

# Изменения маркеров повреждения печени при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*

Р.Ю.Абдуллаев<sup>✉1</sup>, О.Г.Комиссарова<sup>1,2</sup>, Е.С.Чумакова<sup>3</sup>, В.С.Одинец<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер». 355019, Россия, Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56

✉rizvan0403@yandex.ru

**Цель исследования** – изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты в сравнительном аспекте при применении исходно 4-го режима химиотерапии (PXT) и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го PXT впервые выявленным больным со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

**Материал и методы.** Обследовали 261 впервые выявленного больного туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му PXT (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, парааминосалициловая кислота). Во 2-ю группу включили 97 больных, которые до получения данных о МЛУ микобактерий туберкулеза методом посева мокроты на плотные питательные среды (через 2–3 мес лечения) лечились по 1-му стандартному PXT (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этambutол/стрептомицин), затем проводилась коррекция терапии с перерегистрацией на 4-й PXT.

**Результаты и выводы.** Было установлено, что гепатотоксические реакции у больных без исходных нарушений функции печени при назначении исходно 4-го PXT 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 PXT, 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 у больных обеих групп. Вместе с тем тяжелые гепатотоксические реакции чаще наблюдались у пациентов 2-й группы.

**Ключевые слова:** впервые выявленный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, гепатотоксические реакции, химиотерапия, GeneXpert MTB/RIF.

**Для цитирования:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Одинец В.С. Изменения маркеров повреждения печени при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180090

## Journal Article

### Changes in markers of liver damage in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis*

R.Yu.Abdullaev<sup>✉1</sup>, O.G.Komissarova<sup>1,2</sup>, E.S.Chumakova<sup>3</sup>, V.S.Odinets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute. 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya alleya, d. 2;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>3</sup>Regional Clinical Tuberculosis Hospital. 355019, Russian Federation, Stavropol, ul. Dostoevskogo, d. 56

✉rizvan0403@yandex.ru

#### Absrtact

**Aim.** The study of the frequency and severity of hepatotoxic reactions to antituberculosis drugs in a comparative aspect when initially 4th regimens were used and initially 1 and then 4th chemotherapy regimens in new detected patients with multi-drug-resistant (MDR) tuberculosis.

**Material and methods.** We studied 261 new cases of MDR tuberculosis. Patients were divided into 2 groups. The first group included 164 patients. The resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin in these patients determined by using the GeneXpert MTB/RIF method. Treatment of this group of patients was initially conducted according to the 4th regimen of chemotherapy (pyrazinamide, kanamycin/amikacin/capreomycin, fluoroquinolones, cycloserine/terizidone, protonamide, para-aminosalicylic acid). The second group included 97 patients who, before receiving data on MDR *Mycobacterium tuberculosis* by sputum culture method (2–3 months of treatment), were treated according to the 1st standard chemotherapy regimen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol/streptomycin), followed by correction of treatment with re-registration for 4th regimen.

**Results and conclusion.** It was found that hepatotoxic reactions in patients without initial liver function abnormalities in the appointment of 4 regimens of chemotherapy occurred in 31.3% of cases, when initially treated by 1st regimen, followed by correction for 4th regimen in 87.8% of cases ( $p<0,001$ ). In the course of treatment, signs of liver damage in patients who initially received 4th regimen of chemotherapy were more likely to occur in the first 2 months of treatment, whereas in patients treated initially with 1st regimen followed by correction for 4th regimens – during the first 4 months. In the overwhelming majority of cases, hepatotoxic reactions were of mild severity, both groups. At the same time, severe hepatotoxic reactions were more frequent in patients of the second group.

**Key words:** newly detected tuberculosis, multi-drug-resistance, hepatotoxicity, treatment, GeneXpert MTB/RIF.

**For citation:** Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinetz V.S. Changes in markers of liver damage in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of the *Mycobacterium tuberculosis*. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180090

В настоящее время эпидемическая обстановка по туберкулезу в большинстве стран мирового сообщества и в Российской Федерации остается напряженной. Связано это в первую очередь с повсеместным распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Если в 2008 г. в мире было зарегистрировано 440 тыс. больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, то в 2016 г. их число выросло до 600 тыс. (490 тыс. больных с МЛУ возбудителя и 110 тыс. пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину) [1]. В РФ в 2009 г. был зарегистрирован 29 031 больной туберкулезом с МЛУ МБТ. В 2016 г. это число выросло и достигло 37 925 человек. При этом доля МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, прошедших тест лекарственной чувствительности возбудителя, в 2016 г. по сравнению с 2008 г. увеличилась с 14,2 до 27,3% [2].

Актуальной и приоритетной задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Эффективность лечения этой категории пациентов во многом зависит от своевременного определения спектра лекарственной устойчивости МБТ и ранней диагностики и коррекции нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты [3–6]. Своевременная диагностика МЛУ МБТ с использованием молекулярно-генетических методов позволяет начать лечение пациентов изначально 4-м режимом химиотерапии (РХТ). При отсутствии возможностей определения спектра лекарственной устойчивости 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 [7].

В литературе имеется достаточный объем информации о влиянии быстрых методов диагностики на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [3, 8]. Однако данные о частоте и выраженности гепатотоксических реакций при применении разных подходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в современной литературе не приводятся.

Цель исследования – изучение частоты и выраженности гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты в сравнительном аспекте при применении исходно 4-го РХТ и при назначении изначально 1-го, а затем 4-го РХТ впервые выявленным больным с МЛУ возбудителя.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 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. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (основная, 4-й РХТ) вошли 134 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му РХТ (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, парааминосалициловая кислота). Во 2-ю группу (группа сравнения, 1-й/4-й РХТ) включили 82 впервые выявленных больных туберкулезом легких, у которых

МЛУ МБТ диагностировалась методом посева мокроты на плотные питательные среды. До получения данных о лекарственной устойчивости МБТ этим больным назначали лечение по 1-му стандартному РХТ (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол/стрептомицин). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2–3 мес лечения) проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4-й РХТ.

В обеих группах преобладали мужчины и достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в основной группе мужчин было 72,3%, а в группе сравнения – 74,4%,  $p > 0,05$ ; женщин – соответственно 27,7 и 25,6%,  $p > 0,05$ ). Было установлено, что возраст большинства больных в обеих группах исследования колебался от 18 до 49 лет (соответственно 76,9 и 75,6%). Анализ частоты встречаемости разных форм туберкулеза легких показал, что в обеих группах более 1/2 составили больные с инфилтративным туберкулезом (соответственно 58,2 и 58,5%,  $p > 0,05$ ). Вторым по частоте среди форм туберкулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (соответственно 35,1 и 37,8%,  $p > 0,05$ ). Остальные формы туберкулеза легких наблюдались значительно реже. Достоверные различия между сравниваемыми группами по формам туберкулеза легких отсутствовали. Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих сравниваемых групп (соответственно в основной группе 76,1% и в сравниваемой – 80,5%,  $p > 0,05$ ). При этом у 2/3 пациентов обеих групп размеры полостей распада составили менее 2 см (соответственно 64,9 и 64,6%,  $p > 0,05$ ). Бактериовыделение было выявлено у подавляющего большинства (94,0%) пациентов в основной группе (у 10 – 6,0% пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК) и у всех (100%) пациентов в группе сравнения. У большинства больных обеих групп наблюдалась слабовыраженная туберкулезная интоксикация (соответственно в основной группе 64,2% и в сравниваемой группе 74,4%,  $p > 0,05$ ). Как видно из приведенных данных, по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы больных, исходно получавшие лечение по 4-му РХТ, достоверно не отличались от больных, которым изначально назначали 1-й, а затем 4-й РХТ. Это дало возможность сравнивать частоту и выраженность гепатотоксических реакций и их влияние на эффективность лечения этих групп больных.

При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов обследовали с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, линейная томография, при необходимости – компьютерная томография), 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, электрокардиографии. Для выявления гепатотоксических реакций на применение противотуберкулезных препаратов проводили исследование функционального состояния печени по показателям активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), содержанию общего билирубина. Исследования проводили 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) [9]. Согласно этим критериям, гепатотоксические реакции

легкой степени выраженности (1-я степень) протекают бессимптомно или с незначительными клиническими проявлениями. При этом активность ферментов АЛТ и АСТ превышает верхнюю границу нормы до 3-кратного значения, ЩФ и ГГТ – до 2,5-кратного, содержание общего билирубина – до 1,5-кратного значения. Умеренно выраженные гепатотоксические реакции (2-я 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 (3-я 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 (4-я 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 5-й 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 научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

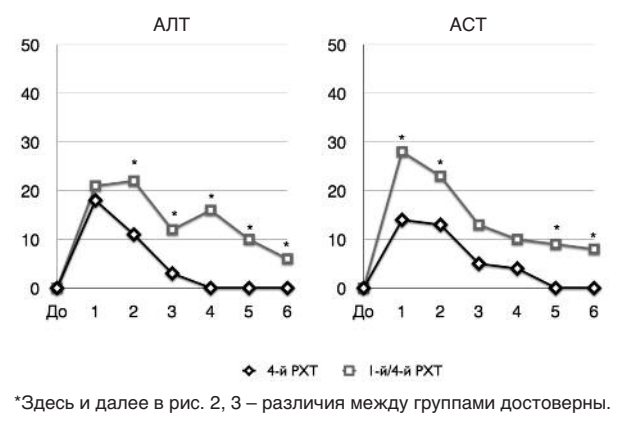
Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BioStat. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий 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  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

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 ХТ в основной группе число больных с повышенной активностью АЛТ и АСТ составило 18,6 и 13,4%, в группе сравнения – соответственно 21,5 и 26,8% (рис. 1). Начиная со 2-го месяца ХТ в основной группе число пациентов, у которых впервые наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, начинало снижаться и к этому сроку составило соответственно 10,4 и 11,9%.

В группе сравнения через 2 мес ХТ повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось примерно с такой же частотой, как и через 1 мес ХТ (соответственно 21,5 и 23,8%). Через 3 мес ХТ в основной группе новые случаи повышения активности АЛТ и АСТ наблюдались у небольшого числа пациентов (соответственно 2,3 и 5,3%), что, по-видимому, было связано с уменьшением специфической интоксикации. В группе сравнения к этому сроку такие больные наблюдались достоверно чаще (соответственно 11,4 и 12,6%;  $p < 0,01$ ). Через 4, 5 и 6 мес ХТ в основной группе мы не наблюдали пациентов с впервые обнаруженными повышенными значениями активности АЛТ, а через 5 и 6 мес –

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



\*Здесь и далее в рис. 2, 3 – различия между группами достоверны.

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

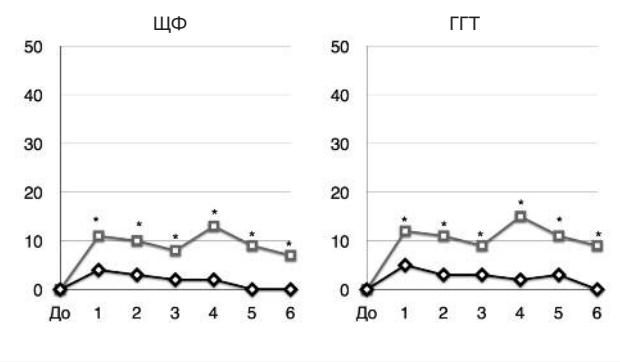
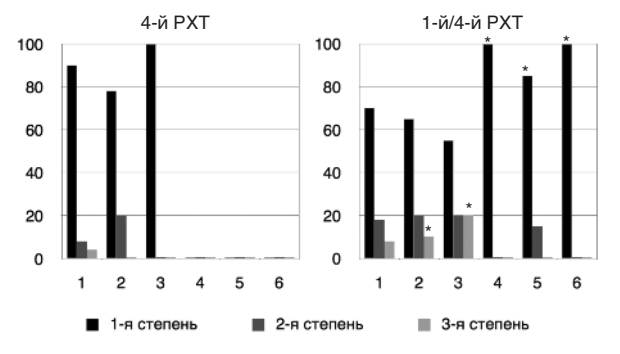


Рис. 3. Мониторинг степени повышения активности АЛТ при 4-м и 1-м/4-м РХТ у обследованных больных без исходных нарушений функции печени в процессе лечения (по шкале СТСАЕ).



АСТ. В группе сравнения 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 цитолиза (повышение активности АЛТ и АСТ) в группе сравнения была достоверно больше по сравнению с основной группой (см. рис. 1).

Похожую картину мы наблюдали при анализе активности ЩФ и ГГТ (рис. 2). Повышение активности ЩФ и ГГТ в обеих группах пациентов также выявлялось уже через 1 мес ХТ. Однако в основной группе начиная со 2-го месяца ХТ число пациентов с впервые выявленными повышенными значениями активности ЩФ и ГГТ неуклонно снижалось и к 6-му месяцу таких больных не наблюдалось. В группе сравнения повышение активности ЩФ и ГГТ через 1 мес ХТ наблюдалось примерно в 2 раза чаще по сравнению с основной группой. Через 2 мес ХТ число таких больных оставалось на прежнем уровне. Рост числа



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±m)							
	Сроки лечения	Группа больных	Показатели и единицы измерения				
			АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ГГТ, Ед/л	Билирубин, мкмоль/л
Норма			≤42	≤37	30–117	7–50	≤20,5
1	До начала лечения	4-й РХТ (амплитуда)	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-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	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-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	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-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	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-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	–	58,6±6,4 (38–95)	118,0±1,0 (117–119)	55,5±3,3 (54–57)	–
10		1-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	–	–	–	54,3±3,6* (52–59)	–
12		1-й/4-й РХТ (амплитуда)	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-й РХТ (амплитуда)	–	–	–	–	–
14		1-й/4-й РХТ (амплитуда)	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)

\*Различия до начала и в процессе лечения достоверны.

больных с повышением активности ЩФ и ГГТ вновь мы наблюдали через 4 мес ХТ. Начиная с 5-го месяца ХТ 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 сравнения (см. рис. 2). У 10 (6,1%) пациентов в основной группе и у 15 (15,4%) в группе сравнения нарушение функции печени выявлялось только в виде повышения активности ГГТ.

Повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови в основной группе наблюдалось только через 2 и 3 мес ХТ у небольшого числа пациентов (соответственно у 3,7 и 2,3% больных). В группе сравнения такие больные выявлялись чаще и на протяжении всего периода наблюдения.

Анализ изменения количественных показателей функции печени показал, что у больных как основной, так и сравняемой групп средние значения показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ) на всех сроках наблюдения превышали нормальные значения (см. таблицу).

Вместе с тем на всех сроках наблюдения средние значения этих показателей в группе сравнения были достоверно выше по сравнению с основной группой. Кроме того, амплитуда увеличения изученных показателей была существенно значительнее у пациентов, леченных сначала 1-м, далее 4-м РХТ. В основной группе наиболее высокие значения показателей функции печени наблюдали через 1 мес ХТ, но в дальнейшем диапазон патологических от-

клонений в показателях функции печени сузился. В группе сравнения максимальные значения показателей функции печени мы наблюдали через 2 и 3 мес ХТ, а в дальнейшем (через 4, 5 и 6 мес ХТ) у больных этой группы с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями патологические изменения были менее выражены (амплитуда патологических изменений существенно сузилась).

Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что активность АЛТ через 1 и 2 мес ХТ как в основной группе, так и в группе сравнения у подавляющего большинства больных, имеющих нарушения, превышала верхнюю границу нормы до 3 раз (1-я степень по шкале СТСАЕ); рис. 3.

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

Тяжелые (3-я степень по шкале СТСАЕ) гепатотоксические реакции, проявляющиеся повышением активности АЛТ от 5 до 10 раз через 1 мес ХТ, в основной группе наблюдались в 4,0%, а в группе сравнения – в 9,5% случаев. Начиная со 2-го месяца ХТ и до конца наблюдения в основной группе такие больные не выявлялись. В отличие от этого, в группе сравнения через 2 мес ХТ повышение активности АЛТ от 5 до 10 раз составило 11,2%, а через 3 мес ХТ их число выросло и достигло 22,2% (см. рис. 3). Начиная с 4-го месяца ХТ больные с повышенными значениями АЛТ не наблюдались. Через 4, 5 и 6 мес ХТ в основной группе повышение активности АЛТ не наблюдалось, а в группе сравнения в подавляющем большинстве случаев

наблюдалось повышение уровня АЛТ легкой степени выраженности.

Активность ЩФ в основной группе на протяжении всего периода наблюдения превышала верхнюю границу нормы до 2,5 раз (1-я степень по шкале СТСАЕ). В группе сравнения через 2 мес ХТ у 37,5% и через 3 мес ХТ у 16,7% пациентов повышение активности ЩФ оценивалось как 2-я степень по шкале СТСАЕ. Далее (через 4, 5 и 6 мес ХТ) повышение активности ЩФ имело легкую степень выраженности (1-я 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 (2-я степень по шкале СТСАЕ). Третья степень повышения активности ГГТ по шкале СТСАЕ наблюдалась только у больных группы сравнения через 1 и 2 мес ХТ. Начиная с 4-го месяца ХТ повышение активности ГГТ у пациентов обеих групп оценивалось как 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 1-я степень по шкале СТСАЕ.

Динамическое наблюдение за больными, у которых гепатотоксические реакции впервые возникли через 1, 2, 3, 4 и 5 мес ХТ, показало, что как в основной группе, так и в группе сравнения у подавляющего большинства больных через 1 мес после проведения патогенетического и симптоматического лечения показатели функции печени нормализовались. Вместе с тем в основной группе начиная со 2-го месяца комплексного лечения повторно признаки поражения печени не наблюдались. В отличие от этого у больных группы сравнения такие изменения наблюдались в процессе лечения. При этом среди изученных показателей наиболее часто у этой группы больных нарастала активность ГГТ, свидетельствуя о токсическом повреждении клеточных мембран гепатоцитов и/или желчевыводящих путей.

В целом в группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, впервые гепатотоксические реакции возникли у 42 (31,3%) из 134 пациентов, а в группе больных, получавших лечение вначале по 1-му, а спустя 2–3 мес – по 4-му РХТ, нарушение функции печени выявлялось 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. 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%) из 261 больного: у 14 (8,5%) больных, леченных исходно по 4-му стандартному РХТ, и у 27 (27,8%) пациентов, изначально лечившихся по 1-му, а затем по 4-му 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 в подавляющем большинстве случаев в обеих группах устранить клинические и лабораторные проявления повреждений печени или значительно их уменьшить и продолжить ХТ без отмены противотуберкулезных препаратов. В группе больных, исходно получавших лечение по 4-му РХТ из-за развития гепатотоксических реакций, возникала необходимость временно отменить ХТ в 17,6% случаев, а в группе пациентов, изначально получавших лечение по 1-му, а затем по 4-му РХТ – в 42,3% случаев ( $p<0,01$ ).

## Заключение

Таким образом, результаты исследования впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без исходных нарушений функции печени показали, что в обеих группах в процессе лечения выявлялись гепатотоксические реакции, документированные повышением активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ. В группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, гепатотоксические реакции возникали в 1,7 раза реже по сравнению с пациентами, получавшими лечение сначала по 1-му режиму, а спустя 2–3 мес по 4-му РХТ. Чаще всего изменения выявлялись в виде повышения активности АЛТ, АСТ и ГГТ. Раздельный анализ показал, что в группе больных, изначально получавших лечение по 4-му РХТ, гепатотоксические реакции чаще всего наблюдались в первые 2 мес ХТ, далее число таких больных снижалось, а на 5 и 6-м месяцах ХТ они не выявлялись. В группе больных, получавших лечение сначала по 1-му РХТ, а спустя 2–3 мес – по 4-му РХТ, эти изменения наблюдались с высокой частотой на протяжении первых 4 мес ХТ. Лишь к концу 5-го месяца ХТ число таких больных начинало снижаться. На всех сроках наблюдения число пациентов с повышенными значениями показателей функции печени было больше в группе сравнения. Кроме того, выраженность признаков цитолиза гепатоцитов и микрохолестаза также была значительно выше в группе больных, получавших лечение сначала по 1-му РХТ. Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что в обеих группах в большинстве случаев повышение показателей функции печени (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) оценивалось как легкой степени (1-я степень по шкале СТСАЕ). Тем не менее тяжелые гепатотоксические реакции (3-я степень по шкале СТСАЕ) в основной группе наблюдались только через 1 мес ХТ, а в группе сравнения – в течение первых 3 мес ХТ. Все указанные различия, по-видимому, были связаны, с одной стороны, с массивной нагрузкой на печень противотуберкулезных препаратов 1 и 2-го ряда, а с другой – влиянием сохраняющейся туберкулезной интоксикации в сравниваемой группе.

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 значительно реже и носят менее выраженный характер.

## Литература/References

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Кучерявая Д.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. / Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Kucheryavaya D.A. i dr. Otrastlevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoj raboty v 2015–2016 gg. Statisticheskie materialy. M.: RIO CNIIOIZ, 2017. [in Russian]
3. 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; 42: 252–71.
4. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2017; 17: 175–9. / Ergeshov A.E., Komissarova O.G. Podhody k lecheniyu bolnyh tuberkulezom legkih s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivostyu vozбудitelya. Federalnyj spravochnik. Zdravoohranenie Rossii. 2017; 17: 175–9. [in Russian]
5. Абдуллаев Р.Ю., Ваниев Э.В., Каминская Г.О. и др. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и IIb режимов химиотерапии. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009; 2: 57–61. / Abdullaev R.Yu., Vaniev E.V. Kaminskaya G.O. i dr. Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya pecheni u bolnyh s vperve vyuyavlennym tuberkulezom legkih pri ispol'zovanii I i IIb rezhimov himioterapii. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2009; 2: 57–61. [in Russian]

6. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2012; 90 (12): 15–22. / Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. i dr. Chastota i risk razvitiya tyazhelyh nezhelatelnyh reakcij pri lechenii vpervye vyyavlennyh bolnyh tuberkulezom. Tuberkulez i bolezni legkih. 2012; 90 (12): 15–22. [in Russian]
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Тверь: Триада, 2014. / Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Тверь: Триада, 2014. [in Russian]
8. Самойлова А.Г., Буракова М.В., Васильева И.А. и др. Влияние экспресс-детекции резистентности M. tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (9): 18–23. / Samojlova A.G., Burakova M.V., Vasileva I.A. i dr. Vliyanie ekspress-detekcii rezistentnosti M. tuberculosis k rifampicinu na effektivnost himioterapii u bolnyh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivostyu vozбудителя. Tuberkulez i bolezni legkih. 2016; 94 (9): 18–23. [in Russian]
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). May 28, 2009. <http://www.meddrasso.com>

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абдуллаев Ризван Юсиф оглы** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

**Комиссарова Оксана Геннадьевна** – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ, проф. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: okriz@rambler.ru

**Чумакова Елена Сергеевна** – зав. терапевтическим отделением ГБУЗ ККПТД. E-mail: skkpltd@mail.ru

**Одинец Василий Спиридонович** – глав. врач ГБУЗ ККПТД. E-mail: skkptd@mail.ru