

## Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом

С.Н. Борзакова<sup>1</sup>, А.Р. Рейзис<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis

S.N. Borzakova<sup>1</sup>, A.R. Reyzis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

Лекарственно-индуцированное поражение печени – заболевание, возникающее на фоне приема лекарственных средств, которое купируется или имеет положительную динамику после отмены препарата, повторное назначение препарата вызывает рецидив клинико-лабораторных признаков поражения печени. Единых критериев диагностики не разработано. Мы использовали следующие критерии установления диагноза: любое превышение нормы уровня общего билирубина, прямого билирубина, трансаминаз; временная связь с приемом лекарственных препаратов; исключение других причин поражения печени.

Результаты. Обследованы 114 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных туберкулезом. Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии установлено у 77 (67,5%) детей. Почти в половине случаев – у 37 (48%) детей поражение печени протекало бессимптомно и диагностировалось по результатам биохимического исследования крови. Среди клинических проявлений патологии чаще всего (у 42,9% детей) встречался диспепсический синдром, реже (у 29,9%) – абдоминальный болевой синдром. Наиболее частым биохимическим вариантом лекарственно-индуцированного поражения печени (у 64% детей) был смешанный вариант (повышение уровня трансаминаз и билирубина). При этом цитолитический синдром в 54% (у 31 ребенка 57 детей) случаев имел выраженный характер.

Выводы. Необходимо активное выявление лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне приема потенциально гепатотоксических препаратов, контроль биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед. Раннее выявление минимальных клинико-лабораторных симптомов поражения печени у больных туберкулезом и своевременное начало лечения позволят быстро купировать поражение печени, уменьшить число случаев отмены противотуберкулезного лечения, улучшить исход и прогноз в отношении как туберкулезного процесса, так и состояния печени.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, лекарственно-индуцированные поражения печени, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 91–97. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–91–97

Drug-induced liver injury is a disease that occurs during the administration of medications, which is controlled or has a positive dynamics after the drug administration is discontinued, and the renewed prescription of which causes a relapse of clinical and laboratory signs of liver injury. No unified diagnostic criteria have been developed yet. We used the following diagnosis criteria: any excess of the levels of total bilirubin, direct bilirubin, transaminases; temporary association with administration of medications; ruling out other causes of liver injury.

Results. 114 children with tuberculosis, aged 3 to 14, were examined. Drug-induced liver injury during the anti-TB therapy was diagnosed in 77 (67.5%) children. In almost half of the cases (37 children, 48%), the liver injury was asymptomatic and was diagnosed with a biochemical blood test. The most common clinical manifestation of pathology include dyspeptic syndrome (in 42.9% of children), less frequent one is abdominal pain syndrome (in 29.9%). The most common biochemical variant of drug-induced liver injury (in 64% of children) was a mixed variant (increased levels of transaminases and bilirubin). Also cytolytic syndrome was pronounced in 54% (in 31 of 57 children) of cases.

Conclusions. Drug-induced liver injury during the administration of potentially hepatotoxic drugs should be actively detected by a control biochemical blood test every 2 weeks. Early detection of minimal clinical and laboratory symptoms of liver injury in patients with tuberculosis and timely initiation of treatment will allow controlling quickly liver injury, reducing the number of cases of cancellation of TB treatment, improving the outcome and prognosis for both tuberculosis and hepatic conditions.

**Key words:** children, tuberculosis, drug-induced liver injuries, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Borzakova S.N., Reyzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(3): 91–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–91–97

© Борзакова С.Н., Рейзис А.Р., 2018

Адрес для корреспонденции: Борзакова Светлана Николаевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ORCID ID: 0000-0001-5544-204X

105318 Москва, ул. Зверинецкая, д.15

Рейзис Ара Романовна – д.м.н., проф., вед. научн. сотр. клинического отдела инфекционной патологии у детей ЦНИИ эпидемиологии

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Лекарственно-индуцированное поражение печени – заболевание, возникающее на фоне приема лекарственных средств, которое купируется или имеет положительную динамику после отмены препарата. Повторное назначение препарата вызывает рецидив клинических симптомов и лабораторных маркеров поражения печени. По данным разных

авторов, лекарственно-индуцированные поражения печени развиваются у 7–74% больных, получающих противотуберкулезные препараты. Такой разброс частоты встречаемости можно объяснить отсутствием единых критериев диагностики [1].

Многие противотуберкулезные препараты относятся к лекарственным средствам среднего класса гепатотоксичности и являются одной из причин поражения печени у больных туберкулезом. К наиболее гепатотоксичным относятся изониазид, пипразинамид, рифампицин. Рифампицин и этанол служат индукторами ферментов семейства цитохром Р-450. То есть включение рифампицина в схему противотуберкулезной терапии значительно повышает вероятность поражения печени [2, 3]. Патогенез лекарственно-индуцированных поражений печени представлен на рис. 1 [1, 3–5].

Общепринятой классификации лекарственно-индуцированных поражений печени не существует. По МКБ-10 эта патология относится к токсическим поражениям печени (K71). Выделяют идиосинкратическую (непредсказуемую) и токсическую (предсказуемую) болезнь печени. Практически все потенциально гепатотоксические препараты обладают непрямой (непредсказуемой, идиосинкратической) гепатотоксичностью, причем остаются неизвестными ни доза, ни время возникновения поражения. Это обстоятельство диктует необходимость активного выявления лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне приема потенциально гепатотоксичных лекарственных средств.

Лекарственно-индуцированное поражение может протекать бессимптомно или под маской любого заболевания печени [1, 3, 4, 6]. В исследовании, проведенном ВОЗ, отмечено, что у детей лекарственно-индуцированное поражение печени часто протекает с массивным разрушением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный тип повреждения), вплоть до развития острой печеночно-клеточной недостаточности, требующей трансплантации органа [7].

Единых критериев диагностики лекарственно-индуцированных поражений печени не разработано. По мнению многих исследователей, для постановки

диагноза важны: тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания пациента (предшествующее лечение, оценка временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов с приемом лекарственного препарата); регресс клинико-лабораторных признаков поражения печени после отмены лечения; при повторном применении лекарства, ранее уже вызвавшего поражение печени, рецидив рассматривается как результат действия данного лекарства. При этом требуется исключение других причин поражения печени, в первую очередь вирусных, аутоиммунных, метаболических. Основным лабораторным признаком лекарственно-индуцированного поражения печени являются изменения в биохимическом анализе сыворотки крови – повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Для исключения печеночно-клеточной недостаточности с нарушением белковосинтетической функции печени показано исследование крови на альбумин, протромбин [1, 6, 8, 9].

В гепатологии для постановки диагноза лекарственно-индуцированного поражения используют шкалу CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences), CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), в основе применения которой лежит балльная оценка анамнестических и клинических данных – изменение печеночных проб, временной интервал от начала приема препарата, сведения о гепатотоксичности, факторы риска и др. (см. таблицу) [3]. Постановка диагноза лекарственного поражения печени по-прежнему остается трудной задачей. Между тем своевременная диагностика лекарственного гепатита имеет большое значение, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Основой терапии лекарственно-индуцированного поражения печени является отмена препарата, приведшего к развитию токсического гепатита [1, 6, 8–10]. Однако в комплексе многокомпонент-

Таблица. Диагностические критерии поражения печени по шкале CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Table. Diagnostic criteria for liver injury on the CIOMS scale (Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Название	Критерии
Гепатоцеллюлярные поражения	↑ АЛТ > 2 норм или АЛТ/ЩФ > 5
Холестатические поражения	↑ ЩФ > 2 норм или АЛТ/ЩФ < или = 2
Смешанные поражения	↑ АЛТ и ↑ ЩФ и 2 < АЛТ/ЩФ < 5
Острые поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение < 3 мес
Хронические поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение > 3 мес
Хроническое заболевание печени	Подтверждается гистологически

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

ной терапии, которую получает больной туберкулезом, трудно выделить лекарственное средство, вызвавшее патологическую реакцию. Поэтому тактика лечения больных туберкулезом легких определяется возможностью сохранения схем и режимов химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, также комплексной патогенетической коррекцией нежелательных эффектов, возникающих в процессе комбинированной химиотерапии.

С профилактической целью, а также при начальных проявлениях отрицательного действия противотуберкулезных препаратов (отсутствие клинических симптомов при незначительном – 1,5–2,0 нормы – повышении уровня трансаминаз) в большинстве случаев достаточно назначения гепатопротекторов. При развитии выраженных побочных реакций (ухудшение общего состояния, отчетливая органная симптоматика, сдвиги в лабораторных показателях с 2–3-кратным их превышением) необходима временная отмена наиболее гепатотоксичного препарата, при неэффективности – отмена всех противотуберкулезных препаратов. Регресс нарушений наступает тем быстрее, чем раньше отменен препарат [10].

С целью восстановления структуры печени, стимуляции процессов регенерации, защиты от токсического воздействия противотуберкулезных средств назначают гепатопротекторы: препараты *урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адemetионин, препараты янтарной кислоты, фитопрепараты на основе расторопши пятнистой*. При развитии аллергического или аутоиммунного поражения печени показано назначение глюкокортикостероидов.

У пациентов с тяжелыми формами лекарственно-индуцированного поражения печени, кроме назначения гепатопротекторов, симптоматических средств, дезинтоксикационных мероприятий, может возникнуть необходимость в проведении экстракорпоральных методов гемокоррекции (плазмаферез) и даже интенсивной, реанимационной терапии с решением вопроса о возможной трансплантации печени. Повторное назначение лекарств, вызвавших такие осложнения, противопоказано [1, 9, 10].

При рецидивирующем течении лекарственно-индуцированного поражения печени неаллергического характера целесообразно изменение метода и путей введения лекарств (замена перорального приема на внутривенный, применение в виде ультразвуковых аэрозолей, в суппозиториях), использование интермиттирующего метода приема противотуберкулезных препаратов и др. [1, 10].

Применение комплексного патогенетического лечения позволяет у 95–96% больных с побочными реакциями на основные противотуберкулезные препараты устранить нежелательные эффекты. Возобновление лечения возможно после нормализации клинического состояния и лабораторных данных путем последовательного включения каждого противотуберкулезного препарата.

В отечественной литературе можно найти единичные публикации о лекарственно-индуцированных поражениях печени у детей, и их сведения противоречивы [1]. Мы представляем результаты собственных исследований по данной проблеме у детей, больных туберкулезом органов дыхания.

**Цель исследования:** оптимизация диагностики и лечебной тактики при лекарственно-индуцированных поражениях гепатобилиарной системы у детей,



Рис. 1. Схема патогенеза лекарственно-индуцированных поражений печени (составлено авторами).  
 Fig. 1. Schema of the pathogenesis of drug-induced liver injury (compiled by the authors).

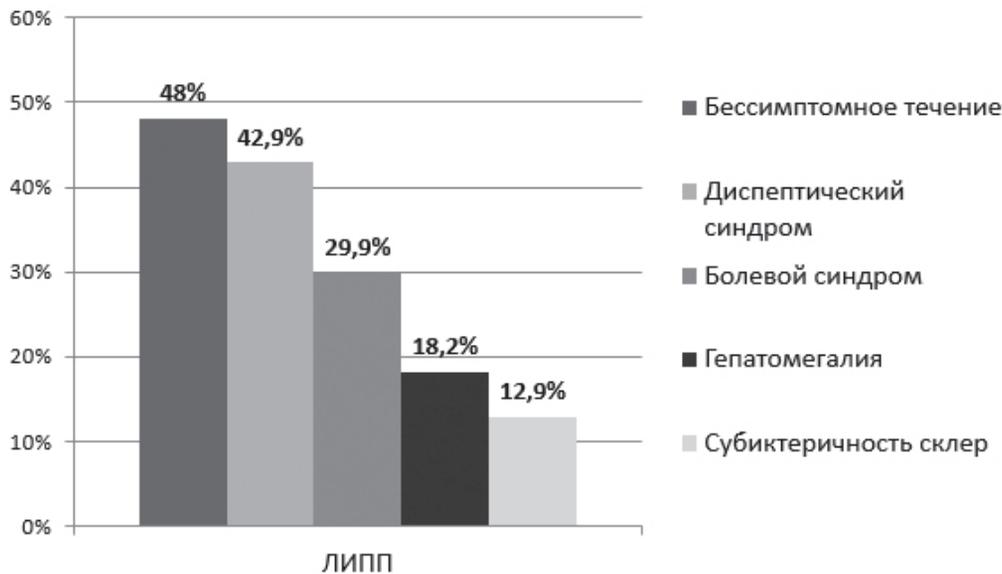


Рис. 2. Частота клинических проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени – ЛИПП (составлено авторами).

Fig. 2. Frequency of clinical manifestations of drug-induced liver injury (compiled by the authors).

больных туберкулезом органов дыхания, путем изучения токсического влияния лекарственных средств на морфофункциональное состояние печени.

#### Характеристика детей и методы исследования

На протяжении 7 лет под нашим наблюдением находились 114 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных туберкулезом органов дыхания. Исследования проведены на базе детско-подросткового отделения научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

На первом этапе исследования всем детям ежемесячно и/или при предъявлении жалоб диспепсического характера проводились биохимические анализы сыворотки крови (билирубин общий и прямой, трансаминазы, общий белок и его фракции). Для уточнения причины поражения печени и дифференциальной диагностики выполнялись дополнительные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография печени, определение аутоиммунных антител (ANA, AMA, LKM-1), anti-HAV IgM, IgG в соответствии с конкретными диагностическими задачами. Исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, G, TTV (HBsAg, anti-HCV IgM, IgG, ДНК HBV, РНК HCV, ДНК TTV, РНК HGV) осуществлено в центре молекулярной диагностики на базе ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

На втором этапе проводилось изучение влияния препарата урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) на течение лекарственно-индуцированного поражения печени.

Обоснование для выбора гепатопротектора: способность урсодезоксихолевой кислоты проявлять одновременно гепатопротективное, антихолестатическое, иммуномодулирующее и желчегонное действие. Отсутствие возрастных ограничений и наиболее обширная доказательная база сделали урсодезоксихолевую кислоту препаратом выбора среди других гепатопротекторов.

Мы применяли модифицированную нами шкалу CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), где были использованы основные (базисные) критерии постановки диагноза лекарственно-индуцированного поражения печени у детей: превышение нормы уровня общего билирубина, прямого билирубина, трансаминаз; временная связь с приемом лекарственных препаратов; исключение других причин поражения печени. Результаты исследований были обработаны с помощью современных методов статистической обработки с использованием стандартного пакета «Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz».

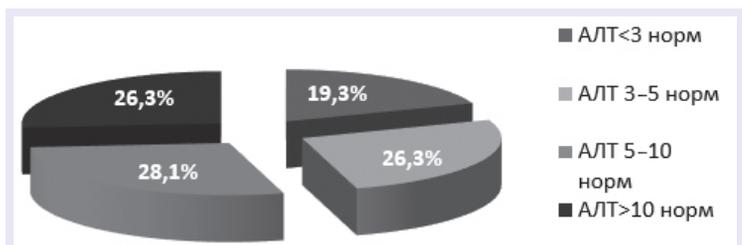


Рис. 3. Распределение детей с лекарственно-индуцированным поражением печени по степени выраженности цитолиза (составлено авторами). АЛТ – аланинаминная трансаминаза.

Fig. 3. Distribution of children with drug-induced liver injury on degree of expressiveness of cytolysis (compiled by the authors).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований лекарственно-индуцированное поражение печени было диагностировано у 77 (67,5%) детей, что доказывает высокую распространенность этой патологии среди детей, больных туберкулезом органов дыхания. Клинически практически у половины – 37 (48,0%) детей лекарственно-индуцированное поражение печени протекало бессимптомно и диагностировалось только по результатам биохимического исследования сыворотки крови. Среди клинических проявлений чаще всего встречался диспепсический синдром – у 33 (42,9%)

детей, болевой абдоминальный синдром отмечался у каждого третьего ребенка – у 23 (29,9%) (рис. 2).

Среди биохимических маркеров наиболее часто – у 49 (63,6%) детей встречался смешанный вариант поражения печени, сопровождающийся повышением уровня и трансаминаз, и билирубина, у 1/4 части детей – у 20 (25,9%) был изолированный холестатический и у каждого десятого ребенка – у 8 (10,4%) изолированный цитолитический вариант. При цитолитическом варианте у 31 (54,4%) ребенка из 57 детей уровень аланинаминной трансаминазы (АЛТ) повышался до 5 и более норм (рис. 3). У подростков выраженность цитолиза была достоверно выше, чем у детей

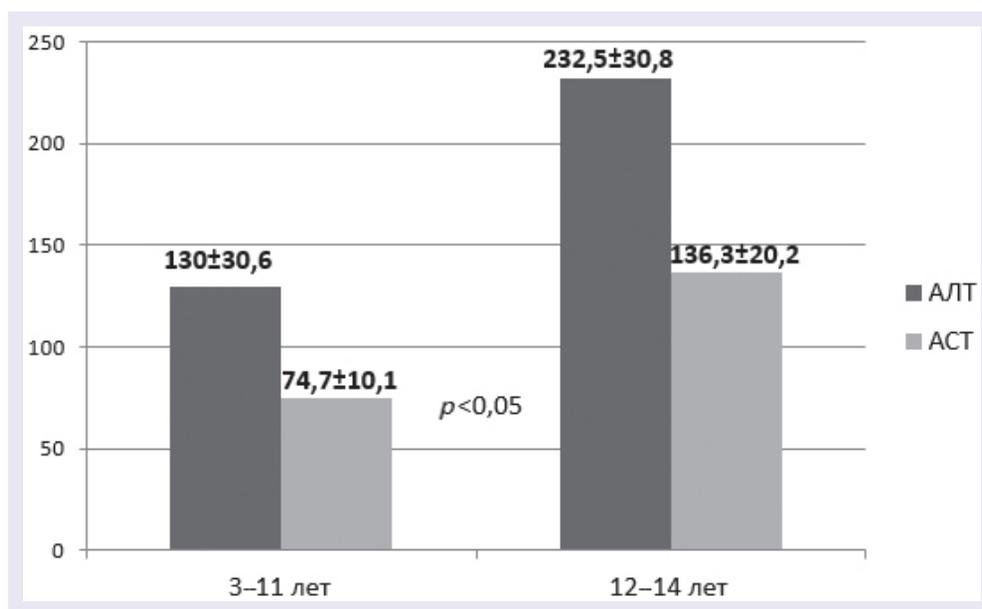


Рис. 4. Уровень аланинаминной (АЛТ) и аспартатаминной (АСТ) трансаминаз у детей разного возраста с лекарственно-индуцированным поражением печени (составлено авторами).

Fig. 4. The level of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase in children of different ages with drug-induced liver injury (compiled by the authors).



Рис. 5. Результаты ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости у детей с лекарственно-индуцированным поражением печени (составлено авторами).

Fig. 5. Ultrasonic signs in children with drug-induced liver injury (compiled by the authors).

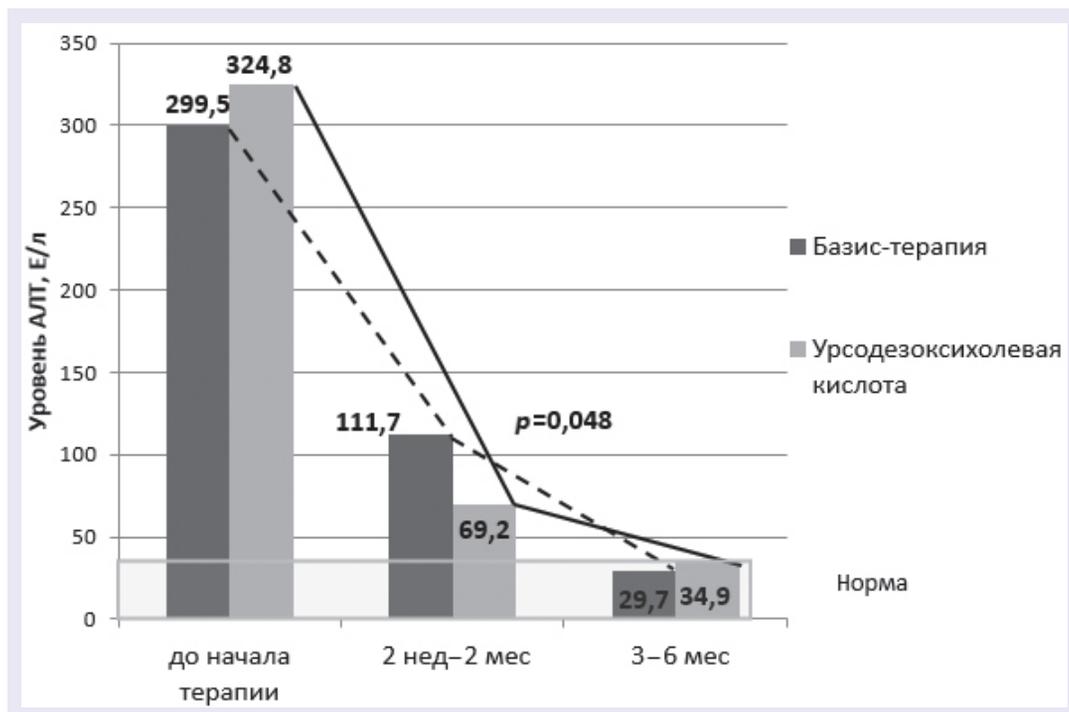


Рис. 6. Динамика показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) у детей с лекарственно-индуцированным поражением печени в зависимости от вида терапии (составлено авторами).

Fig. 6. Dynamics of the alanine transaminase normalization in children with drug-induced liver injury depending on the type of therapy (compiled by the authors).

более младшего возраста (рис. 4). Более чем у 1/3 детей лекарственно-индуцированное поражение печени выявлялось на фоне аномалий желчного пузыря (рис. 5). Нарушение процесса оттока желчи приводило к развитию холестатических процессов и повышало вероятность поражения печени.

В ходе нашего исследования было доказано благоприятное действие препарата урсодезоксихолевой кислоты на течение лекарственно-индуцированного поражения печени. Явления цитолиза купировались достоверно быстрее на фоне приема данного препарата (урсосан), чем при проведении стандартной терапии – карсил, эссенциале (рис. 6).

### Заключение

Учитывая, что даже при выраженном цитолитическом синдроме лекарственно-индуцированное

поражение печени может протекать бессимптомно, а также высокую вероятность фатального поражения с развитием острой печеночно-клеточной недостаточности, приводящей к необходимости проведения трансплантации органа, следует осуществлять контроль биохимического анализа сыворотки крови детей, получающих противотуберкулезные препараты, с интервалом в 2 нед. Выявление минимальных клинических симптомов и лабораторных маркеров поражения печени у больных туберкулезом требует назначения гепатопротекторов, например, урсодезоксихолевой кислоты, что позволит значительно уменьшить количество больных, нуждающихся в коррекции или отмене противотуберкулезного лечения, улучшить исход и прогноз в отношении как туберкулезного процесса, так и состояния печени.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Обзор литературы: Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2010; 8: 3–12. [Borzakova S.N., Aksjonova V.A., Rejzis A.R. Literature Review: Drug-induced hepatic injury in children with tuberculosis. Tuberkulyoz i bolezni legkih 2010; 8: 3–12. (in Russ)]
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альянс 2015; 3, 10–23. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children. Meditsinskij al'yans 2015; 3: 10–23. (in Russ)]
3. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 3: 38–48. [Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (Part 1). Rus J gastroenterol hepatol coloproctol 2012; 3: 38–48. (in Russ)]
4. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 84–86. [Kil'dijarova R.R., Lobanov Yu.F. Pictorial pediatric gastroenterology and hepatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 84–86. (in Russ)]
5. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. Москва:

- Форте-Принт 2012; 23. [Homeriki S.G., Homeriki N.M. Drug-induced liver injury. Training manual for physicians. Moscow: Forte-Print 2012; 23. (in Russ)]
6. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени при туберкулезе у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58 (6): 74–79. [Borzakova S.N., Aksjonova V.A., Rejzis A.R. Pathogenetic approaches to the treatment of drug-induced hepatic injury in tuberculosis in children. Ros vestn perinatol i pediater 2013; 58 (6): 74–79. (in Russ)]
  7. Alam S., Lal B.B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Young Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. Ind J Pediatr 2015; 82 (10): 879–883. DOI: 10.1007/s12098-014-1638-6
  8. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 1: 21–28. [Galimova S. F. Drug-induced liver injuries (Part 2). Rus J gastroenterol hepatol coloproctol 2014; 1: 21–28. (in Russ)]
  9. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких 2015; 8: 48–53. [Balasanjanc G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in phthisiology. Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung diseases) 2015; 8: 48–53. (in Russ)]
  10. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях. Тер архив 2011; 8: 21–24. [Balasanjanc G.S., Sukhanov D.S. Some aspects of pathogenetic therapy at tuberculosis in the modern conditions. Ter arkhiv 2011; 8: 21–24. (in Russ)]

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*