

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ

Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ

HEPATOTOXIC REACTIONS AND HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN TUBERCULOSIS CONTROL

G. S. BALASYANYANTS

ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, RF

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, эффективность лечения заболевания остается низкой и составляет в России среди впервые выявленных пациентов менее 69,6% по показателю прекращения бактериовыделения и 61,4% – по показателю закрытия деструкций. Среди рецидивов данные показатели еще ниже – 47,4 и 41,0% соответственно [6]. Это обусловлено, в первую очередь, ежегодным увеличением числа больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ), что создает серьезные медицинские и финансовые проблемы в здравоохранении.

Одними из механизмов, препятствующих распространению МЛУ/ШЛУ МБТ, являются эффективное излечение пациентов и устранение причин, способствующих амплификации лекарственной устойчивости возбудителя. Серьезным препятствием на пути распространения МЛУ/ШЛУ МБТ должны стать уменьшение неудач лечения и сокращение отрывов от лечения. Неудачи и отрывы в немалой степени связаны с развитием тяжелых реакций на противотуберкулезные препараты, чаще всего гепатотоксических, которые требуют временного прекращения терапии, иногда – отмены химиопрепаратов, а также могут привести к отказу больного от лечения, в том числе из-за страха возникновения/повторения побочных реакций.

Причины развития гепатотоксических реакций разнообразны. Наряду с классическими для фтизиатрии, такими как алкогольное поражение печени, в последние годы появились новые – ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты [2, 15, 19]. Однако среди широко обсуждаемых причин совсем не учитывается тот факт, что туберкулез с МЛУ/ШЛУ возбудителя характеризуется тяжелым течением, развитием обширных полидеструктивных изменений с формированием множественных деструкций. Кроме того, растет доля генерализованных поражений, среди локальных форм диссеминированный туберкулез продолжает занимать второе место, а казеозная пневмония – регистрироваться с неизменной частотой.

Все это обуславливает значительную тяжесть течения туберкулезного процесса и не может не сказываться на функционировании различных органов и систем.

В 1980-2000 гг. частота развития лекарственных гепатитов составляла от 9,0 до 27,4%, и считали, что токсическое действие наступает через 2 мес. после начала приема препаратов, так как для их реализации необходим эффект накопления [4].

В современных руководствах Всемирной организации здравоохранения указывается низкая частота развития гепатотоксических реакций – 2,2% [1]. Однако, по данным отечественных авторов, частота гепатотоксических реакций может варьировать от 10-15 до 45% [2, 3].

Печень является одним из основных органов детоксикации, и это предопределяет возможность ее поражения, связанную с метаболизмом лекарственных препаратов. Гепатотоксические реакции, обусловленные приемом противотуберкулезных препаратов, многократно и подробно описаны в различных отечественных и зарубежных публикациях [4, 14, 19, 21]. Появление новых противотуберкулезных препаратов, наряду с расширением возможности терапии туберкулеза, сопровождается увеличением списка гепатотоксических средств и утяжелением реакций печени на химиотерапию. Рифампицин, изониазид, пиразинамид, фторхинолоны, капреомицин, этионамид/протионамид, ПАСК, линезолид, бедаквилин, перхлорон обладают потенциальным гепатотоксическим действием. Хроническая печеночная болезнь является одной из наиболее частых причин смерти при туберкулезе [18, 20].

Однако следует четко понимать, что ни у одного из вышеперечисленных химиопрепаратов гепатотоксическое действие не является неизбежным, его появление всецело зависит от дезинтоксикационных возможностей печени.

Поражения печени при туберкулезе и, следовательно, необходимость проведения гепатопротективной терапии выходят за рамки проблемы побочных реакций противотуберкулезных препара-

ратов. Увеличение доли пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, у которых в подавляющем большинстве случаев диагностируют и вирусные гепатиты, является неблагоприятной стартовой позицией для химиотерапии. Нельзя забывать и о туберкулезе печени. Изолированные специфические поражения печени у пациентов без ВИЧ-инфекции встречаются редко – менее 0,1% в структуре клинических форм туберкулеза, однако появление коинфекции увеличило частоту выявления туберкулеза печени в структуре генерализованных форм туберкулеза. Кроме того, следует правильно оценивать и устранять нарушения печени, обусловленные интоксикационным воздействием туберкулезной инфекции [10, 12, 13, 16, 17].

Однако в МКБ-10 гепатопатии классифицируются только как поражения первичного генеза: непосредственные поражения печени инфекционного и неинфекционного генеза или токсические поражения печени. Причем в разделе «Токсический гепатит» описывается только алкогольный или аутоиммунный [5].

Вследствие этого гепатопатии вторичного генеза, обусловленные интоксикационным воздействием различного генеза, в том числе туберкулезной инфекцией, уходят из поля деятельности врача. В то же время тяжелый туберкулезный процесс, протекающий со значительной интоксикацией и развитием системного воспалительного ответа, оказывает негативное влияние на все органы и ткани, формируя синдром полиорганной недостаточности. Назначение противотуберкулезных препаратов, обладающих гепатотоксическими свойствами, пациентам с интоксикационной гепатопатией неизбежно сопровождается развитием лекарственного гепатита, быстрого по темпам возникновения и тяжелого – по клиническому течению. Наложение сопутствующих инфекционных гепатитов, алкогольного или наркотического происхождения, поражений печени многократно ускоряет и утяжеляет развитие лекарственного гепатита при туберкулезе. Это вынуждает прерывать лечение, что, в свою очередь, сопровождается появлением или амплификацией лекарственной устойчивости МБТ. Лечение не дает эффекта, интоксикация нарастает, невозможность эффективной утилизации эндотоксинов создает систему порочного круга.

Изолированных нарушений функций печени не может быть: если нарушается дезинтоксикационная функция, то страдают и выработка факторов свертывающей-противосвертывающей систем, белоксинтезирующая и другие функции печени, что отражается на скорости репаративных процессов в легких. Излечение задерживается не только потому, что отменяются противотуберкулезные препараты и развивается лекарственная устойчивость. Возникновение сложных метаболических дисфункций затрудняет репаративные процессы, формируются грубые большие остаточные изменения в легких.

Однако даже при тяжелой интоксикации, алкогольном анамнезе и документированных вирусных гепатитах пациенту не спешат назначать гепатопротективную терапию, так как когда речь заходит о гепатотоксических реакциях, то традиционно имеется в виду только негативное воздействие противотуберкулезной терапии.

Назначать гепатопротективные препараты должны не только при появлении гепатотоксических реакций химиотерапии, но и при тяжелом течении процесса для устранения снятия интоксикационного воздействия и предупреждения гепатотоксических реакций. В определенном смысле гепатопротективная терапия выполняет функцию адъювантной терапии при туберкулезе, так как, восстанавливая нормальное функционирование печени, она способствует лучшему усвоению противотуберкулезных препаратов, их оптимальной метаболизации без побочных эффектов.

В современных условиях полихимиотерапии туберкулеза, особенно при МЛУ/ШЛУ МБТ, поливалентность действия адъювантного лекарственного препарата, способного заменить 2, 3 медикамента, иногда более, а еще и предупредить и/или устранить побочные эффекты химиотерапии, становится одним из обязательных критериев выбора средств патогенетической терапии туберкулеза.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig еще в 1970 г.: достаточно полная абсорбция; наличие эффекта «первого прохождения» через печень; выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений; возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; экстенсивная энтерогепатическая циркуляция; отсутствие токсичности [8].

Для оптимального выбора гепатопротектора важно понимание процессов, протекающих в печени. В основе большинства внутриклеточных патологических процессов, в том числе в печени, лежит митохондриальная дисфункция, оптимальная коррекция которой возможна путем активации сукцинатоксидазного окисления, обладающего мощной энергопродукцией. Введение экзогенного сукцината и кофакторов энергетического обмена может способствовать активации сукцинатоксидазного пути аэробного окисления в митохондриях, устраняя разобщение окислительного фосфорилирования [7, 9]. Поэтому одним из направлений гепатотропной терапии является применение препаратов с прямым или косвенным антиоксидантным действием, так как образующиеся в результате синдрома системного воспалительного ответа свободные радикалы повреждают мембранные структуры клеток печени.

Это возможно при использовании таких гепатопротекторов, как реамберин и ремаксол. По влия-

нию на величину биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксоло, несколько уступает ему реамберин.

Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат используется в качестве антигипоксического и детоксикационного средства при интоксикациях различной этиологии.

Применение реамберина на ранних сроках химиотерапии при туберкулезе в большинстве случаев купирует проявления «бактериального криза» и позволяет сохранить полный объем противотуберкулезной терапии, что является жизненно важным для пациентов.

Ремаксол также обладает выраженным гепатопротекторным действием, улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышает устойчивость мембран этих клеток к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Детоксицирующая активность препарата обеспечивается стимуляцией оттока желчных кислот, предотвращающего застой желчи и отравление организма желчными кислотами, в результате чего восстанавливается функция печени без изменений реологических свойств крови.

Ремаксол представляет собой многосоставное лекарственное средство, наиболее активным компонентом которого является янтарная кислота – универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса. В физиологических условиях она диссоциирована, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакций цикла трикарбоновых кислот Кребса, поэтому название ее аниона – сукцинат – часто используют как синоним янтарной кислоты. При этом мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Комбинация сукцината с ключевыми коферментами и метаболитами жизнедеятельности клетки потенцирует возможность действия антигипоксанта на разных уровнях метаболической цепи.

Рибоксин, входящий в состав ремаксоло, усиливает скорость анаэробного гликолиза, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺, никотинамида. Еще один компонент – метионин – препятствует отложению в печени молекул нейтральных липидов и является кофактором реакций трансметилирования, необходимых для протекания синтетических процессов в гепатоцитах и восстановления глутатионзависимых ферментов.

Активность компонентов, входящих в представляемую композицию, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Преимущества сукцината в скорости окисления перед другими субстратами клеточного дыхания наиболее выра-

жены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастают.

Гепатотоксичность и формирование холестаза у больных, получавших антимикробную химиотерапию по поводу туберкулеза, устраняются ремаксолом посредством активации связывания непрямой фракции билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоците. Препарат снижает активность щелочной фосфатазы и ГГТФ, способствует окислению холестерина в желчные кислоты, улучшает аминокислотный обмен в печени и активирует окислительно-восстановительные процессы. Кроме того, он повышает активность ферментов свободно-радикальной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), а также общие показатели антиоксидантной защиты организма – общую антиоксидантную способность сыворотки и общий антиоксидантный статус. И при этом не требуется отмены лекарственных средств для лечения основного заболевания.

Установлено влияние ремаксоло на основные звенья антиоксидантной системы клеток при лекарственном поражении печени. Препарат повышает уровень восстановленного глутатиона, сохраняет концентрацию сульфгидрильных групп белков в ткани печени, что позволяет добиться сохранения тиолдисульфидного статуса гепатоцитов. Поддержание энергетических субстратов гепатоцитов происходит за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, что предупреждает оксидативное повреждение глутатионредуктазы. Мембраностабилизирующий эффект сопровождается снижением уровня гидроперекисей липидов, а метаболический – уменьшением эндогенной интоксикации и интенсивности липопероксидации.

Активация ферментов дыхательной цепи происходит на фоне увеличения синтеза и потребления макроэргов (АТФ). Это подтверждают быстрая нормализация активности лактатдегидрогеназы и транзиторная гиперурикемия, обеспечивающая переключение анаэробных процессов на аэробные, что улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, одновременно увеличивая синтез макроэргов и устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов.

В составе комплексной патогенетической терапии больных туберкулезом препарат, уменьшая выраженность цитолитического и холестатического синдромов, значительно улучшает биохимические показатели, характеризующие степень поражения гепатоцитов (АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТП), что подтверждено результатами многоцентровых исследований [7, 10]. Внутривенное введение раствора ремаксоло больным туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной и/или вирусной гепатотоксичности способствует уменьшению клинических

признаков поражения печени (диспепсического и астеновегетативного).

Таким образом, в основу решения одной из наиболее сложных современных задач – повышения эффективности лечения больных туберкулезом – следует положить давно известный в медицине и один из краеугольных принципов во фтизиатрии – принцип профилактики. Назначение гепатопротекторов на начальном этапе терапии при распространенном, полидеструктивном, генерализованном туберкулезе, МЛУ/ШЛУ МБТ, а также пациентам с коинфекцией позволит восстановить нормальное функционирование печени и предупредить развитие лекарственного гепатита, улучшит качество репаративных процессов и даст возможность успешно завершить лечение. Конечными целями гепатопротективной терапии можно считать предотвращение возникновения или амплификации лекарственной устойчивости возбудителя и распространения туберкулезной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза WHO/HTM/TB. 2006. – 216 с.
2. Емельянюк О. Г. Диагностика и лечение поражений печени у больных туберкулезом легких в следственном изоляторе (клинико-инструментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2010. – 24 с.
3. Иванов А. К., Шевырева Е. В., Сакра А. и др. Гепатопротективная терапия больных туберкулезом в сочетании с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией // Ж. инфектологии, прилож. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 43.
4. Мархаев А. Г., Убеева И. П., Бадлеева М. В. Возможности фитотерапии в коррекции гепатотоксических эффектов при химиотерапии туберкулеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2 (72). – С. 67-70.
5. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).
6. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2013 г. Данные Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. – 2014.
7. Суханов Д. С. Антиоксидантные свойства Ремаксол, Реамбирена и Адметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии // Экспер. и клин. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 45-48.
8. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины: http://www.citofarma.ru/news/gepatoprotektory_ehffektivnost_i_bezopasnost/10-07-22
9. Хазанов Б. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – № 4, Т. 72. – С. 61-64.
10. Шевырева Е. В., Иванов А. К., Суханов Д. С. и др. Гепатопротективная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 7-8. – С. 31-37.
11. Шутаева С. Н. Аспекты патогенетической терапии больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Материалы научно-практ. конф. с междунар. участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому». – Чита, 2012.
12. Carrara E., Brunetti E., Di Matteo A. et al. Tubercular liver abscess: an uncommon presentation of disseminated tuberculosis // Infection. – 2014. – Nov 28. [Epub ahead of print]
13. Friedland G. V. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis // Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. 37-42.
14. Guglielmetti L., Le Dû D., Jachym M. et al. Compassionate Use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a french cohort // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Oct 15. [Epub ahead of print]
15. Karunanithi S., Sharma P., Jain T. K. et al. Multiple hepatic lesions in a case of isolated hepatic tuberculosis simulating metastases on 18F-FDG PET/CT imaging. / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088112#>
16. Liao J. R., Zhang D., Wu X. L. Pulmonary tuberculosis combined with hepatic tuberculosis: a case report and literature review. / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865423#>
17. Pukenyte E., Lescure F. X., Rey D. et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 78-84.
18. Sahin M., Yilmaz G., Arhan M. et al. Hepatic granulomas in Turkey: A 6-year clinicopathological study of 35 cases // Turkey J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 524-528.
19. Santini D., Vincenzi B., Massaccesi C. et al. S-Adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23, 6D – P. 5173-5179.
20. Wu Y. C., Lo H. Y., Yang S. L. et al. Factors correlated with tuberculosis reported after death // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2014. – Vol. 18, № 12. – P. 1485-90.
21. Zinebi A., Rkiouak A., Akhouad Y. et al. Nodular hepatic tuberculosis: unusual complication during Wilson's disease // Pan. Afr. Med. J. – 2014. – Vol. 17. – P. 22.

REFERENCES

1. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis WHO/HTM/TB. 2006, 216 p. (In Russ.)
2. Emelyanyuk O.G. *Diagnostika i lechenie porazheniy pecheni u bolnykh tuberkulezom legkikh v sledstvennom izolyatore (kliniko-instrumentalnoe issledovanie)*. Diss. kand. med. nauk. [Diagnostics and liver lesions in pulmonary tuberculosis patients in the remand prison (clinical and instrumental study). Cand. Diss.]. 2010, 24 p.
3. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Sakra A. et al. Hepatoprotective therapy of tuberculosis patients with concurrent viral hepatitis and HIV-infection. *J. Infektologii, Prilozh.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 43.
4. Markhaev A.G., Ubeeva I.P., Badleeva M.V. Phytotherapy for management of hepatotoxic reactions to tuberculosis chemotherapy. *Bulleten' VSNTS SO RAMN*, 2010, no. 2 (72), pp. 67-70. (In Russ.)
5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). (In Russ.)
6. *Situatsiya po tuberkulezu i rabote protivotuberkuleznoy sluzhby Rossiyskoy Federatsii v 2013 g. Dannye Federal'nogo tsentra monitoringa protivodeystviya rasprostraneniyu tuberkuleza v Rossiyskoy Federatsii FGBU «TSNIIOIZ» Minzdrava Rossii*. [Tuberculosis situation and activities of the Russian anti-tuberculosis services in 2013. Data of Federal Center of Monitoring of Tuberculosis Control and Prevention in the Russian Federation by CRIIPHO, Russian MoH]. 2014.
7. Sukhanov D.S. Antioxidative properties of remaxol, reamberin and ademetioninum in drug-induced liver lesions in patients having anti-tuberculosis treatment. *Eksperim. i Klin. Farmakologiya*, 2013, vol. 76, no. 4, pp. 45-48. (In Russ.)
8. Tkach S.M. *Effektivnost' i bezopasnost' gepatoprotektorov s tochkoi zreniya dokazatel'noy meditsiny*. [Efficiency and safety of hepatoprotectors from the position of the evidence-based medicine]. http://www.citofarma.ru/news/gepatoprotektory_ehffektivnost_i_bezopasnost/10-07-22
9. Khazanov B.A. Pharmacological regulation of energy exchange. *Eksperim. i Klin. Farmakologiya*, 2009, no. 4, vol. 72, pp. 61-64. (In Russ.)
10. Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S. et al. Hepatoprotective therapy with remaxol for TB/HIV co-infected patients in the day center of TB dispensary. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2012, vol. 57, no. 7-8, pp. 31-37. (In Russ.)
11. Shugaeva S.N. Aspects of pathogenic therapy of patients suffering from HIV-associated tuberculosis. *Materialy nauchno-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem Bolezni organov dykhaniya: ot rebenka k vzrosloму*. [Materials of Scientific Practical Conference with International Participation on Respiratory Diseases: from the Child to the Adult]. Chita, 2012.
12. Carrara E., Brunetti E., Di Matteo A. et al. Tubercular liver abscess: an uncommon presentation of disseminated tuberculosis. *Infection*, 2014, Nov 28. [Epub ahead of print]
13. Friedland G.V. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, vol. 55, suppl. 1, pp. 37-42.
14. Guglielmetti L., Le Dû D., Jachym M. et al. Compassionate Use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a french cohort. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, Oct 15. [Epub ahead of print]

15. Karunanithi S., Sharma P., Jain T.K. et al. Multiple hepatic lesions in a case of isolated hepatic tuberculosis simulating metastases on 18F-FDG PET/CT imaging. / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088112#>
16. Liao J.R., Zhang D., Wu X.L. Pulmonary tuberculosis combined with hepatic tuberculosis: a case report and literature review. / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865423#>
17. Pukenyte E., Lescure F.X., Rey D. et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, vol. 11, no. 1, pp. 78-84.
18. Sahin M., Yilmaz G., Arhan M. et al. Hepatic granulomas in Turkey: A 6-year clinicopathological study of 35 cases. *Turkey J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 524-528.
19. Santini D., Vincenzi B., Massacei C. et al. S-Adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.*, 2003, vol. 23, 6D, pp. 5173-5179.
20. Wu Y.C., Lo H.Y., Yang S.L. et al. Factors correlated with tuberculosis reported after death. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 12, pp. 1485-90.
21. Zinebi A., Rkiouak A., Akhouad Y. et al. Nodular hepatic tuberculosis: unusual complication during Wilson's disease. *Pan. Afr. Med. J.*, 2014, vol. 17, pp. 22..

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Баласанянц Гоар Сисаковна
 ФГБУ «Санкт-Петербургский
 НИИ фтизиопульмонологии» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации,
 доктор медицинских наук, профессор, руководитель
 научно-методического отдела,
 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Поступила 19.02.2015

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