

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАУРИНА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Королева М. В., Меркулов С. А.

*ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1), e-mail: gastrc2007@mail.ru*

Частое развитие лекарственно-индуцированного гепатита на фоне специфической терапии туберкулеза требует расширения методов и средств защиты печени. Работа посвящена исследованию гепатопротекторной активности антиоксиданта таурина у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. В исследование не включались пациенты, страдающие вирусными гепатитами и злоупотребляющие алкоголем. Лекарственное поражение печени выявлено у 68 % больных, получающих специфическую химиотерапию. В статье дана оценка динамики биохимических показателей, характеризующих развитие печеночного цитолитического синдрома. Авторами доказано, что оптимально одновременное со специфической терапией начало гепатопротекторных мероприятий. Для профилактики лекарственного поражения печени рекомендовано назначение стандартных доз антиоксидантов (например, таурина) или гепатопротекторов, наибольшей эффективностью обладает их комбинация. Для лечения поражения печени необходима комбинация антиоксиданта с гепатопротектором.

Ключевые слова: туберкулез, гепатотоксичность, цитолитический синдром, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, таурин.

## APPLICATION OF TAURINE OF TREATMENT OF HEPATIC DRUG AFFECTION FEATURES OF TBC PATIENTS WHO RECEIVE SPECIFIC THERAPY

Koroleva M. V., Merkulov S. A.

*Volgograd State Medical University (400131, Volgograd, Square Pavshikh Bortsov, 1), e-mail: gastrc2007@mail.ru*

Frequent development of drug-induced hepatitis in the background of specific therapy for tuberculosis requires enhanced methods and means of protecting the liver. This work investigates hepatoprotective antioxidant activity of taurine in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The study excluded patients with viral hepatitis and alcohol abuse. Only for appropriate security controls of chemotherapy determination of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase is needed since other "routine" data are less informative. Drug liver damage was found in 68 % of patients treated with specific chemotherapy. The paper assesses the dynamics of biochemical indicators of the development of hepatic cytolytic syndrome. The authors proved that the optimal concurrent with specific therapy beginning hepatoprotective activities. For the prevention of drug liver recommended the appointment of standard-dose antioxidants (such as taurine) or hepatic, but the most effective are their combination. For the treatment of liver disease requires a combination of antioxidant with hepatoprotector.

Key words: tuberculosis, hepatotoxicity, cytolytic syndrome, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, taurine.

**Актуальность проблемы.** Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) при лечении туберкулеза заслуживают особого внимания в связи с тем, что в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости туберкулезом и распространение его не только среди асоциальных слоев общества как в мире [5], так и в Российской Федерации [2]. А также широкое распространение лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза, достигающее в последние годы 47,5–54,2 %, что вынуждает фтизиатров назначать одновременно несколько противотуберкулезных препаратов, при том, что все они в той или иной степени гепатотоксичны и назначение их в комбинации усиливает этот эффект. Следствием такого положения является частое (до 70 %) развитие поражений печени

и гепатобилиарного тракта, что обусловлено различными факторами (воздействием туберкулезной интоксикации; длительным приемом гепатотоксичных туберкулостатических препаратов хроническим алкоголизмом, употреблением наркотиков, наличием сопутствующих заболеваний) [4]. Данные о гепатотоксичности противотуберкулёзных препаратов достаточно противоречивы, поскольку это свойство связано не только с химическим строением препарата, но и с особенностями метаболических возможностей печени каждого больного, величиной печёночного кровотока, уровнем развития портокавальных анастомозов, степенью связывания препаратов белками плазмы [3]. Важной задачей в профилактике лекарственного гепатита, возникающего на фоне противотуберкулезной терапии (ПТТ), является применение фармакологической коррекции до возникновения его клинических проявлений, что невозможно без определения времени начала изменений биохимических показателей крови – маркеров цитолиза гепатоцитов. Учитывая высокую распространенность лекарственно-индуцированных поражений печени, разработка методов их профилактики и лечения является актуальной научной проблемой.

**Цель исследования.** Разработать современный комплексный метод мониторинга состояния печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию. Исследовать гепатопротекторную активность таурина, и разработать рекомендации по профилактике и лечению лекарственно-индуцированных поражений печени.

**Дизайн исследования.** Первый этап: ретроспективное исследование: была изучена первичная медицинская документация 250 пациентов с туберкулезом лёгких, получавших лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ВОКПД).

Второй этап: сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: в клиническом исследовании приняли участие 50 пациентов с туберкулезом легких, получающих специфическую терапию по 1 режиму. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Третий этап: сравнительное проспективное исследование в параллельных группах: в клиническом исследовании приняли участие три группы пациентов по 20 человек с туберкулезом легких, получающих специфическую терапию по 1 режиму и дополнительно гепатопротекторные, антиоксидантные препараты или их комбинацию. Группу сравнения составили 20 больных туберкулезом, получающих специфическую терапию по 1 режиму, не получающих дополнительных гепатопротекторных средств, не отличающихся по полу и возрасту.

**Материалы и методы.** Для постановки диагноза гепатита и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий общий

клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты: количественное определение общего билирубина и его прямой фракции, определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, триглицеридов (ТГ), концентрации белка и др. У всех больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись основные маркеры вирусных гепатитов. Обязательным условием включения пациента в исследование являлось отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе и отрицательные результаты анализов на маркеры вирусных гепатитов. Оценивалась длительность пребывания больного в стационаре, выделение микобактерий после окончания курса химиотерапии. Переносимость лечения учитывалась при ежедневном опросе пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0 для Windows," с использованием непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена [1].

**Результаты ретроспективного анализа (I этап).** На данном этапе были проанализированы истории болезни 250 пациентов с туберкулезом легких, находившихся на лечении в ВОКПД в 2007-2008 годах, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу. Среди них 165 мужчин (66 %) и 85 женщин (34 %). Возраст больных от 15 до 73 лет (средний  $38,9 \pm 6,6$  лет). Преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавшие противотуберкулезные препараты – 231 пациент (92,4 %).

В зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерии туберкулеза к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии. 1-й режим – 166 человек (66,4 %), 2а – режим 12 человек (4,8 %), 2б режим – 52 человека (20,8 %), 3-й режим – 8 человек (3,2 %), 4-й режим – 12 человек (4,8 %).

Функциональные показатели оценивались ежемесячно по данным биохимических анализов крови (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, тимоловая проба), входящих в стандарт обследования больных туберкулезом легких. Были выявлены достоверные гендерные различия в скорости развития цитолитического синдрома. Так, вне зависимости от схемы лечения у женщин наблюдался более выраженный подъем уровня АлАТ за первый месяц терапии – на 60 %, при этом у мужчин подъем составил 30 % от исходного уровня. Уровень АсАТ у женщин повысился на 28,5 %, у мужчин – на 21 %. Тимоловая проба возросла у женщин – на 22,8 %, у мужчин – на 12,8 %. Оценивалась также разновидность поражения печени на основании расчета коэффициента R (соотношение АлАТ / щелочная фосфатаза). При 1 и 2-м режимах терапии преобладали гепатоцеллюлярные типы поражения печени

(при значениях коэффициента  $R > 5$ ). При третьем режиме терапии преобладали комбинированные типы ( $2 < R < 5$ ). При четвертом режиме – холестатические ( $R < 2$ ).

В результате ретроспективного анализа было установлено, что для профилактики цитолиза гепатоцитов необходимо учитывать динамику аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, особенно, в первые 2 месяца от начала терапии, независимо от применяемого режима, что согласуется с литературными данными [2]. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина наиболее значимо повышается к пятому месяцу.

**Результаты проспективного исследования (II этап).** В представленном клиническом исследовании приняло участие 50 больных туберкулезом легких (35 мужчин и 15 женщин), получающих специфическую терапию, средний возраст которых составил 39,7 лет. Все больные получали химиотерапию по первому режиму (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109) (изониазид – 0,6 г/сут; рифампицин – 0,45 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут и пипразинамид – 1,5 г/сут) в течение месяца. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц – добровольцев (18 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составил 36,9 лет. Все протоколы исследования проходили экспертизу в этическом комитете.

Корреляционный анализ взаимозависимости биохимических маркеров у здоровых лиц и больных туберкулезом легких перед началом химиотерапии показал, что из всех изученных биохимических показателей только АсАТ и АлАТ имеют умеренную положительную взаимосвязь ( $r=0,626$ ). Была разработана регрессионная модель, которая показала, что для лабораторного контроля проводимой терапии можно использовать только показатели АсАТ и АлАТ.

Был проведен анализ динамики биохимических показателей до и после химиотерапии по режиму 1. У больных туберкулезом легких до начала терапии в сравнении со здоровыми лицами было установлено превышение уровней АсАТ в 1,16 раза и щелочной фосфатазы в 1,25 раза. На фоне специфической терапии достоверным изменениям подверглись только уровни трансаминаз: уровень АсАТ достоверно повысился в 2,85 раза, АлАТ – 2,89 раза, изменения других биохимических показателей были статистически не значимыми. Данные представлены в таблице 1. Повышенные уровни трансаминаз были выявлены у 34 пациентов, что составило 68 % от общего числа больных туберкулезом легких.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей больных туберкулезом до и после лечения по режиму 1 в сравнении со здоровыми лицами

Показатели	Здоровые n=30	Больные туберкулезом n=50		
		до лечения	после лечения	Достоверность

АсАТ	19,7±1,7	20,9±1,9	60,4±6,2	t=6,09, p<0,001
АлАТ	21,4±0,9	24,9±2,8	71,2±9,2	t=4,81, p<0,001
Щелочная фосфатаза	59,9±3,3	75,0±7,4	84,5±9,1	t=0,81, p>0,05
Общий билирубин	12,4±1,7	14,7±1,9	19,4±2,0	t=1,93, p>0,05
Триглицериды	1,68±0,1	0,98±0,08	1,12±0,1	t=1,04, p>0,05

**Результаты III этапа исследования (клиническая часть).** На данном этапе исследования было обследовано 80 больных туберкулезом легких (56 мужчин и 24 женщины), получающих специфическую терапию, средний возраст которых составил 39,7 лет. В фазе интенсивной терапии все больные получали химиотерапию по первому режиму (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109) (изониазид – 0,6 г/сут; рифампицин – 0,45 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут и пипразинамид – 1,5 г/сут). Все протоколы исследования проходили экспертизу в этическом комитете. Наиболее часто нежелательные побочные эффекты вызывали рифампицин (19,7 %) и изониазид 15,1 % на первом и втором месяцах лечения. Это с тем, что инфильтративная фаза туберкулезного процесса способствует неспецифической сенсibilизации к применяемым препаратам. Основными жалобами пациентов были: тошнота, рвота, боли в животе. Данные побочные явления не потребовали отмены лекарственной терапии.

Существующие стандарты химиотерапии туберкулеза включают лишь один гепатопротекторный препарат (урсодеоксихолевую кислоту). Однако необходимо учитывать, что большинство пациентов находятся в состоянии интоксикации, истощения функциональных и метаболических резервов организма. В связи с этим представлялось важным оценить эффективность антиоксидантов в лечении и профилактике лекарственных поражений печени. Для этого были набраны три группы больных, получавшие в течение трех месяцев в дополнение к стандартной противотуберкулезной терапии средства, улучшающие метаболизм и трофику тканей печени. I-ую группу составили 20 больных туберкулезом в возрасте от 20 до 62 лет, из которых 9 женщин и 11 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев таурин (Дибикор (ПИК-Фарма ООО, Россия)) 500 мг 2 раза в день в течение месяца. II группу составили 20 больных туберкулезом в возрасте от 18 до 64 лет, из которых 4 женщины и 16 мужчин, дополнительно получавшие в течение 3-х месяцев урсодеоксихолевую кислоту (Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика)) 250 мг 2 раза в день. III группа – 20 больных туберкулезом в возрасте от 18 до 59 лет, из которых 7 женщин и 13 мужчин, дополнительно получавшие комбинацию таурина и урсодеоксихолевой кислоты в тех же дозах и также в течение 3-х месяцев. IV группу (сравнения) составили 20 больных туберкулезом легких, сопоставимых по полу и возрасту (в возрасте от 18 до 60 лет, из которых 4 женщин и 16 мужчин), не получавших гепатопротекторных средств в дополнение к стандартной противотуберкулезной терапии.

Учитывая, что на первом этапе исследования было выявлено, что наблюдается достоверное увеличение маркеров цитолиза со второй по восьмую недели от начала терапии, было необходимо определить сроки проведения превентивных мероприятий. Для этого каждая из исследуемых групп была разделена на две подгруппы по 10 пациентов. Больным из подгрупп Ia, IIa, IIIa дополнительные гепатопротекторные средства назначались одновременно со специфической терапией. В подгруппы Ib, IIb, IIIb были набраны пациенты уже получающие специфическую противотуберкулезную терапию в течение 2 – 8 недель с уже развившимся лекарственно-индуцированным поражением печени.

Для оценки эффективности гепатопротекторной терапии необходимо было выделить показатели, наилучшим образом отражающие динамику состояния печени при специфической терапии туберкулеза. Проспективное исследование на II этапе данной работы методом регрессионного моделирования показало, что для лабораторного контроля проводимой терапии из рутинных биохимических тестов удовлетворительной точностью обладают только динамические изменения АсАТ и АлАТ. Результаты исследования представлены в таблице 2. Из таблицы видно, что в подгруппах профилактики, получающих одновременно со специфической терапией гепатопротекторные или антиоксидантные препараты, лекарственное повреждение печени удается предупредить: уровень АлАТ и АсАТ достоверно снижается ( $p < 0,05$ ), комбинированное назначение этих средств обладает наибольшей эффективностью ( $p < 0,01$ ).

Лечение развившегося цитолитического синдрома менее эффективно, чем его профилактика. Уровень АлАТ и АсАТ на фоне явлений поражения печени при лечении таурином удается снизить незначительно ( $p > 0,05$ ), урсodeоксихолевая кислота обладает достаточной эффективностью ( $p < 0,05$ ), однако лучшие результаты дает назначение комбинации гепатопротектора с антиоксидантом. В то же время в группе сравнения без гепатопротекции негативное влияние специфической терапии на клетки печени продолжает нарастать, наблюдается значительный подъем уровня изучаемых ферментов, что привело к вынужденной отмене противотуберкулезной терапии.

Таблица 2

Влияние таурина и урсodeоксихолевой кислоты на динамику АсАТ и АлАТ у больных туберкулезом легких на фоне специфической противотуберкулезной терапии

I группа (противотуберкулезная терапия + таурин) (n=20)				
	Ia подгруппа (n=10)		Ib подгруппа (n=10)	
	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ
До лечения	23,9±1,8	28,8±2,0	54,1±6,7	61,8±8,6
После лечения	18,3±1,5	22,7±1,8	38,1±3,8	41,2±6,9
Достоверность	t=2,39, p<0,05	t=2,27, p<0,05	t=2,08, p>0,05	t=1,87, p>0,05
II группа (противотуберкулезная терапия + урсodeоксихолевая кислота) (n=20)				

	Па подгруппа (n=10)		Пб подгруппа (n=10)	
	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ
До лечения	24,9±2,0	27,9±2,2	51,9±6,6	63,9±8,2
После лечения	18,2±1,5	21,1±1,7	31,4±5,3	39,1±5,4
Достоверность	t=2,68, p<0,05	t=2,45, p<0,05	t=2,42, p<0,05	t=2,32, p<0,05
III группа (противотуберкулезная терапия + таурин + урсодеоксихолевая кислота) (n=20)				
	IIIа подгруппа (n=10)		IIIб подгруппа (n=10)	
	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ
До лечения	25,3±1,7	27,9±2,0	57,7±5,8	64,6±6,0
После лечения	18,4±1,6	18,3±1,6	22,0±3,1	28,2±3,2
Достоверность	t=2,96, p<0,01	t=3,36, p<0,01	t=5,43, p<0,001	t=5,45, p<0,001
IV группа (противотуберкулезная терапия) (n=20)				
	IVа подгруппа (n=10)		IVб подгруппа (n=10)	
	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ
До лечения	21,9±2,4	26,6±3,1	50,8±5,6	60,2±5,9
После лечения	38,4±4,2	43,2±5,4	71,3±6,9	81,7±8,0
Достоверность	t=3,41, p<0,01	t=3,63, p<0,01	t=2,31, p<0,05	t=2,16, p<0,05

### Выводы

1. Лекарственное поражение печени было выявлено у 68 % больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию.
2. Для лабораторного контроля безопасности проводимой химиотерапии туберкулеза легких целесообразно исследование уровней АсАТ и АлАТ, т.к. другие «рутинные» показатели – малоинформативны.
3. Необходимо проводить превентивные мероприятия с целью снижения гепатотоксических реакций, с учетом сроков появления цитолитического синдрома (2–3 недели). Оптимально одновременное со специфической терапией назначение гепатопротекторных средств. Лечение развившегося цитолитического синдрома менее эффективно, чем его профилактика.
4. Для профилактики лекарственного поражения печени достаточно назначения стандартных доз антиоксидантов (например, таурина) или гепатопротекторов (урсодеоксихолевой кислоты), наибольшей эффективностью обладает их комбинация.
5. Для лечения развившегося цитолитического синдрома необходимо назначение комбинации гепатопротекторов с антиоксидантами.

### Список литературы

1. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. С. Сесик; [пер. с англ. под ред. В. П. Леонова]. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
2. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.

3. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation // Drug Saf. 2001. – №24. – P.483–490.
4. Liu Z. X. Immune-mediated drug-induced liver disease / Z. X. Liu, N. Kaplowitz // Clin. Liver Dis. 2002. – № 6. – P.755–774.
5. Ostapowicz G. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States / G. Ostapowicz, R. J. Fontana, F. V. Schiodt // Ann. Intern. Med. – 2002. – № 137. – P. 947–954.

**Рецензенты:**

Пономарева А. В., д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Волгоград.

Магнитцкая О. В., д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Волгоград.