View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE



© Окусок О.М., Грищук Л.А., 2016
УДК 616.36-099-06:616.24-002.5:615.28.015.8
DOI 10.11603/1681-2727.2016.4.7220

**О.М. Окусок, Л.А. Грищук**

# ВПЛИВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер,
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

*Своєчасна діагностика побічних ефектів, спричинених протитуберкульозними препаратами, зокрема токсичного ураження печінки, має важливе значення при лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ТБ) легень. Досліджено лікування 62 хворих на вперше діагностований хіміорезистентний ТБ легень. Проаналізовано залежність ефективності лікування таких хворих від наявності токсичного ураження печінки під час терапії в стаціонарних умовах. Встановлено, що максимальна кількість токсичних ускладнень з боку печінки спостерігається переважно на 2-5-му місяці терапії. У групі пацієнтів без токсичного ураження печінки під час лікування показники ефективності терапії були кращі, ніж у групі з таким ускладненням. Бактеріовиділення припинилось у 67,5 проти 54,8 %, порожнини розпаду закрились відповідно у 36,4 проти 27,8 % осіб. Для покращення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень слід розширити спектр біохімічних обстежень крові з метою ранньої діагностики функціональних порушень печінки. При підозрі на токсичне ураження печінки треба своєчасно призначати ефективні гепатопротекторні препарати.*

***Ключові слова:*** *хіміорезистентний туберкульоз, токсичне ураження печінки, ефективність лікування.*

У 2014 р. Україна стала однією з п'яти країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного ТБ (МРТБ). За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного ТБ (ХРТБ) в Україні, рівень МРТБ серед хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз ТБ, складає 24,3 %, серед хворих з повторними випадками ТБ – більш ніж удвічі вище – 58,2 %. Частка випадків туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБ [1].

Ю.І. Фещенко та співавт. (2016) визначали ефективність лікування у хворих на МРТБ і РРТБ на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) й основного курсу хіміотерапії (ОКХТ). Встановлено, що наслідки лікування потрібно оцінювати окремо у хворих на МРТБ або РРТБ і хворих, яким у минулому призначали або ні протитуберкульозні препарати (ПТП) II ряду. З огляду на гіршу ефективність лікування хворих як на МРТБ, так і РРТБ, лікованих у минулому ПТП II ряду, для них передусім доцільно у режим хіміотерапії вводити препарати 5-ї групи або нові ПТП (бедаквілін, деламанід), але при цьому, зважаючи на більшу кількість перерв у лікуванні, всім забезпечувати соціальний супровід. Оскільки у хворих усіх груп ефективність лікування знижується протягом підтримувальної фази хіміотерапії (ХТ), основні зусилля потрібно спрямовувати на покращання якості надання медичної допомоги на амбулаторному етапі та розробку і впровадження скорочених режимів хіміотерапії [2].

Зозуляк В.І. та співавт. (2015) встановили особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень (ДТБЛ): за стандартної хіміотерапії спостерігається токсичне ураження печінки, яке виявляється як у клінічній симптоматиці, так і в порушенні біохімічних показників її функції. Ранніми критеріями діагностики розвитку токсичного гепатиту є зміни не менше двох біохімічних показників функції печінки. Інфекційний туберкульозний процес та тривала хіміотерапія призводять до появи ознак токсичного гепатиту, погіршують перебіг патологічного процесу, а також знижують ефективність лікування [3].

Вивчені біохімічні показники крові у хворих з різними типами туберкульозу легень у процесі антимікобактерійної терапії. Встановлено, що у хворих на ТБ легень у процесі хіміотерапії поряд із поліпшенням загального стану спостерігалося погіршення деяких біохімічних показників крові, зокрема підвищувалися рівень білірубіну, активність трансаміназ, показники тимолової проби, вміст креатиніну і сечовини. Ці зміни були виразнішими

у хворих на хронічний ТБ легень. Усе це свідчить про негативний вплив поліхіміотерапії, зокрема на функціональний стан печінки та нирок, і потребує своєчасної адекватної корекції [4].

Проведена оцінка біохімічних показників та активності запального процесу у хворих на ХРТБ. У таких хворих визначалися високі показники активності запального процесу та інтоксикації. Отримані дані свідчать про те, що хворим на ХРТБ легень незалежно від клінічної форми необхідна відповідна патогенетична терапія. Це дозволить запобігти побічної дії протитуберкульозних препаратів на печінку та підвищить ефективність лікування даної категорії хворих [5, 6].

Науковці активно досліджують молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності у хворих на ТБ з метою запобігання її у разі застосування сучасних програм лікування. Продовжують вивчати та оцінювати ефективність методик для діагностики та лікування чутливого та ХРТБ. Актуальним залишається питання щодо генетичних аспектів формування лікарської стійкості *M. tuberculosis* і вивчення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму ксенобіотиків при ТБ легень для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні організму з метою підвищення ефективності лікування [7]. Встановлено, що медикаментозно обумовлене ураження печінки під час лікування МРТБ спостерігається частіше у хворих з хронічними захворюваннями печінки, алкогольними захворюваннями печінки, а також за наявності гепатитів В і С [8, 9]. Деякі автори відмічають, що лікування МРТБ за наявності гепатотоксичности під час терапії не приводило до статистично значущого збільшення несприятливих результатів [10]. Описують токсичний гепатит, який розвинувся на 28, 39 і 45-й дні від початку лікування у 3 пацієнтів і був пов'язаний з використанням протіонаміду. Функція печінки повертається в нормальний діапазон після припинення лікування протіонамідом протягом 19, 27 або 28 днів. Автори акцентують увагу на ретельному контролі функції печінки у хворих з МРТБ, які отримували лікування протіонамідом [11].

### Пацієнти і методи

Досліджено 62 випадки лікування хворих у КУТОР «Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер», в яких вперше діагностовано хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ). В усіх хворих визначалось бактеріовиділення методами мікроскопії мазка, бактеріологічним дослідженням, зокрема посівом на живильне середовище, а також з використанням апарату BACTEC MGIT 960 та автоматизованого скринінгового генетично-молекулярного тесту для визначення МБТ та резистентності до R-Xpert MBT/Rif. За клінічними формами ТБ – інфільтративна діагностована у 42 (67,7 %), у решти пацієнтів була дисемінована. Хворі були віком від 21 до 74 років, зокрема старші 30 років – 54 (87,1%), за статтю переважали чоловіки – 53 (85,4 %). Усім пацієнтам щомісяця проводилися стандартні біохімічні дослідження крові, УЗД печінки в динаміці.

У всіх хворих виявлені мікобактерії ТБ, не чутливі до препаратів 1 ряду, тому пацієнти були віднесені до 4-ої категорії.

Лікування хворих на МРТБ та РРТБ проводилося згідно з рекомендаціями, висвітленими в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих» / Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р [12]. Спостереження проводилося протягом інтенсивної фази лікування, ефективність оцінювалася на момент виписки зі стаціонару.

Рандомізованим методом було сформовано 2 групи залежно від виникнення токсичних уражень печінки під час лікування. 1-а група (31 хворий) – пацієнти, в яких під час лікування виявлено токсичні ураження печінки, 2-а група (31) – під час лікування токсичних уражень печінки не спостерігалось. Критерії виключення: хронічні захворювання печінки, зловживання алкоголем, перенесені захворювання шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, ВІЛ/СНІД, системні захворювання.

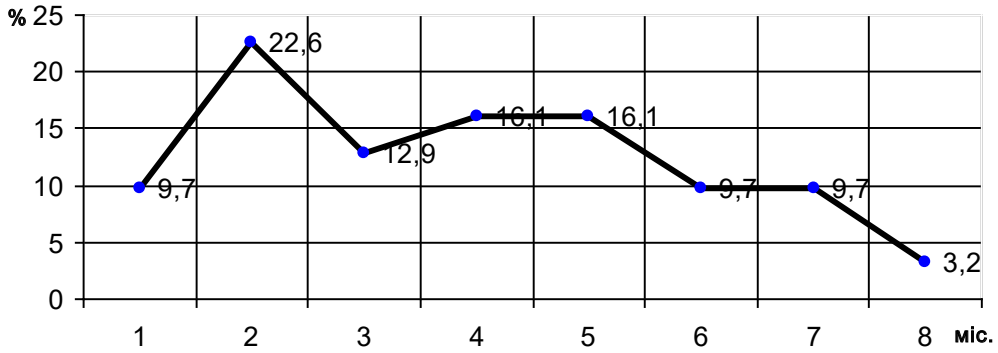
### Результати досліджень та їх обговорення

При вступі в стаціонар у всіх пацієнтів результати біохімічних показників крові були в межах норми. В подальшому у пацієнтів 1-ої групи в процесі лікування відмічались токсичні ураження печінки, при яких показники білірубіну і трансаміназ перевищували норму. У деяких випадках лікарі були вимушені тимчасово припиняти використання протитуберкульозних препаратів, хворим призначалася дезінтоксикаційна терапія, гепатопротектори. Проаналізована залежність частоти виникнення токсичних уражень печінки від терміну лікування (мал. 1).

Максимальна кількість токсичних ускладнень з боку печінки під час стаціонарного лікування спостерігається з 2-го (22,6 %) по 5-ий (16,1 %) місяць.

Ефективність лікування оцінювали на момент виписки зі стаціонару, частіше цей термін співпадав із закінченням інтенсивної фази лікування. Були враховані результати зникнення клінічних симптомів захворювання, припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду (табл. 1).

Як бачимо з таблиці 1, у групі пацієнтів без токсичного ураження печінки (II) під час лікування показники ефективності лікування кращі, ніж у I групі, зокрема припинення бактеріовиділення відмічалось у 67,7 % (у 1-й групі – у 54,8 %), закриття порожнин розпаду – відповідно у 36,4 проти 27,8 %.




Мал. 1. Частота виникнення токсичних уражень печінки під час стаціонарного лікування хворих на ТБ легень.

Таблиця 1

Результати лікування хворих на ХРТБ легень на момент виписки із стаціонару

| Показник | I група (n=31) | | | II група (n=31) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. число | | % | Абс. число | | % |
| | МБТ+ | МБТ− | | МБТ+ | МБТ− | |
| Припинення бактеріовиділення | 31 | 17 | 54,8 | 31 | 21 | 67,7* |
| Закриття порожнин розпаду | Дестр.+ | Дестр.− | % | Дестр.+ | Дестр.− | % |
| | 18 | 5 | 27,8 | 22 | 8 | 36,4** |

Примітки: * – значення показника вірогідно відрізняється від I групи (p<0,05). ** – (p<0,01).

Наводимо витяг з історії хвороби, що ілюструє випадок виникнення токсичного гепатиту під час лікування хіміорезистентного туберкульозу легень.

*Хвора Б., 59 р. Перебувала в ОТД з 27.04.14 по 30.01.15. При вступі скаржилася на надсадний кашель з харкотинням, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість. При об'єктивному обстеженні: хвора дещо підвищеного живлення, шкірні покриви та слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені. Пульс 78 уд./хв, задовільних властивостей. АТ 130/90 мм рт. ст. Над легенями перкуторно легеневий звук з коробковим відтінком, дещо укорочений в нижніх ділянках зліва. Аускультативно жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи, зліва в нижніх ділянках вологі хрипи. ЧД 20/хв. Живіт м'який, не болючий. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Фізвідправлення в нормі.*

*Були проведені обстеження: загальні аналізи крові, сечі, калу на я/г; біохімічний аналіз крові (АлАТ, АсАТ, загальний білок, глюкоза, сечовина, креатинін); аналіз крові на RW; аналіз мокротиння загальний, на МБТ (2 посіви). Параклінічні дослідження – ПЛР, ЕКГ, спірографія, УЗД ОЧП, реакція Манту з 2 ТО, Rö ОГП. Виявлено: у мазку з харкотиння від 31.07.14 КСБ+. Культура від 24.07.14 МБТ+. Стійкість до препаратів H R S Z. На Rö-грамі від 25.07.14 зліва вогнищево-інфільтративні зміни.*

*Біохімічний аналіз крові (28.07.14): загальний білірубін 17,4 мкмоль/л (прямий 4,4, непрямий 13,0), АлАТ 10,1, АсАТ 9,4 ммоль/(л×год), глюкоза 5,8 ммоль/л, загальний білок 74,8 г/л, сечовина 7,3 ммоль/л, креатинін 81,4 мкмоль/л*

*Враховуючи результат попереднього дослідження ПЛР+ (R+), виставлено діагноз: ВДТБ/РМРТБ (31.07.14) н/частки лівої легені (вогнищевий), інфільтрація. Дестр–. Туб. ендобронхіт МБТ+ М+ $К_{П}$ПЛР+ (R+), Гіст 0, Кат 1, Ког 3(2014).*

*У зв'язку з отриманням лікування зі стійкістю до H R S Z діагноз змінюється на МРТБЛ 28.08.14. у в/частині зліва (інфільтративний). Дестр– МБТ+ М+ К+ МГ+ R+ Резист+ (H R S Z) Кат 4.1 А (ВДТЛ) Ког 3 (2014) Призначено лікування (28.08.14.) Нт – 1,0 Lfx – 1,0 Cs – 0,75 ПАС – 8,0 Z – 2,0 E – 1,6.*

*06.10.14. Виникли скарги на жовтявий колір склер і шкіри, сеча темного кольору, кал світлий, виражену загальну слабкість, кашель з виділенням мокротиння. Шкірні покриви та слизові жовті. Пульс 84 уд./хв., АТ 130/80 мм рт. ст. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах зліва. Живіт м'який. Печінка збільшена на 2 см, чутлива при пальпації. С-м Пастернацького негативний з обох сторін. Набряки відсутні.*

*Печінка помірно збільшена за рахунок лівої долі: права доля 125 мм, ліва доля 70 мм, ехогенність дещо підвищена в правій долі, ехопровідність знижена в правій долі, ехоструктура помірно неоднорідна, середньозерниста. Внутрішньопечінкові жовчеві ходи не розширені. Портальна вена 14 мм. Жовчний міхур з лабільним перегином у тілі, 75×16 мм, з дещо ущільненою стінкою до 2,6 мм та неоднорідним вмістом за рахунок невеликого дрібнодисперсного осаду. Діаметр холедоха 4 мм.*

*Біохімічний аналіз крові (08.10.14). Заг. білірубін – 281,6 мкмоль/л, прямий 139,4, непрямий 142,2. АлАТ 25,3, АсАТ – 20,8 ммоль/(л×год). Глюкоза 6,1 ммоль/л, заг. білок 69,3 г/л. Сечовина 3,9 ммоль/л, креатинін 80,7 мкмоль/л. Консультована інфекціоністом.*

*Виставлено супутній діагноз − Токсичний гепатит з холестатичним компонентом. Медикаментозна хвороба. Рекомендовано: 1. Відмінити всі протитуберкульозні препарати. 2. Дезінтоксикаційна терапія: Sol. NaCl 200,0 + Глутаргін 40 % 5,0 в/в краплинно двічі на день. Реосорбілакт 200,0. Преднізолон 90 мг, Sol. Glucosi 5 % 200,0. 3. Преднізолон у дозі 90 мг 1-2 дні, за отримання ефекту зменшувати дозу на 30 мг через день. 4. Ентеросорбенти. 5. Но-шпа по 2,0 2 р/д. 6. Урсолізин по 0,25×3 р/д.*

*При виписці: біохімічний аналіз крові (26.01.15) Заг. білірубін 23,7 мкмоль/л, прямий 8,8, непрямий 14,9. АлАТ 9,7, АсАТ 9,0 ммоль/(л×год). Глюкоза 5,4 ммоль/л, Заг. білок 71,1 г/л. Сечовина 9,3 ммоль/л, креатинін 116,7 мкмоль/л. Хвора виписана у задовільному стані для продовження лікування за місцем проживання.*

Таким чином, можна вважати, що токсичні ураження печінки впливають на ефективність лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень. Можливо, слід розширити спектр біохімічних досліджень крові у таких пацієнтів, щоб своєчасно діагностувати і запобігти можливим токсичним ураженням печінки, що, у свою чергу, буде сприяти кращій ефективності терапії.

**Висновки**

1**.** Максимальна кількість токсичних ускладнень з боку печінки під час стаціонарного лікування пацієнтів на хіміорезистентний ТБ легень спостерігається з 2-го по 5-ий місяць та негативно впливає на ефективність лікування.

2. У групі пацієнтів без токсичного ураження печінки під час лікування показники ефективності терапії кращі, ніж у першій групі, зокрема припинення бактеріовиділення відмічалось у 67,7 % (у 1-ій групі – у 54,8 %), закриття порожнин розпаду – відповідно у 36,4 проти 27,8 %.

3. Для покращення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний ТБ легень слід розширити спектр біохімічних обстежень крові з метою ранньої діагностики функціональних порушень печінки. При підозрі на токсичне ураження печінки слід своєчасно призначати ефективні гепатопротекторні препарати.

**Література**


1. *Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник).* (2016). Київ.

2. Фещенко, Ю. І., Литвиненко, Н. А., Погребна, М. В., Сенько, Ю. О., Процик, Л. М., Гранкіна, Н. В. (2016). Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція,* (2), 22-29.

3. Зозуляк, В. І., Зозуляк, Н. В., Пилипенко, І. І. (2015). Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція,* (2), 85-89.

4. Фещенко, Ю. І., Черенько, С. О., Матвєєва, О. В., Яйченя, В. П., Логвіна, І. О. (2014). Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція,* (4), 13-20.

5. П'ятночка, І. Т., Корнага, С. І., П'ятночка, В. І. (2012). Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція,* (2), 46-49.

6. Разнатовська, О. М. (2011). Оцінка біохімічних показників та активності запального процесу у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*, *6*(1), 181-184.

7. Тодоріко, Л. Д., Петренко, В. І., Гришин М. М. (2014). Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція,* (1), 60-67.

8. Lee, S. S., Lee, C. M., Kim, T. H., Kim, J. J., Lee, J. M., Kim, H. J., … Kim, D. Y. (2016). Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*., *20*(6), 800-805. doi: 10.5588/ijtld.15.0668

9. Loddenkemper, R., Schaberg, T. (2012). Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,16*(5),571. doi: 10.5588/ijtld.12.0199

10. Keshavjee, S., Gelmanova, I. Y., Shin, S. S., Mishustin, S. P., Andreev, Y. G., Atwood, S, … Miller, A. (2012). Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int. J. Tuberc. Lung Dis., 16*(5), 596-603. doi: 10.5588/ijtld.11.0591

11. Hsu, H. L., Bai, K. J., Chiang, Y. C., Lin, S. J., Yu, M. C. (2010). Hepatitis associated with prothionamide for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Formos Med. Assoc., 109*(12), 923-927. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60141-6

12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих / *Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.*

## IMPACT OF TOXIC HEPATITIS ON TREATMENT EFFICIENCY OF DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Okusok O.M., Hryshchuk L.A.

Ternopil Regional Tuberculosis Hospital, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

*SUMMARY. Early diagnosis of side effects caused by anti-TB drugs, including toxic liver damage is essential in the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. We studied 62 cases of treatment in patients with newly diagnosed drug-resistant pulmonary tuberculosis. We analyzed hoe the effectiveness of treatment of such patients is affected by toxic liver damage during their hospital treatment. We determined that the number of toxic liver complications reaches its maximum after 2-5 months of therapy. In the group of patients who did not acquire toxic liver damage during their hospital stay, treatment indicators were better than in the group with such complications. Halting of bacteria expulsion was detected in 67.5 % vs. 54.8 % of the cases, and closing of necrotic cavities in 36.4 % vs. 27.8 % respectively. To improve the effectiveness of treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis, the range of biochemical blood tests should expanded to diagnose functional disorders of the liver sooner. If toxic liver damage is suspected, the patient should be promptly prescribed effective hepatoprotective drugs.*

***Key words:*** *drug-resistant tuberculosis, toxic hepatitis, treatment efficiency.*

Отримано 25.08.2016 р.