

Е.А. Андрейкова, З.Д. Ничипорович

**ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ И ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
ТУБЕРКУЛЕЗОМ И МИКОБАКТЕРИОЗОМ ЛЕГКИХ:
РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ж.И. Кривошеева

*Кафедра пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии
с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

E.A. Andreikova, Z.D. Nichiporovich

**HEPATOTOXICITY AND OTHER ADVERSE EFFECTS OF
ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
TUBERCULOSIS AND PULMONARY MYCOBACTERIOSIS:
RESULTS OF A RETROSPECTIVE ANALYSIS**

Tutor: PhD in Medicine, professor Z.I. Kryvasheyeva

*Department of Pulmonology, Phthisiology, Allergology and Occupational Pathology
with Advanced Training and Retraining Course
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Гепатотоксичность является наиболее клинически значимым нежелательным явлением, достоверно зависящая от наличия изониазида в схеме химиотерапии противотуберкулезными лекарственными препаратами. Цитопения и нейротоксичность занимают второе и третье место в структуре нежелательных явлений. Проведение антимикобактериальной химиотерапии предполагает систематический лабораторный контроль, мониторинг нежелательных явлений и своевременную коррекцию терапии сопровождения.

Ключевые слова: туберкулез, микобактериоз, нежелательные явления, гепатотоксичность, антимикобактериальная химиотерапия, изониазид.

Resume. Hepatotoxicity is the most clinically significant adverse event, significantly related to the presence of isoniazid in the chemotherapy regimen. Cytopenia and neurotoxicity rank second and third in the adverse event structure. Antimycobacterial chemotherapy requires systematic laboratory monitoring, adverse event monitoring, and timely adjustments to concomitant therapy.

Keywords: tuberculosis, mycobacteriosis, adverse events, antimycobacterial chemotherapy, hepatotoxicity, isoniazid.

Актуальность. Известно, что антимикобактериальная терапия является основным эффективным, однако агрессивным для пациента методом лечения. Проведение длительной комбинированной химиотерапии сопряжено с развитием таких нежелательных явлений, как гепатотоксичность, нейротоксичность, угнетение кроветворения, аллергические реакции и др. Наличие сопутствующей патологии осложняет как течение, так и лечение туберкулеза (ТБ) и микобактериоза легких. Гепатотоксические реакции становятся ведущей причиной отмены изониазида или всех противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП), что значительно уменьшает эффективность противотуберкулезной терапии, повышает риск рецидива заболевания и формирует вторичную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ). Частота гепатотоксических реакций ПТЛП у пациентов с туберкулезом вариабельна и составляет от 1 до 36% [1]. Частота летальных исходов,

напрямую ассоциированных с нежелательными реакциями при лечении туберкулеза, варьирует от 0,4 до 13,4%, причем основной причиной смерти служит лекарственное поражение печени [2].

Помимо клинических последствий, нежелательные явления имеют значительную социально-экономическую нагрузку: они ведут к удлинению сроков стационарного лечения, дополнительной госпитализации, потере трудоспособности пациента и росту затрат системы здравоохранения [3]. Это повышает значимость поиска предикторов нежелательных явлений для практической фтизиатрии.

До настоящего времени отсутствуют единые стандарты прогнозирования и ранней диагностики нежелательных явлений с учетом генетических особенностей пациента и его коморбидного фона [4]. Понимание структуры и частоты побочных явлений в зависимости от схем лечения, сопутствующих заболеваний пациента, а также его социально-эпидемического статуса позволяет оптимизировать процесс лечения, повысить его безопасность и эффективность.

Цель: анализ структуры нежелательных явлений при различных схемах проводимой антимикобактериальной химиотерапии, влияния сопутствующих заболеваний и социально-эпидемических факторов риска на их развитие.

Задачи:

1. Оценить частоту и степень проявления гепатотоксичности у пациентов на фоне антимикобактериальной терапии.
2. Провести сравнительный анализ гепатотоксичности режимов антимикобактериальной терапии, включающих изониазид, и схем без него.
3. Выявить основные сопутствующие заболевания и социально-эпидемические факторы, повышающие риск в развития нежелательных явлений ПТЛП.
4. Определить влияние терапии сопровождения на степень проявления и сроки устранения нежелательных явлений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 112 карт стационарных пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом (87 пациентов) и микобактериозом легких (25 пациентов), госпитализированных в терапевтическое отделение в ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $55,7 \pm 17,4$ лет). Химиотерапия проводилась с использованием изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Проанализированы данные о возрасте, клиническом диагнозе, наличии МБТ, сопутствующей патологии, социальных и эпидемических факторах риска, гепатотоксичности, нейротоксичности, аллергических реакциях и цитопении. Данные обрабатывались в программе «Microsoft Excel», использовался описательный метод и корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. В возрастной структуре выборки преобладала группа лиц 40-49 лет – 25 пациентов (22%) и группа 60-69 лет – 23 пациента (20%), отражающие типичный эпидемиологический профиль туберкулеза и микобактериоза легких. В структуре клинических форм ТБ преобладал инфильтративный ТБ – 64 пациента (57,1%), диссеминированный ТБ – 12 (10,7%). Микобактериоз – у 25 пациентов (32,2%). Бактериовыделение (МБТ+) установлено у 47 (42%) пациентов.

Среди пациентов в 45% случаев регистрировалась сопутствующая патология.

Структура сопутствующей патологии: вирусные гепатиты – 17 (15,2%), сахарный диабет – 13 (11,6%), ВИЧ-инфекция – 11 (9,8%), синдром алкогольной зависимости – 9 (8%). Данные представлены на рисунке 1.

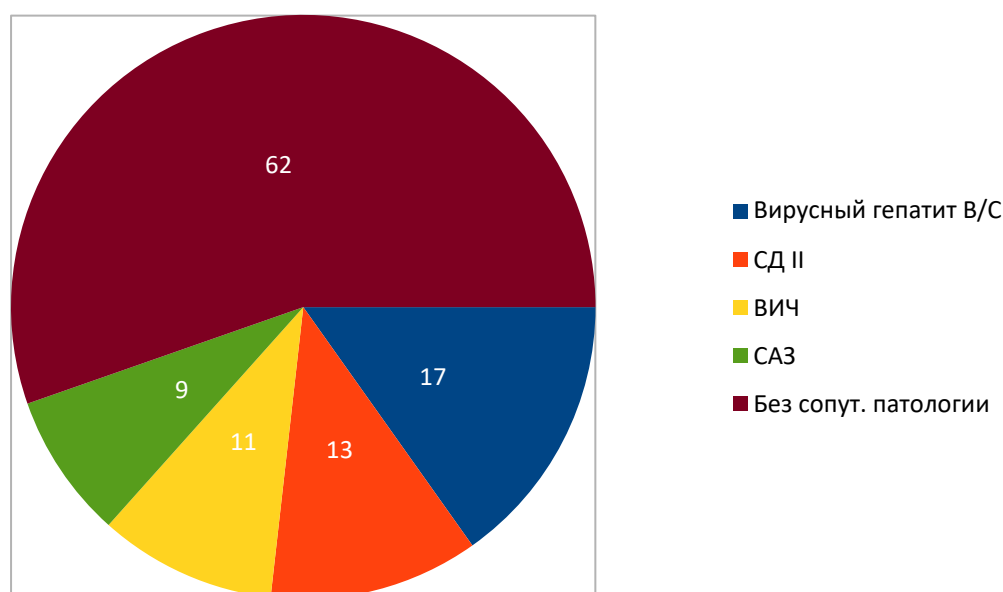


Рис. 1 – Структура сопутствующих заболеваний

Наиболее часто применяемые препараты: пиразинамид, который применялся в схемах у 92 пациентов (82,1%), этамбутол принимали 85 (75,9%) пациентов, рифампицин принимали 87 (77,7%) пациентов, изониазид принимали 75 (67%) пациентов, фторхинолоны применялись у 33 (29,5%) пациентов из выборки (рис. 2).

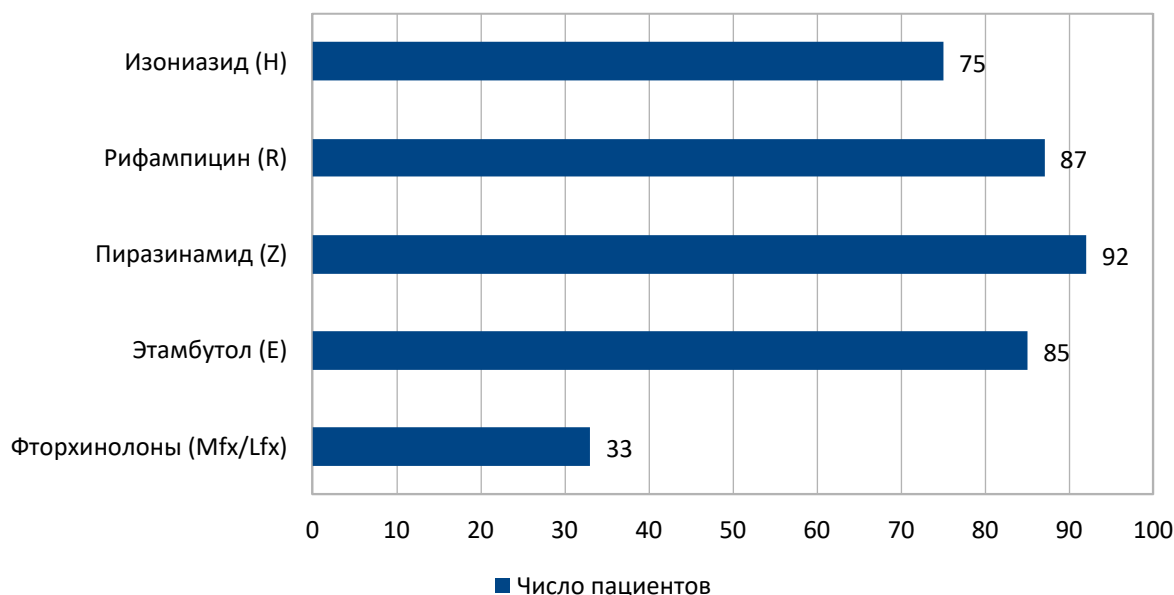


Рис. 2 – Применяемые препарат

Нежелательные явления отмечены у 81 (72,3%) пациента: гепатотоксичность – 35 (31,2%), цитопения – 30 (26,8%), аллергические реакции – 20 (14,3%). Данные представлены на рисунке 3.

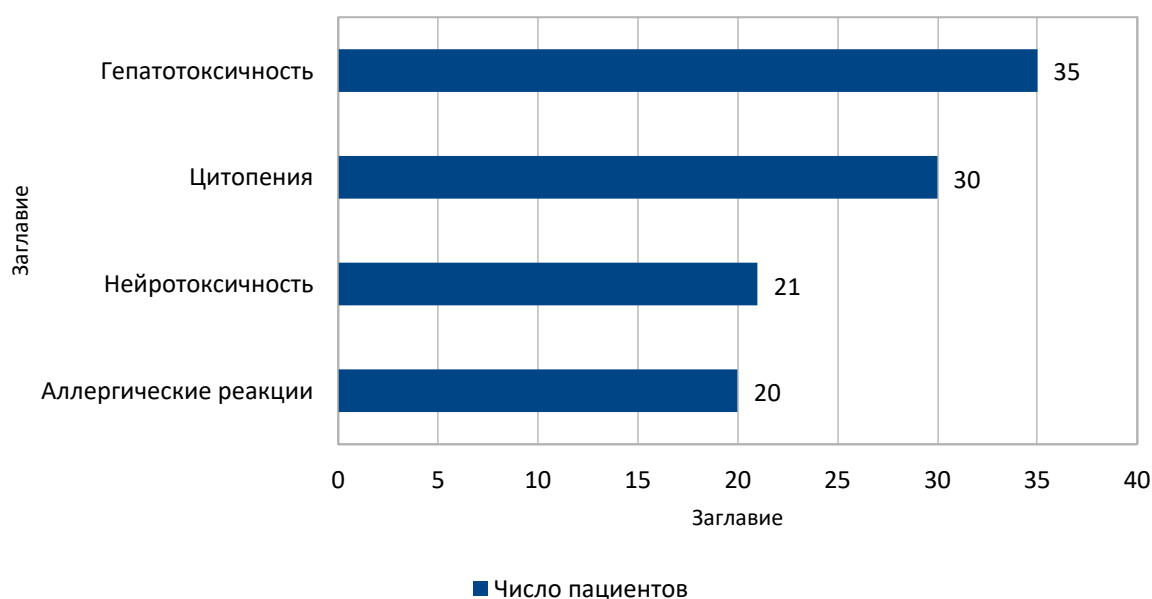


Рис. 3 – Нежелательные явления ПТТ

Из пациентов с нежелательными явлениями терапию сопровождения получали 60 (74,1%) пациентов: гепатотоксичность корректировалась терапией сопровождения в 85,7% (30 пациентов) случаев, цитопения – в 50% (15 пациентов) случаев, нейротоксичность и аллергические реакции корректировались у 100% пациентов (21 и 20 соответственно). Препараты терапии сопровождения: эссенцикапс – 24 (21,4%), лоратадин – 20 (17,9%) и пиридоксин – 19 (16,1%).

Наличие изониазида в схеме химиотерапии статистически значимо повышало частоту гепатотоксичности: 39,2% (29/75) и 16,1% (6/37) в группе без изониазида ($RR = 2,43$; 95% ДИ: 1,04-5,69; $p = 0,0234$ по точному критерию Фишера). В структуре гепатотоксичности пациенты, получавшие изониазид, составили 54,3% (19/35), однако это распределение статистически не значимо отличалось от равномерного ($p = 0,61$). При наличии социально-эпидемических факторов риска (безработица, миграция, тюремное заключение) частота гепатотоксичности возрастала с 29% до 42,1%, $p > 0,05$.

Выводы:

1. Гепатотоксичность – наиболее клинически значимое нежелательное явление антимикобактериальной химиотерапии, которое регистрируется в 31,2% случаев.

2. Частота лекарственного поражения печени при применении изониазида регистрируется достоверно чаще, чем при использовании схем химиотерапии без него: 39,2% и 16,1% соответственно ($RR = 2,43$; 95% ДИ: 1,04-5,69; $p = 0,0234$ по точному критерию Фишера).

3. Вирусные гепатиты В и С – наиболее значимые предикторы гепатотоксичности (у 70,6% коморбидных пациентов). Социально-эпидемические факторы (безработица, миграция, тюремное заключение) увеличивают частоту гепатотоксичности (42,1% и 29,0%), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,248$).

4. Цитопения (26,8%) и нейротоксичность (18,8%) занимают второе и третье

место в структуре нежелательных явлений. Вышеуказанное подтверждает, что антимикобактериальная химиотерапия требует регулярного лабораторного контроля и мониторинга нежелательных явлений.

5. Сроки нормализации уровня трансаминаз печени у пациентов с гепатотоксичностью не зависели от приема патогенетических препаратов (среднее количество дней $29,4 \pm 19,4$ и $22,2 \pm 6,8$ с терапией и без соответственно); 95% ДИ: -9,3 до 23,7 дней, $p=0,35$.

Литература

1. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания / Н. М. Краснова, Н. Е. Евдокимова, А. А. Егорова и др. // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 65. – С. 2.

2. Иванова, Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование. – Москва, 2018. – 335 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/nezhelatelnye-reaktsii-pri-lechenii-vpervye-vyyavlennyykh-bolnykh-tuberkulezom-organov-dykhaniya>. (дата обращения: 15.05.2026).

3. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов [Электронный ресурс] / Журнал микобактериальных инфекций. – Электрон. журн. – М. : ООО «Медиа», 2025. – Т. 27, № 1. – С. 54. – Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2025/1/cm2025-t27-n1-p54/>. (дата обращения: 16.05.2026).

4. Нежелательные явления при антимикобактериальной терапии [Электронный ресурс] / Вестник медицинских интернет-конференций. – Электрон. журн. – М., [б.и.], [б.г.]. – Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/index2.php?option=com_content&task=view&id=1689&Itemid=307. (дата обращения: 17.05.2025).