

Развитие гепатотоксических реакций в процессе лечения больных туберкулезом легких с различной степенью выраженности туберкулезной интоксикации

Р.Ю. Абдуллаев¹, В.А. Шорохова¹, О.Г. Комиссарова^{1,2}, П.Д. Мерзликина¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2

²ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Реферат. Введение. Гепатотоксические реакции на противотуберкулезные препараты чаще возникают в первые месяцы лечения впервые выявленного туберкулеза легких. На начальном этапе, помимо препаратов, на развитие гепатотоксичности влияет выраженность туберкулезной интоксикации. Важно изучить взаимосвязь между степенью интоксикации на старте лечения и последующими гепатотоксическими реакциями. **Цель исследования.** Изучить динамику изменения маркеров гепатотоксических реакций во взаимосвязи с лабораторными проявлениями туберкулезной интоксикации у больных впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом легких в процессе лечения. **Материал и методы.** Обследованы 60 больных впервые выявленного лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы: 30 больных с легкой и 30 больных с тяжелой степенью туберкулезной интоксикации. Проанализированы уровни общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, С-реактивного белка и СОЭ в 4 контрольных точках: до начала противотуберкулезной химиотерапии, через 1, 2 и 3 месяца лечения. **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что гепатотоксические реакции через месяц лечения в группе с тяжелой степенью интоксикации возникали значимо чаще по сравнению с группой легкой степени интоксикации, за счет высокой частоты встречаемости повышения уровня показателей цитолиза гепатоцитов и холестаза, а также значимого повышения медиан этих показателей. При этом в группе с тяжелой степенью интоксикации у большинства, а в группе с легкой степенью интоксикации у всех больных выявлялась гепатотоксичность 1 степени. К этому сроку показатели интоксикации были значимо выше в группе с тяжелой степенью по сравнению с группой с легкой степенью интоксикации. Через 2 месяца на фоне значительного снижения лабораторных показателей туберкулезной интоксикации в группе с тяжелой степенью число больных с впервые выявленными гепатотоксическими реакциями в виде цитолиза значительно снизилось и значимо не отличалось от группы с легкой степенью. В то же время к этому сроку в группе с тяжелой степенью интоксикации гепатотоксические реакции в виде холестаза встречались значимо чаще по сравнению с группой с легкой степенью интоксикации. Через 3 месяца лечения на фоне значительного снижения С-реактивного белка и нормализации СОЭ в группе с тяжелой степенью частота встречаемости и выраженность гепатотоксических реакций значимо снизились. **Выводы.** У больных впервые выявленным туберкулезом с тяжелой степенью интоксикации наиболее выраженные гепатотоксические реакции возникают через 1 месяц лечения, вероятно из-за влияния на печень не только противотуберкулезных препаратов, но и туберкулезной интоксикации. В процессе лечения частота встречаемости гепатотоксических реакций значительно снижается.

Ключевые слова: туберкулез, гепатотоксические реакции, туберкулезная интоксикация, системное воспаление, лечение, противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Шорохова В.А., Комиссарова О.Г., Мерзликина П.Д. Развитие гепатотоксических реакций в процессе лечения больных туберкулезом легких с различной степенью выраженности туберкулезной интоксикации // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 4. – С. 7–15. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(4).7-15.

Development of hepatotoxic reactions during treatment of patients with pulmonary tuberculosis with various degrees of tuberculous intoxication severity

Rizvan Yu. Abdullaev¹, Violetta A. Shorokhova¹, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Polina D. Merzlikina¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs are more common in the first months of treatment for newly diagnosed pulmonary tuberculosis. In addition to the drugs, severity of tuberculosis intoxication also affects the development of hepatotoxicity. It is important to study the relationship between the degree of intoxication at the start of treatment and subsequent hepatotoxic reactions. **Aim.** To study the dynamics of changes in markers of hepatotoxic reactions in relation to the laboratory manifestations of tuberculous intoxication in patients with newly diagnosed drug-sensitive pulmonary tuberculosis during treatment. **Materials and Methods.** 60 patients with newly diagnosed drug-sensitive pulmonary tuberculosis were examined and divided into 2 groups: 30 patients with mild and 30 patients with severe tuberculous intoxication. The levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were analyzed at 4 control points: Before starting anti-tuberculosis chemotherapy and after 1, 2, and 3 months of treatment. **Results and Discussion.** It was found that hepatotoxic reactions occurred significantly more frequently in the group with severe intoxication after one month of treatment, compared to the group with mild intoxication, due to the high frequency of increased hepatocyte cytolysis and cholestasis levels, as well as a significant increase in the medians of these indicators. At the same time, most patients in the severe intoxication group and all patients in the mild intoxication group developed grade 1 hepatotoxicity. By this time, the indicators of intoxication had been significantly higher in the group with severe intoxication than in the group with mild intoxication. Two months later, despite a significant decrease in the laboratory indicators of tuberculous intoxication in the severe intoxication group, the number of patients with newly detected hepatotoxic reactions in form of cytolysis significantly decreased and did not differ significantly from the mild intoxication group. At the same time, hepatotoxic reactions had been observed in the severe intoxication group by that time. **Conclusions.** In patients with newly diagnosed tuberculosis with severe intoxication, the most pronounced hepatotoxic reactions occur after 1 month of treatment, probably because of both anti-tuberculosis drugs and tuberculous liver intoxication. During the course of treatment, the incidence of hepatotoxic reactions decreases significantly.

Keywords: tuberculosis, hepatotoxic reactions, tuberculosis intoxication, systemic inflammation, treatment, and anti-tuberculosis drugs

For citation: Abdullaev, R.U.; Shorokhova, V.A.; Komissarova, O.G.; Merzlikina, P.D. Development of hepatotoxic reactions during treatment of patients with pulmonary tuberculosis with various degrees of tuberculous intoxication severity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (4), 7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(4).7-15.

Введение. Несмотря на определенные успехи по борьбе с туберкулезом, на сегодняшний день нерешенных проблем в Российской Федерации (РФ) остается достаточно много. Одной из них является низкая эффективность лечения больных, в том числе с впервые выявленным туберкулезом легких (ВВТБЛ). По данным ВОЗ, в 2022 году в мире эффективность лечения впервые выявленных пациентов составила 88,0%. В РФ этот показатель значительно ниже и составляет лишь 67,0% [1]. Среди причин низкой эффективности лечения этой категории пациентов важное место занимают нежелательные побочные эффекты противотуберкулезных препаратов (ПТП), частота встречаемости которых может достигать до 93,3% [2]. Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» для лечения этой категории пациентов при сохранении лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* (МБТ), применяется режим химиотерапии (ХТ) состоящей из изониазида (INH), рифампицина (RIF), пипразинамида (PZA) и этиambutола (EMB) [1,3]. Первые три из этих препаратов обладают самым выраженным гепатотоксическим эффектом. Частота встречаемости гепатотоксических реакций при лечении больных ВВТБЛ колеблется от 2,6% до 60,2% [1,3,4,5,6,7]. По данным литературы, наиболее высокая частота гепатотоксических реакций встречается при приеме PZA и колеблется от 5,0 до 58,0% [8,9]. В основе гепатотоксичности PZA лежит токсическое влияние на печень промежуточных продуктов его метаболизма, в том числе 5-гидрокси-пипразиноевой кислоты. Кроме того, повреждающее влияние на гепатоциты оказывают также активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), образующиеся в большом количестве при метаболизме PZA в печени [10]. INH вызывает гепатотоксические реакции приблизительно в 1,0% случаев [1,3, 11]. Данный факт был установлен у

пациентов, получающих лечение только INH по поводу латентной туберкулезной инфекции. Причиной гепатотоксичности INH являются повреждающие эффекты его промежуточных метаболитов, в том числе ацетилгидразина, а также АФК и АФА. RIF вызывает гепатотоксические реакции примерно в 1-2% случаев. В основе гепатотоксичности RIF лежит его способность препятствовать выведению билирубина. Было показано, что RIF способен увеличивать риск гепатотоксичности, вызванной INH, поскольку индуцирует фермент гидролазу, участвующий в образовании гидрозида [1,3]. В ходе научного исследования, проведенного Д.А. Ивановой в 2017 году, была выявлена причинно-следственная связь между гепатотоксическими побочными реакциями и применением конкретного противотуберкулезного препарата в 106 клинических случаях. Примечательно, что наиболее часто нежелательные эффекты наблюдались при использовании рифампицина, который индуцировал гепатотоксичность у 74 из исследованных пациентов. В меньшей степени случаи гепатотоксичности были связаны с применением пипразинамида (40 пациентов) и изониазида (13 пациентов) [2]. У большинства больных ВВТБЛ, леченных вышеуказанными противотуберкулезными препаратами, гепатотоксические реакции возникают в течение первого месяца химиотерапии [12, 13, 14,15]. В последующие месяцы частота встречаемости гепатотоксических реакций снижается. Так, по данным Xu N. et al. (2022), в процессе лечения 1603 пациентов гепатотоксичность, индуцированная противотуберкулезными препаратами, развилась у 42 пациентов. При этом у подавляющего большинства из них (39/92,8%) эти реакции возникали в течение первых 4 недель [14]. Bouazzi OE et al. (2016) установили, что при лечении больных ВВТБЛ препаратами режима химиотерапии, включающего изониазид,

рифампицин и пиразинамид, гепатотоксические реакции возникали у 35/24,6% из 142 пациентов. У 14/40,0% из них гепатотоксические реакции наблюдались в течение первых 15 дней после начала лечения (ранний срок). В целом медиана периода развития этих реакций составила 19 (10;25) дней [13]. В работе из Таиланда было показано, что при лечении 567 пациентов препаратами первой линии гепатотоксические реакции были зарегистрированы у 238(41,9%) пациентов. При этом у более половины больных (134/238,56,3%) эти реакции возникали в первые 3 недели лечения [15]. Как видно из вышеприведенных материалов, в развитии большего количества гепатотоксических реакций на первом месяце лечения больных, очевидно наряду с ПТП участвует и другой дополнительный фактор. Этим фактором может быть влияние туберкулезной интоксикации на печень. В связи с этим представляет большой интерес изучение роли исходно имеющейся туберкулезной интоксикации в развитии гепатотоксических реакций на ранних сроках лечения.

Цель исследования. Изучить динамику изменения маркеров гепатотоксических реакций во взаимосвязи с лабораторными проявлениями туберкулезной интоксикации у пациентов с впервые диагностированным лекарственно-чувствительным туберкулезом легких во время терапии.

Материалы и методы. Исследование имеет проспективный, продольный и когортный дизайн. В рамках исследования был проведен анализ изменений биохимических маркеров сыворотки крови у 60 пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2024 г. Исследование получило одобрение локального этического комитета (Протокол №2 от 22.01.2024 г.), что подтверждает его соответствие нормам биомедицинской этики. Все пациенты предоставили письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст от 18 лет, установленный диагноз впервые выявленного туберкулеза легких (ТБЛ), сохраненная лекарственная чувствительность МБТ, туберкулезная интоксикация легкой и тяжелой степени выраженности, отсутствие изменений в показателях функционального статуса печени на момент поступления на стационарное лечение, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты, сахарный диабет, заболевания гепатобилиарной системы, хронические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами в анамнезе, беременные женщины, пациенты, имеющие увеличение показателей активности печеночных ферментов на старте лечения, отказ от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерий невключения: больные с туберкулезной интоксикацией средней степени.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени выраженности туберкулезной интоксикации: тридцать пациентов с легкой степенью туберкулезной интоксикации (ТБИЛС)

и тридцать пациентов с тяжелой степенью туберкулезной интоксикации (ТБИТС). У пациентов с ТБИЛС наблюдались симптомы, такие как легкое недомогание, потливость, слабость и субфебрильная температура тела. Потеря веса была незначительной или отсутствовала. Уровень С-реактивного белка (СРБ) варьировался в диапазоне от 5,1 до 20 мг/л, а скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по методу Вестергрена составляла от 20 до 40 мм/ч. У пациентов с ТБИТС отмечались более выраженные симптомы, включая значительную слабость, потерю веса, частое повышение температуры тела до фебрильных значений, ускорение СОЭ выше 50 мм/ч и повышение концентрации СРБ более 51 мг/л. Среди больных группы ТБИТС преобладали лица женского пола – 19/63,3%, мужчин было 11/36,7%. Возраст больных колебался от 18 до 60 лет, медиана возраста больных составила 36 лет. В группе ТБИЛС больные по полу были распределены поровну – мужчин было 15/50,0% и женщин – 15/50,0%. При этом возраст пациентов варьировал от 21 до 70 лет (медиана возраста 36,5 лет).

В группе ТБИТС чаще встречались больные с инфильтративным ТБЛ – 14/46,7%, реже с диссеминированным ТБЛ – 8/26,7% и туберкулемами легких – 6/20,0%. Фиброзно-кавернозный ТБЛ и казеозная пневмония встречались в единичных случаях – 1/3,3% и 1/3,3%. В группе ТБИЛС чаще выявлялись больные с очаговым ТБЛ (10/33,3%) и туберкулемами легких (9/30,0%). Диссеминированный ТБЛ диагностировался у 4/13,3%, инфильтративный ТБЛ – у 3/10,0%, цирротический ТБЛ – у 2/6,7%, кавернозный ТБЛ – у 1/3,3% и фиброзно-кавернозный ТБЛ – у 1/3,3% больного.

В группе ТБИТС частота встречаемости больных с распространенностью туберкулезного процесса на 1-2 доли составила 20/66,7%, на более 2-х долей – 10/33,3%. В группе ТБИЛС больные с распространенностью процесса в легких на 1-2 сегмента наблюдались в 10/33,3%, на 1-2 доли – в 19/63,3% и на более 2 долей – в 1/3,3% случаев.

В группе ТБИТС деструкция в легочной ткани выявлялась у 20/66,7%, в группе ТБИЛС – у 9/30,0% больных. Бактериовыделение в группе ТБИТС отмечалось в 20/66,7%, в группе ТБИЛС – в 9/30,0% случаев. У всех пациентов в обеих исследуемых группах была сохранена лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Осложнение туберкулезного процесса в виде инфильтративного туберкулеза бронха наблюдалось у 4 (13,3%) пациентов в обеих группах. В группе ТБИТС сопутствующие патологии включали гипертоническую болезнь у 4 (13,3%) пациентов, а в группе ТБИЛС – у 2 пациентов.

Основываясь на данных о сохраненной лекарственной чувствительности МБТ к ПТП, пациентам назначали лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза комбинацией препаратов: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол в дозировках, соответствующих весу пациента.

В рамках патогенетической терапии были применены следующие фармакологические препараты:

витаминоterapia включала парентеральное введение растворов тиамина (витамин В1) и пиридоксина (витамин В6) в дозировке 1,0 мл внутримышечно через день; нейрометаболическая терапия состояла из назначения глутаминовой кислоты в дозе 1500 мг и глицина в дозе 300 мг; гепатопротекторная терапия проводилась с использованием Карсила® в дозе 70 мг и метионина в дозе 750 мг. Данная мера была направлена на предотвращение развития гепатотоксических реакций и поддержание функциональной активности печени.

В ходе исследования были проанализированы изменения уровня общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Для оценки выраженности туберкулезной интоксикации определяли уровень СРБ и показатель СОЭ. Исследования проводились в четырех контрольных точках: до начала противотуберкулезной химиотерапии, а также через один, два и три месяца после начала лечения. Референсные значения указанных показателей были определены на основании обследования 47 здоровых добровольцев.

Степень токсичности выявленных изменений определяли по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017.Version 5.0.

База данных была создана и в дальнейшем статистически обработана с помощью программного обеспечения SPSS Statistics, версия 27, а также с применением программного обеспечения Microsoft Office 2021.

Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Шапиро-Уилка, поскольку объем выборок в каждой группе был менее 50 человек. Для определения значимости различий по номинальным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Для количественно измеряемых признаков определяли медиану (Me) и квартили (Q1 и Q3). Значимость различия устанавливали по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

В результате проведенного исследования было установлено, что уровень общего билирубина у всех

пациентов в обеих группах до начала терапевтического вмешательства находился в пределах референсных значений. По истечении одного месяца химиотерапии в группе ТБИТС у трех пациентов, что составляет 10%, была зафиксирована гипербилирубинемия. Через 2 месяца лечения у 1/3,3% пациента гипербилирубинемия была зафиксирована впервые. Через 3 месяца первичное повышение общего билирубина отмечалось еще у 1/3,3% больного. Во всех случаях повышение уровня общего билирубина соответствовало 1 степени токсичности. В группе больных ТБИЛС на протяжении всего срока наблюдения повышение содержания общего билирубина не наблюдалось.

Активность ферментов АЛТ и АСТ до начала лечения у всех больных в обеих группах была в пределах референсных значений. Через 1 месяц лечения повышение активности АЛТ в группе ТБИТС зарегистрировано у 14/46,7%, в группе ТБИЛС – у 4/13,3% больных ($\chi^2=7,94$; $p=0,010$). При этом в группе ТБИТС у 11 повышение активности АЛТ соответствовало 1 степени и у 3 – 2 степени токсичности (рис.1).

Через два месяца в группе ТБИТС у 2/6,7% пациентов зафиксировали первичный рост уровня АЛТ, который оказался значительно ниже, чем при предыдущем обследовании ($\chi^2=12,27$; $p<0,001$). В обоих случаях повышение активности АЛТ соответствовало второй степени токсичности. В группе ТБИЛС первичный рост уровня АЛТ через два месяца терапии наблюдался у 3/10,0% пациентов и во всех случаях соответствовал первой степени токсичности. По прошествии трёх месяцев химиотерапии в группе ТБИТС пациентов с первичным ростом уровня АЛТ не обнаружили, а в группе ТБИЛС число больных с высокими значениями АЛТ первой степени токсичности составило 3/10,0%.

У 12 из 40 пациентов (40,0%) в группе ТБИТС активность АСТ увеличилась через месяц терапии, тогда как в группе ТБИЛС это произошло у 3 из 10 (10,0%) больных ($\chi^2=17,2$, $p<0,015$). В обоих случаях увеличение активности АСТ соответствовало первой степени токсичности. На втором месяце лечения в группе ТБИТС лишь у 5 из 30 (16,7%) пациентов отмечалось первоначальное повышение активности АСТ. В группе ТБИЛС первичное повышение актив-

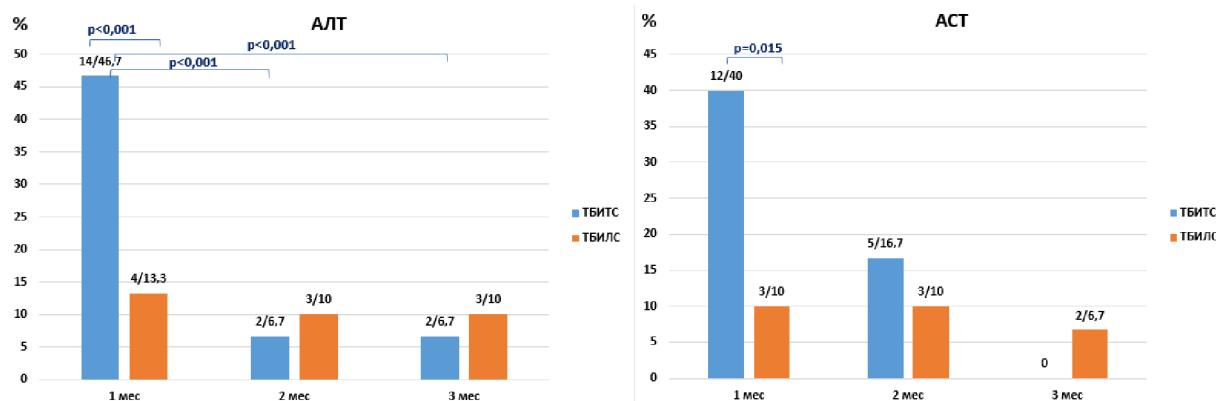


Рисунок 1. Частота встречаемости впервые повышенной активности АЛТ и АСТ на разных сроках лечения
Figure 1. Frequency of occurrence of first-time elevated ALT and AST activity at different times of treatment

ности АСТ отмечалось у 3/10,0% пациентов. Во всех случаях повышение активности АСТ соответствовало 1 степени токсичности. Через 3 месяца лечения в группе ТБИТС первичное повышение активности АСТ не наблюдалось, а в группе ТБИЛС лишь у 2/6,7% больных отмечалось первичное повышение активности АСТ, и в обоих случаях соответствовало 1 степени токсичности (см. рис.1).

Активность ГГТ до начала лечения у всех больных в обеих группах была в пределах нормы. Через 1 месяц лечения в группе ТБИТС повышение уровня ГГТ было зарегистрировано у 14/46,7% больных (у 12 больных – 1 степени токсичности, у 2 больных – 2 степени токсичности) (рис.2). В группе больных ТБИЛС к этому сроку повышение активности ГГТ отмечалось лишь у 2/6,7% больных, что было значительно ниже по сравнению с группой ТБИТС ($\chi^2=12,27$; $p<0,001$).

Через 2 месяца лечения группе ТБИТС первичное повышение уровня ГГТ было отмечено у 12/40,0% пациентов, а в группе ТБИЛС к этому сроку таких пациентов было зарегистрировано значительно меньше (3/10,0%; $\chi^2=5,37$; $p<0,036$). Во всех случаях повышение активности ГГТ соответствовало 1 степени токсичности. Через 3 месяца лечения в группе ТБИТС первичное повышение уровня ГГТ выявлялось у 1/3,3% больного, что было значительно ниже по сравнению с предыдущими сроками наблюдения ($p<0,001$), в группе ТБИЛС еще у 3/10,0% больных отмечалось первичное повышение активности ГГТ. Во всех случаях повышение активности ГГТ соответствовало 1 степени токсичности (см. рис.2).

Динамика изменений маркеров функционального состояния печени у больных ВВТБЛ в процессе 3-месячного лечения представлена в таблице 1.

Исследование медианы уровня общего билирубина в когорте пациентов с ТБИТС выявило, что его концентрация в сыворотке крови до начала терапевтического вмешательства и в течение первых трёх месяцев лечения находилась в пределах референсных значений. Тем не менее, у некоторых пациентов максимальные показатели билирубина превысили верхнюю границу референсного интервала по истечении 1, 2 и 3 месяцев терапии. В группе ТБИЛС

на всех сроках лечения уровень общего билирубина был ниже по сравнению с группой ТБИТС. При этом максимальные его значения ни у одного пациента не вышли за пределы верхней границы референсных значений.

Медиана активности АЛТ в группе ТБИТС до начала лечения значимо не отличалась от референсных значений. Через месяц после начала терапии уровень АЛТ значительно превышал как референсные, так и начальные показатели. К двум и трём месяцам лечения медиана АЛТ снизилась, но всё ещё оставалась существенно выше референсных значений. В группе ТБИЛС медиана АЛТ на протяжении всего срока наблюдения значимо не отличалась от референсных значений. Сравнительный анализ показал, что максимальные значения активности АЛТ на всех сроках в группе ТБИТС были выше, чем в группе ТБИЛС. Наиболее высокие значения АСТ в обеих группах отмечались через 1 месяц лечения (см. табл.1).

Принципиально похожие данные были получены при анализе активности АСТ. До начала лечения в обеих группах медиана показателя АСТ находилась в пределах вариантов референсных значений. Через 1 месяц лечения в группе ТБИТС активность АЛТ была значимо выше как по сравнению с референсными, так и исходными значениями. Через 2 и 3 месяца лечения активность АСТ значимо превышала референсные значения. В группе ТБИЛС на протяжении всего периода наблюдения активность АСТ не превышала медиану референсного значения. На всех сроках наблюдения максимальные значения активности АСТ в группе ТБИТС были выше по сравнению с группой ТБИЛС (см. табл.1).

Уровень активности ГГТ в обеих исследуемых группах до начала терапевтического вмешательства находился в пределах нормативных значений. Через один, два и три месяца после начала терапии в группе, получавшей лечение ТБИТС, наблюдалось значительное превышение активности ГГТ как по сравнению с референсными значениями, так и по сравнению с исходными показателями. В группе ТБИЛС через 1 месяц лечения медиана активности ГГТ оставалась на уровне референсного, но уже

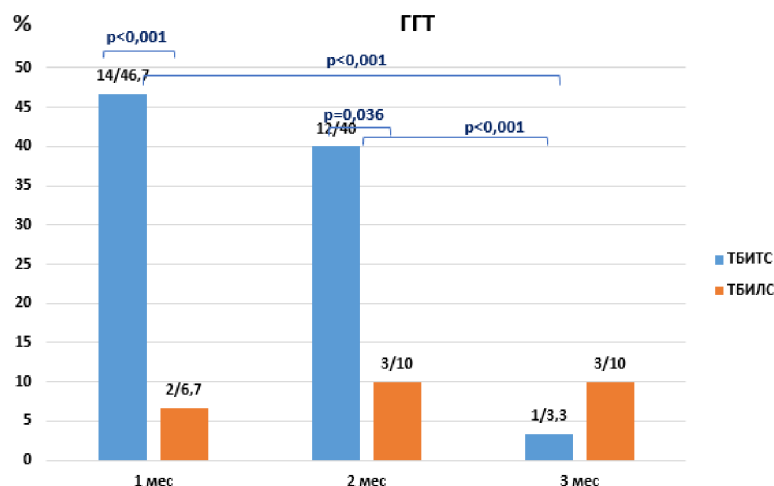


Рисунок 2. Частота встречаемости впервые повышенной активности ГГТ на разных сроках лечения
Figure 2. Frequency of occurrence of first-time elevated GGT activity at different times of treatment

Таблица 1

Показатели функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в процессе лечения (Me (Q1; Q3), min-max)

Table 1

Liver function indicators in newly diagnosed TB patients during treatment (Me (Q1; Q3), min-max)

Показатели и ед. измерения	Группы исследования	Референсные значения (n=47)	Сроки лечения			
			При поступлении	1 месяц	2 месяца	3 месяца
		1	2	3	4	5
Билирубин общий, мкмоль/л Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (а) n=30	6,48 (4,4;10,4) 0,0-17,0	7,2 (5,2;10,7) 2,1-15,8	7,7 (5,4;11,9) 2,3-18,4	7,5 (4,4;10,7) 2,0-17,7	6,9 (4,2;10,9) 1,7-17,4
	ТБИЛС (б) n=30		5,3 (4,7;10,7) $p_{a-6}=0,009$ 2,4-14,7	5,34 (4,7;12,1) $p_{a-6}=0,015$ 2,4-15,2	5,9 (5,2;9,7) 2,4-17,0	5,8 (5,3;11,8) 2,2-17,0
АЛТ, Ед/л Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (в) n=30	15,0 (11;28) 0-42	21,3 (13,7;25,3) 11,1-29,3	28,8 (19,0;45,7) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,003$ 7,8-158,9	25,8 (17,4;48,8) $p_{1-4}<0,001$ 4,1-102,3	21,6 (14,4;30,5) $p_{1-5}=0,002$ $p_{3-5}=0,033$ 3,8-64,8
	ТБИЛС (г) n=30		14,2 (9,5;20,6) 2,3-28,2	16,9 (14,7;29,3) 5,7-62,6	18,6 (10,9;29,4) 6,4-56,5	15,0 (11,0;30,1) 4,4-42,0
АСТ, Ед/л Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (д) n=30	20,0 (15;27) 0-37	21,8 (17,6;24,7) 2,5-30,8	27,4 (24,5;37,0) $p_{1,2-3}<0,001$ 7,4-63,8	28,9 (20,4;36,9) $p_{1,2-4}<0,001$ 10,5-83,6	25,1 (20,4;30,2) $p_{1-5}=0,014$ $p_{2-5}=0,047$ 10,5-53,7
	ТБИЛС (е) n=30		19,3 (16,6;23,6) 2,5-30,8	24,8 (17,3;28,6) 10,7-56,3	24,9 (20,4;30,8) $p_{1-4}=0,015$ 12,7-56,7	25,9 (17,2;32,1) 12,7-37,8
ГГТП, Ед/л Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (ж) n=30	19,3 (14,2;26,6) 7,0-32,0	20,8 (16,7;23,5) 10,7-31,4	25 (18,4;39,4) $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,015$ 12,7-132,5	26,1 (19,0;49,4) $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,005$ 6,7-106,8	27,5 (20,7;36,6) $p_{1,2-5}<0,001$ 12,5-90,4
	ТБИЛС (и) n=30		18,4 (11,7;23,8) 7,7-32,0	21,3 (14,5;28,2) $p_{жн}=0,010$ 5,9-85,0	27,9 (18,8;49,5) 13,8-91,1	27,5 (20,7;36,6) 12,5-90,4

Примечание: ТБИТС – туберкулезная интоксикация тяжелой степени, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Note: STI [TBITS] – severe tuberculosis intoxication, GGT [GGTP] – gamma-glutamyl transpeptidase, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase

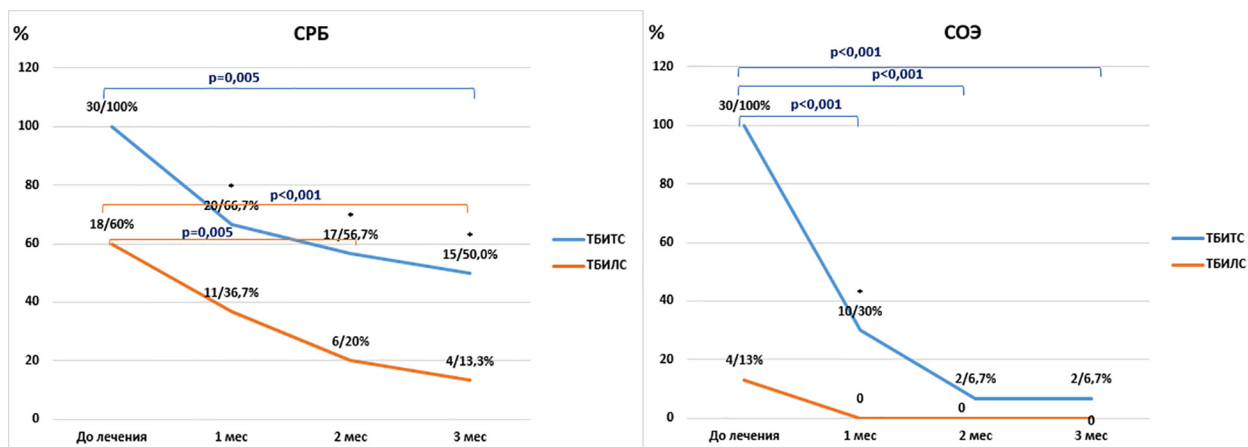
через 2 и 3 месяца лечения значительно превышала референсные значения. Вероятно, это было связано с воздействием на печень ПТП. На всех сроках лечения максимальные значения активности ГГТ были выше в группе ТБИТС (см. табл.1).

Далее мы проанализировали частоту встречаемости больных с повышенными значениями маркеров туберкулезной интоксикации – СРБ и СОЭ у обследованных групп больных в процессе лечения (рис.3).

На рисунке 3 представлены данные, свидетельствующие о том, что у всех 30 (100%) пациентов, включенных в группу ТБИТС, уровень СРБ на момент начала терапии превышал референсные значения. В течение первого, второго и третьего месяцев лечения наблюдалось постепенное снижение

числа пациентов с повышенным уровнем СРБ. К концу третьего месяца терапии количество пациентов с повышенными значениями СРБ уменьшилось вдвое. В группе ТБИЛС до начала лечения повышенный уровень СРБ был зафиксирован у 18 (60%) пациентов. В процессе проведения терапии также отмечалось постепенное снижение числа пациентов с высокими значениями СРБ. Сравнительный анализ показал, что на всех сроках наблюдения в группе ТБИТС снижение уровня маркеров туберкулезной интоксикации происходило медленнее, чем в группе ТБИЛС.

У всех тридцати пациентов (100%) из группы ТБИТС на момент начала терапии уровень СОЭ превышал нормативные показатели. По истечении одного месяца с момента начала лечения наблю-



*различия между группами статистически значимы
* differences between the groups are statistically significant

Рисунок 3. Частота встречаемости больных с повышенными значениями лабораторных маркеров туберкулезной интоксикации (СРБ и СОЭ) в процессе 3-месячного лечения
Figure 3. Frequency of occurrence of patients with elevated levels of laboratory markers of intoxication (CRP and ESR) during 3-month treatment

далось значительное снижение числа пациентов с повышенным уровнем СОЭ. Через два месяца после начала терапии динамика снижения числа пациентов с высокими значениями СОЭ сохранялась. К третьему месяцу терапии количество пациентов с повышенным уровнем СОЭ сократилось до двух (6,7%). Сравнительный анализ показал, что снижение частоты встречаемости повышенных значения СОЭ в группе ТБИТС происходило более медленными темпами, чем в группе ТБИЛС.

Динамика изменений лабораторных маркеров интоксикации у больных ВВТБЛ в процессе 3-месячного лечения представлена в *таблице 2*.

Содержание СРБ в сыворотке крови в группе ТБИТС до начала лечения существенно и значимо превышало референсные значения. Через 1 месяц лечения уровень СРБ значительно снизился по сравнению с исходными данными, но все еще был значимо выше по сравнению с референсными. К этому сроку в группе ТБИТС все ещё сохранялись кли-

Таблица 2

Показатели лабораторных маркеров интоксикации у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в процессе лечения (Me (Q1; Q3), min-max)

Table 2

Indicators of laboratory markers of intoxication in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis during treatment (Me (Q1; Q3), min-max)

Показатели и ед. измерения	Группы исследования	Референсные значения (n=47)	Сроки лечения			
			При поступлении	1 месяц	2 месяца	3 месяца
			2	3	4	5
СРБ, мг/л Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (а) n=30	1,5 (1,0;2,0) 0-5	88,5 (50,6;116,0) $p_{1-2}<0,001$	9,0 (5,0;20,0) $p_{1,2-3}<0,001$	6,0 (4,4;16,6) $p_{1,2-4}<0,001$	5,1 (3,0;10,7) $p_{1,2-5}<0,001$ $p_{3-5}=0,015$ 2,0-21,1
			40,0-192,1	2,0-76,4	1,3-39,7	
	ТБИЛС (б) n=30		8,4 (3,9;15,1) $p_{1-2}<0,001$ $p_{a-6}<0,001$ 2-23,5	4,5 (2,0;7,7) $p_{1-3}<0,021$ $p_{2-3}=0,019$ $p_{a-6}<0,001$ 1,5-17,2	3,25 (2,0;5,0) $p_{2-4}=0,004$ $p_{a-6}=0,008$ 0-22,0	3,3 (2,0;5,0) $p_{2-5}=0,002$ $p_{a-6}=0,011$ 0-24,9
СОЭ, мм/ч Me (Q1; Q3) Min-Max	ТБИТС (в) n=30	15,0 (8,5;24,5) 0-30	98 (89,0;110,0) $p_{1-2}<0,001$ 50-175	30 (15,0;32,0) $p_{1,2-3}<0,001$ 2-110	15 (10,0;20,0) $p_{2,3-4}<0,001$ 2-51	12 (7,0;20,0) $p_{2,3-5}<0,001$ 2-50
			11,5 (3,0;30,0) $p_{a-6}<0,001$ 2-75	10,0 (2,0;19,0) $p_{a-6}<0,001$ 2-30	5,0 (2,0;16,0) $p_{2-4}=0,038$ $p_{a-6}<0,001$ 2-30	3,5 (2,0;11,0) $p_{2-5}=0,005$ $p_{a-6}<0,001$ 2-30
	ТБИЛС (г) n=30					

Примечание: ТБИТС – туберкулезная интоксикация тяжелой степени, ТБИЛС – туберкулезная интоксикация лёгкой степени.
Note: STI [TBITS] – severe tuberculosis intoxication, MTI [TBILS] – mild tuberculosis intoxication

нические проявления туберкулезной интоксикации. По истечении двух месяцев терапевтического курса наблюдалось продолжающееся снижение уровня СРБ, однако данный показатель оставался значительно выше референсных значений. Через три месяца после начала лечения было зафиксировано дальнейшее значительное уменьшение концентрации СРБ. В группе туберкулеза с инфильтративными изменениями (ТБИТС) до начала терапии уровень СРБ также существенно превышал нормативные показатели. Через один месяц лечения отмечалось значительное снижение уровня СРБ по сравнению с исходными значениями, однако он по-прежнему оставался значительно выше нормы. На втором и третьем месяцах терапии уровень СРБ соответствовал референсным значениям. Сравнительный анализ продемонстрировал, что на всех этапах наблюдения концентрация СРБ в группе ТБИТС была значительно выше, чем в группе туберкулеза с ограниченными изменениями (ТБИЛС). Через 3 месяца лечения в обеих группах клинические проявления туберкулезной интоксикации полностью нивелировались.

Похожая динамика наблюдалась при исследовании изменения медианы показателя СОЭ. В группе ТБИТС до начала лечения показатель СОЭ существенно и значимо превышал референсные значения. Через 1 месяц лечения СОЭ значительно снизилась по сравнению с исходными данными, но все еще была значимо выше по сравнению с референсными. Начиная со 2 месяца лечения медиана показателя СОЭ значимо не различалась от референсного. В группе ТБИЛС медиана показателя СОЭ на протяжении всего наблюдения находилась в пределах вариантов нормы. Сравнительный анализ показал, что на всех сроках наблюдения медиана СОЭ в группе ТБИТС была значимо выше по сравнению с группой ТБИЛС.

Выводы.

Анализ результатов исследования показал, что гепатотоксические реакции у больных впервые выявленным туберкулезом легких с тяжелой туберкулезной интоксикацией чаще всего возникают через 1 месяц лечения. Об этом свидетельствовали высокая частота встречаемости повышения уровня показателей цитолиза (активность АЛТ и АСТ) и холестаза (ГГТ) и значимое повышение медиан этих показателей по сравнению с референсными значениями. К этому сроку клинические проявления туберкулезной интоксикации сопровождались существенным снижением лабораторных показателей (СРБ и СОЭ) у всех больных, однако они продолжали превышать референсные значения. При этом у большинства пациентов в обеих группах выявлялась гепатотоксичность 1 степени выраженности. Через 2 месяца лечения число больных с впервые выявленными гепатотоксическими реакциями значительно снизилось, но медианы этих показателей оставались на высоком уровне. При этом все реакции были 1 степени выраженности. Показатели туберкулезной интоксикации (СРБ и СОЭ) к этому сроку продолжа-

ли снижаться. Через 3 месяца лечения в единичных случаях наблюдалось повышение уровня ГГТ 1 степени выраженности. К этому сроку уровень СРБ продолжал значимо снижаться, а показатель СОЭ, начиная со 2 месяца лечения, находился в пределах вариантов референсного значения.

Среди пациентов с легкой степенью туберкулезной интоксикации после одного месяца проведения терапии было отмечено значительное снижение частоты и интенсивности гепатотоксических реакций по сравнению с больными, страдающими тяжелой формой туберкулезной интоксикации. Об этом свидетельствовало то, что повышение активности ферментов АЛТ, АСТ и ГГТ встречалось реже и их активность была значимо ниже. В отличие от группы ТБИТС в этой группе все гепатотоксические реакции к этому сроку были 1 степени токсичности. Через 2 и 3 месяца лечения частота встречаемости повышения активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) между группами значимо не отличалась. Частота встречаемости повышения активности фермента холестаза (ГГТ) и его выраженность через 2 месяца лечения была значимо ниже в этой группе. Через 3 месяца лечения по этому показателю сравниваемые группы значимо не различались. Лабораторные показатели (СРБ и СОЭ) на всех сроках лечения были значимо ниже, чем в группе ТБИТС.

Подытоживая полученные данные, можно заключить, что несмотря на отсутствие лабораторных проявлений нарушения функции печени до начала химиотерапии, туберкулезная интоксикация наряду с ПТП, оказывает на печень негативное влияние, что выражается в более частом и более тяжелом проявлении гепатотоксических реакций в первые месяцы лечения в группе больных с тяжелой туберкулезной интоксикацией. В последующем, по мере уменьшения интоксикационного синдрома частота возникновения первичных гепатотоксических реакций у этих пациентов значительно снижается, а их тяжесть уменьшается.

Применение результатов данного исследования в клинической практике позволит до начала химиотерапии выявлять пациентов с высоким риском развития гепатотоксических реакций. Это, в свою очередь, даст возможность индивидуализировать подход к лечению каждого пациента (выбор и корректировка дозы ПТП, своевременное назначение корректирующей терапии). В конечном итоге, все это приведет к повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 1024032500132-7-3.2.7 («Роль нарушений липидного обмена в течении и исходах туберкулеза легких у больных сахарным диабетом»), утвержденной ученым советом ФГБНУ «ЦНИИТ».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 40-48. Ivanova, DA, Borisov, SE. Ocenka riska i monitoring gepatotoksicheskikh reakcij u bol'ny'x tuberkulezom [Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkix [Tuberculosis and lung diseases]. 2017; 95(9): 40-48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48
3. Kirakosyan O, Reimann M, Andersen AB, et al. Use of putative hepatoprotective agents as an adjunct to anti-TB treatment in Europe. IJTL Open. 2025; 2(2): 101-106. DOI: 10.5588/ijtlopen.24.0498
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №2. – С. 47-54. Ivanova, DA, Borisov, SE. Otmenit' ili podozhdat'?: pokazaniya k otmene protivotuberkulezny'x preparatov pri nezhelatel'ny'x reakciyax [Cancel or wait?: indications for canceling anti-tuberculosis drugs in case of adverse reactions]. Tuberkulez i bolezni legkix [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 96(2): 47-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-47-54
5. Baskaran UL, Sabina EP. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. J Integr Med. 2017; 15(1): 27-36. DOI: 10.1016/S2095-4964(17)60319-4
6. Wang D, Cai XL, Lin X, et al. Hepatoprotective drugs for prevention of liver injury resulting from anti-tuberculosis treatment: A meta-analysis of cohort studies. Infect Med (Beijing). 2022; 1(3): 154-162. DOI: 10.1016/j.imj.2022.07.003
7. Xu L, Zhang F, Xu C, et al. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? Chemotherapy. 2017; 62(5): 269-278. DOI: 10.1159/000465515
8. Hussain Z, Zhu J, Ma X. Metabolism and Hepatotoxicity of Pyrazinamide, an Antituberculosis Drug. Drug Metab Dispos. 2021; 49(8): 679-682. DOI: 10.1124/dmd.121.000389
9. Shih TY, Pai CY, Yang P, et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(4): 1685-90. DOI: 10.1128/AAC.01866-12
10. Yew WW, Chang KC, Chan DP. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(8): e02637-17. DOI: 10.1128/AAC.02637-17
11. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. Br J Clin Pharmacol. 2016. 81(6): 1030-6. DOI: 10.1111/bcp.12885
12. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., [и др.]. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя //Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №7. – С. 21-27. Abdullaev, RYu, Komissarova, OG, Chumakova, ES, et al. Gepatotoksicheskie reakcii pri lechenii vpervy'e vy'yavlenny'x bol'ny'x tuberkulezom legkix s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya. Tuberkulez i bolezni legkix [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97(7): 21-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27
13. Bouazzi OE, Hammi S, Bourkadi JE., et al. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. Pan Afr Med J. 2016; 25: 167. DOI: 10.11604/pamj.2016.25.167.1006
14. Xu N, Yang JX, Yang J. Incidence and associated risk factors of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity among hospitalised patients in Wuhan, China. Eur J Hosp Pharm. 2022; 29(4): 217-221. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002433
15. Mukura S, Ruenwilai P. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among patients with pulmonary tuberculosis at a tertiary care hospital in Thailand. IJID Reg. 2025; 16:100734. DOI: 10.1016/j.ijregi.2025.100734

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АБДУЛЛАЕВ РИЗВАН ЮСИФОВИЧ, ORCID: 0000-0002-9105-9264, Scopus Author ID: 15051804600, Researcher ID: R-1889-2018, RSCI Author ID: 679902, докт. мед. наук, профессор, e-mail: rizvan0403@yandex.ru ; заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2. (Автор, ответственный за переписку.)
ШОРОХОВА ВIOЛЕТТА АНДРЕЕВНА, ORCID: 0000-0002-7143-3204, Scopus Author ID: 55183564500, Researcher ID: IQX-1544-2023, RSCI Author ID: 679902, канд. мед. наук, e-mail: shelakova.07@inbox.ru ; научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
КОМИССАРОВА ОКСАНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID: 0000-0003-4427-3804, Scopus Author ID: 15051823500, Researcher ID: AAG-8146-2019, RSCI Author ID: 637396, докт. мед. наук, e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru ; заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. Тел.: +7 (495) 434-22-66.
МЕРЗЛИКИНА ПОЛИНА ДАВИДОВНА, ORCID: 0009-0003-1103-1312, Researcher ID: LWJ-9159-2024, e-mail: bpolina88@gmail.com ; соискатель ученой степени, младший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.

ABOUT THE AUTHORS:

RIZVAN Y. ABDULLAEV, ORCID: 0000-0002-9105-9264, Scopus Author ID: 15051804600, Researcher ID: R-1889-2018, RSCI Author ID: 679902, Dr. sc. med., Professor, e-mail: rizvan0403@yandex.ru ; Head of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia. (Corresponding Author).
VIOLETTA A. SHOROKHOVA, ORCID: 0000-0002-7143-3204, Scopus Author ID: 55183564500, Researcher ID: IQX-1544-2023, RSCI Author ID: 679902, Cand. sc. med., e-mail: shelakova.07@inbox.ru ; Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.
OKSANA G. KOMISSAROVA, ORCID: 0000-0003-4427-3804, Scopus Author ID: 15051823500, Researcher ID: AAG-8146-2019, RSCI Author ID: 637396, Dr. sc. med., e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru ; Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia; Professor at the Department of Phthisiology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov str., 117997 Moscow, Russia. Tel.: +7 (495) 434-22-66.
POLINA D. MERZLIKINA, ORCID: 0009-0003-1103-1312, Researcher ID: LWJ-9159-2024, e-mail: bpolina88@gmail.com ; Doctoral Research Scholar, Junior Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley, 107564 Moscow, Russia.