

УДК 6.615.211

Сравнительная оценка влияния севофлурана, изофлурана и пропофола на функцию печени больных с лекарственным гепатитом при хирургическом лечении туберкулеза легких

К.В. Скороход^{1,2}, В.Ф. Ли², В.А. Волчков^{1,2}, С.В. Ковалев^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Comparative assessment of the effect sevoflurane, isoflurane and propofol on liver function of patients with drug hepatitis in the surgical treatment of pulmonary tuberculosis

K. Skorokhod^{1,2}, V. Lee¹, V. Volchkov^{1,2}, S. Kovalev^{1,2}

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Введение. Лекарственные поражения печени часто сопровождают применение специфической полихимиотерапии (ПХТ) у больных туберкулезом легких, что обусловлено режимом дозирования, длительностью терапии и одновременным назначением большого количества препаратов. Эффективность консервативного лечения остается невысокой, особенно у больных с туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивыми формами микобактерий, и в четверти случаев требуется хирургическое лечение, проводимое в условиях многокомпонентной общей анестезии. Сходный метаболизм применяемых анестетиков и противотуберкулезных препаратов может привести к увеличению частоты развития побочных эффектов со стороны скомпрометированной печени. Целью данного ретроспективного исследования было оценить влияние различных видов анестезии на функцию печени у пациентов с ее лекарственным повреждением, обусловленным специфической ПХТ. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ лечения 1316 пациентов за 2011–2015 годы,

которым выполнялись хирургические вмешательства на органах дыхания в условиях отделения сочетанных и осложненных форм туберкулеза легких НИИ фтизиопульмонологии. Выявлено 135 (10,3%) случаев повышения ферментативной активности печени, а именно: повышение аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и/или аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы. Оперативное вмешательство у пациентов проходило в условиях общей ингаляционной анестезии севофлураном (1-я группа), изофлураном (2-я группа), внутривенной анестезии пропофолом (3-я группа). Всем пациентам контролировался уровень АлАТ, АсАТ, общего билирубина (ОБ) до операции, через 1, 7, 14 дней после операции. **Результаты.** Уровни АлАТ, АсАТ, ОБ до оперативного лечения в анализируемых группах не различались ($p > 0,05$). При дальнейшем анализе установлено, что через 1, 7 и 14 дней показатели АлАТ, АсАТ и ОБ у пациентов, включенных в разные группы в зависимости от использованных анестетиков, также не различались. **Выводы.** Анестезия севофлураном, изофлураном и пропофолом не оказывает негативного

влияния на функцию печени, оцениваемой по уровню АлАТ, АсАТ и ОБ, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, токсический гепатит, ингаляционная анестезия, печеночная дисфункция и анестезия

Summary

Background. Drug-induced hepatotoxicity often follows usage of specific polychemotherapy (PCT) in patients with lung tuberculosis. This condition is caused by regimen of chemotherapy, duration of treatment and simultaneous prescription of several drugs. Nevertheless, efficiency of conservative therapy remains to be low and in quarter cases requires surgical treatment under general anesthesia. Common metabolism of anesthetic agents and antituberculosis drugs can increase in the frequency of side effects from the compromised liver. The aim of this retrospective study was to evaluate the effects of different types of anesthesia on liver function in patients with its drug damage caused by specific PCT. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the treatment of 1316 patients in 2011–2015 who underwent surgery on

the respiratory organs in the Department of combined and complicated forms of pulmonary tuberculosis of the St. Petersburg State Research Institute of Phthysio-pulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation was carried out. 135 (10.3%) cases of liver enzymatic activity increase were revealed, namely: aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT) increase by more than 1.5 times from the upper limit of the norm. Surgical intervention in patients was performed under general inhalation anesthesia with sevoflurane (group 1), isoflurane (group 2), and intravenous anesthesia with propofol (group 3). All patients were monitored ALT, AST, total bilirubin (TB) before surgery, 1, 7, 14 days after surgery. **Results.** Patients were comparable in ALT, AST, and TB levels in all three groups $p > 0,05$. Further analysis revealed that after 1, 7 and 14 days ALT, AST and OB parameters did not differ in patients included in different groups depending on the anesthetics used. **Summary.** Anesthesia with sevoflurane, isoflurane and propofol does not have a negative effect on liver function, estimated by ALT, AST and TB levels, both in the early and late postoperative periods.

Keywords: drug-induced hepatotoxicity, drug-induced liver injury, liver dysfunction and anesthesia

Введение

По оценкам ВОЗ в 2016 г. было зарегистрировано 10,4 млн случаев туберкулеза в мире с общей смертностью 1,7 млн человек в год [1]. В РФ показатели общей заболеваемости туберкулезом снижаются, однако сохраняется низкая эффективность клинического излечения больных, которая в 2011 г. составила 34,3% [2]. Это связано с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Среди пациентов, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РФ, МЛУ составляла в 1999 г. 8,7 случая на 100 тыс. населения, а в 2015 г. — уже 25,5 случая на 100 тыс. населения [2]. В мире, по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется до полумиллиона новых случаев туберкулеза с МЛУ к противотуберкулезным препаратам [1].

В РФ лечение больных туберкулезом осуществляется в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ от 21.02.2003 г. [3]. Используются стандартные режимы химиотерапии — одновременное назначение 4 противотуберкулезных препаратов при лекарственно-чувствительном туберкулезе, а при лекарственно-устойчивом — 5 или 6, некоторые из которых применяются в высших терапевтических дозах. Это приводит к появлению побочных эффектов назначен-

ной специфической терапии, в структуре которых на долю гепатопатий приходится 28,7%, из них 40% вызваны препаратами резервного ряда и 60% — препаратами основного ряда [4].

В развитии лекарственных повреждений печени (ЛПП) играют роль два основных механизма: истинная и идиосинкразическая гепатотоксичность. Вещества, обладающие истинной гепатотоксичностью, вызывают повреждение печени предсказуемым и дозозависимым путем, напрямую или опосредованно через свои метаболиты. Большинство противотуберкулезных препаратов приводят к формированию идиосинкразического повреждения печени посредством метаболических или иммунологических механизмов [5–8]. Метаболизм лекарственных препаратов происходит в две фазы. В первой фазе метаболизма лекарственный препарат подвергается окислению или гидроксигированию с участием ферментов системы цитохрома P-450, при этом образуются как свободные метаболиты, свободно выделяющиеся из организма, так и неустойчивые реактивные формы, обладающие гепатотоксическим действием. Во второй фазе метаболизма происходит биотрансформация лекарственных средств, заключающаяся в их конъюгации с эндогенными молекулами. Образующиеся при этом соединения могут становиться иммуногенными для собственного организма, индуцируя аутоиммунные

реакции, которые приводят к повреждению гепатоцитов с развитием дистрофии и некроза.

Несмотря на проводимую полихимиотерапию (ПХТ), у 20–35% больных развивается хронический туберкулезный процесс, и излечение туберкулеза легких без применения хирургических методов становится малоперспективным [9]. В условиях низкой эффективности консервативного излечения туберкулеза органов дыхания возрастает значение фтизиохирургии [10–12].

Хирургическое лечение туберкулеза легких происходит в условиях комбинированной общей анестезии. Как правило, анестезия проходит без осложнений, но в условиях токсического повреждения печени, побочные эффекты от анестезии могут усиливаться, что обусловлено сходным метаболизмом противотуберкулезных препаратов (ПТП) и ингаляционных анестетиков через систему цитохрома P-450 [13].

Цель исследования

Целью настоящего исследования было оценить влияние различных видов анестезии на функциональное состояние печени у больных с лекарственными гепатитами при хирургическом лечении туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный (2011–2015) анализ лечения 1316 пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства на органах дыхания в условиях отделения сочетанных и осложненных форм туберкулеза легких НИИ фтизиопульмонологии. Выявлено 135 (10,3%) случаев повышения ферментативной активности печени, а именно возрастания уровня АсАТ и/или АлАТ более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы. Среди пациентов был 91 (67%) мужчина и 44 (33%) женщины. Средний возраст пациентов составил $37,9 \pm 0,8$ года. У 40% пациентов лекарственная устойчивость не установлена в связи с абациллярностью мокроты на всех этапах лечения, и они получали ПХТ по I режиму. В дальнейшем у 20% из них терапия была откорректирована после бактериологического исследования операционного материала. 60% пациентов выделяли МБТ на различных этапах лечения, из них у 42% пациентов была множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), у 31% — широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), у 27% пациентов — лекарственно-чувствительный туберкулез.

Терапию по I режиму (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) получали 70 пациентов (52%), по IV, V режимам (протионамид, лево/моксифлоксацин, циклосерин, ПАСК, амикацин, кларитромицин) — 65 (48%) пациентов. У 4 (3%) пациентов со-

путствующей патологией был хронический вирусный гепатит В, у 41 (30%) — гепатит С. Средняя продолжительность болезни составила $3,5 \pm 0,4$ года. Формы туберкулеза у обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Формы туберкулеза у обследованных пациентов (n=135)

Формы туберкулеза легких	Количество пациентов, абс. (%)
Туберкулема	57 (42)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	51 (38)
Цирротический туберкулез	1 (1)
Кавернозный туберкулез	23 (17)
Осложненные формы туберкулеза	3 (2)

Для хирургического лечения туберкулеза выполнялись следующие виды операций (табл. 2).

Таблица 2

Виды оперативного лечения туберкулеза легких (n=135)

Виды операций	Количество пациентов, абс. (%)
Сегментарная резекция легких	70 (52)
Лобэктомия	37 (27)
Пневмонэктомия	15 (11)
Верхнезадняя экстраплевральная торакомиопластика	13 (10)

Оперативное вмешательство проходило в условиях многокомпонентной общей анестезии с использованием как ингаляционных, так и внутривенных анестетиков. Пациенты с повышенными показателями АсАТ и АлАТ были распределены на три группы в зависимости от использованного при оперативном лечении туберкулеза анестетика. В 1-ю группу включены 83 пациента, которым проводилась анестезия севофлураном, во 2-ю группу — 19 пациентов, которым проводилась анестезия изофлураном, и в 3-ю группу вошли 33 пациента, которым вводился пропофол. Длительность оперативного вмешательства и соответственно анестезии в среднем составила 198 ± 6 мин. Методика анестезии была следующей: после 3-минутной преоксигенации производилась индукция анестезии пропофолом 2 мг/кг, фентанилом 2 мкг/кг и сукцинилхолином 2 мг/кг. После выполнения оротрахеальной интубации поддержание анестезии осуществлялось севофлураном (2–3 об.% 0,8–1,0 МАК)

в 1-й группе, изофлураном (1,5–3,0 об.% 0,8–1,0 МАК) во 2-й группе, пропофолом (8–10 мг/кг в час) в 3-й группе, соотношение кислород/воздух 50–70%/30–50%, поток 2 л/мин. Миоплегия поддерживалась пипекуронием или рокуронием. В течение операции осуществлялся постоянный мониторинг ЭКГ, ЧСС, сатурации, АД. При снижении среднего АД <70 мм рт.ст. проводилась инфузионная терапия коллоидами и вазопрессорами. Пациенты были I–III группы риска по ASA.

Всем пациентам определяли уровень АлАТ, АсАТ, общий билирубин до операции, на 1, 7 и 14-й день после операции. Все пробы определялись рутинными лабораторными методами в течение часа с момента забора.

Статистический обсчет осуществлялся с использованием программного обеспечения SPSS 17.

Результаты исследования

Пациенты, включенные в разные группы, в зависимости от вида анестезии, не различались по возрасту, полу, длительности заболевания, формам туберкулеза, чувствительности к лекарственным препаратам, бактериовыделению, объему оперативного вмешательства и режиму химиотерапии, наличию сопутствующей патологии в виде гепатитов В и С ($p>0,05$) (табл. 3, 4).

Продолжительность анестезии изофлураном и пропофолом у больных, включенных в эти группы, не различалась (174,1±16,4 и 169,5±12,7 мин; $p>0,05$). Длительность анестезии севофлураном была больше, чем пропофолом (210±7,9 и 169,5±12,7 мин; $p>0,002$) и изофлураном (210±7,9 и 174,1±16,4 мин; $p>0,04$) соответственно.

Таблица 3

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Вид ингаляционного анестетика		Севофлуран (n=83)	Изофлуран (n=19)	Пропофол (n=33)	p
Возраст, годы		38,8±1	37±2,7	36±1,9	$p>0,05$
Пол, абс. число (%)	муж.	58 (70)	12 (63)	21 (64)	$p>0,05$
	жен.	25 (30)	7 (37)	12 (36)	
Стаж заболевания, годы		3,6±0,4	3,1±1	3,6±1	$p>0,05$
Гепатит В, абс. число (%)	положит.	2 (2)	0	2 (6)	$p>0,05$
	отриц.	81 (98)	19 (100)	31 (94)	
Гепатит С, абс. число (%)	положит.	26 (31)	6 (32)	9 (27)	$p>0,05$
	отриц.	57 (69)	13 (68)	24 (73)	

Таблица 4

Формы туберкулеза, режимы полихимиотерапии, виды оперативного вмешательства исследуемых пациентов

Вид ингаляционного анестетика		Севофлуран (n=83)	Изофлуран (n=19)	Пропофол (n=33)	p
Режим полихимиотерапии, абс. число (%)		I — 49 (59)	I — 7 (37)	I — 14 (42)	$>0,05$
		IV, V — 34 (41)	IV, V — 12 (63)	IV, V — 19 (58)	
Форма заболевания, абс. число (%)	Туберкулема	34 (41)	7 (36)	16 (48)	$>0,05$
	Фиброзно-кавернозный туберкулез	32 (39)	6 (32)	14 (42)	
	Кавернозный туберкулез	13 (16)	6 (35)	3 (10)	
	Осложненные формы туберкулеза	3 (4)	0	0	
	Цирротический туберкулез	1 (1)	0	0	
Объем операции, абс. число(%)	Пневмонэктомия	10 (12)	3 (16)	2 (6)	$>0,05$
	Лобэктомия	22 (26)	6 (31)	10 (30)	
	Сегментэктомия	41 (50)	10 (53)	18 (55)	
	Торакопластика	10 (12)	0	3 (9)	

При включении в исследование исходные уровни АлАТ, АсАТ, общего билирубина были сопоставимы во всех трех группах ($p > 0,05$). Дальнейший анализ показал, что через 1, 7 и 14 дней показатели АлАТ, АсАТ и

общего билирубина у пациентов, включенных в разные группы в зависимости от использованных анестетиков, не различались (рис. 1–3).

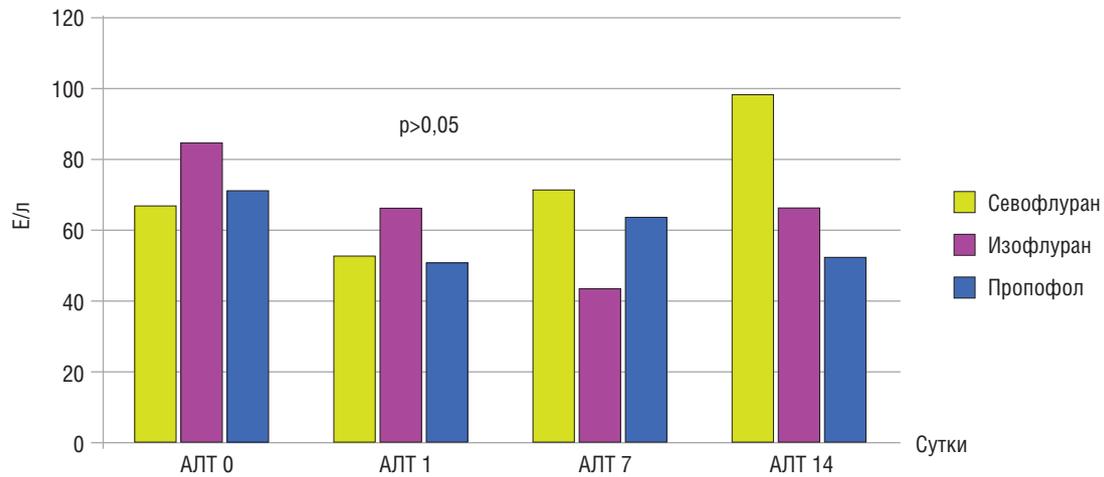


Рис. 1. Динамика уровня аланинаминотрансферазы

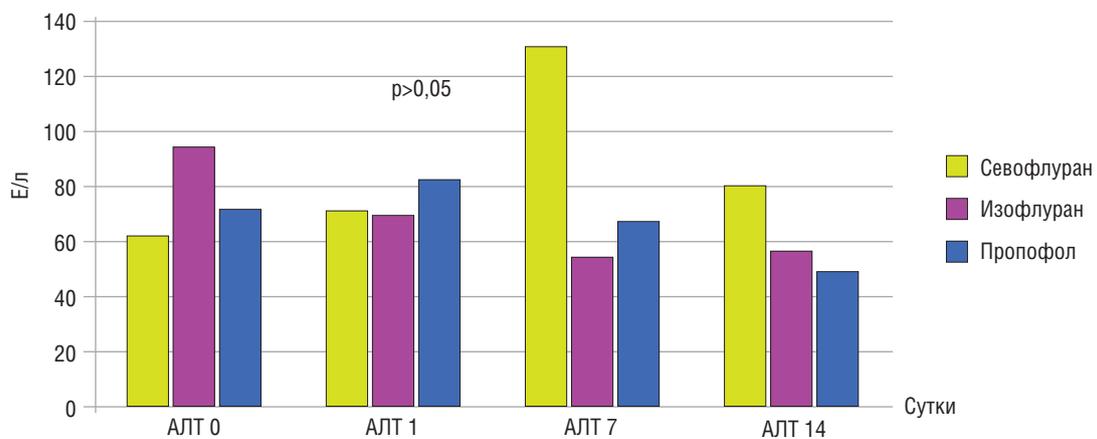


Рис. 2. Динамика уровня аспартатаминотрансферазы

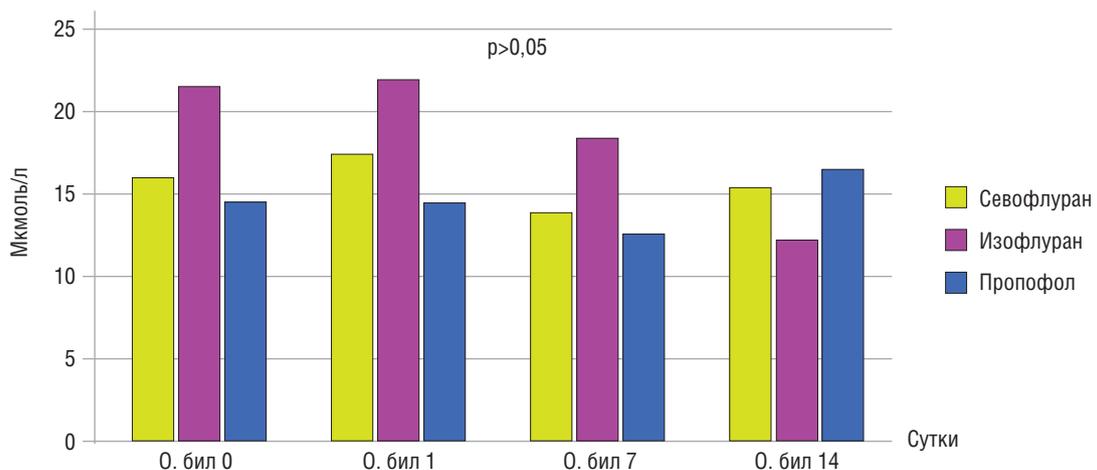


Рис. 3. Динамика уровня общего билирубина

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем АлАТ и АсАТ до операции ($r=0,6$; $p=0,0001$), между уровнем АлАТ и общего билирубина до операции ($r=0,2$; $p=0,009$), аналогичные корреляции были выявлены и для АсАТ.

Методом регрессионного анализа установлено, что уровень АсАТ сразу после операции зависит от продолжительности анестезии ($r^2=0,1$; $p=0,008$).

Обсуждение результатов

На ЛПП приходится 10% всех побочных реакций организма, связанных с применением фармакологических препаратов [14]. В странах ЕС на ЛПП приходится 7–15%, в то время как в США ЛПП являются причиной 50% случаев острой печеночной дисфункции, 39% из них приходится на передозировку ацетаминофена, 13% — на идиосинкразическое повреждение печени, в структуре которого ведущую роль играют антимикробные препараты — 45%, такие как амоксициллин-клавуланат — 10% и изониазид — 5% [15]. В целом среди госпитализированных пациентов во всем мире 1% приходится на больных с лекарственными повреждениями печени; высока вероятность увеличения этого показателя при использовании противотуберкулезных препаратов [15]. Среди пациентов с туберкулезом легких, получающих терапию с использованием изониазида, побочные реакции, сопровождающиеся дисфункцией печени, наблюдаются в 10–20% случаев, а при комбинации противотуберкулезных препаратов частота негативных эффектов увеличивается в несколько раз [16]. Таким образом, проблема хирургического лечения туберкулеза легких в условиях лекарственного повреждения печени актуальна, так как частота этого осложнения достигает 10,3% и более (по данным СПб НИИФ), а высокая частота сочетания туберкулеза и вирусных гепатитов (до 32% случаев) увеличивает вероятность побочных эффектов со стороны ПХТ и сама по себе является фактором риска развития лекарственного гепатита.

Согласно результатам данного исследования, несмотря на то, что соотношение пациентов, получавших ПХТ по I и IV режиму, было примерно сопоставимо, 77% больных в схемах химиотерапии получали изониазид — препарат с доказанной лекарственной токсичностью, занимающий второе место среди антимикробных препаратов (после амоксициллина клаву-

ланата) в структуре лекарственных средств, вызывающих ЛПП. У всех включенных пациентов были формы туберкулеза, при которых успех консервативного лечения был маловероятен, в связи с чем они были подвергнуты оперативному вмешательству. Однако хирургическое лечение возможно только на фоне пролонгированной ХТ из-за высокого риска рецидива заболевания. В связи с этим оперативное лечение часто проводилось в условиях гиперферментемии. Согласно результатам проведенного ретроспективного анализа не было установлено отрицательной динамики уровней АсАТ, АлАТ и общего билирубина при ингаляционной анестезии севофлураном и изофлураном и внутривенной анестезии пропофолом. Таким образом, можно предположить, что эти анестетики не оказали существенного влияния на функциональное состояние скомпрометированной печени.

Аналогичные результаты были получены и другими исследователями. Так, в исследовании Н. Sabin и соавт. [17] было установлено, что вид анестезии не оказывает влияния на уровни АсАТ, АлАТ и общего билирубина у пациентов с исходно высокими значениями этих показателей. Вместе с тем динамика этих показателей зависела от анатомической области, в которой проводилось оперативное вмешательство.

Однако, несмотря на полученные данные, необходимо проведение дальнейших исследований с изучением более специфических маркеров повреждения печени: гепатоцеллюлярного (лактатдегидрогеназа, α -глутатион-S-трансфераза), холестатического (щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза). Кроме того, с целью исключения ишемического характера повреждения печени интраоперационно необходимо проводить инвазивный мониторинг гемодинамики или доплерографию сосудов печени с оценкой линейного кровотока.

Выводы

1. Консервативное лечение туберкулеза легких у 10,3% пациентов осложнилось развитием лекарственного повреждения печени.
2. Не было установлено отрицательной динамики уровней АсАТ, АлАТ и общего билирубина при ингаляционной анестезии севофлураном и изофлураном, а также при внутривенной анестезии пропофолом.

Список литературы

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization 2017; 262.
2. Нечаева О.Б. Мониторинг и оценка изменений эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской

- Федерации. Туберкулез и болезни легких 2012; (8): 16–22. [Nechaeva O.B. Monitoring and evaluation of changes in epidemiological indicators for tuberculosis in the Russian Federation. Tuberkulez i bolezni legkikh 2012; (8): 16–22. (In Russ.)].
3. Приказ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»

- <http://www.consultant.ru> [Order of March 21, 2003 No. 109 "On the improvement of tuberculosis measures in the Russian Federation" <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
4. *Вольф С.Б., Суханов Д.С., Романцов М.Г.* Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова 2009; (1): 172–176. [Vol'f S.B., Sukhanov D.S., Romantsov M.G. Drug-induced liver damage during polychemotherapy of tuberculosis. Vestnik Sankt-Peterburgskoj meditsinskoj akademii im. I.I. Mechnikova 2009; (1): 172–176. (In Russ.)].
 5. *Хомерики С.Г., Хомерики Н.М.* Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт 2012. [Homeriki S.G., Homeriki N.M. A manual for doctors. Medicinal lesions of the liver. M.: Forte Print 2012. (In Russ.)].
 6. *Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А.* Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. РМЖ 30.06.2016; (11): 721–727. [Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Medicinal lesions of the liver: diagnosis, treatment. RMZH 30.06.2016; (11): 721–727. (In Russ.)].
 7. *Holt M.P., Ju C.* Mechanisms of Drug-Induced Liver Injury. The AAPS Journal 2006; 8 (1): 48–54.
 8. *Zimmerman H.J.* Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins 1999; 3–177, 427–457, 589–639.
 9. *Перельман М.И., Наумов В.Н., Добкин В.Г. и др.* Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2002; (2): 51–55. [Perel'man M.I., Naumov V.N., Dobkin V.G. et al. Indications for surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih 2002; (2): 51–55. (In Russ.)].
 10. *Репин Ю.М., Аветисян А.О., Елькин А.В. и др.* Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 2001; 9 (78): 6–9. [Repin Yu.M., Avetisyan A.O., El'kin A.V. et al. The value of drug resistance of mycobacteria in pulmonary tuberculosis surgery. Problemy tuberkuleza 2001; 9 (78): 6–9. (In Russ.)].
 11. *Шилова М.В.* Туберкулез в России в 2007 году. Монография. М.: ПАГРИ Принт 2008; 152. [Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2007 monograph. M.: PAGRI Print 2008; 152. (In Russ.)].
 12. *Отс О.Н., Синицин М.В., Семенов Г.И. и др.* Хирургия туберкулеза органов дыхания в НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова: история и современные тенденции. Туберкулез и болезни легких 2009; (12): 11–21. [Ots O.N., Sinicin M.V., Semenov G.I. et al. Surgery of tuberculosis of the respiratory system at the Research Institute of Phthiopulmonology, MMA named after IM Sechenov: history and current trends. Tuberkulez i bolezni legkih 2009; (12): 11–21. (In Russ.)].
 13. *Safari S., Motavaf M., Samdoust S.A.S., Alavian S.M.* Hepatotoxicity of Halogenated Inhalational Anesthetics. Iran Red Crescent Medical Journal 05.09.2014; 16 (9): e20153. doi: 10.5812/ircmj.20153.
 14. *Байкова И.Е., Никитин И.Г.* Лекарственное поражение печени. РМЖ 18.04.2009; (1): 1–4. [Bajkova I.E., Nikitin I.G. Liver damage. RMZH 18.04.2009; (1): 1–4. (In Russ.)].
 15. *Marrone G., Vaccaro F.G., Biolato M. et al.* Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2017; 21 (1): 122–134.
 16. <https://livertox.nlm.nih.gov/Isoniazid.htm>.
 17. *Sabin H., Pirat A., Arslan G.* Anaesthesia and surgery in patients with abnormal preoperative liver enzymes. European Journal of Anesthesiology 2006; (24): 465–467. doi: 10.1017/S0265021506002079.

Поступила в редакцию 09.12.2018 г.

Сведения об авторах:

Скорород Ксения Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: myboard03@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7538-5775;

Ли Владимир Федорович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniif_all@mail.ru; ORCID 0000-0002-6206-7214;

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: volchkovva@mail.ru; ORCID 0000-0002-5664-7386;

Ковалев Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: doctor-s2@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3665-5645.