

Исентаев А.А., Бакиева А.Р.

Гепатотоксичное действие противотуберкулезных препаратов*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Резюме**

Поражения печени (15-20%) у больных туберкулезом свидетельствуют о высокой частоте патологии печени при туберкулезе, обусловленной различными факторами (воздействием туберкулезной интоксикации, длительным приемом гепатотоксичных туберкулостатических препаратов, хроническим алкоголизмом, употреблением наркотиков, наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и вирусных гепатитов). Печень представляет собой центральную лабораторию химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический комплекс для метаболизма белков, жиров и углеводов.

Ключевые слова: печень, туберкулез, препараты, медицина, лечение, факторы, терапия

Введение

Туберкулез - глобальная медицинская и социальная проблема во многих странах мира. Пациенты с ранее существовавшим заболеванием печени имеют повышенный риск развития лекарственного поражения печени (ЛПП) при противотуберкулезной терапии. Алкоголизм и алкогольная болезнь печени являются независимыми факторами, связанными с повреждением печени при применении большинства противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе из-за снижения уровня глутатиона в плазме и печени [2]. Вирусные гепатиты В и С также в значительной степени способствуют повышению ЛПП при применении ПТП [7]. По данным А.А. Возненко среди больных туберкулезом органов дыхания с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В отмечается высокая распространенность ЛПП—до 80,8% [10].

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 [6]. 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 [8]. CYP2E1 c1/c1 генотип так же, по некоторым данным, увеличивает вероятность ЛПП, и этот риск возрастает у «медленных» ацетиляторов [9]. 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 [3]. Роль генетических факторов в развитии гепатотоксичности при лечении рифампицином изучена в меньшей степени. Проведенные ранее исследования оценивали связь полиморфизмов гена S LCO1B1 (rs4149032) и гена CES2 с метаболизмом рифампицина [3]. В качестве возможного фактора риска ЛПП рассматривается также полиморфизм гена фактора некроза опухоли α (TNF- α) [2]. Интересным направлением является изучение роли орфаных ядерных рецепторов (orphan nuclear receptors) в ПТП-индуцированной гепатотоксичности, в частности constitutive androstane receptor (CAR) и pregnane X receptor (PXR), которые вовлечены в метаболизм ксенобиотиков [3]. Токсические реакции могут развиваться при применении противотуберкулезных препаратов из-за прямого повреждающего действия лекарств на клетки печени или, что более типично, на ее реактивные метаболиты. Токсические реакции зависят от дозы, времени приема и способа вывода вещества из организма. Развитие этого вида гепатотоксичности возможно в первые дни приема, но при применении противотуберкулезных препаратов чаще всего возникает в первые 1-2 месяца лечения. ЛПП при химиотерапии туберкулеза может быть связан с феноменом идиосинкразии и обычно вызван врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в биотрансформации рассматриваемого вещества. При первом воздействии возникает патологическая реакция, также возможна зависимость от дозы препарата. Большинство противотуберкулезных препаратов являются липофильными, и для их устранения требуется биотрансформация в более водорастворимые соединения в фазах I и II, обычно осуществляемая цитохромом P450 (CYP450). Транспортные молекулы (P-гликопротеин) и ядерные рецепторы (рецептор прегнана X) также могут играть важную роль в выведении лекарств и их метаболитов [7]. 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 [8]. Развитие гепатотоксических реакций возможно при применении любых противотуберкулезных препаратов, чаще всего ЛПП ассоциируется с применением изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, протионамида и этионамида, наиболее характерные особенности которых приведены ниже.

Терапия изониазидом в 10–20% случаев сопровождается незначительным повышением активности аминотрансфераз. Повышение этих ферментов выше 5 норм фиксируется от 3% до 5%, как правило, протекает бессимптомно и проходит самостоятельно. Однако, что более важно, изониазид может вызывать острое повреждение печени, зарегистрированное у 0,5–1% пациентов, и летальные исходы у 0,05–0,1% пролеченных пациентов. В США в период 2004-2008 гг. Было выполнено пять трансплантации печени пациентам с тяжелым лекарственным гепатитом; в 2014 г. описана успешная трансплантация печени пожилой женщине с острой печеночной недостаточностью на фоне лечения изониазидом [4, 5]. Обычно реакция возникает от 2 недель до 6 месяцев, но это может занять до года. Характерен ЛПП гепатоцеллюлярного типа, с минимальным повышением щелочной фосфатазы (обычно менее 2 нормальных). Такие симптомы, как сыпь, лихорадка и эозинофилия, не типичны, однако в

литературе описаны единичные случаи, в том числе тяжелые [6]. Считается, что терапия изониазидом может вызывать появление антинуклеарных антител даже без развития реакций гепатотоксичности или гиперчувствительности, но обычно они протекают с низким титром и не сопровождаются другими признаками аутоиммунного поражения печени. Заболеваемость лекарственным гепатитом, вызванным изониазидом, зависит от возраста: 0,5% у пациентов в возрасте 20–35 лет, 1,5% у пациентов в возрасте 35–50 лет и 3% и старше у лиц старше 50 лет. Другими факторами помимо возраста, ассоциированными с тяжелой гепатотоксичностью являются предшествующие заболевания печени, в частности гепатит С [7], одновременное использование рифампицина или пиперазина, алкоголизм, афро-американская раса и генетические факторы (полиморфизм NAT-2) [18, 26]. Кроме того, 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-дезацетилрифампицина в результате диацетилирования. Длительная терапия рифампицином связана с кратковременным незначительным повышением активности аминотрансферазы в сыворотке крови у 10–20% пациентов, что обычно не требует коррекции дозы или отмены [10]. Одним из необычных эффектов рифампицина является повышение концентрации как общего, так и непрямого билирубина в сыворотке крови в течение первых нескольких дней терапии без признаков повреждения печени. Считается, что это явление может быть связано с дефектом гена MRP2. MRP2 принадлежит к суперсемейству белков, которые, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны гепатоцитов. Некоторые мутации в гене MRP2 «отменяют» экспрессию белка MRP2 на канальцевой мембране гепатоцитов, особенно при синдроме Дабина-Джонсона [8]. Пациенты с уже существующим заболеванием печени подвергаются особому риску развития желтухи во время лечения рифампицином. Сообщалось о случаях тяжелого лекарственного гепатита, вызванного рифампицином [9]. Поскольку рифампицин обычно назначают в сочетании с изониазидом и/или пиперазином – известными гепатотоксическими агентами, причину ЛПП в клинической практике бывает установить достаточно трудно. Опыт применения данного препарата свидетельствует о том, что эти комбинации в большей степени способствуют ЛПП, чем монотерапия рифампицином [4]. Как правило, наблюдается гепатоцеллюлярный тип ЛПП, но в отличие от гепатотоксичности, вызванной изониазидом, возможно развитие холестатических или смешанных вариантов. Внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь, артралгии и эозинофилия, а также образование аутоантител, встречаются редко. Следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий при использовании рифампицина в качестве мощного индуктора микросомальных ферментов системы цитохрома P450. Рифампицин потенцирует быстрый метаболизм других лекарств, к которым относятся изониазид, статины, росиглитазон/пиоглитазон, каспофунгин и др. [45].

Пиперазид (PZA) - препарат метаболизируется в печени, его метаболитами являются пиперазиновая кислота и 5-гидроксипиперазиновая кислота (5-OHPA), с которыми связывают гепатотоксические эффекты данного лекарственного средства. Комбинированное лечение туберкулеза с пиперазидом обычно связано с умеренным и бессимптомным повышением уровня аминотрансферазы в сыворотке крови. Поскольку пиперазид используется только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, его вклад в повышение уровня ферментов в сыворотке не совсем ясен, но часто именно этот препарат обвиняют в развитии ЛПП [6]. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при назначении рифампицина и пиперазида, потребовавшие трансплантации печени [3]. Начало ЛПП, вызванное пиперазидом, обычно происходит через 4-8 недель и иногда становится очевидным только после отмены пиперазида. Как правило, наблюдается гепатоцеллюлярный тип гепатотоксичности, а клиническая картина напоминает острый вирусный гепатит. Проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка и эозинофилия) редки, как и образование аутоантител [6].

Поскольку этамбутол почти всегда используется в сочетании с изониазидом, рифампицином или другими противотуберкулезными препаратами, частоту повышенных сывороточных аминотрансфераз и ЛПП, связанных только с этамбутолом, невозможно. Несмотря на 50 лет использования, этамбутол был связан с клинически значимым повреждением печени лишь в нескольких сообщениях о случаях [5]. В частности, описан случай холестатического поражения печени было через 2 месяца после начала комбинированной противотуберкулезной терапии [5]. Применение этамбутола ассоциировано с невритом зрительного нерва и тяжелыми аллергическими реакциями, которые могут сопровождаться кратковременными, умеренно умеренными уровнями сывороточной аминотрансфераз [9].

Тиоамиды (протионамид, этионамид) - препараты данной группы вызывают лекарственные поражения печени менее чем в 5% случаев, однако в комбинации с пиперазидом риск развития гепатотоксических эффектов увеличивается в несколько раз, особенно при длительном применении у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе [7]. С меньшей частотой описаны случаи ЛПП и при применении других лекарственных средств, используемых во фтизиатрии: парааминосалициловой кислоты, аминогликозидов, фторхинолонов, циклосерина и др. [7]

Диагностика ЛПП в любой клинической ситуации основывается на хорошо известных принципах: тщательный сбор анамнеза, включая информацию о дозировке, продолжительности и факте повторного приема препарата; исключение других заболеваний печени и патологических состояний, требующих применения комплекса всех лабораторных и инструментальных методов диагностики [9]. В этом случае всегда стоит помнить о возможности наложения действия препарата на ранее существовавшее заболевание печени, что требует необходимого исследования для уточнения диагноза для всех пациентов перед назначением противотуберкулезного препарата. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания пиперазид не следует назначать для профилактики ЛПП у пациентов с хронической патологией печени. Все остальные гепатотоксические противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, фторхинолоны) назначают при строгом мониторинге печеночных ферментов [2]. В большинстве случаев ЛПП отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза [10]. Однако прекращение химиотерапии туберкулеза приводит к снижению эффективности лечения и имеет важные медицинские и социальные последствия. В связи с этим в каждой конкретной ситуации врач принимает клиническое решение, взвешивая необходимость продолжения этиотропной терапии и риск прогрессирования

поражения печени. Как правило, развитие гепатотоксической реакции средней или тяжелой степени является основанием для отмены гепатотоксических препаратов. При развитии фульминантной печеночной недостаточности тактика ведения должна осуществляться согласно принципам лечения острого печеночного повреждения, включая трансплантацию печени [2]. А. Tostmann и соавт. предложен алгоритм по ведению пациентов при развитии ЛПП, основанный на мониторинге биохимических параметров и выявлении клинических симптомов (слабость, тошнота, желтуха и др.) на фоне терапии ПТП. Задача врача может существенно осложняться при наличии у пациента с туберкулезом ранее диагностированного цирроза печени. В данной ситуации тактика определяется компенсацией цирроза печени. [5]. По мнению многих авторов, применение потенциально гепатотоксических средств, особенно, при наличии факторов риска ЛПП, рационально сопровождать назначением препаратов с гепатопротективными свойствами [7, 10]. Следует отметить, что, несмотря на накопленный опыт применения гепатопротекторов разных групп как для профилактики, так и для лечения ЛПП, их эффективность при применении ПТП остается не до конца изученной, в настоящее время отсутствует единый подход к применению гепатопротекторов во фтизиатрии [5]. 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 бициклом. 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 [10].

Показано, что включение этого препарата в комплексное лечение больных инфильтрирующим туберкулезом легких в дезинтегрирующей фазе повышает эффективность лечения, что приводит к снижению гепатотоксичности этиотропных препаратов, уменьшению выраженности диспротеинемии, ускорение регресса разрушения туберкулезных инфильтратов с последующим уменьшением потребности в фтизиохирургической помощи [6].

Заключение

Таким образом, гепатотоксичность лекарств - актуальная проблема современной фтизиатрии. При длительном применении противотуберкулезных препаратов ЛПП возникает с высокой частотой, может иметь тяжелое течение и влиять на эффективность лечения туберкулеза. При химиотерапии туберкулеза рекомендуется экспресс-диагностика заболевания печени, определение факторов риска гепатотоксичности и мониторинг клинических и лабораторных показателей. Текущий опыт использования различных гепатопротекторов открывает широкие перспективы для дальнейшего изучения их эффективности у больных туберкулезом.

Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 5.– С. 7–16.
2. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2016 г./ М. В. Шилова.– Воронеж, 2016. – 108с.
3. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб./Росстат.– М., 2017. – 170 с.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ- инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 3.– С. 13–19.
5. 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.
6. Баласанянц Г.С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие// Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015. – 86с.
7. 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.
8. 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.
9. Возненко А.А., Аксёнова В. А., Одинец В. С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулезом органов дыхания. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5.– С. 26–32.