

# Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами

Д. С. Суханов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Е. В. Тимофеев<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9607-4028, darrieux@mail.ru

Ю. С. Алексеева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

К. А. Нагорнова<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-9224-6643, ksenii.a.nagornova@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Резюме.** Лекарственные поражения печени являются одним из наиболее частых нежелательных эффектов медикаментозной терапии больных туберкулезом. Для коррекции и профилактики лекарственных поражений печени применяются гепатопротекторы различного происхождения и химического состава. В настоящее время выделяют препараты растительного (из расторопши, солодки, сои) и животного происхождения, препараты желчных кислот и некоторые другие. При этом согласованного понимания их эффективности, а также согласованных алгоритмов применения не существует, так как ряд препаратов изучался лишь в экспериментальных или небольших наблюдательных клинических исследованиях. В статье представлены механизмы действия основных гепатопротекторов, приведена доказательная база их эффективности, а также отмечены их недостатки. Наиболее изученным в терапии лекарственных поражений печени гепатопротектором является препарат расторопши пятнистой, показана его эффективность не только в терапии лекарственных поражений печени, но и для их профилактики при одновременном назначении вместе с химиотерапией туберкулеза, преимущественно у больных, имевших изначально высокий риск развития лекарственных поражений печени. Глицирризиновая кислота (препарат солодки) показала как высокую профилактическую эффективность, так и выраженное терапевтическое действие при лекарственных поражениях печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Эссенциальные фосфолипиды (высокоочищенный экстракт из бобов сои) в сочетании с витаминами группы В способствуют повышению активности и текучести мембран гепатоцитов, их восстановлению, однако обладают при этом низкой биодоступностью, неоднозначным антиоксидантным потенциалом и эффективны лишь при холестатическом характере поражения. Высокую эффективность имеют препараты урсодезоксихолевой кислоты – они уменьшают уровень апоптоза гепатоцитов, предупреждают токсическое влияние на мембранны гепатоцитов и эпителий желчных протоков, обладают антиоксидантным и холеретическим действием. Адеметионин (препарат, содержащий аминокислоты и их производные) обладает цитопротекторным, антиоксидантным и антихолестатическим эффектами, оказывает также антинейротокическое и антидепрессивное действие. Хороший терапевтический эффект показала комбинация адеметионина, янтарной кислоты, инозина и никотинамида, позволяющая быстро уменьшать выраженность клинических симптомов гепатотоксичности и нормализовать лабораторные показатели. В целом имеющиеся данные позволяют достаточно эффективно осуществлять профилактику и купировать токсические поражения печени при лечении больных туберкулезом. Многообразие гепатопротекторных препаратов с различными фармакологическими эффектами (антицитолитический, антихолестатический, антиапоптотический, антиоксидантный, иммуномодулирующий) предоставляет возможность рационального выбора лекарственного средства в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, трансаминазы, гепатопротекторы, туберкулез, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Суханов Д. С., Тимофеев Е. В., Алексеева Ю. С., Нагорнова К. А. Фармакологическая коррекция гепатотоксичности, индуцированной противотуберкулезными препаратами // Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 40-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006

# Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs

Dmitriy S. Sukhanov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanov@mail.ru

Eugene V. Timofeev<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9607-4028, darrieux@mail.ru

Yulia S. Alekseeva<sup>2</sup>, ORCID: 000-0003-0780-9913, julija.alekseeva@pharminnotech.com

Ksenia A. Nagornova<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-9224-6643, ksenia.nagornova@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia

**Abstract.** Drug-induced liver injury are one of the most frequent undesirable effects of drug therapy in tuberculosis patients. Hepatoprotective drugs of various origin and chemical composition are used for the correction and prevention of drug-induced liver injury. Currently, preparations of plant origin (from milk thistle, licorice, soy), animal origin, preparations of bile acids, and some others are isolated. At the same time, there is no consistent understanding of their effectiveness, as well as consistent application algorithms, since a number of drugs have been studied only in experimental or small observational clinical studies. The article presents the mechanisms of action of the main hepatoprotective drugs, provides the evidence base of their effectiveness, and also notes their shortcomings. The most studied hepatoprotective drugs in the treatment of drug-induced liver injury is milk thistle preparation, its effectiveness has been shown not only in the treatment of drug-induced liver injury, but also in their prevention, with simultaneous administration together with tuberculosis chemotherapy, mainly in patients who initially had a high risk of developing drug-induced liver injury. Glycyrrhizic acid (licorice preparation) has shown both high preventive efficacy and pronounced therapeutic effect in LPP caused by anti-tuberculosis drugs. Essential phospholipids (highly purified extract from soybeans), in combination with B vitamins, contribute to an increase in the activity and fluidity of hepatocyte membranes, their recovery, however, they have low bioavailability, ambiguous antioxidant potential and are effective only with the cholestatic nature of the lesion. Ursodeoxycholic acid preparations are highly effective – they reduce the level of hepatocyte apoptosis, prevent toxic effects on hepatocyte membranes and on the epithelium of the bile ducts, have antioxidant and choleretic effects. Ademethionine (a drug containing amino acids and their derivatives) has cytoprotective, antioxidant and anticholestatic effects, also has anti-neurotoxic and antidepressant effects. A combination of ademethionine, succinic acid, inosine and nicotinamide showed a good therapeutic effect, which allows to quickly reduce the severity of clinical symptoms of hepatotoxicity and normalize laboratory parameters. In general, the available data make it possible to effectively prevent and stop toxic liver lesions in the treatment of tuberculosis patients. A variety of hepatoprotective drugs with various pharmacological effects (anti-cytolytic, anti-cholestatic, anti-apoptotic, antioxidant, immunomodulatory) provide an opportunity for a rational choice of a drug in various clinical situations.

**Keywords:** drug-induced liver injury, hepatotoxicity, transaminases, hepatoprotective drugs, tuberculosis, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Sukhanov D. S., Timofeev E. V., Alekseeva Yu. S., Nagornova K. A. Pharmacological correction of hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs // Lechaschi Vrach. 2023; 2 (26): 40-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.2.006

**А**лекарственные поражения печени (ЛПП) у пациентов, получающих противотуберкулезные препараты (ПТП), занимают одну из лидирующих позиций в структуре неблагоприятных побочных реакций химиотерапии, играя существенную роль в структуре патологии печени в целом [1, 2]. Гепатопротекторы (гепатотропные препараты, ГТП) являются основной фармакологической группой лекарственных средств, применяемых с целью коррекции данной патологии. В то же время в практической медицине отсутствует единое понимание эффективности указанных препаратов и стратегии их назначения.

Руководствуясь современным состоянием проблемы патологии печени, ГТП представляют собой лекарственные средства или их комбинации, применяемые для повышения устойчивости печени к воздействию повреждающих факторов и предотвращения или уменьшения морфофункциональных изменений в органе [3].

До настоящего времени не сформировано окончательного суждения о спектре терапевтического действия этих препаратов, что обусловлено недостаточным числом контролируемых клинических исследований, отвечающих

современным принципам доказательной медицины [4]. В связи с тем что доказательная база применения ГТП при ЛПП, ассоциированных с ПТП, невелика, вопрос применения этих препаратов вызывает дискуссию, а рекомендации по их назначению практически отсутствуют в зарубежных руководствах [5, 6].

Перечень препаратов, используемых в России в качестве ГТП, весьма обширен. В литературе имеются различные варианты систематизации этого перечня, однако использование одного классификационного признака в контексте данной группы препаратов представляет определенные трудности. Например, в Национальном руководстве по клинической фармакологии (2009) указаны следующие группы гепатопротекторов [7]:

1. Ингибиторы перекисного окисления липидов (ПОЛ; тиоктовая кислота).
2. Препараты, улучшающие печеночный метаболизм (адеметионин).
3. Эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты растительного и природного происхождения.
5. Препараты желчных кислот, в частности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

# Гастроэнтерология. Гепатология

Более полной и современной является классификация С. В. Оковитого (2022), в которой ГТП, исходя из их происхождения и химической структуры, разделены на пять групп [3]:

1. Препараторы растительного происхождения, содержащие:
  - извлечения из расторопши;
  - извлечения из солодки;
  - эссенциальные фосфолипиды из сои;
  - извлечения из других растений.
2. Препараторы животного происхождения.
3. Препараторы желчных кислот.
4. Препараторы, содержащие аминокислоты и их производные.
5. Препараторы разных групп.

Программа комплексной терапии с использованием этих препаратов включает три основных направления:

1) профилактическая терапия, призванная обеспечить первичную защиту печени от повреждения;

2) патогенетическая терапия с целью адекватной фармакологической коррекции универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания. Нужно отметить, что при всем разнообразии лекарственных повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию;

3) симптоматическая терапия.

Основной целью терапии ЛПП или их осложнений является устранение, по мере возможности, этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания. Конечной целью является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени.

Следует отметить, что большинство ГТП, представленных на фармацевтическом рынке, применяется во фтизиатрии эмпирически, исходя из общебиологических механизмов повреждающего действия ксенобиотиков на печень, и лишь незначительная часть из них прошла специальные доклинические и клинические исследования при поражениях печени ПТП.

## Характеристика отдельных групп ГТП

Основным компонентом экстракта плодов расторопши пятнистой, входящей в состав моно- и комбинированных препаратов, является силимарин, представляющий собой смесь флаволигнанов, из которых наибольшей фармакологической активностью обладает силибинин. Следует иметь в виду, что количество и соотношение основных флаволигнанов зависит от географических условий произрастания растения и его принадлежности к определенной хеморасе (силибининовой или силидианиновой), что сказывается на фармакологической активности получаемого лекарственного препарата [8].

Препараты из плодов расторопши пятнистой обладают противовоспалительным (блокада TNF- $\alpha$ -зависимой активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B, модулирующего синтез многих провоспалительных медиаторов и каспаз, и кальций-зависимой активации фосфолипаз), антиоксидантным, метаболическим (активация транскрипции и синтеза белка) и энерготропным (активация путей окисления, шунтирующих митохондриальный ферментный комплекс I) действием [3, 9, 10].

В экспериментальных исследованиях показана способность Силимарина предупреждать токсическое повреждение печени комбинацией изониазида, рифампицина и пиразинамида за счет сохранения пула восстановленного глутатиона

и поддержания работы глутатион-зависимых ферментов [11]. Силимарин активирует тканевое дыхание, что способствует улучшению морфологии мембранных структур клеток печени [12].

К недостаткам препаратов из расторопши можно отнести низкую биодоступность силибинина при пероральном применении, а также усиление проявлений имеющегося холестатического синдрома [13]. Кроме того, в данных препаратах (за исключением оригинального Легалона) не стандартизовано соотношение основных флаволигнанов, что объясняет их различную терапевтическую эффективность [14].

Благоприятными фармакокинетическими особенностями стандартизированного Силимарина (Легалон) являются выраженный (до 80%) эффект первого прохождения через печень, активная энтерогепатическая циркуляция, высокая концентрация в желчи (в 100 раз выше, чем в плазме) и отсутствие накопления препарата в организме [15].

Применение экстракта расторопши в дозе 200 мг перорально дважды в день в течение 8 недель для профилактики развития ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии в ходе рандомизируемого контролируемого исследования в сравнении с пероральным витамином С не выявило снижения частоты возникновения ЛПП. Параллельно с этим риск иных нежелательных лекарственных реакций, увеличение продолжительности терапии, потребность в приеме ПТП второго ряда и сроки прекращения бактериовыделения также были одинаковыми в обеих исследуемых группах [16]. Однако следует отметить отсутствие «ослепления» в ходе проведения данного исследования, что является существенным недостатком и может влиять на полученные результаты.

В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ( $n = 121$ ) было продемонстрировано статистически значимое влияние Силимарина на уровень общего билирубина при приеме ПТП первого ряда, при этом по окончании 8-й недели терапии двукратное превышение показателя регистрировалось только в группе плацебо. В то же время в данном исследовании статистически значимого влияния на уровень печеночных трансаминаз получено не было [17].

Положительное влияние экстракта расторопши на активность цитолитических маркеров было отмечено при использовании препарата на основе плодового экстракта расторопши пятнистой (*Cardui mariae*), содержащего Силимарин (торговое название Legalon) в течение 4 недель. В группе, получавшей исследуемый препарат в дозировке по 140 мг 3 раза в день, гепатотоксичность развилась в 3,7% случаев против 32,1% в группе плацебо. Это сочеталось и с более низкими конечными уровнями печеночных аминотрансфераз и показателей свободнорадикального окисления у пациентов основной группы [18]. Похожие данные были получены и при применении данного препарата на фоне противотуберкулезной терапии препаратами второго ряда у 96 пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза [19].

По данным отечественного ретроспективного когортного исследования ( $n = 307$ ) препараты расторопши снижали риск развития ЛПП в 1,64 раза только у пациентов, имевших высокий изначальный риск развития лекарственной гепатотоксичности [5].

Положительный эффект расторопши пятнистой в профилактической терапии ЛПП при туберкулезе подтверждается данными метаанализа с оценкой частоты поражений печени, уровня билирубина и активности печеночных ферментов [20].

Основными компонентами препаратов, содержащих извлечения из солодки и оказывающих гепатопротекторное действие, являются глицирризиновая и глицирретиновая кислоты. На российском рынке глицирризиновая кислота (ГК) представлена в виде комбинаций с эссенциальными фосфолипидами и с УДХК, причем первые есть как для перорального, так и для парентерального применения.

ГК обладает иммуностимулирующим действием, включая стимуляцию фагоцитоза, повышение активности NK-клеток и индукцию IFN- $\gamma$ , что может быть интересным в плане изучения препарата при туберкулезном процессе. Кроме того, она обладает противовирусным действием, проявляет антиоксидантные свойства, влияет на ядерный фактор  $\chi$ B (NF $\chi$ B), снижает продукцию фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), уменьшая воспалительные реакции и апоптоз гепатоцитов [3].

В сетевом метаанализе ( $n = 10\,923$ ) при изучении эффективности препаратов ГК (капсул комбинированного глицирризина, инъекций соединений глицирризина, капсул диаммония глицирризината, кишечнорастворимых капсул диаммония глицирризината, инъекций диаммония глицирризината, инъекций магния изоглицирризината) в качестве средств профилактики и терапии ЛПП, вызванных ПТП, было показано, что все препараты ГК (за исключением инъекций соединений глицирризина) продемонстрировали высокую профилактическую эффективность. При этом капсулы комбинированного глицирризина и кишечнорастворимые капсулы диаммония глицирризината превосходили по эффективности капсулы диаммония глицирризината. В то же время в терапии ЛПП наибольшую эффективность имела инъекционная лекарственная форма магния глицирризината, а наименьшую – капсулы диаммония глицирризината [21].

Фармакологические эффекты ГК дополнительно способствовали восстановлению структуры мононуклеарных фагоцитов, в мембранных которых отмечались дегенеративные изменения, связанные с накоплением изониазида и пиразинамида. Это позволяет сделать вывод о патогенетической обоснованности назначения указанных лекарственных средств, снижающих мембранотоксический эффект ПТП первого ряда. Следует отметить, что использование препаратов на основе извлечений из солодки повышало эффективность абациллизации в конце интенсивной фазы основного курса химиотерапии до 72,4–81,3% [22].

Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), представляющая собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержащая преимущественно 1,2-дилиновое масло-фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот, оказывает гепатопротекторное действие за счет непосредственного встраивания молекул в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток.

Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, нормализуют их проницаемость, а сами экзогенные ЭФЛ, активируя фосфолипидзависимые ферменты и транспортные белки, оказывают поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени и способствуют повышению ее детоксикационного и эксcretорного потенциала. Положительное влияние препаратов ЭФЛ на процессы ПОЛ (т. е. их антиоксидантный потенциал) не следует переоценивать, поскольку они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации [3, 13, 23].

При приеме внутрь препараты ЭФЛ обладают низкой биодоступностью, всасываются преимущественно в лимфатическую систему и подвергаются сложному многоступенчатому метаболизму, что объясняет вариабельность их концентрации в гепатоцитах при пероральном введении и может влиять на терапевтическую эффективность.

По данным систематического обзора Q. Liu и соавт. (2002), использование ЭФЛ при ЛПП ПТП эффективно при холестатическом характере поражения, в то же время для гепатоцеллюлярного типа поражения статистически значимых отличий не наблюдалось [24, 25].

На фоне поражения печени, индуцированного изониазидом, ЭФЛ уменьшали проявления цитолиза и холестаза, снижая концентрацию ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови, улучшали сопряженность окислительного фосфорилирования в сочетании с антиоксидантной активностью [26]. Комбинация ЭФЛ и витаминов группы В изучалась в нескольких небольших исследованиях у больных с различными формами туберкулеза органов дыхания. Установлено, что профилактическое применение препарата в течение 2–6 месяцев позволило провести курс противотуберкулезной терапии без прерываний из-за гепатотоксического действия препаратов, в том числе и у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами [27, 28].

Особый интерес с позиции потенцирования фармакологических эффектов может представлять комбинация ЭФЛ и ГК, при этом пероральная форма такой комбинации рассматривается в первую очередь как ЭФЛ-препарат (содержание глицирризината небольшое, и он имеет низкую биодоступность), а парентеральная форма действует преимущественно за счет глицирризината. Однако по данным N. Miyazawa с соавт. (2003) попытка парентерального применения указанной комбинации при поражении печени ПТП не была эффективной, поскольку скорость восстановления функции печени препарат не увеличивал [29].

В то же время в наблюдательном исследовании эффективности профилактического применения комбинации ЭФЛ/ГК по сравнению с монопрепаратором ЭФЛ при лекарственно-чувствительном туберкулезе ( $n = 144$ ) показано положительное влияние препарата на снижение частоты и выраженности ЛПП при сохранении непрерывности курса химиотерапии и повышении ее эффективности. В частности, к концу 4-го месяца терапии легкие нежелательные лекарственные реакции со стороны печени регистрировались у 10,5% пациентов против 26,4% в группе сравнения; реакции средней степени тяжести отмечались только у 10,3% пациентов группы сравнения [30].

Гепатопротекторное действие препаратов, содержащих извлечения из других растений, при поражениях печени ПТП в настоящее время изучено недостаточно. В педиатрической практике в нескольких небольших исследованиях по профилактике нетяжелых гепатотоксических реакций проводилось изучение препарата, содержащего ряд лекарственных растений (порошок корней каперсов колючих, порошок семян цикория обыкновенного, железа оксид (мандре басма), порошок паслена черного, порошок коры терминалии арджуна, порошок семян кассии западной, порошок травы тысячелистника обыкновенного, порошок тамарикса гальского), известного под торговым названием LIV. 52. Биологически активные вещества, входящие в состав препарата, оказывают антиоксидантный, холеретический, послабляющий, спазмолитический и прокинетический эффекты, в совокупности обуславливающие гепатопротекторную активность [3]. Было показано, что использование препарата в возрастной дозе

## Гастроэнтерология. Гепатология

в течение 3 месяцев уменьшало продолжительность холестаза и цитолиза (на 2-4 недели), снижало частоту диспепсических явлений, что позволило не прерывать противотуберкулезную терапию [31].

Препараты животного происхождения в настоящее время не находят широкого применения, что отражает общую тенденцию к сокращению использования подобных средств в медицине. Применение гидролизата плаценты изучалось при ЛПП, развившихся на фоне гепатитов В и С, а также в парацетамоловой модели острого отравления, где были отмечены нормализация уровня креатинина, уменьшение жировой инфильтрации печени и повреждения паренхимы, стимуляция регенерации гепатоцитов [25]. Однако при поражении печени ПТП препараты этой группы не изучались.

Препараты желчных кислот представлены УДХК – гидрофильной, нетоксичной, третичной желчной кислотой, уменьшающей энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембранные гепатоциты и эпителий желчных протоков. Она подавляет выработку иммуноглобулинов, оказывает действие на экспрессию антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, уменьшает холестаз-опосредованную иммуносупрессию, обладает антиоксидантным и холеретическим действием, являясь при этом эталонным антихолестатическим препаратом [3].

На модели экспериментального поражения печени ПТП первого ряда УДХК показала высокую гепатопротекторную активность, связанную со снижением уровня апоптоза гепатоцитов вследствие повышения синтеза антиапоптотического белка Bcl-2 и блокирования проапоптотических путей (CD95, p53) [32].

Эффективность УДХК при ЛПП, вызванных приемом ПТП, остается неясна вследствие противоречивости данных литературы. В частности, применение УДХК при поражениях печени ПТП у детей позволило в 2 раза быстрее купировать явления цитолиза и уменьшить частоту прогрессирования холестаза. Однако следует учесть предположение о возможной роли УДХК в индукции CYP3A4 (синергизм воздействия с рифампицином), что может ограничивать применение препарата при использовании некоторых ПТП. А. Р. Рейзис (2011) подчеркивается апоптозрегулирующее действие препарата как при его повышении, так и при снижении. Нормализация уровня апоптоза лимфоцитов периферической крови на фоне терапии препаратом УДХК отмечена у 61,1%, а на фоне стандартной терапии – у 12,1% детей. Регуляция уровня апоптоза позволяет подозревать, что препарат влияет на интегральные механизмы клеточной гибели гепатоцитов, при этом разнонаправленность воздействия позволяет предполагать отсутствие роста некротических процессов в условиях фармакологического подавления апоптотических [33].

В небольшом проспективном пилотном исследовании ( $n = 27$ ) прием УДХК способствовал нормализации активности печеночных трансаминаз и билирубина у 77,5% и уменьшению токсического гепатита у 18,5% пациентов [34]. Однако в ретроспективном анализе ( $n = 389$ ) вне зависимости от тяжести ЛПП не было продемонстрировано влияния на скорость восстановления активности печеночных трансаминаз [35]. В исследовании С. М. Борзаковой с соавт. (2018) установлено достоверно более быстрое купирование явлений цитолиза в группе детей, получавших УДХК, по сравнению с препаратами расторопши и ЭФЛ, что сопровождалось нормализацией уровня апоптоза [36].

Недостатком препаратов УДХК является отсутствие лекарственных форм для парентерального применения, что ограничивает их использование в ряде клинических ситуаций.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAM), относящийся к группе препаратов, содержащих аминокислоты и их производные, является активной формой метионина и имеет центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов с восстановлением целостности мембранных структур), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина из цистеина, конъюгация и детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором активности ряда ферментов. Препарат обладает цитопротекторным, антиоксидантным и антихолестатическим эффектами, оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действия, которые появляются к концу первой недели лечения [13, 37-39].

В экспериментальных исследованиях был выявлен положительный эффект адеметионина на микроструктурное состояние печени, связанный с ингибированием обоих путей индуцированного ПТП апоптоза, что говорит о выраженному гепатопротективном и апоптозпротективном действии препарата [40]. Эти данные находят подтверждение и в небольшом клиническом ретроспективном исследовании, в котором было показано, что внутривенное введение адеметионина в 2,25 раза повышало вероятность возобновления противотуберкулезной химиотерапии к 14-му дню наблюдения по сравнению с пассивной тактикой (только базисной терапией) [41].

Препараты на основе L-орнитина применяются для коррекции расстройств со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени, сопровождающегося гипераммонием [42]. Их гепатотропное действие значительно уступает гипоаммониемическому эффекту, а целесообразность применения при поражении печени ПТП неизвестна.

К препаратам аминокислот можно отнести и метаболотропную комбинацию L-метионина, янтарной кислоты, иноцина и никотинамида, обладающую антигипоксическим и гепатопротекторным действием. В сочетании с антигипоксическим (поддержание активности сукцинатоксидазного звена), непрямым антиоксидантным (сохранение пула восстановленного глутатиона) и рецептор-опосредованным (SUCNR1, GPR91) действием янтарной кислоты метионин, превращаясь в SAM, активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов [3].

В плацебо-контролируемом слепом исследовании ( $n = 92$ ) указанная комбинация достоверно уменьшала выраженность симптомов гепатотоксичности на 2-3 дня по сравнению с контролем, что сопровождалось снижением биохимических показателей цитолиза и холестаза [43]. Аналогичная тенденция гепатопротекторной активности препарата была получена при проведении последующих сравнительных исследований (препарат сравнения – адеметионин), при этом изучаемая метаболотропная комбинация обладала более выраженной антицитолитической и антиоксидантной активностью, в то время как адеметионин показал более выраженный антихолестатический эффект [44, 45].

Еще одной жизненно необходимой сульфоаминокислотой является таурин, способствующий нормализации функций клеточных мембран и активации энергетических обменных

процессов, а также стимулирующий репаративные и регенерационные процессы [46].

При диффузных заболеваниях печени таурин увеличивает кровоток, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза. Включение таурина в комплексную терапию лекарственно-индукционного поражения печени ПТП позволяет быстрее купировать клинические синдромы, а его комбинация с УДХК оказывает дополнительное иммуномодулирующее действие [1, 47].

К препаратам разных групп можно отнести бициклол, уменьшающий продукцию ФНО- $\alpha$  и обладающий антиапоптотическим, антифибротическим, антиоксидантным и гепатопротекторным эффектами, который является перспективным лекарственным средством терапии хронических диффузных заболеваний печени с риском развития фиброза [48]. Высокая эффективность данного препарата по скорости нормализации печеночных трансаминаз при ЛПП была доказана как в ретроспективном, так и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, однако в настоящее время отсутствуют клинические данные о его эффективности в коррекции лекарственной гепатотоксичности, индуцированной ПТП [49, 50].

Еще один гепатопротекторный препарат — метадоксин, применяемый для комплексного лечения алкогольно-токсических поражений печени, обладающий комплексным детоксицирующим и гепатопротекторным действием, в терапии и профилактике ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии не изучался [42].

## Заключение

Следует подчеркнуть клиническую значимость профилактики и своевременной коррекции ЛПП, связанных с приемом ПТП, что позволит обеспечить принцип непрерывности химиотерапии и повысит эффективность лечения пациентов с туберкулезом. Многообразие гепатопротекторных препаратов с их различными механизмами действия, преимущественными фармакологическими эффектами (антицитолитический, антихолестатический, антиапоптотический, антиоксидантный, иммуномодулирующий) и имеющейся доказательной базой позволит осуществить рациональный выбор лекарственного средства, исходя из конкретной клинической ситуации.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

## Литература/References

1. Королева М. В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2015.  
[Koroleva M. V. Hepatoprotective properties and pharmacodynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2015.]
2. Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 156 (8): 116-124.  
[Dolgushina A. I., Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkarova E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 156 (8): 116-124. (In Russ.)]
3. Оковитый С. В., Приходько В. А., Безбородкина Н. Н., Кудрявцев Б. Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с.  
[Okovityy S. V., Prikhod'ko V. A., Bezborodkina N. N., Kudryavtsev B. N. Hepatoprotectors: a guide for physicians. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2022. P. 240.]
4. Мехтиев С. Н., Оковитый С. В., Мехтиева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // Лечащий Врач. 2016; 8: 44.  
[Mekhtiyev S. N., Okovityy S. V., Mekhiyeva O. A. Principles of choosing hepatoprotectors in the practice of a therapist // The Lechaschi Vrach Journal. 2016; 8: 44.]
5. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н. и др. Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов. Методические рекомендации. М., 2017. 50 с.  
[Ivanova D. A., Borisov S. Ye., Ivanushkina T. N. i dr. Drug-induced liver damage in patients with tuberculosis: treatment and prevention with hepatotropic drugs. Metodicheskiye rekomendatsii. M., 2017. P. 50.]
6. Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелейев А. М., Павлова М. В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований // Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (10): 63-69.  
[Starshinova A. A., Belyaeva E. N., Panteleev A. M., Pavlova M. V. Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the russian and international studies // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (10): 63-69. (In Russ.)]
7. Петров В. И., Сабанов А. В., Фролов М. Ю. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы / В кн.: Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, А. Г. Кукса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 831-854.  
[Petrov V. I., Sabanov A. V., Frolov M. Yu. Clinical pharmacology of drugs used in diseases of the liver, biliary tract and pancreas / V kn.: Klinicheskaya farmakologiya: natsional'nnoye rukovodstvo / Pod red. Yu. B. Belousova, A. G. Kuksa, V. K. Lepakhina, V. I. Petrova. M.: GEOTAR-Media, 2009. P. 831-854.]
8. Курченко В. П., Щекатихина А. С. Содержание флаволигнанов расторопши пятнистой в плодах и гепатопротекторных препаратах // Рецепт. 2019; 2: 225-231.  
[Kurchenko V. P., Shchekatikhina A. S. Content of flavolignans of milk thistle in fruits and hepatoprotector medicines // Retsept. 2019; 2: 225-231. (In Russ.)]
9. Лукьянова Л. Д., Германова Э. Л., Лыско А. И. Энерготропное, антигипокисческое и антиоксидантное действие флавоноидов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007; 2: 55-62.  
[Lukyanova L. D., Germanova E. L., Lysko A. I. Energotropic, antihypoxic, and antioxidative effects of phylogenous flavo-noid-containing agents // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2007; 2: 55-62. (In Russ.)]
10. Chien C. F., Wu Y. T., Tsai T. H. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases // Biomedical Chromatography. 2011; 25 (1-2): 21-38.
11. Eminzade S., Uras F., Izzettin F. V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals // Nutrition & Metabolism. 2008; 5 (1): 1-8.
12. Singh M., Sasi P., Gupta V. H., et al. Protective effect of curcumin, silymarin and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model // Human & experimental toxicology. 2012; 31 (8): 788-797.
13. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие. М.: Форте Принт, 2012. 36 с.  
[Kucheryavy Yu. A., Morozov S. V. Hepatoprotectors: rational aspects of application: textbook. M.: Forte Print, 2012. p. 36.]
14. Матвеев А. В., Коняева Е. И., Курченко В. П., Щекатихина А. С. Гепатопротективные свойства силимарина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 130-135.

# Гастроэнтерология. Гепатология

- [Matveyev A. V., Konyayeva Ye. I., Kurchenko V. P., Shchekatikhina A. S. Hepatoprotective properties of silymarin // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 2: 130-135.]
15. Казюлин А. Н., Шестаков В. А., Гончаренко А. Ю., Павлеева Е. Е., Любенова И. Ю. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7 (155): 73-85.
- [Kazylin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Ju., Pavleeva E. E., Lubzenova I. Ju. Preparations of standardized silymarin. mechanisms of action and prospects for clinical application // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 7 (155): 73-85. (In Russ.)]
16. Zhang S., Pan H., Peng X., et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial // J Gastroenterol Hepatol. 2016; 31 (2): 409-416.
17. Heo E., Kim D. K., Oh S. H., et al. Effect of Prophylactic Use of Silymarin on Anti-tuberculosis Drugs Induced Hepatotoxicity // Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017; 80 (3): 265-269.
18. Luangchosiri C., Thakkinstian A., Chitphuk S., et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury // BMC complementary and alternative medicine. 2015; 15 (1): 1-7.
19. Белоусова Н. С. Опыт применения оригинального гепатопротектора на основе расторопши пятнистой в терапии неалкогольной жировой болезни печени на фоне противотуберкулезной терапии // Инфекционные болезни. 2016; 14 (3): 61-66.
- [Belousova N. S. An experience of using an original milk thistle-based hepatoprotector in therapy of non-alcoholic fatty liver disease against the background of antituberculosis therapy // Infektionnye bolezni. 2016; 14 (3): 61-66. (In Russ.).]
20. Shi Z., Wu J., Yang Q., et al. Efficacy and safety of milk thistle preventive treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A protocol for systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2020; 52 (99).
21. Gong J. Y., Ren H., Peng S. Y., et al. Comparative effectiveness of glycyrrhetic acid preparations aimed at preventing and treating anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A network meta-analysis of 97 randomized controlled trials // Phytomedicine. 2022; 98 (153942).
22. Рясенский Д. С., Асеев А. В., Эльгали А. И. Влияние глицирризиновой кислоты на состояние мембранных структур мононуклеаров у больных туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (10): 35-40.
- [Ryasenskiy D. S., Aseev A. V., Elgali A. I. Effect of glycyrrhetic acid on the membrane structures of mononuclear cells in pulmonary tuberculosis patients receiving anti-tuberculosis chemotherapy // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (10): 35-40. (In Russ.)]
23. Широкова Е. Н. Лекарственные поражения печени // Российские медицинские вести. 2011; 16 (3): 23-29.
- [Shirokova E. N. Druginduced liver diseases // Rossiiskie meditsinskie vesti. 2011; 16 (3): 23-29. (In Russ.)].
24. Liu X., Li X. An Observation of Essential's Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis // Journal of Clinical Pulmonary Medicine. 2002; 7 (1): 18-19.
25. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 2 (174): 29-54.
- [Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Hlynova O. V. Medicinal liver damage in adults // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 2 (174): 29-54. (In Russ.)]
26. Удут В. В., Венгеровский А. И., Буркова В. Н., Каркищенко Н. Н. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на перекисное окисление липидов печени и содержание цитокинов крови при экспериментальной патологии, вызванной изониазидом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 6: 47-52.
- [Udut V. V., Vengerovskiy A. I., Burkova V. N., Karkishchenko N. N. Influence of hepatoprotectors of phospholipid nature on lipid peroxidation of the liver and the content of blood cytokines in experimental pathology caused by isoniazid // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 6: 47-52.]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>
- Сведения об авторах:**
- Суханов Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; dmitriysukhanov@mail.ru
- Тимофеев Евгений Владимирович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; darrieux@mail.ru
- Алексеева Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; julija.alekseeva@pharminnotech.com
- Нагорнова Ксения Александровна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ksenia.nagornova@yandex.ru
- Information about the authors:**
- Dmitriy S. Sukhanov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; dmitriysukhanov@mail.ru
- Eugene V. Timofeev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; darrieux@mail.ru
- Julia S. Alekseeva, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; julija.alekseeva@pharminnotech.com
- Ksenia A. Nagornova, MD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia; ksenia.nagornova@yandex.ru

Поступила/Received 12.01.2023

Принята в печать/Accepted 16.01.2023