

ВИРУСНЫЕ И ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Борзакова С.Н.¹, Аксенова В.А.², Рейзис А.Р.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва

² НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

³ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики и лечения вирусных и лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП) при туберкулезе у детей путем выявления частоты их распространения, особенностей диагностики и клиники.

Материалы и методы. Обследовано 242 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, больных различными формами туберкулеза.

Результаты. Распространенность инфицирования вирусами гепатитов детей с туберкулезом: В — 1,2%, С — 0,4%, G — 4,6%, ТТ — 8,7%. ЛИПП диагностировано у 67,5% детей, больных туберкулезом, у 48% детей с ЛИПП отмечено бессимптомное течение, однако у 54,4% детей ЛИПП протекало с выраженным цитолитическим синдромом (АЛТ больше нормы в 5–10 раз).

Заключение. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди детей с туберкулезом невелика. Инфицирование вирусами гепатитов G и ТТ встречается чаще, но не оказывает существенного влияния как на течение туберкулеза, так и на тяжесть поражения печени. Лекарственно индуцированное поражение печени — преобладающий вид патологии печени у детей, больных туберкулезом, протекает в основном бессимптомно, но с выраженным цитолитическим синдромом.

Ключевые слова: вирусные гепатиты; лекарственно индуцированные поражения печени; туберкулез; дети

SUMMARY

The aim of the research: Improving the effectiveness of diagnostics and treatment of viral and drug-induced lesions of the liver (DILL) at a tuberculosis in children by identifying the frequency of their distribution, peculiarities of diagnostics and clinics.

Materials and methods: We examined 242 children in the age from 2 months to 17 years, the patients with different forms of tuberculosis.

Results: The prevalence of hepatitis in children with tuberculosis: B — 1,2%, C-0.4%, G — 4,6%, TT — 8,7%. DILL was diagnosed in 67.5% of children — TB patients, in 48% of the children with DILL an asymptomatic course of the disease was noted, however, in 54.4% of the children with DILL cytolitic syndrome was expressed (ALT > standards).

Conclusion: The prevalence of viral hepatitis B and C among children with TB is low. The infection with viruses of hepatitis G and TT is more often, but has no significant impact as on the course of tuberculosis, and on the severity of the liver damage. Drug-induced liver damage is a dominant view of pathology of the liver in children — TB patients and is mostly asymptomatic, but with a pronounced cytolitic syndrome.

Keywords: viral hepatitis, drug-induced liver damage, tuberculosis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остается напряженной начиная с 1991 года, хотя в последние годы наметилась ее стабилизация. В настоящее время сохраняется высокий уровень остро прогрессирующих и распространенных форм туберкулеза легких, увеличивается число случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза [1; 2]. Заболеваемость среди детей и подростков отражает эпидемическую ситуацию в целом по стране. Лечение туберкулеза в сложившейся ситуации предполагает использование полихимиотерапии (комбинации из 4–6 препаратов, в том числе с включением резервных). Это создает высокую медикаментозную нагрузку на больного, и более всего ее испытывает печень.

На первое место в ряду неспецифических изменений выступают лекарственно индуцированные и вирусные поражения печени [2; 5; 6]. Однако данные об их частоте и соотношениях противоречивы и недостаточны, особенно у детей [7; 8].

В целом сочетание туберкулеза и поражения печени чрезвычайно неблагоприятно и имеет взаимоотягощающее влияние [1; 2; 9; 10]. Выраженные изменения печени нередко лимитируют применение необходимых для купирования туберкулезного процесса химиопрепаратов. В то же время само течение заболевания усугубляет изменения в печени. В связи с этим ухудшаются возможности лечения и создаются условия для неблагоприятного течения и исходов туберкулеза, возникает угроза лекарственного поражения печени с опасным для жизни и здоровья прогнозом. Все это диктует необходимость целенаправленного выявления и этиологической расшифровки поражений печени при туберкулезе.

Цель исследования — выявление частоты вирусных и лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП) при туберкулезе у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На I этапе исследования для определения частоты распространения инфицированности вирусами гепатитов В, С, ТТ и G проводился скрининг маркеров вирусных гепатитов всем находившимся в стационаре на момент обследования и вновь поступившим детям, больным туберкулезом. Под нашим наблюдением в период с апреля 2007 года по сентябрь 2009 года находилось 242 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, больных различными формами туберкулеза: из них 32 ребенка, госпитализированных в детское отделение 7-й туберкулезной больницы Москвы (главный врач — д.м.н. Ф. А. Батыров), 96 детей, находившихся на стационарном лечении в детском и подростковом отделениях Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН (директор — проф., д.м.н. В. В. Ерохин), 114 детей, госпитализированных в детско-подростковое отделение Научно-исследовательского

института фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (директор — проф., д.м.н. С. В. Смердин). Для исключения внутрибольничного заражения вирусными гепатитами 65 детей обследованы повторно — через 6–12 месяцев, перед выпиской из стационара или при выявлении признаков поражения печени.

На II этапе исследования для определения распространенности лекарственно индуцированных поражений печени было проведено клиничко-лабораторное обследование 114 детей, больных туберкулезом, имевших отрицательные маркеры вирусных гепатитов В и С, на базе детско-подросткового отделения Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Критериями для постановки диагноза ЛИПП среди детей с туберкулезом были:

1. Лабораторные признаки поражения печени:
 - увеличение общего билирубина более 20 мкмоль/л;
 - увеличение уровня прямого билирубина более 4 мкмоль/л;
 - увеличение уровня АЛТ, АСТ более 40 Е/л.
2. Временная связь с приемом лекарства.
3. Исключение других причин поражения печени.

В результате была выделена группа больных с лекарственно индуцированным поражением печени в количестве 77 детей.

Базовые методы обследования выражались в клиническом анализе крови, стандартном комплексе биохимического анализа крови (общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, белок общий, белковые фракции, железо, креатинин, мочевины, глюкоза, холестерин).

Специальными методами, использованными в данном исследовании, являлись:

1. Определение серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции (HBs-Ag, anti-HCV IgM, IgG) проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем *Architect® HBsAg* производства *Abbott Diagnostic*, США; *Murex anti-HCV* производства *Murex Biotech S. A. (Pty) Ltd.*, ЮАР.
2. Исследование маркеров репликации вирусных гепатитов В, С, ТТ и G (качественное исследование) в сыворотке крови проводилось методом полимеразной цепной реакции на базе ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, в центре молекулярной диагностики (заведующий лабораторией — к.м.н. Г. А. Шипулин). Общее количество исследований на маркеры вирусных гепатитов — 327.

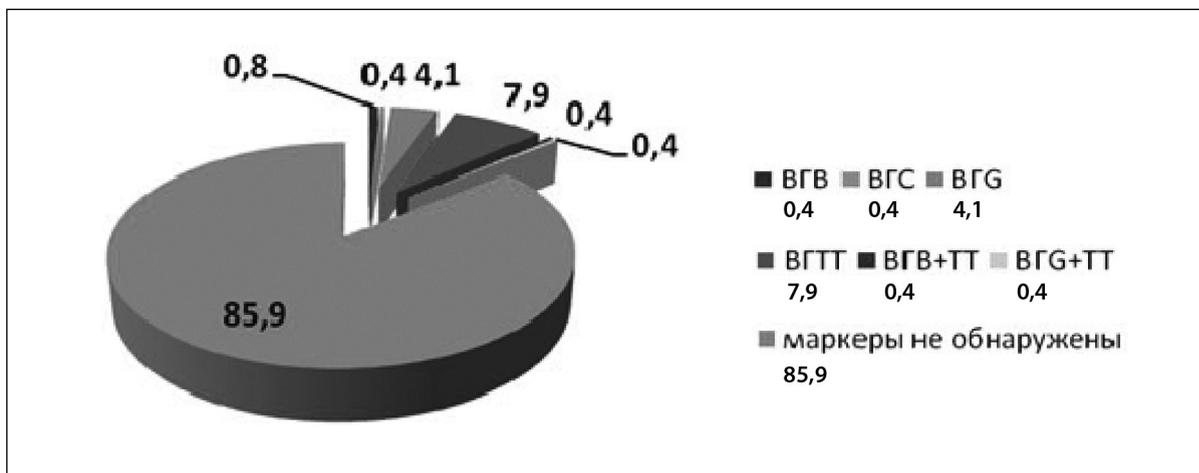


Рис. 1. Распространенность маркеров ВГ среди детей в противотуберкулезном стационаре (%), n = 242 ребенка.

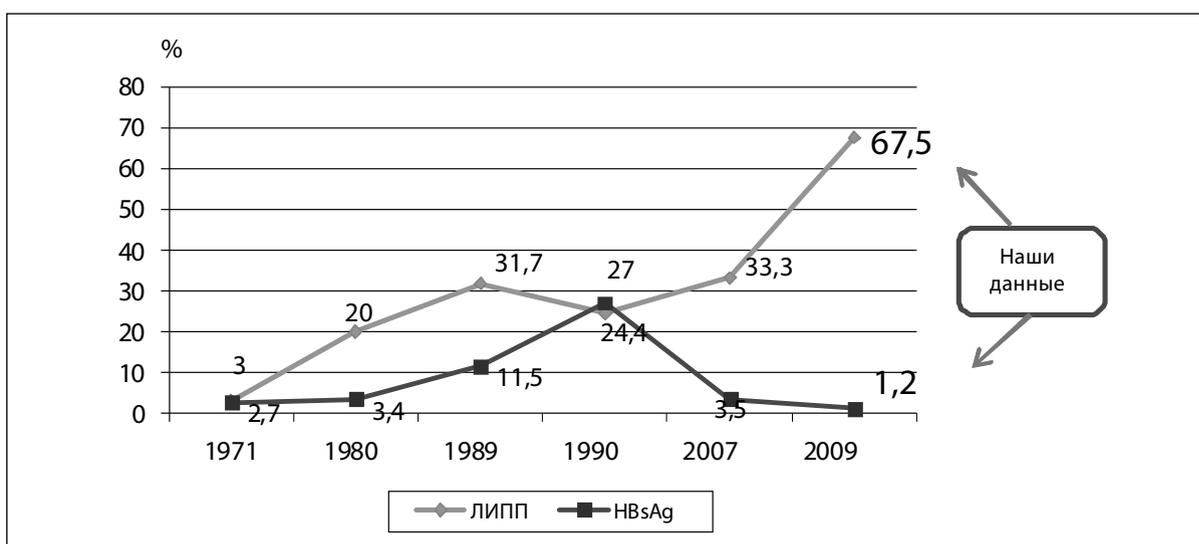


Рис. 2. Динамика распространенности ЛИПП и частоты выявления HBs-Ag в крови детей, больных туберкулезом.



Рис. 3. Особенности клинических проявлений ЛИПП.

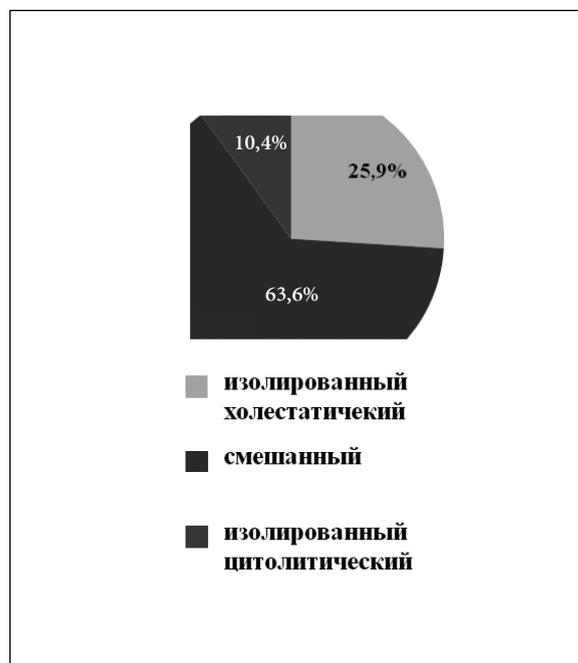


Рис. 4. Частота выявлений разных вариантов ЛИПП.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением стандартного пакета *Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz*. Использовались как параметрические методы с определением средней величины и ошибки средней величины, критерий Стьюдента, критерий χ^2 ; непараметрические методы: точный метод Фишера, критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что среди детей с туберкулезом ($N=242$) распространенность вирусных гепатитов В и С была невелика: ВГВ обнаружен у 3 детей (1,2%), ВГС — у 1 ребенка (0,4%) (рис. 1). В ходе исследования случаев внутрибольничного заражения вирусными гепатитами В и С детей, больных туберкулезом, не выявлено.

Значительно чаще были обнаружены вирусы гепатитов G и ТТ. Так, вирус гепатита G был обнаружен у 11 детей (4,6%), ТТ — у 21 ребенка (8,7%), выявить существенного влияния этих вирусов как на течение туберкулеза, так и на тяжесть поражения печени не удалось. При сравнении групп детей, инфицированных и не инфицированных вирусами G и ТТ, статистически достоверные различия по течению туберкулеза (острое начало заболевания, наличие распространенного легочного процесса, полостей распада, осложнений туберкулеза) и особенностям патологии печени (диспепсические жалобы, гепатомегалия, ультразвуковые признаки диффузных изменений паренхимы печени, частота ЛИПП) также не были обнаружены. Эти гепатотропные вирусы, по нашим данным, не имеют доказанного клинико-эпидемиологического значения у больных с туберкулезом, в связи с чем обязательное обследование на их наличие не требуется.

В ходе исследования нами выявлена высокая частота распространенности ЛИПП среди детей с туберкулезом (77 детей — 67,5%). Сопоставляя полученные данные с результатами исследований других авторов [2; 8–10; 13; 16; 19], мы выявили продолжающуюся тенденцию нарастания частоты ЛИПП на фоне снижения распространенности вирусного гепатита В среди детей, больных туберкулезом (рис. 2).

Обращало на себя внимание то, что ЛИПП развивалось чаще в первые 2 месяца от начала противотуберкулезной терапии (85,7%), что, вероятно, обусловлено суммарным неблагоприятным влиянием на печень массивной противотуберкулезной химиотерапии и туберкулезной интоксикации.

Клинические проявления ЛИПП были скудны или отсутствовали: почти в половине случаев ЛИПП имело бессимптомное течение (48%), а повреждение печени выявлялось только при биохимическом исследовании крови. При наличии клинической симптоматики чаще всего встречался диспептический синдром (у 42,9%), реже — болевой

(23–29,9%), гепатомегалия отмечена у 14 (18,2%) детей, субиктеричность склер — у 10 (12,9%) детей (рис. 3).

Отсутствие характерного симптомокомплекса клинических проявлений ЛИПП, их незначительная выраженность или полностью бессимптомное течение делают особенно значимыми оценку биохимических нарушений, связанных с ЛИПП.

В ходе исследования нами были выделены следующие биохимические варианты ЛИПП:

- изолированный холестатический (повышение уровня прямого билирубина выше 4,0 мкмоль/л);
- изолированный цитолитический (повышение АЛТ выше 40 Е/л);
- смешанный (сочетание повышения прямого билирубина свыше 4,0 мкмоль/л и АЛТ свыше 40 Е/л).

По данным диаграммы видно, что наиболее часто встречается смешанный вариант ЛИПП (49 детей — 63,6%), на втором месте по распространенности — изолированный холестатический (20 детей — 25,9%) и наиболее редко — изолированный цитолитический — 8 детей (10,4%) (рис. 4).

При ЛИПП нами отмечены незначительные нарушения обмена билирубина. Более выражен и информативен был цитолитический синдром. При этом уровень повышения АЛТ достоверно превышал АСТ ($p = 0,001$).

Так, по данным диаграммы видно, что только у 11 детей (19,3%) отмечен маловыраженный цитолитический синдром (АЛТ меньше 3 норм), более половины детей (31 ребенок — 54,4%) имели выраженный (АЛТ 5–10 норм) и резко выраженный цитолитический синдром (АЛТ больше 10 норм) (рис. 5), что свидетельствует о значительной гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов.

В качестве дополнительного метода исследования при подозрении на ЛИПП использовалось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Нами проанализирована группа детей с ЛИПП, которым проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Количество обследованных — 41 ребенок (53,3%).

При УЗ-исследовании органов брюшной полости на фоне ЛИПП выявлена относительно высокая частота аномалий развития желчного пузыря (36,6%), является предрасполагающим фактором для развития ЛИПП (рис. 6).

Проведенное исследование показало, что развитие ЛИПП весьма неблагоприятно для пациента с ТОД. Из-за выраженных клинико-лабораторных проявлений ЛИПП более чем у половины детей (50,7%) была изменена схема лечения. Временная отмена и дальнейшая коррекция противотуберкулезной терапии привела почти у каждого четвертого (23%) больного к замедленной



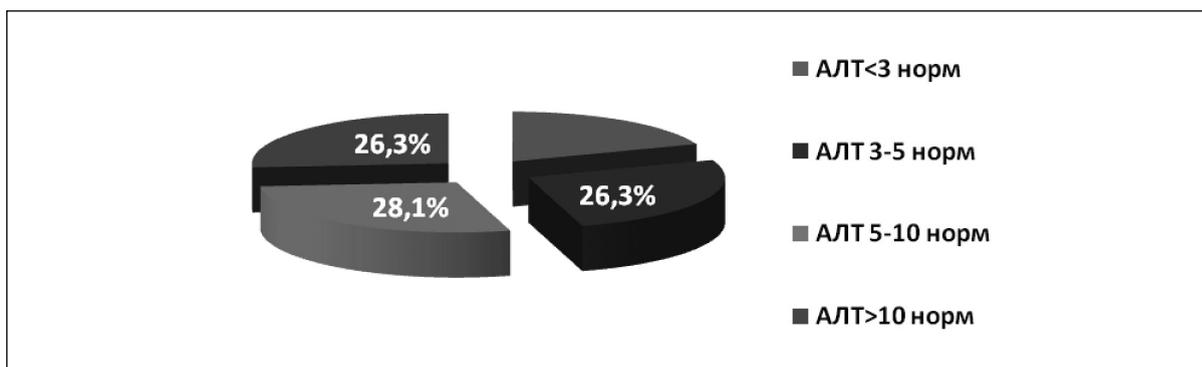


Рис. 5. Распределение детей с ТОД по степени выраженности цитолитического синдрома при ЛИПП.

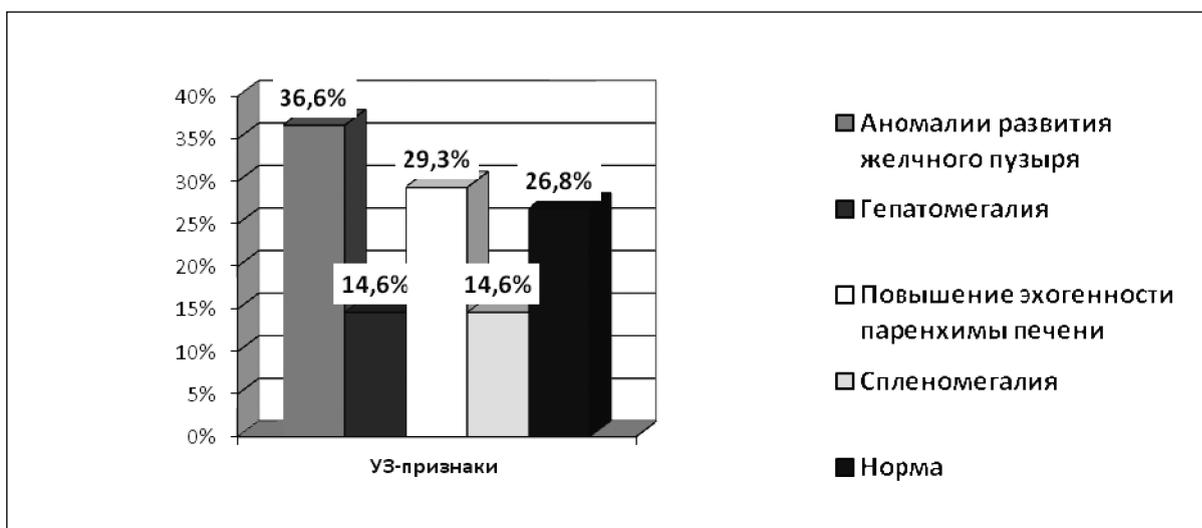


Рис. 6. Ультразвуковые признаки, наблюдаемые у детей с лекарственно индуцированным поражением печени на фоне ТОД.

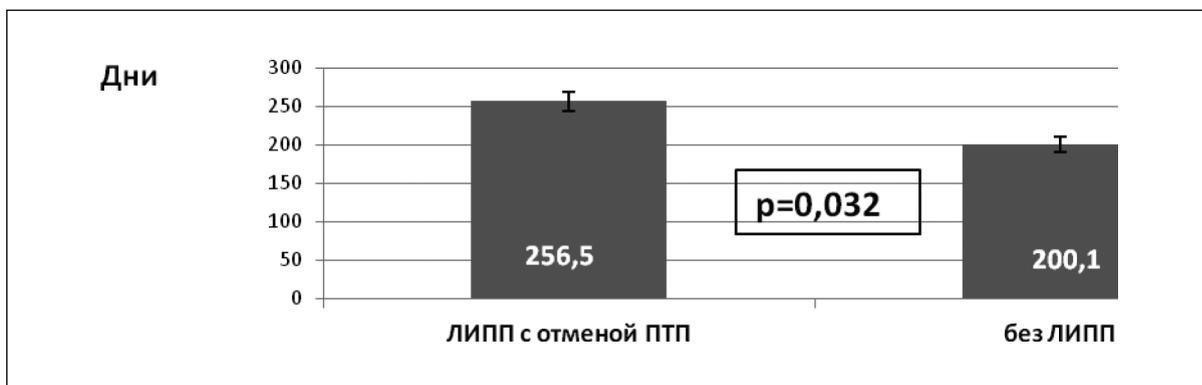


Рис. 7. Влияние ЛИПП на длительность пребывания детей в стационаре.

рентгенологической динамике туберкулезных изменений. У детей с ЛИПП, которым потребовалась коррекция противотуберкулезной терапии, отмечалось достоверное увеличение сроков пребывания в стационаре почти на 2 месяца по сравнению с детьми без ЛИПП ($256,5 \pm 16,5$ дня против $200,1 \pm 19,9$, $p = 0,032$) (рис. 7).

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что в настоящее время распространенность вирусных гепатитов В и С среди детей с туберкулезом невелика, что, по-видимому, связано с введением в 1999 году в Российской Федерации плановой вакцинации против гепатита В, тестированием всех гемопрепаратов на вирусы гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС), использованием разового медицинского инструментария.

По нашим данным, ВГВ и С имеют скудную клиническую симптоматику, в связи с чем для их выявления и разграничения с ЛИПП необходимо целенаправленное обследование на маркеры ГВ и С, включая ПЦР-диагностику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колпакова Т. А. Лекарственные осложнения у больных туберкулезом с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах введения препаратов / Т. А. Колпакова, Ж. Мутайхан // Туберкулез в России: мат. VIII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 437–438.
2. Юхименко Н. В. Частота и характер патологии гепатобилиарной системы у детей с активным туберкулезом / Н. В. Юхименко, В. Ф. Елуфимова, Л. А. Митинская // Тез. 11-й Рос. конф. «Гепатология сегодня» // РЖГТК. — 2006. — № 1. — С. 104.
3. Асмоловский А. В. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза / А. В. Асмоловский, М. А. Гуденков, Л. И. Макеенкова и др. // Туберкулез сегодня: мат. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 251–252.
4. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. — М.: МИА, 2007. — 218 с.
5. Панова Л. В. Гепатотоксические реакции на химиотерапию и их коррекция у подростков больных туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 24 с.
6. Kaneko Y. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis / Y. Kaneko, N. Nagayama, Y. Kawabe et al. // Kekkaku. — 2008. — Vol. 83, No. 1. — P. 13–19.
7. Возненко А. А. Токсическое действие рифампицина при лечении туберкулеза легких у детей и подростков по Ставропольскому краю / А. А. Возненко // Туберкулез в России: мат. VIII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 244–245.
8. Brinza N. Difficulties in the treatment of pulmonary tuberculosis in children / N. Brinza, T. Mihaescu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2007. — Vol. 111, No. 4. — P. 852–855.
9. Ивашкин В. Т. Лекарственно индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры / В. Т. Ивашкин, Г. И. Непомнящих, С. В. Айдагулова // РЖГТК. — 2009. — Т. 19, No. 2. — С. 20–29.
10. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity / W. M. Lee // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, No. 5. — P. 474–485.

