс лечения ремаксолом. В 3-ю, группу сравнения (ГС), вошли 57 пациентов, в анамнезе которых не было указания на наличие вирусных гепатитов В, С, ВИЧ-инфекцию, которым при развитии ЛПП для коррекции назначали адеметионин (гептор).

Больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. В 1 ИГ средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 3,5$ года, во 2 ИГ – $35,5 \pm 2,8$ года, в ГС – $36,3 \pm 3,7$ года ($F = 1,708$; $p = 0,319$). В 1 ИГ было 40 (58,8%) мужчин и 28 (41,2%) женщин, во 2 ИГ – 30 (57,7%) мужчин и 22 (42,3%) женщины, в ГС – 35 (61,4%) мужчин и 22 (38,6%) женщины ($\chi^2 = 0,167$; $p = 0,920$). Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 17 (25%) больных 1 ИГ, 12 (23,0%) – 2 ИГ, 14 (24,6%) – ГС ($\chi^2 = 0,063$; $p = 0,969$). В 1 ИГ 10 (14,7%) больных имели в анамнезе (до выявления туберкулеза) 1-2 эпизода токсического гепатита, вызванного употреблением суррогатов алкоголя. Во 2 ИГ 30 (57,7%) пациентов имели сопутствующий вирусный гепатит В в сочетании с вирусным гепатитом С, 8 (15,4%) – только вирусный гепатит В, 5 (9,6%) – только вирусный гепатит С, 9 (17,3%) – эпизоды алкогольного гепатита. В ГС 8 (14,0%) больных в анамнезе (до выявления туберкулеза) имели эпизоды токсического алкогольного гепатита. Во 2 ИГ у 20 (38,5%) больных установлена 2а, у 18 (34,6%) – 3-я, у 14 (26,9%) – 4а стадия ВИЧ-инфекции; 30 (57,7%) пациентов получали антиретровирусную терапию. Достоверных различий по форме, характеру туберкулезного процесса, частоте деструктивных изменений, частоте выявления бактериовыделения, спектру чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных в группах сравнения не выявлено (табл. 1). Чаще всего диагностировали инфильтративный туберкулез легких: у 40 (58,8%) – 1 ИГ, 27 (51,9%) – 2 ИГ, 32 (56,1%) – ГС ($\chi^2 = 0,571$; $p = 0,752$), наличие бактериовыделения ($\chi^2 = 1,233$; $p = 0,540$), высокую частоту множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза ($\chi^2 = 0,189$; $p = 0,914$) (табл. 1).

Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови – общий билирубин (ОБ), конъюгированный билирубин (КБ), АЛАТ, АсАТ,

Таблица 1

Клинико-рентгенологические особенности туберкулезного процесса, частота бактериовыделения, спектр лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения

Признаки	Группы сравнения			χ^2	p
	1 ИГ <i>n</i> (%)	2 ИГ <i>n</i> (%)	ГС <i>n</i> (%)		
Клиническая форма туберкулеза легких					
Инфильтративная	40 (58,8)	27 (51,9)	32 (56,1)	0,571	0,752
Диссеминированная	8 (11,8)	6 (11,5)	7 (12,3)	0,015	0,992
Фиброзно-кавернозная	20 (29,4)	19 (36,5)	18 (31,6)	0,701	0,705
Распад легочной ткани	26 (38,2)	20 (38,5)	24 (42,1)	0,231	0,891
Бактериовыделение	52 (76,5)	44 (84,6)	45 (78,9)	1,233	0,540
Множественная лекарственная устойчивость МБТ	22 (32,4)	15 (28,8)	17 (29,8)	0,189	0,914
Сопутствующие заболевания	17 (25)	12 (23)	14 (24,6)	0,063	0,969

ГТТ, тимоловая проба), до начала курса ремаксола, на 5-й день приема и по его завершении, пациенты из ГС обследовались по идентичной схеме. Бактериологическая диагностика включала методы люминесцентной микроскопии, Bactec MGIT, культуральный метод, ПЦР. Лекарственную устойчивость возбудителя определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций в соответствии с Приказом № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. [9].

Лечение больных в группах на всех этапах исследования осуществляли согласно стандартным режимам химиотерапии туберкулеза на фоне патогенетической (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия, витамины) и симптоматической терапии [10, 14, 15].

Среди пациентов 1 ИГ 30 (44,1%) – получали лечение по схеме I режима химиотерапии, 14 (20,6%) – назначали I режим с модификацией, 24 (35,3%) – IV режим. Во 2 ИГ I режим получали 20 (38,5%) больных, I режим с модификацией – 14 (26,9%), 18 (34,6%) – IV режим. В ГС I режим получали 25 (43,9%) человек ($\chi^2 = 0,462$; $p = 0,794$), I режим с модификацией – 12 (21,1%) ($\chi^2 = 0,791$; $p = 0,673$), IV режим – 20 (35%) человек ($\chi^2 = 0,006$; $p = 0,997$).

Ремаксол (рег. № ЛСР-009341/09 от 19.11.2009, Полисан, Россия) – препарат из группы гепатопротекторов, выпускается в виде раствора для инфузий, содержит янтарную кислоту, N-метилглюкамин (меглюмин), рибоксин (инозин), метионин, никотинамид. Под действием препарата ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргов, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Ремаксол снижает цитоллиз, что проявляется в снижении активности индикаторных ферментов (АСТ, АЛТ). Ремаксол способствует снижению уровня билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь. Снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов (ЩФ и гамма-глутамилтранспептидаз), способствует окислению холестерина в желчные кислоты [11]. Препарат пациентам 1 ИГ и 2 ИГ назначали внутривенно, капельно, со скоростью введения 40-60 капель в 1 мин, суточная доза – 400 мл в течение 10 дней.

Гептор (рег. № ЛС001820 от 22.08.2011, Верофарм ОАО, Россия) – назначали пациентам в группе сравнения при развитии ЛПП в течение первых 1-2 нед. по 400-800 мг внутривенно капельно (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного или внутримышечного введения), далее – в таблетках, по 800-1 600 мг в 1 сут, до восстановления показателей функциональных проб печени.

Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок). Достоверность различий динамики показателей внутри групп определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, критериев Крускала – Уоллиса, Вилкоксона, χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat, Statistica 6.0 для персональных компьютеров [16].

Результаты исследования

Как следовало из результатов обследования пациентов при поступлении в стационар, ни один из них не имел изменений функциональных проб печени к моменту начала курса химиотерапии (по данным анализа историй болезни) даже при наличии положительных результатов теста на присутствие маркеров вирусных гепатитов в сыворотке крови (все пациенты были осмотрены инфекционистом, признаки активности вирусного гепатита не обнаружены).

В группах больных, включенных в исследование, проявления ЛПП наблюдали на 8-16-й нед. противотуберкулезной терапии. Особенности течения ЛПП у больных представлены в табл. 2. Согласно результатам, приведенным в табл. 2, в 1 ИГ лекарственный гепатит с развернутой клинической картиной и 5-кратным повышением уровня трансаминаз наблюдали у 8 (11,8%) больных, у 20 (29,4%) пациентов отмечено развитие гепатита с 3-4-кратным увеличением уровня трансаминаз, у остальных 40 (58,8%) пациентов – двукратное повышение уровня печеночных ферментов от верхней границы нормы. Противотуберкулезные препараты были отменены 18 пациентам: 8 – с развившимся гепатитом, сопровождавшимся 5-кратным повышением уровня

Таблица 2

Особенности течения лекарственных поражений печени у больных

Характеристика ЛПП	1 ИГ n (%)	2 ИГ n (%)	ГС n (%)	χ^2	p
Лекарственный гепатит с желтухой и 5-кратным повышением уровня трансаминаз	8 (11,8)	14 (26,9)	12 (21)	4,547	0,103
Лекарственный гепатит с 3-4-кратным уровнем повышения трансаминаз	20 (29,4)	18 (34,6)	17 (29,8)	0,434	0,805
Двукратное повышение содержания трансаминаз	40 (58,8)	20 (38,5)	28 (49,1)	4,899	0,086

трансаминаз и 10 пациентам с 4-кратным увеличением содержания печеночных ферментов; в дальнейшем у 12 пациентов проведена коррекция схемы химиотерапии – лицам, получавшим изониазид (8 больных), препарат заменен феназидом, у остальных – протионамид заменен препаратами парааминосалициловой кислоты. Во 2 ИГ токсический гепатит с 5-кратным повышением уровня трансаминаз отмечен у 14 (26,9%) больных, у 18 (34,6%) – 3-кратное и у 20 (38,5%) – 2-кратное увеличение содержания аминотрансфераз. В этой группе противотуберкулезные препараты временно были отменены у 24 больных, в дальнейшем – с коррекцией схемы химиотерапии (замена изониазида феназидом и т.д.). В ГС гепатит с желтухой и 5-кратным ростом уровня печеночных ферментов диагностирован у 12 (21%) больных ($\chi^2 = 4,547$; $p = 0,103$), 3-4-кратное увеличение содержания аминотрансфераз отмечено у 17 (29,8%) ($\chi^2 = 1,184$; $p = 0,553$) больных, 2-кратное увеличение – у 28 (49,1%) больных ($\chi^2 = 4,351$; $p = 0,058$). Противотуберкулезные препараты отменены 22 больным (12 пациентов с 5-кратным увеличением трансаминаз и 10 – с 4-кратным нарастанием уровня печеночных ферментов) с последующей коррекцией схемы химиотерапии.

В течение всего периода наблюдения за больными, включенными в исследование, нежелательных побочных реакций, обусловленных приемом ремаксола, не зарегистрировано.

Динамика показателей функциональных проб печени на фоне лечения у пациентов отражена в табл. 3. Согласно данным, представленным

в табл. 3, содержание аминотрансфераз (АлАТ в большей степени, чем АсАТ) на 7-й день лечения в группах больных, получавших ремаксол, уменьшилось почти в 4 раза, так же, как и в группе пациентов, получавших адеметионин. По окончании курса ремаксола у пациентов в 1 ИГ отмечено снижение уровня АлАТ на 86,9%, во 2 ИГ – на 81,0%, в ГС за тот же период – на 77,8%. Уровень содержания АсАТ в 1 ИГ к концу периода наблюдения уменьшился на 74,1%, во 2 ИГ – на 68,8%, в ГС – на 66,9% (критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$). Содержание общего билирубина после курса лечения у больных в 1 ИГ и 2 ИГ уменьшилось в 3,8 раза, в ГС – в 3,3 раза (критерий Крускала – Уоллиса, $p > 0,05$). Более медленное восстановление функциональных проб печени с нормализацией показателей к 18-20-му дню наблюдения отмечено у 3 (4,4%) пациентов 1 ИГ (2 – с декомпенсированным сахарным диабетом, 1 – с эпизодом алкогольного токсического гепатита в анамнезе), у 4 (7,7%) – во 2 ИГ (получавшие антиретровирусную терапию и комбинацию из 6 противотуберкулезных препаратов в связи с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя), у 3 (5,3%) – в ГС [у 1 пациента – декомпенсированный сахарный диабет, у 2 – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и указание в анамнезе на перенесенный токсический гепатит (злоупотребление алкоголем, на момент начала исследования – ремиссия в течение 10-12 мес.)] ($\chi^2 = 0,618$; $p = 0,734$). Пациентам с замедленным восстановлением уровня аминотрансфераз увели-

Таблица 3

Динамика показателей функциональных проб печени у пациентов на фоне лечения

Показатель	Группы								
	1 ИГ			2 ИГ			ГС		
	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}
АлАТ-1, Е/л	124,3*	119,2	129,1	128,5*	122,54	128,2	116,25*	115,0	128,2
АлАТ-2, Е/л	26,4*	25,0	27,4	30,9*	28,65	32,0	25,0	23,72	25,9
АлАТ-3, Е/л	16,2*	15,4	17,0	24,3*	23,45	24,75	25,8*	25,25	26,6
АсАТ-1, Е/л	59,3*	58,0	60,2	61,9*	60,6	63,8	55,57*	54,23	56,45
АсАТ-2, Е/л	18,2	17,4	19,1	20,6	20,15	21,15	15,8	15,6	16,5
АсАТ-3, Е/л	15,3*	14,9	16,2	19,3*	18,0	19,5	18,4*	18,0	18,63
ОБ-1, мкмоль/л	27*	25,5	27,9	32,6*	31,3	32,75	26,3*	25,2	26,8
ОБ-2, мкмоль/л	7,2*	6,0	8,6	12,6	10,8	13,5	7,0	5,62	7,92
ОБ-3, мкмоль/л	7,2*	6,6	8,0	8,4*	8,2	8,75	7,8*	7,38	8,0
КБ-1, мкмоль/л	11,9*	11,4	12,5	19,2*	18,8	20,0	11,4*	11,42	11,45
КБ-2, мкмоль/л	2,15	2,11	2,21	4,3	4,0	5,15	2,0	2,03	2,1
КБ-3, мкмоль/л	1,8*	1,72	1,98	3,3*	3,18	3,38	2,8*	2,74	2,78

Примечание: * – критерий Вилкоксона, достоверные различия в величинах показателей, $p < 0,05$; 1 – величина показателя до начала курса лечения лекарственного гепатита (8-16 нед. от начала противотуберкулезной химиотерапии); 2 – величина показателя на 7 день приема ремаксола (9-17 нед. от начала противотуберкулезной терапии); 3 – величина показателя по окончании курса ремаксола; ОБ – общий билирубин, КБ – конъюгированный билирубин; Me – медиана; Q_{0,25} – нижний квартиль; Q_{0,75} – верхний квартиль.

чивали продолжительность курса ремаксола до 15 инфузий.

При анализе показателей функциональных проб печени у пациентов в группах сравнения в разные сроки наблюдения достоверные различия отмечены лишь в связанных выборках, тогда как при сопоставлении динамики показателей в 1 ИГ, 2 ИГ по сравнению с ГС достоверных различий не установлено [вероятно, из-за состава препарата – ремаксол содержит вещество метионин, имеющее сходное строение с основным действующим веществом адеметионина у пациентов, получавших гептор (ГС)].

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность препарата ремаксол, обусловленную комплексным (детоксицирующим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным) действием многокомпонентного раствора для инфузий, способствующего поддержанию энергетических субстратов гепатоцитов за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (увеличивающей пул восстановленного НАДФН и восстановление глутатионзависимых энзимов), предупреждению оксидативного повреждения глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, повышению активности каталазы и глутатионпероксидазы, а также обусловленную снижением концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов). Эти данные указывают на целесообразность применения ремаксола при ЛПП и токсических поражениях печени [1, 4].

Эффективность ремаксола при купировании проявлений ЛПП сравнима с эффективностью адеметионина (гептор). Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат ремаксол как средство для лечения лекарственных гепатитов у больных, получающих курс противотуберкулезных химиопрепаратов, в том числе при необходимости сочетанной противотуберкулезной/антиретровирусной терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ-туберкулез.

Заключение

Показаны высокая эффективность и безопасность применения ремаксола, сравнимые с действием адеметионина, что позволяет рекомендовать ремаксол в качестве препарата выбора при лечении ЛПП, обусловленных длительным приемом противотуберкулезных препаратов. В случае замедленной динамики обратного развития лекарственного гепатита (обычно обусловленной наличием в анамнезе пациента указаний на перенесенный активный вирусный либо токсический гепатит, сочетанием противотуберкулезной терапии с антиретровирусной, декомпенсированным сахарным диабетом с явлениями жировой дистрофии печени) требуется более продолжительный курс лечения ремаксолом (до 15 инфузий).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаянц Г. С., Суханов Д. С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях // *Терапевт. архив.* – 2011. – № 8. – С. 21-24.
2. Березников А. В., Мордык А. В., Конев В. П. и др. Лекарственные поражения печени с упорным течением у больных туберкулезом // *Туб.* – 2010. – Т. 87, № 4. – С. 43-46.
3. Буверов А. О. Лекарственные поражения печени // *РМЖ.* – 2012. – № 3. – С. 107-110.
4. Голованова Е. В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2011. – № 3. – С. 60-64.
5. Еремينا Е. Ю. Лекарственные поражения печени // *Практич. медицина.* – 2014. – № 1 (77). – С. 20-30.
6. Иванова Д. А. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // *Туб.* – 2012. – № 12. – С. 15-22.
7. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 831-836.
8. Мордык А. В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // *Вестн. совр. клин. медицины.* – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 16-21.
9. Мордык А. В., Кондра А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // *Туб.* – 2010. – Т. 87, № 2. – С. 44-48.
10. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ от 21.03.2003. № 109 / Минздрава РФ // *Консультант-Плюс* справ.-правовая система. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 12.12. 2014 г.).
11. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия. – РЛС-Медиа, 2012. – 1296 с.
12. Туберкулез и внутренние болезни: Учеб. пособие / Под ред. А. С. Свищуновой, Н. Е. Чернеховской. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 512 с.
13. Тярсова К. Т., Алексеев Д. Ю. Лекарственные поражения печени в клинике туберкулеза // *Социально-значимые болезни и состояния.* – 2005. – № 3 (6). – С. 47-51.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 56 с.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 72 с.
16. Халафян А. А. STATISTICA 6.0. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. Certain aspects of pathogenic therapy in tuberculosis under current conditions. *Terapevt. Arkhiv*, 2011, no. 8, pp. 21-24. (In Russ.)
2. Bereznikov A.V., Mordyk A.V., Konev V.P. et al. Drug associated persisting lesions of liver in tuberculosis patients. *Tub.*, 2010, vol. 87, no. 4, pp. 43-46. (In Russ.)
3. Bueverov A.O. Drug-associated liver disorders. *RMJ*, 2012, no. 3, pp. 107-110. (In Russ.)
4. Golovanova E.V. Opportunities of pathogenic therapy in drug-induced liver lesions. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*, 2011, no. 3, pp. 60-64. (In Russ.)
5. Eremina E.Yu. Drug-associated liver disorders. *Praktich. Meditsina*, 2014, no. 1 (77), pp. 20-30. (In Russ.)
6. Ivanova D.A. Frequency and risk of severe adverse reactions when treating new tuberculosis patients. *Tub.*, 2012, no. 12, pp. 15-22. (In Russ.)

7. *Klinicheskaya farmakologiya*. [Clinical pharmacology]. Ed. by Yu.B. Belousov et al., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, pp. 831-836.
8. Mordyk A.V. Frequency and pathogenesis of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Vestn. Sovr. Klin. Meditsiny*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 16-21. (In Russ.)
9. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tub.*, 2010, vol. 87, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
10. Edict no. 109 by RF MoH On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. ConsultantPlus, reference system, Available at <http://www.consultant.ru/> (accessed as of 12.12. 2014).
11. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopedia lekarstv*. [Russian register of medications. Encyclopedia of drugs]. RLS-Media Publ., 2012, 1296 p.
12. *Tuberkulyoz i vnutrennie bolezni*. [Tuberculosis and internal diseases]. Ed. by A.S. Svistunova, N.E. Chernokhovskiy. Moscow, Izdatelskiy Tsentr Akademiya Publ., 2005, 512 p.
13. Tyarasova K.T., Alekseev D.Yu. Drug-induced liver lesions among manifestations of tuberculosis. *Sotsialno-Znachimye Bolezni i Sostoyaniya*, 2005, no. 3 (6), pp. 47-51. (In Russ.)
14. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.
15. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
16. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6.0. Statistichesky analiz dannykh*. [STATISTICA 6.0. Statistical analysis of data]. 3rd ed., Moscow, OOO Binom-Press Publ., 2008, 512 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская

академия Минздрава России»,

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
фтизиатрии и фтизиохирургии.

644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Тел./факс: 8 (3812) 404515, 8 (3812) 23-46-32.

E-mail: amordik@mail.ru

Поступила 08.06.2015

РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Реклама



РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP

КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Предотвращает развитие токсического гепатита
- Не влияет на эффективность препаратов основной терапии
- Позволяет провести курсовое лечение в установленные сроки
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных



РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25
WWW.POLYSAN.RU, INFO@POLYSAN.RU