



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

³ Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Применение урсодеззоксихоловой кислоты (Урсосана) при лекарственно-индуцированном поражении печени на фоне противотуберкулезной терапии

С.Н. Борзакова¹, А.Р. Рейзис², С.М. Кавтарашвили³

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Борзакова, abbsnb@mail.ru

В статье рассмотрен случай развития лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне проведения противотуберкулезной полихимиотерапии. Показано положительное влияние гепатопротектора – препарата урсодеззоксихоловой кислоты (Урсосана) не только на клинико-лабораторные симптомы поражения печени, но и на показатели апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-индуцированное поражение печени, апоптоз, урсодеззоксихоловая кислота

Введение

Противотуберкулезная полихимиотерапия (одновременный прием четырех – шести противотуберкулезных препаратов – туберкулостатиков) создает высокую медикаментозную нагрузку на больного. В большей степени страдает печень – центральный орган химического гомеостаза. По данным различных авторов, на долю лекарственного поражения печени приходится от 7 до 74% среди всех причин патологии печени у больных туберкулезом [1–5]. Подобное осложнение является одной из главных причин недостаточной эффективности противотуберкулезной химиотерапии, поскольку требует изменения ее режима [4]. Сочетание туберкулеза и поражения печени чрезвычайно неблагоприятно и имеет взаимоотяго-

щающее влияние. С одной стороны, из-за отмены эффективных туберкулостатиков ухудшаются возможности лечения и создаются условия для неблагоприятного течения и исходов туберкулеза. С другой стороны, при продолжении противотуберкулезной терапии возникает угроза тяжелого поражения печени с опасным для жизни и здоровья прогнозом. Таким образом, необходимы раннее выявление и этиологическая расшифровка поражения печени при туберкулезе, а также разработка эффективных мер по ее защите. Согласно современным воззрениям, в патогенезе, развитии и течении заболеваний печени особое место занимает апоптоз (программируемая гибель клетки). Все больше исследований посвящается изучению роли апоптоза при различных патологических

состояниях, в том числе при заболеваниях печени различной этиологии. Существуют разные методики регистрации апоптоза клеток. Мы использовали способ окрашивания ДНК лимфоцитов периферической крови (ЛПК) йодистым пропидием в качестве флуорохрома и измерение процента гиподиплоидных клеток на проточном цитофлуориметре клеток EPICS – XL (Beckman Coulter). В качестве нормы апоптоза ЛПК применялись данные, приведенные в работе Н.В. Матиной [3].

Клинический случай

Пациентка 11 лет поступила в детско-подростковое отделение НИИ фтизиопульмонологии 8 февраля 2008 г. Наблюдалась с диагнозом инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого (С2, С3, С6) в фазе распада. Выявлены микобактерии туберкулеза в мокроте методом посева (МБТ+). Из анамнеза известно, что раннее развитие без особенностей. Из перенесенных заболеваний – острые респираторные заболевания пять раз в год. Аллергоанамнез не отягощен. У специалистов не наблюдалась. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Девочка больна в течение двух месяцев. Имели место малопродуктивный кашель, периодичес-



кие подъемы температуры тела до 38,5 °С, резкое снижение массы тела, снижение аппетита.

Рентгенологически диагностированы двусторонняя полисегментарная пневмония, кистозная гипоплазия легкого. На фоне проводимой терапии антибиотиками широкого спектра действия отмечалась замедленная рентгенологическая динамика. С подозрением на туберкулез пациентку направили в НИИ фтизиопульмонологии. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на слабость, утомляемость, повышенную потливость, снижение аппетита, малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке. При осмотре кожа бледная, периорбитальный цианоз, сыпи нет. В легких в межлопаточных областях, в большей степени справа – обилие влажных разнокалиберных хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Общий анализ крови: выражены воспалительные изменения – лейкоцитоз $11,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилия – до 70%, лимфопения – до 17%, скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч.

Общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 8,1 мкмоль/л (норма до 20,0 мкмоль/л), прямого билирубина – 2,8 мкмоль/л (норма до 4,0 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 12,7 Е/л (норма 0–40 Е/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 17,9 Е/л (норма 0–40 Е/л). Маркеры вирусов гепатита В и С отрицательные.

Анализ мокроты методом посева: обнаружены МБТ 2+ (умеренный рост). При рентгенологическом обследовании выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада (рис. 1). С 8 февраля 2008 г. назначена противотуберкулезная терапия: изониазид 0,2 г/сут внутривенно и 0,3 г/сут перорально, пирозинамид 1,0 г/сут, рифампицин 0,5 г/сут, Ципролет® 0,2 г/сут, канамицин 0,8 г/сут внутримышечно. Через две недели (22 февраля 2008 г.) от начала терапии появи-

лись жалобы на слабость, тошноту, повторную рвоту. При осмотре кожа и склеры обычной окраски, гепатомегалия (+1 см), при пальпации печень чувствительна. Стул обычной окраски. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 14,6 мкмоль/л, прямого билирубина – 6,56 мкмоль/л, АЛТ – 68 Е/л (1,5 нормы), АСТ – 27,1 Е/л.

У пациентки определены показатели апоптоза ЛПК. Выявлен резко повышенный апоптоз ЛПК – 14,4% (норма $0,77 \pm 0,05\%$).

Диагностировано лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) смешанного типа с незначительно выраженным синдромом холестаза и цитолиза, в связи с чем временно отменен прием рифампицина, Ципролета, назначены дезинтоксикационная терапия, гепатопротектор – препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан® в дозе 8 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии через три дня симптомы интоксикации и диспепсические явления купированы, печень у края реберной дуги, при пальпации чувствительна. Из-за активности туберкулезного процесса и незначительно выраженных симптомов поражения печени было решено продолжить прием противотуберкулезных препаратов – изониазида, пирозинамида, рифампицина, Ципролета, канамицина. Через две недели вновь появились повторная рвота, головная боль, боль в животе. При осмотре кожа обычной окраски, склеры субиктеричные. Живот болезненный в правом подреберье, гепатомегалия (+2 см). Стул обычной окраски. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 26,4 мкмоль/л, прямого билирубина – 12,0 мкмоль/л, АЛТ – 513,2 Е/л (13 норм), АСТ – 374,8 Е/л (девять норм). Апоптоз ЛПК снизился, но все еще превышал норму – 1,58%. Диагностировано ЛИПП смешанного характера, с резко выраженным синдромом цитолиза, умеренно выраженным холестатическим синдромом. В связи с этим отменены рифампицин,

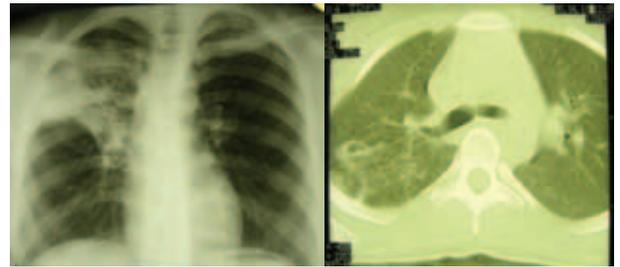


Рис. 1. Рентгеномографическая картина инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада

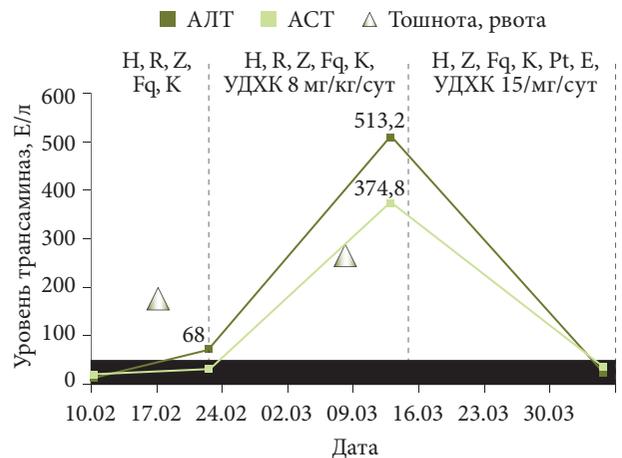


Рис. 2. Динамика уровня трансаминаз на фоне ЛИПП (Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пирозинамид, К – канамицин, Pt – протинамид, Fq – фторхинолоны (Ципролет®), E – этамбутол)

Ципролет®, назначена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации, доза Урсосана увеличена до 15 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии в течение трех дней симптомы интоксикации и диспепсические явления купированы, при пальпации печень (+1 см) чувствительна. Скорректированная противотуберкулезная терапия продолжена на фоне применения Урсосана. Биохимический анализ крови от 3 апреля 2008 г. продемонстрировал нормализацию показателей: уровни общего билирубина – 16,4 мкмоль/л, прямого билирубина – 2,89 мкмоль/л, АЛТ – 19,5 Е/л, АСТ – 32,4 Е/л. Апоптоз ЛПК перед выпиской в пределах нормы – 0,79% (рис. 2–4).

Заключение

На данном примере показан вариант лекарственно-индуцированного поражения печени

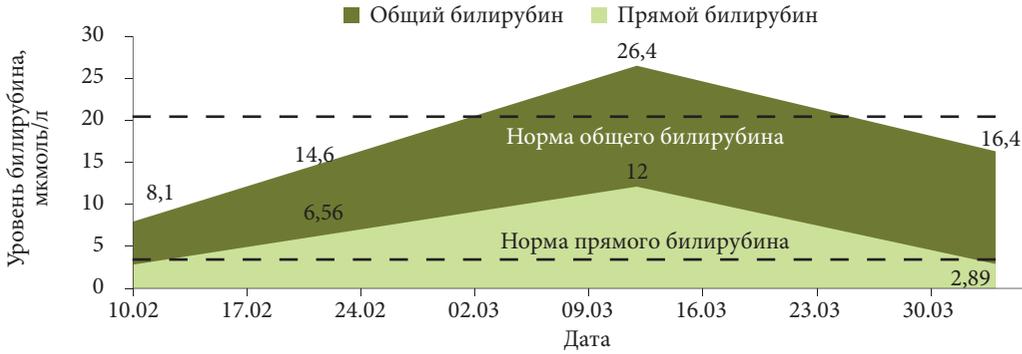


Рис. 3. Динамика уровня билирубина на фоне ЛИПП

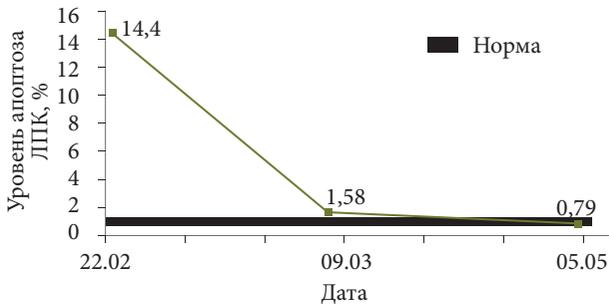


Рис. 4. Динамика апоптоза ЛПК на фоне ЛИПП в группе УДХК

смешанного характера у ребенка с туберкулезом легких. ЛИПП развилось в первый месяц пребывания в стационаре. Первый

эпизод ЛИПП отмечался через две недели лечения, протекал с маловыраженным цитолитическим (АЛТ – 1,5 нормы) и холестатическим синдромом (уровень прямого билирубина – 1,6 нормы). Его удалось купировать временной отменой противотуберкулезных препаратов и назначением патогенетического лечения (инфузионной терапии, Урсосана 8 мг/кг/сут). После возвращения к приему отмененных противотуберкулезных средств возник повторный эпизод ЛИПП, но уже с резко выраженным цитолитическим синдромом (АЛТ – 13 норм), умеренным хо-

лестазом (прямой билирубин – три нормы), что подтверждало лекарственную этиологию поражения печени. ЛИПП удалось купировать временной отменой всех туберкулостатиков с дальнейшей коррекцией противотуберкулезной терапии и назначением адекватной дозы Урсосана 15 мг/кг/сут. Обратите внимание: приведенный пример иллюстрирует дозозависимый эффект препаратов УДХК. Именно доза УДХК 15 мг/кг/сут оказалась достаточной для купирования ЛИПП и уже через две недели позволила возобновить противотуберкулезную терапию в необходимом объеме. Апоптоз ЛПК резко возрос уже при первом эпизоде ЛИПП, впоследствии снизился, при втором эпизоде оставался повышенным и нормализовался в течение двух месяцев на фоне применения Урсосана с одновременным купированием клинико-лабораторных симптомов ЛИПП. Можно предположить, что препараты УДХК (Урсосан®) регулируют апоптоз ЛПК. Это может благоприятно сказываться на течении не только ЛИПП, но и туберкулеза в целом. ☉

Литература

1. Борзакова С.Н. Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2010.
2. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87. № 8. С. 3–12.
3. Матанина Н.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при вирусных гепатитах А, В и С у детей и влияние на него препаратов урсодезоксихолевой кислоты: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург, 2004.
5. Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. 2006. Vol. 8. № 1. P. E48–54.

Administration of Ursodeoxycholic Acid (Ursosan®) in Drug-Induced Liver Injury Caused by Anti-TB Polychemotherapy

S.N. Borzakova¹, A.R. Reyzis², S.M. Kavtarashvili³

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

² Central Research Institute of Epidemiology Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

³ Research Institute of Phthisiopulmonology First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Svetlana Nikolayevna Borzakova, abbsnb@mail.ru

Here we describe a clinical case of developed drug-induced liver injury caused by anti-TB polychemotherapy. It was demonstrated that hepatoprotective agent ursodeoxycholic acid (Ursosan®) positively acted not only on clinical and laboratory symptoms of liver injury, but parameters of lymphocyte apoptosis from peripheral blood as well.

Key words: tuberculosis, drug-induced liver, apoptosis, ursodeoxycholic acid

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Регистрация: П № 016302/01 от 26.02.2010

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный гепатопротектор в России с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* исследование Prindex 2014 компании Синовейт Комкон

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ