

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ
ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С ВНЕЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Пардаева Узулой Джамоловна

*Самаркандский государственный медицинский институт,
Самарканд, Узбекистан*

***Введение:** Эпидемия туберкулеза, во всем мире приобретая все новые обороты с возникновением устойчивых форм туберкулеза, ставит новые проблемы и задачи. Больные уже имеющимся патологией печени входят в группу риска лекарственного поражения при противотуберкулезной химиотерапии (ПТП). Надо отметить наличие немало своеобразного контингента больных с туберкулезом. Увеличение разновидности и вирулентности различных вирусных инфекций, является благоприятным преморбидным фоном для развития внелегочного туберкулеза.*

Алкоголизм и алкогольная болезнь печени являются независимыми факторами, связанными с повреждением печени при применении большинства противотуберкулезных препаратов, в том числе из-за снижения уровня глутатиона в плазме и печени [1]. Вирусные гепатиты В и С также в значительной степени способствуют повышению риск развития лекарственного поражения печени (ЛПП) при применении ПТП [7]. По данным А. А. Возненко среди больных туберкулезом органов дыхания с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В отмечается высокая распространённость ЛПП—до 80,8% [2].

Повсеместно известный факт про ПТП первого ряда: изониазида, рифампицина и пиразинамида имеют веточку гепатотоксического действия. Так как элиминация препаратов в 70-75% происходит через

биллиарную систему и эффективность лечения, напрямую связано от переносимости ПТП и факторов риска больного.

Ключевые слова: Противотуберкулезные препараты (ПТП), лекарственного поражения печени (ЛПП), туберкулезный больной, гепатотоксичность, терапия

Целью исследования явилось изучить методы раннего выявления побочных действий ПТП и своевременная коррекция развития лекарственного поражения печени ЛПП гепатотоксического действия антибактериальных препаратов, при относительно длительном периодом лечения у больных с внелегочным туберкулёзом.

Материалы и методы: Проведен анализ истории болезни 38 (20 мужчин, 18 женщин) больных внелегочным туберкулезом, осложненный токсическим гепатитом в процессе лечения. Средний возраст 41,8 (от 20 до 75 лет). Туберкулез позвоночника у 19 (50,%) больных, туберкулезный коксит – 6 (15,8%), туберкулез почек и мочевыводящих путей 5 (13,2%), туберкулезное поражение половых органов 4 (10,5%), туберкулезный мезоаденит 2 (5,3%), туберкулез кишечника 2 (5,3%).

Всем больным определен белковый статус крови: общий белок снижен у 17 (60,7%) больных, содержание альбумина ниже нормы у 25 (89,3%) больных (32,3-3,7 г/л), высокий: АЛТ 535,2-422,7 Е/л) и АСТ (381,-252 Е/л), тимоловую проба (в среднем 7,3). Общий билирубин у 21 (75%) больных (147-100 моль/л). Средняя длительность химиотерапии до развития лабораторных и клинических проявлений токсического гепатита составило 1,7 месяцев. Выраженные клинические проявления было у 23 (67,9%) больных, клиника с минимальными проявлениями наблюдалось у 5 (17,9%), также у 17 (60,7%) больных были признаки желтухи.

При диагностике ЛПП в наших клинических ситуациях было уделено большое внимание на обще известные принципы введения больных. Проводилось тщательный сбор жалоб и анамнеза с наличием

контакта с туберкулезным больным; было-ли лечение ПТП; исключение вредных привычек (алкоголизм), заболеваний печени и патологических состояний (токсические гепатиты медикаментозной терапии, вирусные гепатиты). Всем пациентам проведено комплекс инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Следует отметить, что патогенетические механизмы ЛПП чрезвычайно многообразны и включают активацию перекисного окисления липидов, генерацию активных форм кислорода, истощение антиоксидантных систем гепатоцитов, митохондриальную дисфункцию, активацию различных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, нарушение регуляции апоптоза, некроза гепатоцитов и аутофагии [4].

В настоящее время имеется множество данных о роли генов, кодирующих основные ферменты, участвующие в метаболизме ПТП. Генетический полиморфизм ряда ферментов определяет их активность и, как следствие, влияет на накопление токсичных метаболитов [3]. В частности, полиморфизм гена, кодирующего ариламин-N-ацетилтрансферазу 2 типа (NAT-2), определяет скорость ацетилирования изониазида, в соответствии с которой выделяются «быстрые» и «медленные» инактиваторы, которые повышают вероятность гепатотоксических реакций. Исследование пациентов с туберкулезом в Японии показало, что NAT2 6A может использоваться в качестве биомаркера при прогнозировании риска гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами [4]. CYP2E1 c1/c1 генотип так же, по некоторым данным, увеличивает вероятность ЛПП, и этот риск возрастает у «медленных» ацетиляторов [5]. Эти два генотипа в настоящее время считаются важными факторами риска гепатотоксичности, вызванной изониазидом, в азиатской популяции. Глутатион S-трансфераза (GST) - еще один потенциальный кандидат в биомаркеры ЛПП для назначения изониазида. Исследования, оценивающие связь GSTM1 и GSTT1 с полиморфизмами других генов (CYP2E1, NAT2) у пациентов с

гепатотоксичностью, вызванной РТР, показывают противоречивые данные [6].

Для коррекции и устранения токсического проявления, ПТП были временно отменены сроком от 7 дней до одного месяца. За данный период времени проводились интенсивные методы лечения на восстановление функции печени: инфузионная детоксикационная терапия с глюкозой, препаратами калия и магния; гепатопротекторы, антиоксиданты, короткие курсы глюкокортикоидов. Для улучшения и восстановления аминокислотного равновесия и устранения белкового катаболизма в печени применялись белковые препараты с разветвлённой боковой цепью. Больным с симптомами холестаза был назначен гепатопротектор Урсосан. В литературе описаны случаи успешного применения адеметионина при лечении ЛПП, вызванного ПТП. В эксперименте были проведены отдельные клинические испытания для демонстрации клинической и лабораторной эффективности гепатопротекторов растений, включая силимарин, комплексный гепатопротектор, содержащий солодковую кислоту и эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту, N-ацетилцистеин и бициклол. Перспективным направлением является введение в схему химиотерапии туберкулеза домашних лекарств, включающих янтарную кислоту, рибоксин, метионин, никотинамид и электролиты, благодаря сочетанию гепатопротекторных свойств с антигипоксическим и антиоксидантным действием [7].

Токсичные метаболиты изониазида ковалентно связываются с биологическими макромолекулами. Экспериментальные исследования указывают на усиление перекисного окисления липидов, снижение уровня антиоксидантов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.) в тканях печени. Кроме того, высокие дозы изониазида могут вызвать периферическую полинейропатию, для которой необходим пиридоксин.

Рифампицин метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита 25-О-дезацилрифампицина в результате диацетилирования. Длительная терапия рифампицином связана с кратковременным незначительным повышением активности аминотрансферазы в сыворотке крови у 10–20% пациентов, что обычно не требует корректировки дозы или отмены [2] токсичные метаболиты изониазида ковалентно связываются с биологическими макромолекулами. Экспериментальные исследования указывают на усиление перекисного окисления липидов, снижение уровня антиоксидантов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.) в тканях печени. Кроме того, высокие дозы изониазида могут вызвать периферическую полинейропатию, для которой необходим пиридоксин.

Рифампицин метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита 25-О-дезацилрифампицина в результате диацетилирования. Длительная терапия рифампицином связана с кратковременным незначительным повышением активности аминотрансферазы в сыворотке крови у 10–20% пациентов, что обычно не требует корректировки дозы или отмены [2]

Результаты и обсуждение:

За короткий период комплексное консервативное лечение токсического гепатита, привело к улучшению реологических показателей крови, нормализации ферментативной функции печени и клиническое улучшение состояния больных.

Выраженный воспалительный процесс в печени ликвидировано короткими курсами терапии гепатопротекторов и глюкокортикоидов, что подтверждено нормализацией показателя лимфоцитов в гемограмме и ферментативной активности печени. Печень представляет собой центральную лабораторию химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический комплекс для метаболизма

белков, жиров и углеводов. Основной центральной лабораторией химического гомеостаза организма является печень. В гепатоцитах образуется энергетический материальный комплекс и происходит обмен жиров, белков и углеводов.

Заключение

Таким образом, учитывая актуальность данной проблемы необходимо выявление группы риска пациентов с той или иной патологией печени с проведением экспресс-диагностики. При длительном применении противотуберкулезных препаратов, ЛПП возникают с высокой частотой и могут иметь тяжелое течение влиять на эффективность лечения туберкулеза. При химиотерапии туберкулеза рекомендуется экспресс-диагностика заболеваний печени, выявление факторов риска печеночной патологии и мониторинг клинико-лабораторных показателей. Современный опыт применения различных гепатопротекторов открывает широкие перспективы для дальнейшего изучения их эффективности у больных туберкулезом.

Литература

1. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2016 г./ М. В. Шилова.– Воронеж, 2016. – 108с.
2. Возненко А.А., Аксёнова В. А., Одинец В. С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулёзом органов дыхания. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5.– С. 26–32.
3. Сухова Е.В., Барсукова В. Н., Сухов В. М., Зайнуллин Н. Р. Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению // Пульмонология. –2007. – № 2.– С. 50–55.
4. Мордык А.В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у

- впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. – 2010.
5. Иванова Д.А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и соавт. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12.– С. 15–22.
6. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб./Росстат.– М., 2017. – 170 с.
7. Возненко А.А., Аксёнова В. А., Одинец В. С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулёзом органов дыхания. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5.– С. 26–32.
8. Мордык А.В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов.
9. Pardaeva U.D., Kim A.A., Asatullayev A.F. Integration of Uzbekistan's educational system into global globalization. Thematic Journal of Education. 2022.
10. Pardaeva U.D. Aspects of modern pedagogical technologies at the stage of training a qualified medical specialist. Pedagogy and Psychology of Innovation. 2019.
11. Pardayeva U.D. Intensive transformations in the field of medicine in Uzbekistan. Scientist of the XXI century. 2021.72 (1.1). 18-22.
12. Mamatova N.T., Pardaeva U.D. et al. [Features of pulmonary tuberculosis in children with helminthiasis](#). Web of Scientist: International Scientific Research Journal. Vol. 3. №11. P.643-651.
13. Pardayeva U.D. [Modern views on the course of tuberculous meningitis](#) Vol. Science and Education Том3 №11 С. 205-212.
14. Пардаева У.Д. Интенсивные переобразования в сфере медицины в Узбекистане Журнал учёный XXI века 2021/1 Том 72 №1-1 С. 18-22.

15. Ходжаева С., Аджаблаева Д., Анисимова Т., Пардаева У., Маматова Н., и др. - Данные электрокардиографических исследований при туберкулёзе органов дыхания. Журнал вестник врача, 1(4), 127–128.
16. Пардаева У. Д.. [Узбекистан на пути интеграции в сфере высшего образования в мировой социум-в условиях глобализации](#) 2020 г. №16 (100) С.- 53-64.
17. Аджаблаева Д., Горбач Л., Ходжаева С., Пардаева У [Особенности туберкулёза у детей в условиях пандемии COVID-19](#) Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований 2 (3), 32-36.
18. Пардаева У.Д. [АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ КВАЛИФИЦИРОВАННОГО СПЕЦИАЛИСТА МЕДИКА](#) Журнал Педагогика ва психологияда инновациялар.–2019