

*На правах рукописи*

**МЕРКУЛОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ: ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
И ПРОФИЛАКТИКИ**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Волгоград – 2014**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:** академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Петров Владимир Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Дубина Диляра Шагидуллаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ;

**Батищева Галина Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ.

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

Любовь Ивановна Бугаева

### Актуальность проблемы

Туберкулез занимает одно из ведущих мест среди социально-значимых заболеваний: численность больных туберкулезом в мире более двадцати миллионов человек, ежегодно болеет восемь – девять миллионов и умирает три миллиона человек (Корецкая Н.М., 2012). Это связано с ростом иммунно-дефицитных состояний и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (Мишин В.Ю., 2012, Межебовский В.Р., 2012). В России, благодаря реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)», наметился перелом в эпидемической ситуации по туберкулезу: после пика роста заболеваемости в 2008 году (85,1 на 100 тысяч населения), этот показатель сократился до 68 в 2012, снижение смертности от туберкулеза с 22,5 в 2005 до 11,0 на 100 тысяч населения в 2013 году (Межебовский В.Р., 2012, Васильева И.А., 2013). В Волгоградской области с 2007 года отмечается понижение уровня заболеваемости населения с 87,6 до 64,4 в 2013 году, распространенности активными формами с 256,8 до 231,5, смертности с 19,5 до 13,9 на 100 тысяч населения (Борзенко А.С., 2013).

Для улучшения эпидемической обстановки необходимо обеспечить высокую эффективность лечения больных туберкулезом, однако часто развивающиеся лекарственные осложнения ограничивают проведение полноценной химиотерапии (Pfaffenbach К.Т., 2010, Покровский В.И., 2011). Данные о распространенности лекарственно-индуцированных поражений печени противоречивы и составляют от 5,4% до 85,7% (Warskulat U., 2007, Полупина Т.Е., 2013). В связи с этим проблема профилактики и лечения лекарственных поражений печени является чрезвычайно актуальной. Используемые в настоящее время гепатопротекторы часто оказываются недостаточно эффективными, могут способствовать нарастанию холестаза и ферментативной гиперактивности клеток печени (Мишин В.Ю., 2012). Всё это диктует необходимость целенаправленного выявления поражений печени при туберкулезе, а также дополнительных мер по ее защите и эффективному лечению.

Учитывая, что, на решающих этапах патогенеза повреждения печени возникают неспецифические изменения, обусловленные общностью механизмов развития клеточных повреждений (Рейзис А.Р., 2009, Yamada H., 2012), можно предположить, что применение антиоксидантов в качестве корригирующих гепатопротективных средств окажется достаточно эффективным и безопасным. Одним из антиоксидантов является таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота). В последнее время установлено, что таурин способствует улучшению энергетических и обменных процессов, нормализации функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при различных заболеваниях (Абдулмаджид А.К., 2009, Аметов А.С., 2011, Анциферов М.Б., 2012, Крючкова И.В., 2010, Chesney R.W., 2010, Yamori Y., 2010). Отмечено, например, что таурин обладает профилактическим и терапевтическим потенциалом в отношении острого ацетаминофен-индуцированного поражения печени (Pacheco G.S., 2009). В работах зарубежных авторов нет данных об использовании таурина в качестве гепатопротектора при лечении туберкулеза, однако при изучении побочных эффектов противотуберкулезной терапии нередко указывается на снижение уровня таурина в организме больных (Liao Y., 2007, Nagayama N., 2007). Применение таурина на фоне противотуберкулезной терапии в эксперименте способствует повышению антиоксидантного потенциала, повышает резистентность организма и эффективность химиотерапии (Сабадаш Е. В., 2006).

Таким образом, в настоящее время можно говорить о важной роли таурина как модулятора многих патофизиологических процессов, его дефицит наблюдается при многих заболеваниях, и, в частности, всегда при туберкулезе. Есть основания считать, что достаточное потребление таурина и устранение его дефицита в организме позволят эффективнее бороться со многими заболеваниями и состояниями, связанными с нарушением обменных процессов. Применение таурина для лечения и профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени как осложнения противотуберкулезной химиотерапии в клинической практике не изучено, что и определило актуальность представленного исследования.

### **Степень разработанности проблемы**

#### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования являлась разработка способа профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени и оптимизация их фармакологической коррекции у больных туберкулёзом лёгких, получающих специфическую терапию, с помощью оригинального отечественного препарата Дибикор<sup>®</sup> - лекарственной формы таурина.

#### **Основные задачи исследования**

1. Изучить распространенность лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию.
2. Исследовать клинико-лабораторные особенности лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию.
3. Оценить влияние развития лекарственного поражения печени на частоту отмены специфической химиотерапии, скорость регрессии рентгенологических признаков туберкулёза и абациллирования мокроты и длительность стационарного лечения.
4. Исследовать влияние препарата Дибикор<sup>®</sup> на клинико-лабораторные показатели при его назначении в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии для профилактики лекарственного поражения печени.
5. Изучить эффективность препарата Дибикор<sup>®</sup> и его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию.
6. Провести фармакоэкономический анализ и дать экономическую оценку применения препарата Дибикор<sup>®</sup> для лечения и профилактики лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

#### **Научная новизна**

Впервые в Волгоградской области в условиях реальной клинической практики изучена частота лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии. Исследованы особенности их клинического течения, определен характер взаимоотношений между состоянием печени и эффективностью лечения больных туберкулезом легких.

В работе впервые разработан и научно обоснован эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом

легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию, с помощью оригинального отечественного препарата Дибикор®.

Впервые доказано, что Дибикор может являться эффективным средством лечения лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких. Показано, что на фоне применения Дибикора у больных туберкулезом с поражением печени наблюдается клиническое улучшение, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, нормализуется неспецифическая резистентность организма.

Впервые научно обосновано с позиций фармакоэкономического анализа наиболее эффективные режимы профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом легких.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное исследование в условиях реальной клинической практики позволило определить распространенность и клинико-лабораторные особенности лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии в Волгоградской области, что дает возможность планировать оптимальную тактику ведения больных, находящихся на лечении.

По результатам диссертационного исследования разработаны научно обоснованные практические рекомендации по применению отечественного препарата таурина – Дибикор® для профилактики лекарственного поражения печени в качестве постоянного сопровождения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Разработан и обоснован эффективный режим лечения лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом органов дыхания с помощью препарата Дибикор® и его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой.

С помощью предложенных методов профилактики и лечения лекарственно-индуцированных поражений печени можно будет получить экономический эффект за счет сохранения стандартных режимов противотуберкулезной терапии, повышения эффективности лечения больных туберкулезом, сокращения сроков стационарного лечения.

### **Внедрение в практику**

Методы оптимизации профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени с помощью препарата Дибикор – лекарственной формы таурина внедрены в практику работы противотуберкулезной службы Волгоградской области, в работу ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер №1».

Результаты исследования, включающие, теоретические положения и практические рекомендации используются в педагогической, научной и клинической деятельности на кафедрах клинической фармакологии и интенсивной терапии, фтизиопульмонологии, госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

На фоне лечения туберкулеза органов дыхания в современных эпидемиологических условиях отмечается плохая переносимость полихимиотерапии и высокая распространённость лекарственно-индуцированного поражения печени.

Манифестация лекарственного поражения печени у больных туберкулезом чаще всего происходит в первые две-три недели от начала специфической химиотерапии преимущественно по цитолитическому механизму.

Развитие поражения печени вынуждает отменять или изменять схему лечения туберкулеза, что снижает эффективность специфической химиотерапии, удлиняя сроки абацилирования, закрытия полостей распада и стационарного лечения. Антиоксидантный препарат Дибикор обладает гепатопротекторным действием и поэтому может быть рекомендован к практическому применению.

Назначение Дибикора больным туберкулёзом органов дыхания для профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени оказывает антицитолитический эффект, улучшает энергетические и обменные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, тем самым способствует хорошей переносимости специфической полихимиотерапии и более быстрому достижению клинического эффекта.

### **Апробация работы**

#### **Публикации**

Основные положения диссертации изложены в 11 печатных работах, из которых 5 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены и доложены на ежегодных открытых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов Волгоградского государственного медицинского университета с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (2010 - 2011 гг.); XX юбилейном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 2013 г.; научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 140-летию проф. С.С.Зимницкого, г. Казань, 2013 г.; XVII научной конференции Research Journal of International Studies, 2013 г.; XVIII Конгрессе «Гепатология сегодня», г. Москва, 2013 г.

Первичная экспертиза диссертации была проведена на заседании кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

### **Основное содержание работы**

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики методологии и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Введение отражает актуальность исследования гепатопротективного потенциала таурина для лечения и профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени как осложнения противотуберкулезной химиотерапии в клинической практике. Обзор литературы представлен двумя главами, в которых изложены современные сведения о распространенности, патогенезе и методах лечения лекарственно-индуцированных поражений печени и биологической роли и механизме действия таурина. Результаты собственных исследований представлены пятью разделами, отражающими результаты ретроспективного анализа, клинико-эпидемиологической характеристики поражений печени при туберкулезе, проспективных клинических исследований активности таурина в профилактике и лечении лекарственно-индуцированных поражений печени, представлены сравнительная оценка клинической активности и фармако-экономический анализ эффективности применения таурина и урсодезоксихолиевой кислоты у больных туберкулезом. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 20 рисунками. Библиографический указатель содержит 314 источников, в том числе 161 работа отечественных авторов и 153 зарубежных.

### Методология и методы исследования

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор, д.м.н. В.И.Петров). Клинические исследования проводились на базе ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер №1» и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГKB №25 г. Волгограда.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 году, и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Соблюдение требований биоэтики подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета. Все протоколы исследования проходили экспертизу и были утверждены в этическом комитете.

Дизайн исследования: Первый этап: ретроспективный анализ первичной медицинской документации 250 больных туберкулёзом лёгких. Контрольная группа: 20 пациентов с синдромом раздраженной кишки сопоставимых по полу и возрасту.

Второй этап: сравнительное проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором участвовали 80 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезные препараты, поступивших на лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер №1» в 2010 году, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу. Всем пациентам было назначено лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109). В фазе интенсивной терапии все больные получали изониазид – 0,6 г/сут; рифампицин – 0,45 г/сут; этамбутол – 1,2 г/сут и пипразинамид – 1,5 г/сут в течение трех месяцев. Пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек: I-ая (а) группа профилактики дополнительно получала в течение 3-х месяцев Дибикор 500 мг 2 раза в день. II-ая (а) группа профилактики дополнительно получала комбинацию Дибикора 500 мг 2 раза в день и урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. III-ья (а) группа сравнения получала в течение 3-х месяцев урсодезоксихолиевую кислоту 250 мг 2 раза в день. IV-ая (а) группа сравнения не получала дополнительных гепатопротективных средств. Контрольную группу составили 20 пациентов с синдромом раздраженной кишки сопоставимых по полу и возрасту.

Третий этап: сравнительное проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором приняли участие 80 больных туберкулезом легких с лекарственно-индуцированным поражением печени, развившимся на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии по 1-му стандартному режиму химиотерапии, проходивших лечение в ГКУЗ «Волгоградский областной противотуберкулезный диспансер №1» в 2010 году, с отрицательными результатами анализов на маркеры вирусных гепатитов и не злоупотребляющие алкоголем по анамнезу. Пациенты были рандомизированы на четыре группы по 20 человек: I-ая (б) группа лечения дополнительно получала в течение 3-х месяцев Дибикор 500 мг 2 раза в день. II-ая (б) группа дополнительно получала комбинацию Дибикора 500 мг 2 раза в день и урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. III-ья (б) группа сравнения дополнительно получала в течение 3-х месяцев урсодезоксихолиевую кислоту 250 мг 2 раза в день. У больных Iб, IIб, IIIб

групп старались сохранить противотуберкулезную терапию в полном объеме, при отсутствии клинико-лабораторного улучшения состояния пациентов ее отменяли до снижения уровня трансаминаз. В IV-ой (б) группе химиотерапия в связи с лекарственным поражением печени отменялась до снижения уровня трансаминаз, назначался экстракт плодов расторопши пятнистой (Карсил (Sopharma, Болгария)) в суточной дозе до 420 мг - по 1-4 драже 3 раза/сут, при необходимости дезинтоксикационная терапия согласно стандартам лечения. Контрольную группу составили 20 пациентов с синдромом раздраженной кишки сопоставимых по полу и возрасту.

Все пациенты, обследовались при обращении в диспансер или поступлении в стационар, затем ежемесячно до окончания курса лечения. Функциональные показатели оценивались ежемесячно, комплекс лабораторных тестов включал общий анализ крови и мочи, определение общего белка и белковых фракций крови, “печеночных” проб (общий билирубин, трансаминазы и тимоловая пробы), входящих в стандарт обследования больных туберкулезом легких. У всех больных методом иммуноферментного анализа определялись основные маркеры вирусных гепатитов. Всем больным проводились такие инструментальные исследования, как рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография. Результаты клинического обследования заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента.

Диагноз туберкулеза легких устанавливался на основании данных рентгенографии органов грудной клетки, клинической картины заболевания, результатов бактериологического и микроскопического исследования мокроты.

Диагноз лекарственного поражения печени устанавливали в соответствии с критериями *Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001* при повышении сывороточной АлАТ в два раза выше нормы в условиях отсутствия альтернативных клинических диагнозов. Для оценки вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов использовали критерий *Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)*. Чувствительность данного критерия по данным литературы составляет 86%, специфичность – 89%, положительная прогностическая ценность – 93%.

Всем участникам исследования дополнительно проводили определение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ). Оптическая плотность растворов определялась с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм. Инкубация проводилась в автоматическом шейкер-инкубаторе (Elmi, Латвия).

Фенотипирование циркулирующих лимфоцитов периферической крови выполняли с помощью метода проточной цитофлюорометрии с использованием стандартной панели, состоящей из антител к мембранным антигенам CD3, CD4, CD8 и CD16 меченных флюорохромами FITC, PE (Набор реагентов FACSCoountReagentKit, США). Анализ проводили на проточном цитофлюориметре FACSCoount (BectonDickinson, США).

Был проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения туберкулеза методом «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). Учитывались стоимость курсовой терапии и койко/дня стационарного лечения в рублях

по официальным тарифам, действующим в России, и ценам на препараты по г. Волгограду на декабрь 2010 года.

Статистическую обработку результатов производили с использованием стандартного пакета компьютерных прикладных программ MS Excel – 2007 и SPSS 10.0, «Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz», «Statistica 6.0 для Windows».

## Результаты собственных исследований и их обсуждение

### Результаты первого этапа исследования

Обследовано 165 мужчин (66%) и 85 женщин (34%) в возрасте от 18 до 67 лет. Средний возраст больных ( $M \pm \sigma$ ) составил  $39,9 \pm 21,6$  лет. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту ( $t=0,71$ ,  $p>0,05$ ).

Анализ структуры заболеваемости показал, что среди находившихся на лечении преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких (231 пациент (92,4%)), ранее не получавшие противотуберкулезные препараты со средней степенью тяжести заболевания (38,8%). В зависимости от формы процесса и чувствительности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам больные получали лечение по стандартным режимам химиотерапии: 1-й режим – 112 человек, 2а - 12, 2б – 52, 3-й – 62, 4-й – 12 человек (см. рис. 1). Из рисунка видно, что чаще всего пациенты проходили лечение по 1-ому и 3-ему режимам химиотерапии.

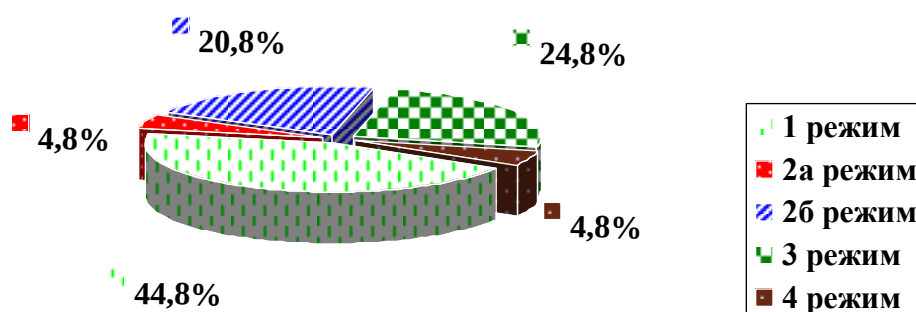


Рисунок 1. Распределение больных по режимам химиотерапии

Выявлено, что среди больных преобладали мужчины трудоспособного возраста, с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом с двусторонним поражением верхнесредних отделов легких, средней степенью тяжести заболевания, с распадом и бактериовыделением, ранее не получавшие противотуберкулезные препараты. Пациентов беспокоили кашель с выделением мокроты, одышка, боли в грудной клетке, потливость, снижение массы тела, наблюдалось увеличение лимфоузлов. Заражение чаще всего происходило через контакт с больным по месту жительства. Среди больных туберкулезом преобладали служащие, рабочие и безработные не имеющие семьи. Чаще пациентам назначалось лечение по 1-ому и 3-ему стандартным режимам химиотерапии.

Был оценен уровень биохимических показателей при поступлении в стационар больных туберкулезом легких и лиц контрольной группы. До начала химиотерапии у больных туберкулезом изученные показатели были в пределах нормы, но выше, чем у лиц контрольной группы. Превышение уровней составило АлАТ в 1,68 раза, АсАТ в 1,69 раза и щелочной фосфатазы в 1,19 раза в сравнении с лицами контрольной группы, отличия статистически значимые ( $p<0,001$ ). Было выявлено, что на фоне специфической

терапии достоверным изменениям подвергались только уровни трансаминаз: уровень АсАТ достоверно повысился в 2,43 раза, АлАТ – 2,58 раза, изменения других биохимических показателей были статистически не значимыми ( $p>0,05$ ). Повышенные уровни трансаминаз к третьему месяцу активной фазы лечения туберкулеза были выявлены у 170 пациентов, что составило 68%. Лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 пациентов, что составило 26,8% от всех больных туберкулезом. Из них поражение печени наблюдалось у 31 женщины (36,47% от всех женщин больных туберкулезом, наблюдаемых на первом этапе) и 36 мужчин (21,82% соответственно). Из чего следует, что частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени у женщин была статистически значимо, в 1,67 раза выше, чем у мужчин ( $\chi^2=6,14$ ,  $p=0,0132$ ).

Была проведена оценка влияния возраста на частоту развития поражения печени. Уже в возрасте 41 года и старше у больных на фоне противотуберкулезной терапии наблюдалась тенденция к повышению частоты поражения печени, статистически значимо чаще лекарственно-индуцированное поражение печени развивалось у лиц старше 50 лет ( $\chi^2=14,902$ ,  $p=0,0001$ ).

Таким образом, выявлено, что достоверными факторами, повышающими риск развития поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии, являются женский пол и возраст старше 50 лет.

В ходе исследования было изучено влияние тяжести клинического течения туберкулеза на риск развития поражения печени. Данные представлены в таблице 2. Выявлено, что лекарственно-индуцированное поражение печени статистически значимо чаще развивалось у больных с высокой степенью тяжести заболевания ( $\chi^2=66,903$ ,  $p<0,0001$ ), при диссеминированной форме туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением ( $p<0,001$ ).

Таблица 2.

#### Взаимосвязь поражения печени с клиническими формами туберкулеза

| Клинические формы туберкулеза | Инфильтративный<br>n (%)    | Диссеминированный<br>n (%) | Достоверность                   | Всего<br>n (%)              |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                               | 30 (16,67%)<br>150 (83,33%) | 37 (52,86%)<br>33 (47,14%) | $\chi^2=33,649$ ,<br>$p<0,0001$ | 67 (26,8%)<br>183 (73,2%)   |
| Деструктивные изменения       |                             |                            |                                 |                             |
| с распадом                    | 26 (20,96%)<br>98 (79,03%)  | 31 (60,78%)<br>20 (39,22%) | $\chi^2=26,086$ ,<br>$p<0,0001$ | 57 (32,57%)<br>118 (67,43%) |
| без распада                   | 4 (7,14%)<br>52 (92,86%)    | 6 (31,58%)<br>13 (68,42%)  | $\chi^2=7,331$ ,<br>$p=0,0068$  | 10 (13,33%)<br>65 (86,67%)  |
| Бактериовыделение             |                             |                            |                                 |                             |
| МБТ +                         | 38 (32,20%)<br>80 (67,80%)  | 23 (62,16%)<br>14 (37,84%) | $\chi^2=10,593$ ,<br>$p=0,001$  | 61 (39,36%)<br>94 (60,65%)  |
| МБТ –                         | 2 (3,23%)<br>60 (96,77%)    | 4 (12,12%)<br>29 (87,88%)  | $\chi^2=2,88$ ,<br>$p=0,08$     | 6 (6,32%)<br>89 (93,68%)    |

Примечание: 1 строка – количество больных с лекарственно-индуцированным поражением печени, 2 строка – количество больных без поражения печени.

Вне зависимости от схемы противотуберкулезной терапии у женщин наблюдался более выраженный подъем уровня АлАТ за первый месяц терапии - на 60%, при этом, у мужчин подъем составил 30% от исходного уровня. Уровень АсАТ у женщин повысился на 28,5%, у мужчин – на 21%. Тимоловая проба возросла у женщин – на 22,8%, у мужчин – на 12,8%. Для изучения значимости динамики биохимических показателей была разработана регрессионная модель, благодаря которой установлено, что АлАТ и АсАТ отражают цитолитические изменения гепатоцитов уже в первые два месяца от начала терапии независимо от применяемого режима терапии. Показатели тимоловой пробы не информативны. Уровень общего билирубина максимально повышается к пятому месяцу, щелочная фосфатаза к четвертому месяцу, но их динамика статистически не значима. Таким образом, для лабораторного контроля влияния противотуберкулезной химиотерапии на состояние печени в динамике из рутинных биохимических тестов с удовлетворительной точностью можно использовать только показатели АлАТ и АсАТ, которые раньше других отражают развитие гепатотоксических реакций.

На фоне разных режимов терапии наблюдалась следующая частота развития лекарственно-индуцированного поражения печени: 1-й режим – 30 человек (26,79%), 2а – 3 (25,0%), 2б – 14 (26,92%), 3-й – 17 (27,42%), 4-й – 3 (25,0%), данные представлены на рисунке 3. Анализ диаграммы показывает, что независимо от режима химиотерапии частота лекарственного поражения печени была сопоставимой и отличия групп терапии были статистически не значимыми ( $\chi^2=0,052$ ,  $p=0,9997$ ). Были изучены клинические проявления поражения печени. Диспепсический синдром выявлен у 11 больных (16,42%), астеновегетативный у 9 (13,43%), гепатомегалия у 12 (17,91%), сочетание синдромов наблюдалось у 14 пациентов (20,90%), бессимптомное течение у 21 (31,34%). Статистически значимо чаще поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии протекало бессимптомно ( $\chi^2=36,10$ ,  $p<0,0001$ ).



Рисунок 3. Частота развития лекарственного поражения печени в зависимости от режима противотуберкулезной химиотерапии.

В нашем исследовании у больных туберкулезом режимы стандартной противотуберкулезной терапии оказывали непосредственное влияние на тип поражения печени. При 1-ом, 2а-ом и 3-ем режимах терапии преобладал цитолитический гепатоцеллюлярный тип поражения печени (при значениях АлАТ>2N, ЩФ=N,

коэффициента R выше 5). При 2б режиме терапии наблюдался комбинированный (смешанный) тип поражения печени ( $\text{АлАТ} > 2N$ ,  $\text{ЩФ} > 2N$ ,  $2 < \text{АлАТ}/\text{ЩФ} < 5$ ). При четвертом режиме – холестатический ( $\text{АлАТ} = N$ ,  $\text{ЩФ} > 2N$ , коэффициент R ниже 2).

Известно, что развитие гепатотоксических реакций на лекарственную терапию часто приводит к отмене противотуберкулезных препаратов и снижению интенсивности специфической терапии. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что в условиях реальной клинической практики противотуберкулезная терапия отменяется даже при умеренном превышении верхней границы нормы уровня трансаминаз. Хотя лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 67 (26,8%) пациентов, химиотерапия прерывалась у всех 170 (68,0%) больных с повышенным уровнем трансаминаз ( $\chi^2 = 85,102$ ,  $p < 0,0001$ ). Временная отмена и дальнейшая коррекция противотуберкулезной терапии привела к замедленной рентгенологической динамике туберкулёзных изменений и статистически значимому увеличению сроков пребывания в стационаре по сравнению с больными туберкулезом без ЛИПП ( $261,7 \pm 19,8$  дней и  $203,1 \pm 17,3$ , соответственно ( $t = 2,23$ ,  $p < 0,05$ )).

Проведение адекватной терапии лекарственно-индуцированного поражения печени способствовало уменьшению клинических проявлений поражения печени и снижению активности ферментов у большинства больных в течение 8-ми – 14-ти дней у 57 пациентов (85,07%) ( $\chi^2 = 88,54$ ,  $p < 0,0001$ ). Однако повторное назначение противотуберкулезных препаратов без гепатопротекции у 63 пациентов (94,03%) привело к повторному развитию гепатотоксических реакций ( $\chi^2 = 79,303$ ,  $p < 0,0001$ ).

### **Результаты второго этапа исследования.**

Профилактическое назначение Дибикора и/или урсодезоксихолиевой кислоты повышало клиническую эффективность противотуберкулезной химиотерапии. Уже к концу первого месяца наблюдались различия между группами. Наиболее эффективной оказалась комбинация Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты: через три месяца у 90% больных II группы полости деструкции перестали определяться, в то время как в группе сравнения без гепатопротекции 55% ( $\chi^2 = 6,144$ ,  $p = 0,0132$ ). Кроме того, на фоне комплексной терапии с использованием Дибикора регистрировалось сокращение сроков абацилирования мокроты. К концу первого месяца – у 25% и 30% пациентов I и II групп, соответственно, второго – у 45% и 55%, к концу третьего месяца – у 80,0% и 90,0% больных перестали определяться микобактерии; в группе сравнения – у 15%, 35% и 65%, соответственно.

В ходе исследования осуществлялся регулярный биохимический лабораторный контроль функции печени. Уровень щелочной фосфатазы оставался в пределах нормы в течение всего срока наблюдения во всех группах ( $p > 0,05$ ). Со второй недели противотуберкулезной терапии в IV-ой (а) группе без гепатопротекции наблюдалась тенденция к повышению концентрации конъюгированного и неконъюгированного билирубина, однако изменения носили недостоверный характер ( $p > 0,05$ ). Статистически значимой динамике были подвержены только уровни АлАТ и АсАТ, данные представлены в таблице 3.

Видно, что в IVa группе выявлено нарастающее негативное влияние специфической терапии на клетки печени, что проявлялось достоверным повышением уровня ферментов ( $p < 0,001$ ). В группах профилактики, получающих Дибикор, урсодезоксихолиевую кислоту или их комбинацию, лекарственное повреждение

печени удалось предупредить: уровень АлАТ и АсАТ оставался в пределах нормы. Применение урсодезоксихолевой кислоты стабилизировало его у 16 пациентов (80%), однако у 2 больных (10%) наблюдалось умеренное превышение границ нормы этих показателей и еще у 2 больных (10%) значительное. На фоне терапии Дибикором и его комбинацией с урсодезоксихолевой кислотой уровень трансаминаз достоверно снижался ( $p<0,05$  и  $p<0,01$ , соответственно).

Таблица 3.

Эффективность разных схем профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких

| Ia группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор) (n=20)                               |                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                         | АсАТ (М±m)      | АлАТ (М±m)      |
| До лечения                                                                              | 25,7±1,5        | 28,8±1,9        |
| После лечения                                                                           | 20,3±1,6        | 22,7±1,8        |
| Достоверность                                                                           | t=2,46, p<0,05  | t=2,33, p<0,05  |
| IIa группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор + урсодезоксихолевая кислота) (n=20) |                 |                 |
| До лечения                                                                              | 25,3±1,9        | 27,9±2,0        |
| После лечения                                                                           | 18,4±1,8        | 18,3±2,4        |
| Достоверность                                                                           | t=2,64, p<0,01  | t=3,07, p<0,01  |
| IIIa группа (противотуберкулезная терапия + урсодезоксихолевая кислота) (n=20)          |                 |                 |
| До лечения                                                                              | 25,9±1,7        | 27,1±2,1        |
| После лечения                                                                           | 23,2±1,8        | 25,1±1,9        |
| Достоверность                                                                           | t=1,09, p>0,05  | t=0,71, p>0,05  |
| IVa группа (противотуберкулезная терапия) (n=20)                                        |                 |                 |
| До лечения                                                                              | 24,8±2,0        | 26,6±3,1        |
| После лечения                                                                           | 68,4±4,9        | 73,2±5,4        |
| Достоверность                                                                           | t=8,24, p<0,001 | t=8,04, p<0,001 |

Было проанализировано влияние профилактического приема Дибикора, урсодезоксихолевой кислоты и их комбинации на частоту отмены противотуберкулезной терапии. Выявлено, что в группе без гепатопротекции повышенные уровни трансаминаз выявлены у 13 пациентов (65%), лекарственно-индуцированное поражение печени диагностировано у 6 из них (30%). В связи с развитием поражения печени у этих больных противотуберкулезная терапия вынуждено отменялась. В группе, получавшей урсодезоксихолевую кислоту, противотуберкулезная терапия была отменена у 2 пациентов (10%). Применение Дибикора и его комбинации с урсодезоксихолевой кислотой позволило сохранить режим противотуберкулезной терапии у всех больных Ia и IIa групп.

Исследовано влияние Дибикора на липидный обмен у больных туберкулезом. Выявлено, что при туберкулезе органов дыхания по сравнению с контрольной группой нарушения липидного обмена выражены статистически не значимо. Анализ динамики показателей на фоне противотуберкулезной терапии выявил снижение уровня триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышение липопротеинов высокой плотности, но эти изменения были достоверными только в

группах пациентов, принимавших Дибикор ( $p>0,05$ ). На фоне приема урсодезоксихолиевой кислоты наблюдалась стабилизация показателей липидного профиля. В IV-ой группе к третьему месяцу противотуберкулезной терапии наблюдалось развитие дислипидемии: достоверно повысились концентрации холестерина и триглицеридов ( $p<0,05$ ), кроме того уровень липопротеинов низкой плотности и холестерина превысил верхнюю границу нормы.

По показателям коагулограммы достоверные отличия больных туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии от лиц контрольной группы наблюдались только по уровню активированного частичного тромбопластинового времени ( $p<0,05$ ). Через три месяца химиотерапии без гепатопротекции (IVa группа) отмечалась негативная динамика всех изученных показателей, но статистически значимо изменились международное нормализованное отношение и АЧТВ ( $p<0,05$ ), выраженное изменение которых при низкой вариации можно считать наиболее значимыми для мониторинга лечения. Нарушение функции свертывания крови выявлено у 6 больных с поражением печени (30%) из этой группы. Применение Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты на фоне противотуберкулезной терапии (Ia, IIa, IIIa группы) помогало стабилизировать показатели и предотвратить нарушения в системе свертывания крови, но их динамика была не достоверной ( $p>0,05$ ).

По данным литературы, наиболее тяжелое течение туберкулеза отмечается при нарушении адекватности клеточного иммунного ответа, а степень выраженности специфического клеточного ответа дает прямую корреляцию с динамикой клинико-рентгенологических признаков заболевания, причем синдром вторичного иммунодефицита формируется у 98% больных туберкулезом (Мишин В.Ю., 2012). Развитие поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии может усугубить уже имеющиеся нарушения в иммунной системе, поэтому нами было изучено влияние Дибикора, урсодезоксихолиевой кислоты и их комбинации на состояние иммунного статуса.

В ходе исследования выявлено, что у больных туберкулезом до начала лечения наблюдалась недостаточность клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовали выраженная Т-лимфоцитопения у 59% пациентов, снижение количества CD4 у 69%, умеренное повышение уровня CD8 у 48%, снижение CD16 в 57% случаев. Снижение иммуно-регуляторного индекса CD4/CD8 было выявлено у 58% больных туберкулезом. Исходное количество Т-хелперов CD4 и NK-клеток-эффекторов CD16 у больных туберкулезом статистически значимо ниже, а цитотоксических лимфоцитов CD8 выше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Динамика уровня Т-лимфоцитов у больных туберкулезом на фоне гепатопротекции

| Показатель                     | Группа<br>контроля<br>n=20 | Ia группа<br>n=20 | IIa группа<br>n=20 | IIIa группа<br>n=20 | IVa группа<br>n=20 |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Зрелые Т-лимфоциты CD3</b>  |                            |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                    | 1687,8±42,3                | 1534,7±44,6       | 1547,9±39,7        | 1589,3±36,2         | 1575,6±38,4        |
| После лечения:                 |                            | 1663,9±39,2*      | 1672,8±38,6*       | 1647,8±39,4         | 1463,7±33,9        |
| <b>Т-хелперы/индукторы CD4</b> |                            |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                    | 1068,3±27,9                | 943,8±25,7        | 951,6±28,6         | 942,7±27,3          | 960,9±26,7         |

|                                                           |            |              |              |            |             |
|-----------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| После лечения:                                            |            | 1027,7±29,4* | 1048,3±24,2* | 998,1±25,9 | 867,6±28,8* |
| <b>Цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8</b> |            |              |              |            |             |
| До лечения:                                               | 525,6±24,9 | 667,3±23,7   | 673,6±26,3   | 651,4±26,3 | 621,3±25,2  |
| После лечения:                                            |            | 561,4±28,5*  | 543,7±28,6*  | 573,8±28,2 | 698,7±24,3* |
| <b>Натуральные киллеры CD16</b>                           |            |              |              |            |             |
| До лечения:                                               | 225,3±14,1 | 184,2±12,7   | 179,4±14,5   | 178,9±13,7 | 189,6±11,5  |
| После лечения:                                            |            | 219,8±10,5*  | 220,4±12,9*  | 196,7±11,9 | 152,5±12,7* |
| <b>Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8</b>                 |            |              |              |            |             |
| До лечения:                                               | 2,033±0,14 | 1,414±0,11   | 1,413±0,14   | 1,447±0,15 | 1,547±0,10  |
| После лечения:                                            |            | 1,831±0,15*  | 1,928±0,17*  | 1,739±0,17 | 1,242±0,10* |

Примечание: \* - изменения достоверны ( $p<0,05$ ).

В IV группе без гепатопротекции наблюдалось усугубление негативных изменений: количество CD3, CD4 и CD16 продолжало снижаться ( $p<0,05$ ), а значение CD8 достоверно нарастать ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными данными. Оценка иммунологической эффективности Дибикора показала, что абсолютное и относительное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 через три месяца применения Дибикора статистически значимо повысилось ( $p<0,05$ ), количество CD8 достоверно снизилось ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными данными, с максимально значимым эффектом в IIa группе (Дибикор + урсодезоксихолиевая кислота). На фоне профилактики ЛИПП Дибикором отмечена позитивная динамика относительного количества Т-лимфоцитов: достоверно повышено содержание НК-клеток, CD8 Т-лимфоцитов достоверно снижено у большинства больных этих групп (65,0% и 75,0%, соответственно), а в группе стандартной терапии - у 35% больных. Повышение уровня CD4 и снижение содержания CD8 Т-лимфоцитов привело к повышению иммунорегуляторного индекса ( $p<0,05$ ). В IV группе стандартной химиотерапии нарушения иммунного статуса сохраняются, но они менее выражены, чем до лечения. Однако у больных с поражением печени из этой группы иммунные нарушения усугубились.

Туберкулез является интерлейкин-зависимым иммунодефицитным заболеванием с дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменениями уровня цитокинов. При лекарственном повреждении печени чувствительность ее ткани к агрессивному воздействию активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов повышена. Проведенные исследования выявили выраженный дисбаланс цитокинового профиля в сыворотке крови больных туберкулезом, по сравнению с контрольной группой. На фоне профилактики наблюдалось достоверное снижение уровней исследуемых цитокинов во всех группах, с максимально значимым эффектом в Ia и IIa группах. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Динамика уровня цитокинов у больных туберкулезом на фоне гепатопротекции и химиотерапии в сравнении со здоровыми лицами

| Показатель  | Группа контроля n=20 | Ia группа n=20 | IIa группа n=20 | IIIa группа n=20 | IVa группа n=20 |
|-------------|----------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <b>ИЛ-4</b> |                      |                |                 |                  |                 |
| До лечения  | 14,6±1,3             | 24,6±2,1       | 27,1±2,3        | 25,8±2,4         | 24,9±2,6        |

|               |          |           |           |          |           |
|---------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| После лечения |          | 18,1±1,7* | 16,3±2,1* | 20,2±2,0 | 36,8±3,7* |
| ИЛ-6          |          |           |           |          |           |
| До лечения    | 6,9±1,1  | 13,7±1,2  | 14,2±1,3  | 13,8±1,1 | 13,3±1,1  |
| После лечения |          | 10,3±1,0* | 8,1±1,1*  | 11,7±1,0 | 16,9±1,2* |
| ФНО-α         |          |           |           |          |           |
| До лечения    | 17,2±1,6 | 35,2±3,3  | 38,6±3,7  | 35,1±3,1 | 34,8±3,7  |
| После лечения |          | 22,9±2,8* | 20,1±3,3* | 29,3±3,0 | 52,7±4,9* |

Примечание: \* - изменения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Показателями иммуномодулирующего влияния Дибикора стала тенденция к нормализации иммунного статуса и снижение уровня цитокинов до концентраций близких к значениям здоровых лиц. На фоне урсодезоксихолиевой кислоты также наблюдалось менее выраженное снижение уровня цитокинов, динамика была статистически не значимой. В группе стандартной химиотерапии без гепатопротекции концентрации цитокинов достоверно продолжали нарастать, с максимальными значениями у больных с поражением печени.

Таким образом, при туберкулезе легких наблюдается несостоятельность функционирования иммунной системы, что выражается стойким нарушением клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса, повышением уровня CD8. Определяются значимые нарушения в цитокиновом статусе с достоверной гиперпродукцией ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-6, уровень которых определяет степень выраженности повреждения печени. Профилактическое назначение Дибикора предупреждает развитие лекарственно-индуцированного поражения печени и связанное с ним увеличение сроков стационарного лечения, позволяет сохранить режим противотуберкулезной терапии. У больных туберкулезом Дибикор нормализует липидный обмен, стабилизирует систему свертывания крови, устраняет дисбаланс иммунного статуса, повышая количество CD3, CD4, CD16 и иммунно-регуляторный индекс, снижая содержание CD8, а также уровень цитокинов ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6. На фоне стандартной химиотерапии сохраняются нарушения в работе иммунной системы, но они менее выражены, чем до лечения. Однако при развитии лекарственного поражения печени иммунный дисбаланс усугубляется.

### **Результаты третьего этапа исследования.**

Изучение клинической эффективности гепатопротекторов показало, что применение Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты позволяет достоверно снизить частоту отмены противотуберкулезной терапии ( $p < 0,05$ ) и в минимальные сроки возобновить ее интенсивность, что сокращает сроки и увеличивает частоту закрытия полостей распада и абациллирования. Наиболее эффективной оказалась комбинация Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты: у 75% пациентов IIб группы к концу третьего месяца полости деструкции перестали определяться, в то время как в IVб группе сравнения лишь у 45%, соответственно ( $\chi^2 = 3,75$ ,  $p = 0,05$ ). Кроме того, на фоне комплексной терапии с использованием Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты наблюдалось сокращение сроков абациллирования мокроты. К концу первого месяца – у 20% и 25% пациентов I и II групп, соответственно, второго – у 35% и 45%, к концу

третьего месяца - у 70,0% и 80,0% больных перестали определяться микобактерии; в группе сравнения – у 15%, 25% и 55%, соответственно ( $\chi^2=3,956$ ,  $p=0,0467$ ).

Проводился регулярный биохимический лабораторный контроль функции печени с определением трансаминаз сыворотки крови, обмена желчных пигментов, щелочной фосфатазы. Уровень щелочной фосфатазы изменялся не достоверно в течение всего срока наблюдения во всех группах ( $p>0,05$ ). Наблюдалась тенденция к повышению концентрации конъюгированного и неконъюгированного билирубина на фоне противотуберкулезной терапии, однако эти изменения носили недостоверный характер ( $p>0,05$ ). Статистически значимой динамике были подвержены только уровни АлАТ и АсАТ, данные представлены в таблице 6. Во IIб группе, получающей одновременно со специфической терапией комбинацию Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты, удалось добиться нормализации состояния печени и достоверного снижения уровня АлАТ и АсАТ до нормальных значений ( $p<0,001$ ), терапия была сохранена у 95% больных этой группы ( $\chi^2=1,026$ ,  $p=0,311$ ). В Iб группе на фоне терапии Дибикором наблюдалось достоверное снижение уровня трансаминаз ( $p<0,01$ ), но показатели оставались выше нормы и вынужденная отмена противотуберкулезных препаратов была у 15% больных ( $\chi^2=3,243$ ,  $p=0,0717$ ). В IIIб группе применение урсодезоксихолиевой кислоты достоверно снизило уровень трансаминаз ( $p<0,01$ ), но показатели оставались выше нормы у 16 пациентов (80%), у 4 больных (20%) наблюдалось их дальнейшее повышение, что привело к отмене химиотерапии ( $\chi^2=3,75$ ,  $p=0,05$ ). В IVб группе наблюдалось статистически не значимое снижение уровня ферментов ( $p>0,05$ ), противотуберкулезная терапия была отменена у 75% пациентов этой группы ( $\chi^2=24,0$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблица 6.

Эффективность разных схем терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких

| Iб группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор) (n=20)                                |                 |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                          | АсАТ (М±m)      | АлАТ (М±m)      |
| До лечения                                                                               | 114,1±17,7      | 121,8±19,8      |
| После лечения                                                                            | 43,8±6,8        | 44,2±7,9        |
| Достоверность                                                                            | t=3,71, p<0,01  | t=3,64, p<0,02  |
| IIб группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор + урсодезоксихолиевая кислота) (n=20) |                 |                 |
| До лечения                                                                               | 117,7±14,9      | 134,6±15,9      |
| После лечения                                                                            | 36,0±8,1        | 38,2±9,2        |
| Достоверность                                                                            | t=4,82, p<0,001 | t=5,25, p<0,001 |
| IIIб группа (противотуберкулезная терапия + урсодезоксихолиевая кислота) (n=20)          |                 |                 |
| До лечения                                                                               | 103,9±18,1      | 123,8±17,2      |
| После лечения                                                                            | 46,4±6,3        | 48,7±6,8        |
| Достоверность                                                                            | t=3,00, p<0,01  | t=4,06, p<0,01  |
| IVб группа (противотуберкулезная терапия+экстракт расторопши) (n=20)                     |                 |                 |
| До лечения                                                                               | 101,8±18,6      | 109,2±18,9      |
| После лечения                                                                            | 59,3±8,6        | 64,9±10,1       |
| Достоверность                                                                            | t=2,07, p>0,05  | t=2,07, p>0,05  |

Итак, комбинированное назначение Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты при лечении лекарственного поражения печени обладало наибольшей эффективностью и позволяло сохранить интенсивность противотуберкулезной терапии у 95% пациентов. Однако лечение уже развившегося цитолитического синдрома было менее эффективно, чем его профилактика, которая позволяет предотвратить поражение печени и сохранить противотуберкулезную химиотерапию в полном объеме почти у всех больных.

Было изучено влияние Дибикора, урсодезоксихолиевой кислоты и экстракта плодов расторопши на липидный обмен у больных туберкулезом. Выявлено, что у больных туберкулезом легких с поражением печени по сравнению с контрольной группой наблюдается дислипидемия с высоким уровнем холестерина и липопротеинов низкой плотности и статистически значимо сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности. Анализ динамики показателей липидного профиля при лечении поражения печени Дибикором и урсодезоксихолиевой кислотой (Iб и IIб группы) показал достоверное снижение сывороточного уровня триглицеридов, холестерина и повышение липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ). В III-ей и IV-ой группах отмечалась не достоверная динамика этих показателей ( $p > 0,05$ ). Таким образом, применение Дибикора у больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени помогает стабилизировать липидный профиль.

Были выявлены нарушения функции свертываемости крови у больных туберкулезом легких с поражением печени в сравнении с лицами контрольной группы. Через три месяца лечения поражения печени сочетанием Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты (IIб группа) наблюдалась достоверная нормализация всех наблюдаемых показателей ( $p < 0,05$ ). Применение Дибикора, урсодезоксихолиевой кислоты или экстракта плодов расторопши в качестве единственного гепатопротектора на фоне противотуберкулезной терапии (Iб, IIIб и IVб группы) снижало выраженность нарушений в системе свертывания, но динамика показателей коагулограммы была не достоверной ( $p > 0,05$ ).

Изученные препараты эффективно купировали проявления лекарственного поражения печени: диспептического, астеновегетативного синдромов и гепатомегалии. Однако у больных разных групп нормализация синдромов отличалась по срокам. Данные представлены в таблице 7, в которой показатели групп, принимавших Дибикор и урсодезоксихолиевую кислоту, даны в сравнении с IV группой. Выявлено, что купирование клинических проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени наступало статистически значимо раньше у больных получавших Дибикор.

Таблица 7.

Скорость купирования клинических синдромов лекарственного поражения печени у  
больных туберкулезом

| Iб группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор) (n=20)                                |                                 |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Синдромы                                                                                 | Скорость купирования<br>(сутки) | Достоверность  |
| Диспепсический                                                                           | 3,5±0,3                         | t=2,20, p<0,05 |
| Астеновегетативный                                                                       | 6,2±0,4                         | t=2,29, p<0,05 |
| Гепатомегалия                                                                            | 7,3±0,5                         | t=2,12, p<0,05 |
| IIб группа (противотуберкулезная терапия + Дибикор + урсодезоксихолиевая кислота) (n=20) |                                 |                |

|                                                                                 |         |                |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|
| Диспепсический                                                                  | 3,2±0,2 | t=3,13, p<0,01 |
| Астеновегетативный                                                              | 5,2±0,5 | t=3,59, p<0,01 |
| Гепатомегалия                                                                   | 7,1±0,5 | t=2,40, p<0,05 |
| IIIб группа (противотуберкулезная терапия + урсодезоксихолиевая кислота) (n=20) |         |                |
| Диспепсический                                                                  | 3,7±0,4 | t=1,59, p>0,05 |
| Астеновегетативный                                                              | 6,4±0,5 | t=1,72, p>0,05 |
| Гепатомегалия                                                                   | 7,5±0,5 | t=1,84, p>0,05 |
| IVб группа (противотуберкулезная терапия+экстракт расторопши) (n=20)            |         |                |
| Диспепсический                                                                  | 4,6±0,4 |                |
| Астеновегетативный                                                              | 7,5±0,4 |                |
| Гепатомегалия                                                                   | 8,8±0,5 |                |

Была изучена степень выраженности нарушений иммунного статуса у больных с лекарственным поражением печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии и влияние на его динамику различных схем гепатопротективного лечения. Установлено, что у больных туберкулезом с поражением печени всех групп до начала химиотерапии наблюдалась лейкопения. Уровень лейкоцитов у них ( $4,71 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$ ) был статистически значимо ниже показателей как по сравнению с больными без поражения печени ( $6,55 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $t=3,11$ ,  $p<0,01$ ), так и по сравнению с контрольной группой ( $7,26 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $t=4,59$ ,  $p<0,01$ ). Наблюдался слабый Т-клеточный пролиферативный ответ и недостаточность клеточного звена иммунитета, а также недостаточный для элиминации микобактерий цитотоксический ответ лимфоцитов.

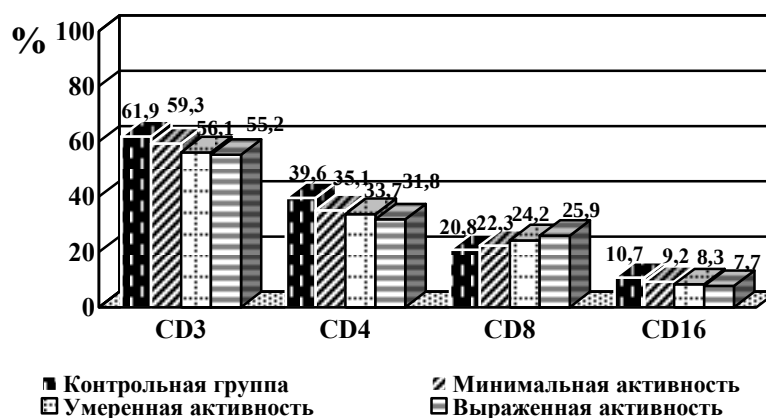


Рисунок 4. Состояние Т-клеточного иммунитета в зависимости от биохимической активности печени у больных туберкулезом с ЛИПП

Выявлено, что выраженность иммунных нарушений зависела от биохимической активности печени. Данные представлены на рисунке 4. Показано, что относительное количество CD3, CD4, CD16 лимфоцитов имеет обратно пропорциональную, а CD8 – прямо пропорциональную зависимость от биохимической активности лекарственно-индуцированного поражения печени.

Оценка иммунологической эффективности разных схем терапии показала, что при успешном лечении поражения печени абсолютное количество лимфоцитов CD3, CD4 и CD16 и иммунно-регуляторный индекс повышаются, а CD8 снижается по сравнению с исходными данными. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8.

**Динамика уровня Т-лимфоцитов у больных туберкулезом на фоне лечения  
лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом**

| Показатель                                                | Группа<br>контроля n=20 | Iб группа<br>n=20 | IIб группа<br>n=20 | IIIб группа<br>n=20 | IVб группа<br>n=20 |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Зрелые Т-лимфоциты CD3</b>                             |                         |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                                               | 1687,8±42,3             | 1454,6±39,6       | 1462,3±36,9        | 1487,3±38,2         | 1472,9±35,7        |
| После лечения:                                            |                         | 1526,1±37,9       | 1572,7±39,5*       | 1521,8±37,5         | 1492,1±33,9        |
| <b>Т-хелперы/индукторы CD4</b>                            |                         |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                                               | 1068,3±27,9             | 863,1±27,2        | 881,8±27,9         | 879,5±25,8          | 867,4±28,2         |
| После лечения:                                            |                         | 933,4±28,9        | 978,2±29,7*        | 914,1±28,1          | 892,4±27,3         |
| <b>цитотоксические Т-лимфоциты супрессоры/киллеры CD8</b> |                         |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                                               | 525,6±24,9              | 706,9±26,1        | 713,8±27,9         | 704,5±24,8          | 701,9±24,3         |
| После лечения:                                            |                         | 657,2±27,6        | 639,4±25,8*        | 669,3±27,3          | 689,7±23,1         |
| <b>Натуральные киллеры CD16</b>                           |                         |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                                               | 225,3±14,1              | 149,2±14,9        | 152,8±16,2         | 158,2±14,8          | 152,9±18,9         |
| После лечения:                                            |                         | 183,7±15,7        | 197,9±13,6*        | 176,9±12,7          | 169,8±14,1         |
| <b>Иммуно-регуляторный индекс CD4/CD8</b>                 |                         |                   |                    |                     |                    |
| До лечения:                                               | 2,033±0,14              | 1,221±0,11        | 1,235±0,14         | 1,248±0,15          | 1,236±0,12         |
| После лечения:                                            |                         | 1,420±0,15        | 1,530±0,16         | 1,366±0,17          | 1,294±0,13         |

Примечание: \* - изменения достоверны ( $p<0,05$ ).

Максимальный статистически значимый иммуномодулирующий эффект наблюдался во IIб группе на фоне терапии лекарственно-индуцированного поражения печени комбинацией Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты. На фоне приема Дибикора или урсодезоксихолиевой кислоты в качестве единственного гепатопротектора отмечалась позитивная иммунологическая динамика, но эти изменения были менее выражены и не достоверны. В IV группе на фоне лечения поражения печени экстрактом плодов расторопши пятнистой недостаточность клеточного звена иммунитета сохранялась, но она была менее выражена, чем до лечения.

Проведенный анализ результатов показал также выраженную дисфункцию цитокинового статуса у больных туберкулезом с поражением печени. Выявлено выраженное, статистически значимое повышение синтеза ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ) и больными туберкулезом без повреждения печени ( $p<0,01$ ). Возможно, ведущие синдромы и системные реакции у этих пациентов были обусловлены выраженной гиперпродукцией цитокинов, что определяло цитотоксический эффект и вызывало повреждение гепатоцитов. Обнаружена достоверная зависимость уровня цитокинов от выраженности биохимической активности печени при ее лекарственно-индуцированном поражении ( $p<0,01$ ). Данные представлены на рисунке 5.

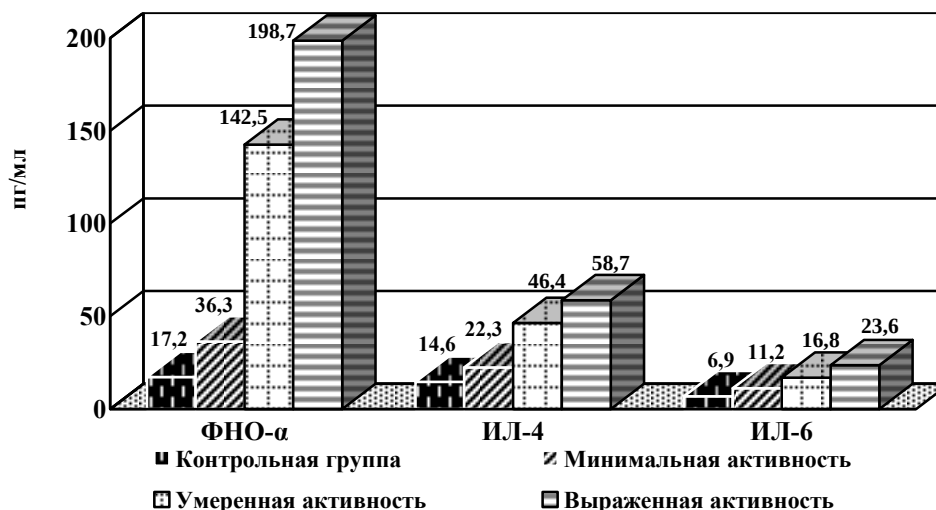


Рисунок 5. Цитокиновый профиль в зависимости от биохимической активности печени при ее лекарственно-индуцированном поражении у больных туберкулезом.

В ходе исследования была изучена динамика уровня цитокинов на фоне разных схем терапии лекарственно-индуцированного поражения печени. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Динамика уровня цитокинов у больных туберкулезом с лекарственно-индуцированным поражением печени на фоне терапии

| Показатель    | Группа контроля n=20 | Iб группа n=20 | IIб группа n=20 | IIIб группа n=20 | IVб группа n=20 |
|---------------|----------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| ИЛ-4          |                      |                |                 |                  |                 |
| До лечения    | 14,6±1,3             | 37,2±4,1       | 37,6±4,3        | 36,8±3,4         | 39,4±3,6        |
| После лечения |                      | 25,8±4,2       | 26,3±4,1*       | 28,2±4,0         | 31,8±4,7        |
| ИЛ-6          |                      |                |                 |                  |                 |
| До лечения    | 6,9±1,1              | 17,8±1,6       | 18,3±1,8        | 17,9±1,8         | 18,2±1,7        |
| После лечения |                      | 13,7±1,7       | 11,6±1,9*       | 13,5±1,5         | 15,2±1,8        |
| ФНО-α         |                      |                |                 |                  |                 |
| До лечения    | 17,2±1,6             | 52,4±5,9       | 55,7±5,9        | 52,9±5,4         | 51,8±5,3        |
| После лечения |                      | 36,7±5,1       | 28,3±3,8*       | 39,8±4,1         | 42,3±4,0        |

Примечание: \* - изменения достоверны (p<0,05).

Критериями эффективности терапии на данном этапе являлось снижение уровня цитокинов, которое обнаружено во всех группах. Однако максимальный эффект со статистически значимой динамикой наблюдался лишь во IIб группе на фоне комбинации Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты. В группах где Дибикор и урсодезоксихолиевая кислота были единственными гепатопротекторами изменения цитокинового профиля были не достоверными. В IVб группе на фоне экстракта плодов расторопши наблюдалась минимальная динамика ФНО-а, ИЛ-4 и ИЛ-6, что определяло его низкую клиническую эффективность. Из этого следует, что для эффективного лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом необходимо назначать комбинацию Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты.

## **Фармакоэкономический анализ эффективности применения Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты**

В нашем исследовании для оценки эффективности методов лечения туберкулеза был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» (СЕА – cost-effectiveness analysis). Выявлено, что проведение длительных курсов терапии потенциально гепатотоксичными препаратами без гепатопротекции часто приводит к развитию поражения печени, что значительно удлиняет сроки стационарного лечения больных туберкулезом с  $203,1 \pm 17,3$  до  $261,7 \pm 19,8$  суток и повышает стоимость курсовой терапии и затраты, приходящиеся на единицу эффективности с  $182808,58 \pm 15571,58$  до  $266756,7 \pm 20182,59$  рублей.

Анализ эффективности применения препаратов Дибикор и урсодезоксихолиевая кислота в качестве постоянного сопровождения противотуберкулезной терапии для профилактики и лечения ЛИПП показали, что каждый из изученных гепатопротективных методов повышает эффективность терапии и позволяет сохранить ее интенсивность не менее чем у 80% больных и экономически более оправдан. Максимальный процент эффективности терапии наблюдался на фоне приема Дибикора в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой (от 85% при лечении поражения печени до 100% при профилактическом применении). Лучшими показателями по критерию «затраты-эффективность» также обладала терапия Дибикором в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой, что обеспечивало уменьшение затрат при профилактике на 160 703 руб/курс (60%), при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени на 117 382 руб/курс (44%).

Таким образом, при развитии лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается стойкий дисбаланс Т-клеточного иммунитета с гипосупрессией CD3, CD4, CD16, повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD8, значимым снижением иммунно-регуляторного индекса. Обнаруживаются выраженные нарушения цитокинового обмена с достоверной гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, коррелирующей со степенью выраженности повреждения печени. Применение Дибикора, или его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой для профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени способствует сохранению режима противотуберкулезной терапии и сокращению сроков стационарного лечения, стабилизирует липидный профиль и систему свертывания крови, коррегирует иммунный статус. Для лечения уже развившегося лекарственно-индуцированного поражения печени достаточной эффективностью обладает комбинация Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты. С экономической точки зрения назначение Дибикора в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой для профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом обеспечивает уменьшение затрат до 60% и является экономически наиболее оправданным.

### **Выводы**

1. На современном этапе лекарственно-индуцированное поражение печени является преобладающим видом патологии печени при туберкулезе и развивается у 26,8% больных в первые 2-8 недель в интенсивной фазе противотуберкулезной терапии.

2. Лекарственно-индуцированное поражение печени чаще всего характеризуется бессимптомным течением (31,34%). Наиболее частым является развитие цитолитического синдрома (70,15%). Степень тяжести поражения печени коррелирует с выраженностью дисбаланса регуляторных ( $r=0,47$ ,  $p=0,037$ ) и цитотоксических ( $r=0,53$ ,  $p=0,031$ ) субпопуляций Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов ( $r=0,64$ ,  $p=0,024$ ).
3. Развитие поражения печени сопряжено с необходимостью корректировать схему противотуберкулёзной терапии у 68,0% больных, что приводит к замедленной регрессии рентгенологических признаков туберкулёза у 41,79%, снижению скорости абациллирования мокроты у 77,61%, способствует формированию лекарственно-устойчивых форм микобактерий у 80,60% пациентов и достоверному увеличению сроков пребывания в стационаре на  $58,6 \pm 18,8$  дней.
4. Профилактическое назначение Дибикора 500 мг 2 раза в день в качестве монотерапии или в его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой 250 мг 2 раза в день позволяет сохранить интенсивность противотуберкулёзной терапии у 100% пациентов, предупредить развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у 68% больных туберкулезом и сократить сроки стационарного лечения на 72,6 и 80,8 дней (соответственно).
5. Дибикор при профилактическом применении оказывает иммуномодулирующее влияние и нормализует дисбаланс иммунного статуса: снижая концентрацию ИЛ-4 на 26,42%, ИЛ-6 на 24,82% и ФНО- $\alpha$  на 34,94%, увеличивая количество лимфоцитов CD3 на 8,42%, CD4 на 8,89%, CD16 на 19,33%, и снижая уровень цитотоксических лимфоцитов CD8 на 10,42%, что повышает иммуно-регуляторный индекс на 29,79%.
6. Для лечения лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом наиболее эффективна комбинация Дибикора 500 мг и урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг 2 раза в день, которая достоверно быстрее купирует клинические синдромы поражения печени: диспепсический на 1,4 суток, астеновегетативный на 2,3, гепатомегалию на 1,7 суток и снижает сроки стационарного лечения на 20,1 суток.
7. Комбинация Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени также обладает иммуномодулирующим влиянием: снижая концентрацию ИЛ-4 на 30,05%, ИЛ-6 на 36,61% и ФНО- $\alpha$  на 49,19%, CD8 на 10,42%, повышая количество CD3 на 7,55%, CD4 на 10,93%, CD16 на 29,52%, иммуно-регуляторный индекс на 24,39%.
8. Фармакоэкономический анализ показывает, что профилактика поражения печени у больных туберкулезом является экономически наиболее оправданным методом. Назначение Дибикора и его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой обеспечивает уменьшение затрат при профилактике на 160 703,8 руб/курс (60%), при лечении лекарственно-индуцированного поражения печени на 117 382,3 руб/курс (44%).

### **Практические рекомендации**

1. Для выявления лекарственных поражений печени и контроля эффективности терапии у больных туберкулёзом рекомендуется проводить регулярный лабораторный

контроль показателей биохимической активности печени, системы свертывания крови, состояния Т-клеточного иммунитета и цитокинового статуса с момента назначения противотуберкулезной терапии и до ее окончания.

2. Для профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулёзом рекомендуется в качестве постоянного гепатопротективного сопровождения противотуберкулезной терапии применять Дибикор в дозе 500 мг 2 раза в день или его комбинацию с урсодезоксихолиевой кислотой по 250 мг 2 раза в день ежедневно. Длительность приема: до нормализации клинико-лабораторных показателей и еще 2-4 недели; при продолжении противотуберкулёзной терапии – в качестве постоянного ее сопровождения. Рекомендовать включить данный метод профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени в стандарты лечения больных туберкулёзом.
3. Мероприятия по лечению лекарственно-индуцированного поражения печени, развившегося на фоне противотуберкулезной терапии, должны проводиться при первом его выявлении, необходимо рассмотреть необходимость изменения доз и способов введения, вплоть до отмены наиболее гепатотоксичных препаратов. Для лечения лекарственно-индуцированных поражений печени рекомендуется назначать комбинацию Дибикора в дозе 500 мг и урсодезоксихолиевой кислоты 250 мг 2 раза в день ежедневно. Длительность приема: до нормализации клинико-лабораторных показателей и еще 2-4 недели; при продолжении противотуберкулёзной терапии – в качестве постоянного ее сопровождения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

#### **Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. Меркулов С.А., Королева М.В. Современная оценка особенностей лекарственного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. - №2. – С.19-22.
2. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности лекарственного поражения печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую терапию // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. – 2012. - №6.1 (55). – С.217-222.
3. Меркулов С.А., Королева М.В. Применение таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. – 2013. - №2.1 (57). – С.196-173.
4. Королева М.В., Меркулов С.А. Особенности лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2013. - №1. – С.46-49.
5. Королева М.В., Меркулов С.А. Использование таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №2. – С.56-66.

#### **Публикации в научных сборниках и журналах**

6. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности течения токсического гепатита и оптимизация его фармакотерапии // XX юбилейный Российский национальный

- конгресс «Человек и лекарство». г. Москва, 15-19 апреля 2013 год. Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. – С.106.
7. Меркулов С.А., Королева М.В. Лекарственное поражение печени при специфической терапии туберкулеза легких // XX юбилейный Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». г. Москва, 15-19 апреля 2013 год. Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. – С.106-107.
  8. Королева М.В., Меркулов С.А. Эффективность использования метадоксила при токсическом гепатите, вызванном отравлением суррогатами алкоголя // Research Journal of International Studies. Сборник работ XVII заочной научной конференции. – 2013. – №6 (13) . – Часть 3. – С.56-58.
  9. Королева М.В., Меркулов С.А. Эффективность таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулёза лёгких // Материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 140-летию проф. С.С. Зимницкого. Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – №1 (01) . – С.109.
  10. Королева М.В., Меркулов С.А. Токсическое поражение печени и оптимизация его фармакотерапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №40. Материалы XVIII ежегодного конгресса «Гепатология сегодня». – 2013. – №1» (Т.23) – С. 16 (Р.102).
  11. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности лекарственного поражения печени при специфической терапии туберкулёза лёгких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №40. Материалы XVIII ежегодного конгресса «Гепатология сегодня». – 2013. – №1» (Т.23) – С. 51 (Р.135).