

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. А. Иванова, М. В. Титюхина

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

DRUG-INDUCED LIVER INJURY DURING TREATMENT OF TB PATIENTS

D. A. Ivanova, M. V. Tityukhina.

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является одним из наиболее серьезных осложнений противотуберкулезной химиотерапии, ведущим к прерыванию последней. По данным разных авторов, частота ЛПП, индуцированного приемом противотуберкулезных препаратов, варьирует от 5,4 до 67,7%. В статье представлены современные сведения о классификации и патогенезе ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии, рекомендации по диагностике, включая клинико-лабораторные критерии диагноза, оценку типа и тяжести ЛПП, вопросы дифференциальной диагностики, идентификации препарата, вызвавшего ЛПП. Рассмотрены основные стратегии ведения больных с развившимся ЛПП: тактика противотуберкулезной химиотерапии, алгоритм медикаментозной коррекции, показания к назначению стероидов, возможности применения экстракорпоральных методик, вопросы ведения больных с острой печеночной недостаточностью. Предложены рекомендации по скринингу и профилактике ЛПП, ведению больных с предполагаемым феноменом печеночной адаптации.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, лечение туберкулеза, печеночная адаптация, критерии диагноза, ведение лекарственного поражения печени.

Введение

Основным компонентом лечения туберкулеза на современном этапе является полихимиотерапия – длительное одновременное назначение нескольких противотуберкулезных препаратов (ПТП), большинство из которых являются потенциально гепатотоксичными субстанциями. Во всем мире именно прием ПТП считается самой частой причиной лекарственного поражения печени (ЛПП), протекающего по типу идиосинкразии [21]. ЛПП лидирует в спектре нежелательных побочных реакций на ПТП по частоте своего возникновения и по тяжести последствий для здоровья пациента и исходов лечения. Именно ЛПП служит причиной для прерывания химиотерапии у 11-28% пациентов, ведет к удлинению интенсив-

Drug-induced liver injury (DILI) is one of the most serious complications of anti-tuberculosis chemotherapy. Its reported incidence in TB patients varies between 5,4 and 67,7%. The review contains the recent data about classification and pathogenesis of anti-tuberculosis DILI, diagnostic approaches, including threshold criteria, definition of the pattern and severity of DILI, its causality assessment, alternative causes of acute liver injury. The main strategies for DILI management are reviewed, including correction of anti-tuberculosis treatment, drug prescriptions, indications for steroid therapy and extracorporeal procedures, management of drug-induced acute liver failure. Recommendations for screening and prevention of DILI, management of patients with hepatic adaptation are proposed.

Keywords: drug-induced liver injury, anti-tuberculosis treatment, hepatic adaptation, threshold criteria, management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury.

ной фазы лечения, ассоциируется с высоким риском неудачи лечения и вследствие этого – повышением летальности [21, 23]. Кроме того, в ряде случаев ЛПП является непосредственной причиной развития острой печеночной недостаточности и смерти пациентов [19], либо сопровождается неблагоприятными отдаленными последствиями (достоверным повышением смертности от цирроза печени) [17].

Определение

Лекарственное поражение печени – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых явилось применение лекарственных средств [3]. Термины «лекарственная гепатотоксичность», «гепатотоксические реакции» являются синонимами ЛПП.

Эпидемиология

Частота ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) варьирует в пределах 5,4-67,7% в зависимости от выбранного определения случая ЛПП, характеристик изучаемой когорты пациентов, режимов лечения, тщательности клинико-лабораторного мониторинга [5, 6, 21-23]. **Факторами риска ЛПП** считают женский пол, возраст старше 60 лет, любые заболевания печени в анамнезе, почечную недостаточность, сахарный диабет, ВИЧ-инфекцию, злоупотребление алкоголем, дефицит питания (индекс массы тела менее 21 кг/м², гипоальбуминемия), отягощенный аллергологический анамнез, беременность и первые 3 месяца после родов [6, 21, 22].

Этиология

Высокая частота ЛПП при лечении туберкулеза обусловлена двумя взаимодействующими группами причин: связанными с проводимой лекарственной терапией («факторы плохого лекарства») и характеристиками пациента («факторы плохого фона»).

К характеристикам лекарственной терапии, определяющими высокий риск поражения печени, могут быть отнесены: а) высокий потенциал гепатотоксичности ПТП, связанный с особенностями их фармакокинетики; б) одновременное назначение нескольких ПТП, влияющих на фармакокинетику друг друга; в) качество субстанции препаратов; г) длительность терапии (экспозиции повреждающего фактора).

Наибольший риск поражения печени отмечен при использовании ПТП с преимущественно печеночным метаболизмом. К препаратам с высоким потенциалом гепатотоксичности относят пиразинамид, изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, пара-аминосалициловую кислоту, в меньшей степени – офлоксацин и ципрофлоксацин. При одновременном применении эти препараты способны потенцировать гепатотоксический эффект друг друга, как на уровне фармакокинетических взаимодействий (с увеличением сывороточных концентраций), так и вследствие суммации повреждающего действия.

Препараты с низким потенциалом гепатотоксичности – аминогликозиды, капреомицин, этамбутол, циклосерин или теризидон. Частота поражений печени при применении этих препаратов (в виде монотерапии или в комбинации друг с другом) не превышает 1%. С определенной оговоркой в эту группу могут быть добавлены левофлоксацин и моксифлоксацин: на фоне их применения описаны изменения функциональных проб печени, единичные случаи развития гепатита и острой печеночной недостаточности. Тем не менее, доказана безопасность включения этих препаратов в схемы ПТХ у больных с развившимся лекарственным гепатитом.

К факторам «плохого фона», определяющим высокую степень предрасположенности к развитию гепатотоксических реакций у больных туберкулезом, относят: а) генетические

и фенотипические дефекты метаболизма и экскреции лекарственных препаратов, сниженную емкость систем биотрансформации; б) измененную иммунореактивность; в) наличие и выраженность синдрома системного воспалительного ответа; г) частое наличие сопутствующей патологии.

По отношению к повреждающему фактору в виде ПТХ все пациенты могут быть разделены на три группы: толерантные (невосприимчивые), адаптирующиеся и восприимчивые (те, у кого развивается картина ЛПП). Между второй и третьей группами существует возможность перехода в обоих направлениях. Так, больные из второй группы могут попасть в третью: включение в схему ПТХ нового препарата может привести к срыву адаптации и развитию ЛПП. С другой стороны, возможен обратный переход: потенциально восприимчивый больной может адаптироваться к повреждающему действию ПТП в результате грамотно проведенных профилактических мероприятий.

Патогенез

ЛПП может развиваться как результат токсического действия самой молекулы препарата и/или его метаболитов, либо иммуно-опосредованного повреждения.

На рисунке представлена упрощенная схема патогенеза ЛПП. Ключевым звеном патогенеза является взаимодействие исходной субстанции препарата или его метаболитов с белками гепатоцита. В результате такого взаимодействия и образования связей «белок-метаболит» блокируются функции других белков: ферментов (в т. ч. участвующих в реакциях дыхательной цепи), мембранных транспортеров, «строительных» белков, гистонов, белков и полипептидов, участвующих в конъюгации и своевременном выведении из клетки лекарственных метаболитов, регуляции внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. Кроме того, повреждаются небелковые субстанции – липиды (в т. ч. фосфолипиды мембран), нуклеиновые кислоты. Блокада основных функций жизнеобеспечения (энергетической, транспортной, синтетической, регенерационной), накопление токсичных метаболитов вследствие замедленного их разрушения, нарушения конъюгации, мембранного транспорта и выведения, активация процессов перекисного окисления с накоплением большого количества свободных радикалов, разрушение цитоскелета приводят к гибели клетки.

Кроме того, при формировании комплексов «препарат (метаболит) – клеточный белок» возможно образование гаптен-антигенов («неоантигенов»), с последующим запуском как неспецифического, так и специфического (в виде преимущественно Т-клеточных и антитело-зависимых цитотоксических реакций гиперчувствительности) иммунного ответа.

Повреждение внутриклеточных (в т. ч. митохондриальных) мембран, высвобождение в ходе иммунных реакций ряда цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-12,

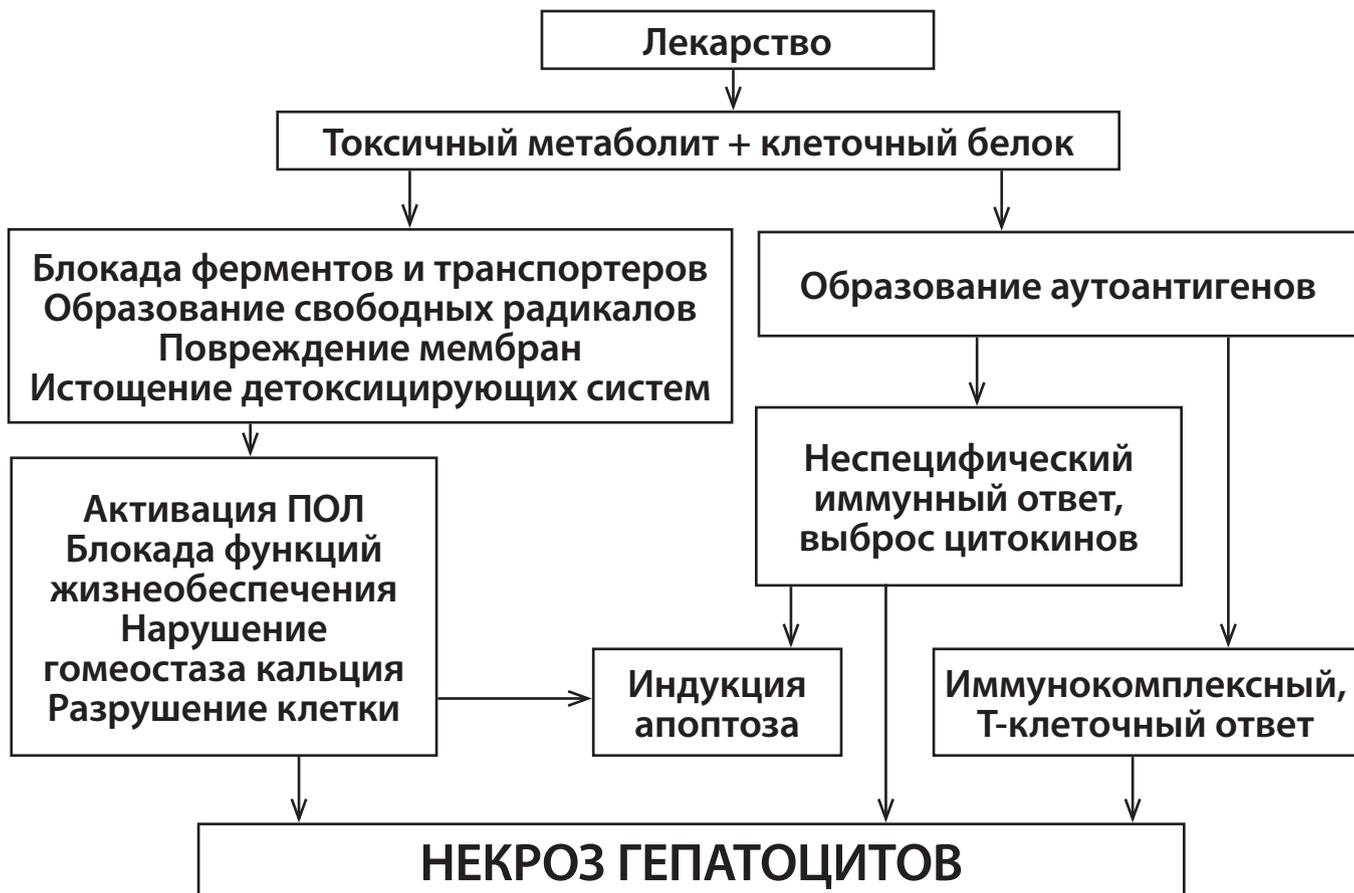


Рис. Патогенез лекарственных поражений печени.

интерферон-γ) «включают» сигнальные пути активации апоптоза, что ведет к нарастанию темпов и объема повреждения гепатоцитов.

Сценарии токсического и иммуноопосредованного повреждения могут развиваться избирательно, последовательно или параллельно друг другу. Запуск этих сценариев может происходить в двух основных ситуациях.

В первой ситуации в гепатоцит попадает абсолютный избыток лекарственного вещества (например, при превышении дозы ПТП относительно веса тела, нарушении его выведения в результате заболевания почек, гипопропротеинемии с накоплением в крови избытка несвязанных молекул ПТП и т. п.). В таких случаях ведущим является токсическое повреждение, которое соответствует определению *дозозависимых (предсказуемых, прямых гепатотоксических) реакций*. Дозозависимая гепатотоксичность, например, описана для пиразинамида.

Во второй, наиболее частой для ЛПП ситуации, в гепатоцит попадает нормальное количество ПТП (т. е. не вызывающее повреждения у большинства больных). Однако у конкретного больного имеется нарушение работы внутриклеточных ферментных и/или транспортных, и/или антиоксидантных систем, в результате которого в процессе биотрансформации в

гепатоците и структурах ретикулоэндотелиальной системы создается избыток неутилизированных молекул самого ПТП или (чаще) его реактивных метаболитов, с запуском сценариев как токсического, так и иммунного повреждения. У больного с индивидуальной предрасположенностью к развитию реакций иммунной гиперчувствительности будут включаться преимущественно иммунные механизмы повреждения печени. Такие реакции относят к реакциям идиосинкразии (непредсказуемым, не зависящим от дозы препарата) соответственно по метаболическому или иммунному типу. Они описаны для абсолютного большинства ПТП.

Клинико-морфологические варианты повреждения печени

Согласно классификации, предложенной Ш. Шерлоком и Д. Дули (2002), выделяют более 15 клинико-морфологических разновидностей ЛПП [12], включая различные типы повреждения паренхимы печени и клеток желчных канальцев, опухолевые и сосудистые поражения.

Некоторые авторы включают в клинико-морфологическую классификацию ЛПП т. н. адаптационные изменения (клинически – транзиторное бессимптомное повышение трансаминаз), субстратом которых могут служить повышение активности ферментов биотрансформации, а также признаки минималь-

но выраженного, непрогрессирующего повреждения некоторых клеточных структур (мембран, митохондрий), гиперплазии эндоплазматической сети.

Прием ПТП ассоциируется со следующими вариантами повреждения печени: некроз гепатоцитов (преимущественно зоны 3), острый гепатит, паренхиматозно-канальцевый холестаза, синдром исчезающих желчных протоков, гранулематозный гепатит, хронический гепатит, фиброз и цирроз печени. Наиболее часто встречаются повреждения некротическо-воспалительного характера, что и определяет особенности клинической и лабораторной диагностики.

Диагностика

Диагноз ЛПП может быть установлен при наличии:

- 1) клинико-лабораторных симптомов, удовлетворяющих критериям ЛПП;
- 2) связи между временем появления / динамики указанных симптомов и приемом лекарственного препарата (-ов);
- 3) исключения иных (не связанных с лекарством) причин поражения печени.

Клинические симптомы неосложненного ЛПП неспецифичны. Они включают: 1) немотивированную слабость; 2) тошноту, рвоту, снижение аппетита; 3) боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье; 4) желтуху, потемнение мочи, светлый стул; 5) признаки иммуно-аллергического синдрома (различные варианты кожной сыпи, лихорадку, лимфаденопатию, признаки цитопенического синдрома, одновременного поражения почек и/или поджелудочной железы).

Дополнительными признаками иммуноаллергического компонента ЛПП могут служить короткий период от начала приема препарата до развития симптомов (≤ 1 мес) и быстрое возвращение симптомов при повторном назначении препарата [16].

При физикальном исследовании, помимо желтухи, геморагий и кожных высыпаний, возможно выявление гепатомегалии, «мышечной защиты» в правом подреберье.

Приблизительно у трети больных (25-36%, по разным данным) с ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии возможно полное отсутствие каких-либо жалоб и физикальных симптомов, указывающих на патологию печени.

Ключевым в диагностике и тактике ведения лекарственно-поражения печени является **лабораторное обследование**, основным компонентом которого служит оценка степени и характера нарушений печеночных тестов. В рамках этой оценки возможно выделение следующих лабораторных синдромов:

- 1) синдром цитолиза – повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансминаз (соответственно АЛТ и АСТ), общего и прямого билирубина – отражает степень повреждения (некроза, дистрофии) гепатоцитов;
- 2) синдром холестаза (повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерин-

на, прямого билирубина) отражает нарушение экскреторной функции печени;

3) синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение протромбинового индекса (ПИ), удлинение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО), снижение уровня альбумина, холинэстеразы) отражает нарушение синтетической функции печени;

4) иммуновоспалительный синдром: повышение уровня γ -глобулинов сыворотки, СОЭ, С-реактивного белка, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, появление в крови аутоантител – к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам; одним из важных лабораторных признаков иммуноаллергического компонента ЛПП может быть эозинофилия.

Самыми распространенными и важными для определения лечебной тактики являются синдромы цитолиза и холестаза. Индикаторными параметрами этих синдромов служат, соответственно, уровни АЛТ и ЩФ. Согласно классификации *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, 1991) и уточнений, принятых в зависимости от преобладания того или иного синдрома, все ЛПП могут быть разделены на гепатоцеллюлярные (преобладание синдрома цитолиза), холестатические (преобладание синдрома холестаза) и смешанные [2]. Эта классификация основана на оценке значений показателя R ($R = (\text{АЛТ}/\text{N})/(\text{ЩФ}/\text{N})$, где N – верхняя граница нормы для каждого показателя). Данный показатель рассчитывается сразу после обнаружения лабораторных нарушений, расцененных как проявления ЛПП. При $R > 5$ ЛПП считают гепатоцеллюлярным, при $R < 2$ – холестатическим, при R в диапазоне от 2 до 5 – смешанным. Выделение этих типов важно для прогнозирования характера течения и исходов ЛПП: гепатоцеллюлярные поражения имеют худший прогноз и, как правило, острое течение; холестатические и смешанные характеризуются торпидным течением, но более благоприятным прогнозом [2, 11, 16].

Дополнительные методы обследования включают ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, проводимое с целью уточнения структурных изменений печени, динамики ее размеров, дифференциальной диагностики.

Критерии диагноза ЛПП

Основой диагностических критериев служит оценка клинических симптомов и лабораторных показателей, при исключении другой (нелекарственной) патологии печени. Оценить чувствительность и специфичность этих критериев крайне трудно из-за отсутствия «золотого стандарта»; прижизненная морфологическая диагностика почти всегда недоступна и малоинформативна в силу низкой специфичности.

Согласно консенсусу Международной группы экспертов по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (2011 г.) **лабораторными критериями ЛПП** являются: повышение аланиновой трансминазы (АЛТ) в 5 раз и более

от верхней границы нормы ($\geq 5N$), либо в 3 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 3N$) в сочетании с одновременным повышением общего билирубина в 2 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 2N$); повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 2N$), особенно подтвержденное одновременным повышением других показателей холестаза – гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ), 5-нуклеотидазы [15].

В международной фтизиатрической практике наибольшее распространение получили критерии, предложенные The American Thoracic Society для определения показаний к прекращению приема ПТП на фоне ЛПП: **повышение уровня АЛТ $\geq 5N$ при отсутствии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье), либо в 3 раза и выше от верхней границы нормы ($\geq 3N$) при наличии таковых** [22]. Эти критерии учитывают самый частый, гепатоцеллюлярный тип ЛПП на фоне ПТХ, удобны в практическом применении, помогают «отсеять» случаи адаптивной реакции печени без существенного повреждения ее ткани (т. н. феномен печеночной адаптации в виде транзиторного бессимптомного повышения трансаминаз в пределах 5 N на фоне противотуберкулезной химиотерапии). Кроме того, они помогают выделить случаи, являющиеся обязательным показанием к отмене ПТП; доказано, что при соответствии данным критериям продолжение ПТХ в прежнем объеме ассоциируется с высоким риском фульминантной печеночной недостаточности и гибели пациента.

Дифференциальная диагностика

Исключение нелекарственных причин поражения печени является необходимым компонентом диагностики ЛПП. К наиболее частым заболеваниям, способным привести к острому появлению сходных симптомов поражения печени, относятся:

1) острые вирусные гепатиты (А, В, С) либо реактивация хронических гепатитов В и С: в целях дифференциальной диагностики необходим анализ крови на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBc_{or}-IgM, анти-HCV (+HCV-RНК), анти-HAV-IgM);

2) острый алкогольный гепатит: в пользу данного заболевания будут свидетельствовать данные анамнеза (хроническое злоупотребление алкоголем, алкогольный эксцесс в ближайшее время), преобладающее повышение АСТ (АСТ/АЛТ > 2);

3) острая билиарная патология (обструкция желчевыводящих путей): характерны болевой синдром по типу желчной колики, желчнокаменная болезнь в анамнезе, преобладание конъюгированной гипербилирубинемии при невысоком повышении трансаминаз; диагноз подтверждается при проведении УЗИ печени и желчевыводящих путей.

4) несанкционированное применение медикаментов, биодобавок, безрецептурных средств, токсичных веществ – выясняется с помощью расспроса, при необходимости и наличии

технической возможности – анализа содержания токсичных веществ в крови (моче);

5) гипоксическое поражение печени («шоковая печень», «ишемический гепатит») можно подозревать после эпизода шоковой реакции, острой гипотензии, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, в том числе во время операции, при быстром подъеме трансаминаз (с последующим возвращением к норме при восстановлении гемодинамики и оксигенации), преобладающем повышении лактатдегидрогеназы крови (ЛДГ); возможно увеличение МНО; желтуха нехарактерна.

Идентификация препарата, вызвавшего ЛПП

Оценивают дозу каждого из ПТП в составе схемы (ее соответствие массе тела пациента), возможную роль каждого из получаемых лекарственных средств в генезе поражения печени. Помощь в выявлении препарата-«виновника» может оказать использование стандартизированного опросника *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (шкала CIOMS/RUCAM, англоязычный вариант доступен в виде онлайн-калькулятора по адресу www.farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/). С помощью опросника поочередно тестируют все подозреваемые препараты. Каждому пункту опросника соответствует определенное число баллов. При ответе на все вопросы число баллов суммируется. При сумме баллов, равной 0 или менее, связь реакции с тестируемым препаратом может быть исключена, 1-2 – маловероятна, 3-5 – возможна, 6-8 – вероятна, более 8 – высоковероятна или определена. Таким образом, значимая роль препарата в генезе поражения печени может обсуждаться при сумме баллов более шести по данной шкале [18].

Оценка тяжести ЛПП

Диагностика ЛПП включает оценку степени его тяжести. Критерии оценки представлены в таблице 1.

Синдром острой печеночной недостаточности (ОпечН) – грозное осложнение ЛПП, ключевыми признаками которого служат появление/усиление желтухи при имеющемся гепатоцеллюлярном поражении печени, появление нарушений свертываемости крови (МНО $\geq 1,5$, снижение ПИ, увеличение ПВ более чем на 50% от нормы) и/или признаков синдрома печеночной энцефалопатии.

Согласно правилу Хью, *развитие желтухи* при гепатоцеллюлярном типе ЛПП увеличивает вероятность летального исхода на 10%. Лабораторно это соответствует феномену билирубиново-ферментной диссоциации: падение уровня трансаминаз одновременно с нарастанием уровня общего и прямого билирубина отражает обширное «выключение» функционирующей паренхимы печени. Уровень общего билирубина более 300 мкмоль/л является независимым предиктором плохого прогноза [19].

Появление коагулопатии свидетельствует о дефиците плазменных факторов свертывания в результате синтетической

Таблица 1. Определение степени тяжести лекарственного поражения печени (Рекомендации Международного Консенсуса экспертов по изучению лекарственного поражения печени, 2011 г.)

Степень тяжести	Описание
Легкая	Повышение АЛТ и/или ЩФ, соответствующее критериям ЛПП; билирубин <2N
Средняя	Повышение АЛТ и/или ЩФ, соответствующее критериям ЛПП; билирубин ≥2N и/или симптомы гепатита
Тяжелая	Повышение АЛТ и/или ЩФ, соответствующее критериям ЛПП; билирубин ≥2N и: - МНО ≥1,5 - Асцит и/или энцефалопатия, срок заболевания < 26 нед - Лекарственное поражение других органов

недостаточности печени, может быть бессимптомным либо манифестировать проявлениями геморрагического синдрома (экхимозы, кровоточивость мест инъекций, носовые кровотечения; возможно внезапное развитие желудочно-кишечного кровотечения).

Синдром печеночной энцефалопатии (ПЭ) характеризуется симптомами нарушения сознания, интеллекта, поведения, неврологического статуса. Характер и выраженность этих симптомов меняются в зависимости от стадии ПЭ. Основным критерием при определении стадии служит состояние сознания, остальные симптомы имеют подчиненное значение. В I стадии ПЭ нарушается ритм сна (сонливость днем и бессонница ночью), во II стадии сонливость усиливается и переходит в летаргию. В III стадии к перечисленным выше симптомам присоединяется дезориентация во времени и пространстве, нарастает спутанность сознания, в четвертой стадии развивается кома. Неспецифическими начальными симптомами ПЭ могут быть ночные кошмары, головная боль и головокружение, удлинение времени выполнения несложных психометрических тестов, в частности, теста связи чисел.

Помимо ПЭ, нарушения неврологического статуса могут быть связаны с развивающимся отеком мозга, внутричерепным кровоизлиянием.

Другими проявлениями ОПечН могут быть нарастание уже имеющейся желтухи и болевого синдрома в правом подреберье, гемодинамические нарушения (перераспределение кровотока с падением системного АД), сокращение размеров печени, прогрессирующая гипоальбуминемия, повышение уровня креатинина (в рамках гепаторенального синдрома).

Диагностический минимум обследования при ЛПП

Появление симптомов гепатита и/или повышения АЛТ, соответствующего диагностическим критериям, на фоне ПТХ служит показанием к проведению дообследования, направленного на определение тяжести и патогенетических особен-

ностей ЛПП, проведение дифференциальной диагностики. Желательные сроки проведения дообследования – 1-3 дня с момента выявления указанных критериев. В его перечень, помимо детального анализа жалоб, анамнестических данных, физикального исследования, входят:

- 1) расширенный биохимический анализ крови, включающий определение сывороточных уровней общего белка и альбумина, холестерина, глюкозы, креатинина, альфа-амилазы, связанной и свободной фракций билирубина и ферментов холестаза (ГГТ, ЩФ);
- 2) коагулограмма с определением протромбинового времени (МНО);
- 3) определение маркеров вирусных гепатитов;
- 4) УЗИ органов брюшной полости.

Показания к консультации других специалистов

- Гепатолог-гастроэнтеролог – во всех случаях тяжелого поражения печени, при сомнениях в диагнозе, торпидном течении процесса (замедленной динамике клинико-лабораторных симптомов после отмены препарата);
- Хирург – при подозрении на острую билиарную патологию;
- Инфекционист – при подозрении на вирусный гепатит по данным серодиагностики;
- Реаниматолог – в случаях тяжелого поражения печени, с появлением клинико-лабораторных симптомов ОПечН;
- Трансфузиолог – в случаях тяжелого поражения печени, при возникновении показаний к переливанию компонентов крови (СЗП) или экстракорпоральным методам лечения (плазмаферезу, см. ниже).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения: купирование симптомов, нормализация лабораторных нарушений, предотвращение обширных некрозов ткани печени, профилактика ОПечН, хронизации процесса, развития фиброза и цирроза печени. Критерием эффективности лечения с фтизиатрической точки зрения является возможность восстановления адекватной противотуберкулезной химиотерапии.

Задачи лечения:

Показания к госпитализации

Всем пациентам с клинико-лабораторной симптоматикой, соответствующей критериям ЛПП необходимо наблюдение и лечение в условиях стационара. Показаниями к госпитализации в отделение интенсивной терапии служат [2]: 1) появление желтухи; 2) МНО ≥ 1,5 (ПВ более чем на 30% выше нормы, ПИ < 50%); 3) присоединение симптомов ПЭ.

Основные компоненты лечения:

- Устранение этиологического фактора (отмена ПТХ)
- Базисная терапия (режим, диета, дезинтоксикация, симптоматическое лечение)
- Назначение гепатотропных препаратов

- Терапия глюкокортикоидами по показаниям
- Экстракорпоральные методы лечения – по показаниям
- Лечение синдрома острой печеночной недостаточности

Тактика противотуберкулезной химиотерапии

Диагноз ЛПП является показанием к временной приостановке приема всех ПТП. Невыполнение данной рекомендации грозит развитием фульминантной печеночной недостаточности. Дополнительным показанием к отмене химиопрепаратов являются сопутствующие проявления иммуноаллергического синдрома (лихорадка, кожная сыпь, иммуноаллергическое поражение других внутренних органов).

Если тяжелое состояние больного туберкулезом не позволяет прерывать химиотерапию, рекомендуют назначить альтернативную схему лечения, используя препараты с минимальным потенциалом гепатотоксичности (варианты – этамбутол, препарат из группы аминогликозидов, препарат из группы фторхинолонов, циклосерин) [8, 22]. При наличии уверенности в этиологической роли конкретного препарата возможна отмена только предполагаемого виновника (при условии тщательного мониторинга печеночных тестов). Отмены препарата (-ов) часто достаточно для полного купирования клинико-лабораторных симптомов ЛПП, без каких-либо других вмешательств.

Базисная терапия

Режим: полупостельный при легком и среднетяжелом ЛПП без выраженной интоксикации, постельный – при тяжелых формах, выраженном интоксикационном синдроме, развитии ОПечН.

Диетические рекомендации: необходима сбалансированная щадящая диета, предусматривающая уменьшение химического и механического раздражения желудочно-кишечного тракта. Следует избегать серьезного ограничения белков (в ежедневный рацион включается 60-120 г), за исключением случаев с развитием печеночной энцефалопатии. Строго исключается прием алкоголя. Лицам с признаками недостаточности питания необходима консультация врача-диетолога, по показаниям – назначение парентерального питания специальными аминокислотными смесями. Однако, предпочтительно пероральное питание, при необходимости с добавлением специальных лечебных смесей («Нутриэн-Гепа»). Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы, назначение лактулозы.

Дезинтоксикация осуществляется всеми возможными путями. Рекомендуется обильное питье. Показаниями к инфузионной терапии служат выраженный диспептический синдром (тошнота и рвота, невозможность перорального восполнения потерь жидкости), нарастание симптомов интоксикации, развитие синдрома холестаза. Расчет объема ежедневных инфузий определяют с учетом возраста, состояния больного, вы-

раженности клинико-лабораторных симптомов поражения печени и диуреза. Вводят растворы глюкозы, полиионные растворы. При тяжелой форме поражения печени, выраженной гипоальбуминемии, с целью детоксикации и поддержания онкотического давления плазмы вводят 10% или 20% раствор альбумина.

Дезинтоксикация дополняется назначением энтеросорбентов (полифепан, активированный уголь, энтеросгель и др.).

Симптоматическое лечение включает назначение прокинетиков (домперидон, метоклопрамид) – с целью устранения тошноты и рвоты, спазмолитиков (дротаверин, папаверин, мебеверин) – с целью устранения болевого синдрома и улучшения оттока желчи.

Применение гепатотропных препаратов

К этой группе относят препараты, традиционно называемые «гепатопротекторами»; предполагается, что их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, нормализацию ее функциональной активности, стимуляцию репаративно-регенеративных процессов, повышение устойчивости к повреждающим факторам [9]. Накоплен положительный клинический опыт применения этих препаратов при ЛПП, проведен ряд клинических исследований, большинство из которых, однако, имеют низкий методический уровень и не отвечают принципам доказательной медицины. В связи с этим вопрос эффективности и безопасности применения этих препаратов до сих пор остается дискуссионным, рекомендации по их назначению отсутствуют в зарубежных руководствах. Тем не менее, в России гепатотропные препараты широко используются при лечении ЛПП; наибольший клинический опыт и наличие доказательной базы позволяет рекомендовать следующие из них: препараты эссенциальных фосфолипидов, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, препараты расторопши. Каждый из указанных препаратов имеет свои особенности, свою «нишу» применения в зависимости от особенностей клинико-лабораторной картины ЛПП (наличия холестатического компонента, иммуновоспалительного синдрома, выраженности цитолиза, наличия проявлений острой печеночной недостаточности). Так, препараты эссенциальных фосфолипидов и расторопши могут усиливать холестаза; недостаточно данных о безопасности этих препаратов у пациентов с высокой активностью ЛПП; применение урсодезоксихолевой кислоты, наоборот, оптимально при явлениях холестаза и наличии иммуноаллергических проявлений [5, 9, 14]. Эмпирический алгоритм применения гепатопротекторов предусматривает назначение эссенциальных фосфолипидов и силибинина преимущественно при ведущих проявлениях цитолитического синдрома (без холестатического компонента). Наличие синдрома холестаза является показанием к применению адеметионина и/или урсодезоксихолевой кислоты (табл. 2).

Таблица 2. Эмпирический алгоритм медикаментозной коррекции в зависимости от типа и особенностей лекарственного поражения печени*

Вариант поражения	Лабораторные данные	Лечение
Гепатоцеллюлярный, умеренно выраженный синдром цитолиза	↑ АЛТ, АСТ 3-10 N ↑ ГГТ < 3N γ-глобулины (ЦИК, Ig) – N	Эссенциале Н 5-10 мл в/в –7-10 дней, далее per os по 2 капс. 3 раза в сутки, ИЛИ Силибинин (легалон, карсил) 70-140 мг 3 раза в сутки – до нормализации анализов
Гепатоцеллюлярный, выраженный синдром цитолиза, признаков холестаза нет	↑↑ АЛТ, АСТ ≥ 10N	Преднизолон (доза обсуждается) Плазмаферез Эссенциале – под контролем лабораторных тестов (схема см. выше)
Гепатоцеллюлярный тип с наличием иммуноаллергического компонента	↑ АЛТ, АСТ, γ-глобулины (ЦИК, Ig) ≥ 1,5N, эозинофилия, признаки поражения почек и поджелудочной железы	Преднизолон 30→20→10→5 мг/сут. С 3-й нед – УДХК 10-15 мг/кг/сут ≥2 мес. Плазмаферез
Гепатоцеллюлярный тип с наличием признаков внутрипеченочного холестаза	АЛТ, АСТ ↑, ↑ ГГТ ≥ 3N ЩФ < 2N, повышение билирубина	Адеметионин 400-800 мг/сут в/в 5-10 дней, далее по 400 мг 2 раза в сутки внутрь или УДХК 10-15 мг/кг в сутки до нормализации анализов Плазмаферез
Смешанный или холестатический тип	↑↑↑ ГГТ > 4N, ↑↑↑ ЩФ > 3N, ↑ билирубина	УДХК 15 мг/кг/сут до разрешения холестаза Плазмаферез

* По Э. П. Яковенко и соавт. [14], модифицировано с учетом особенностей ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии. УДХК – урсодезоксихолевая кислота, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТ – гамма-глутамил транспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Иммunosупрессивная терапия

Применение глюкокортикостероидов показано в следующих клинических ситуациях: 1) признаки иммуноаллергического синдрома, сопутствующие манифестации ЛПП; 2) выраженный синдром цитолиза (уровень АЛТ/АСТ > 10N); 3) предполагаемая польза от назначения глюкокортикостероидов превышает потенциальный риск провокации обострения /прогрессирования туберкулеза. Сведений о подтверждении эффективности и безопасности применения глюкокортикостероидов при ЛПП по данным клинических исследований не обнаружено. Одной из предложенных при ЛПП (любой этиологии) эмпирических схем является назначение преднизолона в стартовой дозе 30 мг/сут в течение первой недели, с ежедневным снижением на 10 мг/сут, далее – 5 мг/сут в течение недели с последующей отменой [14]. Альтернативной схемой является парентеральное назначение коротким курсом (в течение 7-10 дней); дозировки могут варьировать от 60-75 мг и выше в зависимости от клинической ситуации.

Экстракорпоральные методы лечения

Применение лечебного плазмафереза направлено на быстрое выведение из организма эндогенных токсинов (продуктов распада клеток, аммиака, желчных кислот, избытка билирубина и др.), циркулирующих иммунных комплексов, улучшение реологических свойств крови, улучшение микроциркуляции, что способствует повышению эффективности

гепатотропной терапии и более быстрому разрешению ЛПП [1, 10].

Показания: 1) проявления иммуноаллергического синдрома; 2) выраженные холестатический, цитолитический синдромы; 3) угроза развития или развитие ОПечН; 4) резистентность к проводимому интенсивному медикаментозному и инфузионно-трансфузионному лечению.

Абсолютными противопоказаниями к проведению процедуры служат декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, не остановленное хирургическое кровотечение, терминальное состояние пациента.

Методика проведения: в зависимости от степени тяжести ЛПП, исходного уровня общего белка, показателей коагулограммы за один сеанс удаляют от 30% до 50% объема циркулирующей плазмы с замещением кристаллоидами, гидроксизилкрахмалами и белковыми растворами, донорской свежезамороженной плазмой; при развитии ОПечН возможно удаление плазмы больших объемов (от 50% до 70%) с равноценным замещением свежезамороженной плазмой, альбумином (плазмообмен). На курс лечения, как правило, проводят 3-7 сеансов с интервалом 2 дня.

Плазмаферез можно комбинировать с введением глюкокортикостероидов (30-90 мг преднизолона внутривенно после каждого сеанса), что позволяет избежать необходимости их перорального приема и связанных с этим рисков [10].

Критериями эффективности служат уменьшение желтухи, кожного зуда, геморрагического синдрома, улучшение общего состояния, биохимических показателей, уменьшение объема необходимой медикаментозной поддержки.

В процессе плазмафереза возможны транзиторные индивидуальные реакции на антикоагулянт (цитратная реакция), артериальная гипотензия, инфекционные осложнения, связанные с переливанием компонентов крови, аллергические реакции на инфузируемую донорскую плазму.

Лечение острой печеночной недостаточности

Проводится в условиях отделения интенсивной терапии, при условии тщательного мониторинга состояния больного: психоневрологического статуса, гемодинамических показателей и диуреза, возможных проявлений геморрагического синдрома, инфекционных осложнений, комплекса лабораторных показателей (как минимум ежедневно). Схематичный перечень лечебных мероприятий при развитии различных проявлений ОПечН представлен в таблице 3 [7, 20].

Таблица 3. Лечебные мероприятия при развитии основных проявлений ОПечН

Печеночная энцефалопатия и отек мозга
<p>ПЭ I-II стадий Лечебно-охранительный режим (постельный режим, изоляция больного, по возможности – создание условий зрительного, тактильного и слухового покоя) Диета; контроль полноценного опорожнения кишечника (очистительные клизмы) Лактулоза (внутрь, ректально) Орнитина оксоглутарат внутрь, внутривенно Растворы аминокислот с разветвленной цепью</p>
<p>ПЭ III-IV стадий Более строгий лечебно-охранительный режим (с избеганием сгибания и поворотов головы, положения Тренделенбурга, чрезмерной эндотрахеальной санации) Установка назогастрального зонда Интубация трахеи, начало искусственной вентиляции легких (возможна дополнительная седация); Подъем головного конца кровати на 30° Лактулоза (внутрь, ректально, через назогастральный зонд) Орнитина оксоглутарат внутривенно Растворы аминокислот с разветвленной цепью При появлении признаков повышения внутричерепного давления (систолическая артериальная гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания, расширение зрачков, миоклонус и др.) – введение маннитола, проведение гипервентиляции легких до PaCO₂ 30 мм рт. ст.; при отсутствии реакции – внутривенное введение барбитуратов (тиопентала, под контролем АД); системные глюкокортикостероиды в целях профилактики отека мозга неэффективны</p>
Коагулопатия, геморрагический синдром
<p>Витамин К парентерально Трансфузии свежезамороженной плазмы Трансфузии криопреципитата (при гипофибриногенемии), тромбоконцентрата (при выраженной тромбоцитопении, удлинении времени кровотечения) Аминокапроновая кислота (при укорочении времени фибринолиза) Профилактика желудочно-кишечного кровотечения (блокаторы желудочной секреции, сукральфат)</p>
Нарушения гемодинамики / почечная недостаточность
<p>Мониторинг пульса и артериального давления, диуреза При установке центрального венозного катетера – контроль ЦВД Восполнение объема циркулирующей крови, прессиорная поддержка Избегать нефротоксичных агентов Контроль уровня азотемии, своевременное определение показаний к гемодиализу</p>
Профилактика инфекционных осложнений
<p>Термометрия, мониторинг возможных симптомов инфекционного воспаления (аускультация легких, определение перитонеальных симптомов), регулярный осмотр венозных и артериальных катетеров, культуральные исследования крови, мокроты, мочи Назначение антибактериальных препаратов (цефалоспорины)</p>
Метаболические нарушения
<p>Обязательный мониторинг уровня глюкозы, инфузии растворов глюкозы Коррекция электролитных нарушений, ацидоза Коррекция нутритивного статуса: применение специализированных энтеральных смесей; переход на парентеральное питание при ПЭ III-IV стадий</p>

Проводится коррекция диспепсического синдрома, дезинтоксикационная и гепатотропная терапия (преимущественно адеметионин). Перспективным может стать применение больших доз N-ацетилцистеина внутривенно (эффективность и безопасность препарата подтверждены в ходе клинических исследований, однако четкие рекомендации пока отсутствуют). Одним из наиболее эффективных методов детоксикации является плазмаферез.

Альбуминовый диализ применяется в качестве как «моста к трансплантации», так и самостоятельного средства временного замещения утраченной функции печени. Служит эффективным методом элиминации как гидрофобных, так и гидрофильных токсических веществ, накапливающихся при острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности. Для выполнения этой методики требуется аппарат «искусственная почка» и дополнительное устройство для работы альбуминового контура.

Показания к проведению альбуминового диализа (по И.В. Александровой и соавт. [1]):

- неэффективность проводимой медикаментозной терапии;
- нарастание гипербилирубинемии (общий билирубин > 350 мкмоль/л);
- ПЭ 2 стадии и более;
- синдром цитолиза (АСТ и/или АЛТ > 5N);
- синдром внутрипеченочного холестаза;
- снижение синтетической функции печени (протромбиновый индекс < 50%);
- выраженный некробиотический синдром (С-реактивный белок > 50 мг/л, ЛДГ > 500 Ед/л);
- гепаторенальный синдром (гипонатриемия, мочевины > 12 моль/л, креатинин > 170 мкмоль/л).

Критериями эффективности метода служат регресс ПЭ, улучшение синтетической функции печени, стойкое снижение уровня сывороточного билирубина и показателей цитолиза.

Несмотря на доказанную эффективность, широкое применение альбуминового диализа сдерживается высокой стоимостью оборудования и расходных материалов.

Трансплантация печени

В каждом случае О печН необходимо обсудить целесообразность обращения в центр трансплантации. Ортопеченочная трансплантация печени является наиболее эффективным методом лечения О печН на фоне ЛПП, позволяя увеличить выживаемость больных до 60-80% (без трансплантации – менее 20%), однако доступность этого вида лечения остается низкой – в том числе в связи со спецификой основного заболевания [19].

Туберкулез не входит в число официальных противопоказаний к трансплантации печени. Тем не менее, он представляет собой инфекционное заболевание, которое: а) с высокой вероятностью может прогрессировать при проведении имму-

носупрессивной терапии в послеоперационном периоде; б) представляет опасность при распространении среди находящихся в контакте с реципиентом других пациентов центра трансплантации. Эти факторы мотивируют частый отказ от включения в лист ожидания трансплантата при обращении больного туберкулезом с фульминантной печеночной недостаточностью в Российской Федерации.

В то же время зарубежные публикации свидетельствуют о том, что риск прогрессирования туберкулеза на фоне иммуносупрессии может быть значительно уменьшен с помощью противотуберкулезной терапии «прикрытия» (препаратами резервного ряда с низкой гепатотоксичностью). Проведен ряд успешных трансплантаций, выживаемость приближается к 100% [24]. В Российской Федерации подобный опыт еще не накоплен. Тем не менее, учитывая соотношение пользы и риска от вмешательства, консультация трансплантолога может быть оправдана в случаях совпадения:

а) «благоприятных» характеристик туберкулезного процесса (малая распространенность, сомнительная активность с относительно низким риском прогрессирования), например, при «малых» формах туберкулеза без бактериовыделения, в стадии уплотнения и кальцификации, наличии туберкулезных очагов неуточненной активности;

б) наличия показаний к трансплантации печени, определенных с помощью специальных критериев (критерии Королевского Колледжа: удлинение ПВ > 100 с в сочетании с тремя из следующих признаков – возраст менее 10 или более 40 лет, период от появления желтухи до развития ПЭ более 7 дней, уровень билирубина сыворотки более 300 мкмоль/л).

При совпадении благоприятных обстоятельств и успешном выполнении операции дальнейшее ведение может осуществляться совместно фтизиатром и врачом гепатологического центра, с назначением необходимого объема противотуберкулезной терапии.

Дальнейшая тактика ведения при неосложненном ЛПП

От возобновления приема ПТП следует воздерживаться до тех пор, пока не исчезнут клинические симптомы и уровень АЛТ снизится как минимум до двукратного превышения верхней границы нормы. В этом случае химиотерапия возобновляется по схеме, применяемой ранее, с добавлением по одному препарату (начиная с наименее вероятных виновников ЛПП) один раз в 5-7 дней; проводится клинико-лабораторный мониторинг с анализом печеночных тестов один раз в 3-5 дней. При повторном появлении симптомов и нарастании АЛТ в контрольных анализах следует отменить прием последнего назначенного ПТП. В дальнейшем режим лечения подбирается индивидуально с учетом переносимости и данных о лекарственной чувствительности возбудителя. Больным, у которых на фоне ЛПП развилась желтуха, не рекомендуется повторно назначать пиразинамид [8].

Если в течение двух недель после прекращения терапии, несмотря на все предпринимаемые меры, состояние не улучшается, следует: а) организовать консультацию гастроэнтеролога-гепатолога с уточнением необходимости и объема дообследования (исключения конкурирующей патологии печени [4]) и лечебной тактики; б) обсудить возможность проведения плазмафереза; в) рассмотреть целесообразность назначения альтернативного режима ПТХ.

Профилактика

- Своевременное выявление больных из групп высокого риска ЛПП (при обследовании перед началом химиотерапии)
- Дифференцированное назначение ПТП; коррекция дозировок с учетом сопутствующей патологии и факторов риска, тщательный выбор терапии сопровождения
- Обучение больных во избежание несанкционированного приема гепатотоксических субстанций
- Регулярный скрининг ЛПП (более тщательный в группах высокого риска)
- Медикаментозная профилактика (назначение гепатотропных препаратов).

Скрининг

Проводится регулярно в течение всего срока лечения туберкулеза. Он включает: а) оценку жалоб больного и физического статуса (ежедневно на стационарном этапе, при каждом плановом визите при амбулаторном наблюдении); б) определение базовых печеночных тестов (уровня трансаминаз и общего билирубина крови). При наличии факторов риска (см. выше) лабораторный скрининг проводится раз в две недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы, далее ежемесячно. При отсутствии факторов риска минимальная кратность забора крови на скрининг – один раз в месяц. При появлении симптомов поражения печени проводится внеплановый лабораторный скрининг.

Ведение «пограничных» состояний

Ситуации, в которых у пациента имеется повышение АЛТ до 5 N и отсутствуют клинические симптомы поражения печени, рассматриваются как проявление феномена печеночной

адаптации (адаптивной реакции с возможностью спонтанного разрешения), не входят в категорию ЛПП и формально не являются показанием к отмене проводимого лечения [15, 22]. Тем не менее, полностью прогнозировать дальнейшую динамику печеночных тестов в таких случаях нельзя; на фоне продолжения химиотерапии оправдан более тщательный мониторинг состояния больного и печеночных тестов (входящих в перечень скрининга). При минимальных изменениях печеночных тестов (АЛТ < 3 N) оптимален контроль АЛТ раз в 1-2 недели, при более серьезном повышении (3-5 N) – один раз в 3 дня. При отрицательной динамике показано решение вопроса о коррекции ПТХ (до достижения критериев ЛПП). Параллельно целесообразно назначение гепатотропных препаратов.

Примерные схемы:

- эссенциальные фосфолипиды 1-2 капсулы 3 раза в день;
- препараты расторопши (карсил, легалон) 35-70 мг 3 раза в день при отсутствии признаков холестаза (ГГТ<3N)
- ремаксол 400 мл в/в 1 раз в день курсом в течение 10 дней (при АЛТ 2-5 N, независимо от наличия синдрома холестаза)
- адеметионин 400 мг 2-3 раза в день (при наличии холестаза, сопутствующем астеновегетативном синдроме, депрессивных расстройствах);
- урсодезоксихолевая кислота в дозе 10-15 мг/кг/сут (2-3 капсулы в сутки) при наличии синдрома холестаза, сопутствующих заболеваний печени. Длительность гепатотропной терапии определяется индивидуально.

Прогноз

Исходом острого ЛПП может быть выздоровление, хронизация патологического процесса, смерть пациента или возникновение стойких необратимых патологических изменений в печени. В большинстве случаев прогноз благоприятный (нормализация клинико-лабораторных показателей в течение 1-4 недель после отмены препарата-виновника). При прогрессировании процесса и развитии развернутой картины ОПечН прогноз неблагоприятный, смертность может достигать 70-80% [19].

Литература

1. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра, мед. наук. – М., 2009. – 52 с.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
3. Байкова И. Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // Российский медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 1-4.
4. Березников А.В., Мордык А.В., Конев В.П. и др. Лекарственные поражения печени с упорным течением у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 43-46.
5. Возненко А.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012.
6. Иванова Д. А., Борисов С.Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 25-31.
7. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: Гэотар-Мед, 2011. – Т. 1. – 960 с.
8. Лечение туберкулеза: рекомендации: Всемир. орг. здравоохранения. – 4-е изд. – М., 2011. – 185 с.

9. Суханов Д.С., Оковитый С.В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами: учебное пособие. – СПб, 2012. – 64 с.
10. Титюхина М.В., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Комплексное лечение больных туберкулезом органов дыхания при токсическом лекарственном гепатите // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 29-33.
11. Хазанов А.И., Плюсин С.В., Васильев А.П. и др. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 31-40.
12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук.: Пер. с англ. под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 859 с.
13. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу: алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: Пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича, Т.Н. Лопаткиной, Е.Л. Танащук. – М.: Гэотар-Мед, 2011. – 480 с.
14. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
15. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – № 89. – P. 806–815.
16. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – № 2. – P. 512-521.
17. Boice J. D., Fraumeni J. F. Late effects following izoniazid therapy // Am. J. Public Health. – 1980. – № 70. – P. 987-989.
18. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – № 46. – P. 1323-1330.
19. Kumar R., Bhatia V., Khanal S., et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1665–1674.
20. Polson J., Lee W. M. AASLD Position Paper: the management of acute liver failure // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – № 5. – P. 1179-1197.
21. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. and Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3. – № 1. – P. 37-49.
22. Saukkonen J. J., Cohn D.L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935–952.
23. Shang P., Xia Y., Liu F. et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – e21836.
24. Schneider R., Bercker S., Schubert S. et al. Successful liver transplantation in antituberculosis therapy-induced acute fulminant liver failure // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41. – № 9. – P. 3934-3936.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 269-14-10

Факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru,

d-ivanova@list.ru

Титюхина Марина Викторовна – заведующая отделением гравитационной хирургии крови клиники № 2 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 10

Тел. 8 (499) 268-28-40

Факс 8 (499) 268-67-67

e-mail: marina-tit@mail.ru