

КОРЕКЦІЯ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПЕЧІНКУ ПАЦІЄНТІВ З УПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Вступ. Печінка, будучи основним органом детоксикації, відчуває найбільше навантаження в процесі хіміотерапії. Порушення функції печінки у хворих на туберкульоз органів дихання спричинені різними факторами, вони створюють сприятливий фон для розвитку токсичних реакцій з боку печінки, аж до гострих і хронічних гепатитів. Численні дослідження фіксують виражену гепатотоксичну дію всіх протитуберкульозних препаратів і розвиток на їх тлі токсичних гепатитів. Це зумовлює широке використання в комплексній терапії гепатотропних препаратів.

Мета дослідження – вивчити біохімічні маркери порушень функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом до лікування і через 2 місяці стаціонарного лікування, а також можливість використання вітчизняного препарату “Антраль” у терапії функціональних порушень печінки в таких пацієнтах.

Методи дослідження. Було обстежено 2 групи осіб: 1-ша група (контрольна) – практично здорові донори (27 осіб); 2-га – хворі на вперше діагностований туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом до лікування і через 2 місяці терапії протитуберкульозними препаратами (31 особа). Основну групу методом простої випадкової вибірки було поділено на 2 підгрупи: ІА – хворі (15 осіб), які отримували тільки протитуберкульозну терапію, ІБ – хворі (16 осіб), які разом із базисною протитуберкульозною терапією одержували препарат “Антраль” 200 мг по 1 таблетці 3 рази на день протягом інтенсивної фази лікування.

Результати й обговорення. Отримані дані свідчать про те, що при обстеженні хворих на туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом до початку лікування слід визначати маркери цитолізу і холестази. При збільшенні таких показників, зокрема аланін- і аспартатамінотрансферази, загального та прямого білірубину, лактатдегідрогенази, у-глутамілтранспептидази, необхідно призначити гепатопротектор, наприклад вітчизняний препарат “Антраль”. Використання його під час інтенсивної фази лікування нормалізувало показники не тільки цитолітичного, але і холестатичного синдромів порушення функції печінки у хворих. Застосування даного препарату в комплексній терапії туберкульозу легень сприяло припиненню бактеріовиділення після інтенсивної фази лікування: у ІБ підгрупі – в 71,2 % випадків, у ІА – в 43,9 %, зникненню клінічних проявів інтоксикації: у ІБ підгрупі – в 79,8 %, у ІА – в 49,6 %. У пацієнтів, які отримували під час інтенсивної фази антраль, спостерігали вірогідне зменшення показників маркерів цитолізу і холестази.

Висновки. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом уже до початку лікування відмічено вірогідне зростання показників маркерів цитолізу і холестази. Препаратом із гепатопротекторною дією може бути вітчизняний препарат “Антраль”. Застосування його в комплексній терапії туберкульозу легень сприяє нормалізації функціонального стану печінки, вірогідному зменшенню показників маркерів цитолізу і холестази, більш швидкому припиненню бактеріовиділення та зникненню клінічних проявів інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: активний туберкульоз легень; токсичне ураження печінки; гепатопротектор “Антраль”.

ВСТУП. Печінка, будучи основним органом детоксикації, відчуває найбільше навантаження в процесі хіміотерапії. Порушення функції печінки у хворих на туберкульоз органів дихання спричинені різними факторами, серед яких важливе значення мають гіпоксія та пов'язані з нею порушення пероксидного окиснення ліпідів

© Л. А. Грищук, О. М. Окусок, 2017.

(ПОЛ) і системи антиоксидантного захисту, інтоксикація, супутні ураження печінки (вірусний гепатит, алкогольне ураження печінки), туберкульоз печінки. Такі порушення створюють сприятливий фон для розвитку токсичних реакцій з боку печінки, аж до гострих і хронічних гепатитів. Численні рандомізовані дослідження фіксують виражену гепатотоксичну дію всіх протитубер-

кульозних препаратів і розвиток на їх тлі токсичних гепатитів [1].

Автори вважають, що гепатотропні препарати широко використовують для лікування медикаментозного ураження печінки; найбільший клінічний досвід і наявність доказової бази дозволяють рекомендувати такі з них: препарати есенціальних фосфоліпідів, адеметіонін, урсодезоксихолеву кислоту, препарати розторопші. Кожен із зазначених препаратів має свої особливості, свою “нішу” застосування залежно від особливостей клініко-лабораторної картини медикаментозного ураження печінки (наявності холестатичного компонента, імунозапального синдрому, вираження цитолізу, наявності проявів гострої печінкової недостатності). Так, препарати есенціальних фосфоліпідів і розторопші можуть посилювати холестази; недостатньо даних про їх безпеку в пацієнтів з високою активністю медикаментозного ураження печінки; використання урсодезоксихолевої кислоти, навпаки, оптимальне при явищах холестази. Емпіричний алгоритм застосування гепатопротекторів передбачає призначення есенціальних фосфоліпідів і силібініну переважно при провідних проявах цитолітичного синдрому (без холестатичного компонента). Наявність синдрому холестази є показанням до використання адеметіоніну і/або урсодезоксихолевої кислоти [2].

При появі клініки лікарського гепатиту на перше місце виходять стандартні гепатопротектори. Залежно від тяжкості стану хворого призначають різні препарати. Ефективним гепатопротектором вважають есенціале, який призначають внутрішньовенно в розчині 5 % глюкози по 1–2 ампули по 10,0 мл або по 2–4 ампули по 5,0 мл, або по 2 капсули 3 рази per os на 20–30 днів. Внутрішньовенне і пероральне приймання можна чергувати або поєднувати. Препарат “Карсил” (по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів) покращує структуру гепатоцитів і регенерує тканину печінки. Силібор (у таблетках по 0,04–0,08 г 3 рази на день) запобігає виникненню цитолізу і холестази, покращує функцію системи ПОЛ, має мембраностабілізуючу властивість. Сучасними високоефективними гепатопротекторами є лікарські препарати “Реамберин” і “Ремаксол”. За впливом на величину біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки, максимального ефекту досягнуто при використанні ремаксолу, дещо поступався йому реамберин, менш значні результати отримано на тлі введення адеметіоніну. Реамберин має антигіпоксичну та антиоксидантну дію, позитивно впливаючи на аеробні процеси в клітині, зменшуючи продукування вільних радикалів і відновлюючи енергетичний потенціал клітин. Препарат

використовують як антигіпоксичний і дезінтоксикаційний засіб при інтоксикаціях різної етіології, в тому числі й у практиці медицини критичних станів. Застосування реамберину в ранні терміни хіміотерапії при туберкульозі в більшості випадків усуває прояви “бактеріального кризу” і дозволяє зберегти повний обсяг протитуберкульозної терапії, що життєво важливо для пацієнтів. При хронічних формах туберкульозу цей препарат зберігає повний або частково зменшений обсяг протитуберкульозної терапії, що для даної категорії хворих завжди є досить проблематичним (через наявність виражених змін з боку багатьох органів і систем). Ремаксол також має виражену гепатопротекторну дію, покращує енергетичне забезпечення гепатоцитів, підвищує стійкість мембран цих клітин до ПОЛ, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту. Його використовують при лікуванні захворювань, що супроводжуються вірусним і лікарським ураженнями печінки, а також при інтоксикаціях організму різного ступеня тяжкості. Детоксикуюча активність препарату забезпечується стимуляцією відтоку жовчних кислот, що запобігає застою жовчі й отруєнню організму жовчними кислотами, в результаті відновлюється функція печінки, при цьому не змінюються реологічні властивості крові. Ремаксол нормалізує показники, що характеризують ступінь ураження гепатоцитів (аланін- і аспартатамінотрансфераза (АлАТ, АсАТ), лужна фосфатаза (ЛФ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП)) і функціональний стан печінки [3, 4].

Встановлено, що найчастішим (78 % випадків) проявом гепатотоксичності на тлі протитуберкульозної хіміотерапії є цитолітичний синдром. Препарат “Антраль” може бути рекомендований як ефективна, безпечна терапія синдрому цитолізу – найбільш частого прояву гепатотоксичності в пацієнтів, які отримують тривалі курси поліхіміотерапії з приводу активного туберкульозу [5]. Комплексна терапія з використанням антралю спричиняє у хворих на алкогольний цироз печінки зі збільшеною масою тіла достовірну позитивну динаміку основних клінічних проявів, а саме: астеничного, диспепсичного, абдомінально-больового і набряково-асцитичного синдромів, сприяє зниженню гепатомегалії, біохімічних показників, рівня малонового діальдегіду і зростанню супероксиддисмутази, зменшує прояви ендогенної інтоксикації, сприяє зниженню рівня прозапального фактора некрозу пухлин α та підвищенню протизапального інтерлейкіну-4, зменшенню рівня колагену, що може свідчити про ефективний вплив на маркери фібротичних процесів у печінковій тканині, це підтверджує аналіз віддалених результатів лікування [6].

При використанні енергії в комплексній терапії хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки швидше нормалізується рівень білірубину, трансаміназ, тимолової проби, лужної фосфатази, загального білка, що свідчить про покращення функції печінки [7]. Застосування препарату "Фосфоглів" у комплексній терапії туберкульозу легень приводить до поліпшення об'єктивних даних, лабораторних показників АлАТ і АсАТ, холестерину, знижує явища медикаментозного ураження печінки, що сприяє ефективному лікуванню основного захворювання [8]. Обстежено 27 хворих на туберкульоз органів дихання з патологією печінки, які протягом 3 місяців отримували як гепатопротектор урсосан. Встановлено, що при його використанні всі хворі добре переносять призначені режими лікування. У всіх випадках відзначено зменшення явищ цитолізу і холестази. Досягнуто вираженої позитивної динаміки, зокрема знебачення і регресії рентгенологічних ознак активності туберкульозу [9]. Оцінено гепатопротекторний ефект екстракту фруктів *Solanum xanthocarpum* (*S. xanthocarpum*) проти токсичності печінки, викликані протитуберкульозними препаратами, в піддослідних тварин. У результаті доведено захисний ефект *S. xanthocarpum* на пошкодження печінки, який може бути пов'язаний з його гепатопротекторною активністю, і тим самим науково підтримано його традиційне використання [10].

Мета дослідження – вивчити біохімічні маркери порушень функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень до лікування і через 2 місяці стаціонарного лікування, а також можливість використання вітчизняного препарату "Антраль" у терапії функціональних порушень печінки в таких хворих.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Було обстежено 2 групи осіб: 1-ша група (контрольна) – практично здорові донори (27 осіб); 2-га – хворі на вперше діагностований туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом до лікування і через 2 місяці терапії протитуберкульозними препаратами (31 особа). Основну групу методом простої випадкової вибірки було поділено на 2 підгрупи: ІІА – хворі (15 осіб), які отримували тільки протитуберкульозну терапію, ІІБ – хворі (16 осіб), які разом із базисною протитуберкульозною терапією одержували препарат "Антраль" 200 мг по 1 таблетці 3 рази на день протягом інтенсивної фази лікування. Побічних ефектів, що призвели до скасування приймання препарату, не було відмічено.

Дослідження проводили в Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері.

У всіх хворих визначали бактеріовиділення методами мікроскопії мазка, шляхом проведення бактеріологічного дослідження, зокрема посіву на живильне середовище, а також з використанням апарата ВАСТЕС MGIT 960 й автоматизованого скринінгового генетично-молекулярного тесту для визначення мікобактерій туберкульозу та резистентності до рифампіцину – Хpert MBT/Rif.

З клінічних форм інфільтративну діагностовано в 17 (55,0 %) осіб, дисеміновану – в 14 (45,0 %) пацієнтів. Хворі були віком від 21 до 75 років, за статтю переважали чоловіки – 21 (68,0 %). Критеріями виключення були пацієнти, в яких відмічали хронічні захворювання печінки, зокрема перенесені вірусні гепатити, зловживання алкоголем, перенесені захворювання шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, ВІЛ/СНІД, системні захворювання. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень проводили згідно з рекомендаціями, висвітленими в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз, препаратами першого ряду [11].

Спостереження проводили протягом інтенсивної фази лікування – 2 місяці. Усім пацієнтам виконували стандартні біохімічні дослідження крові, УЗД печінки в динаміці. Спектр показників біохімічного дослідження крові включав визначення АлАТ, АсАТ, лактатдегідрогенази (ЛДГ), ГГТП, ЛФ, загального та прямого білірубину. Комплекс біохімічних досліджень проводили на біохімічному аналізаторі STAT Fax 1904 Plus (США) та фотометрі "SOLAR" PM 2111 (Білорусь). Статистичний аналіз отриманих при виконанні робіт цифрових даних проводили за комп'ютерною програмою Microsoft Excel XP. Для порівняння середніх показників при нормальному розподілі варіант застосовували параметричний критерій вірогідності розходжень Ст'юдента–Фішера (*t*). Розходження вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Для корекції токсичних порушень функції печінки було обрано препарат "Антраль" (*Antralum*). Загальна характеристика: хімічна назва – **трис[*N*(2,3-диметил феніл)-антранілато]алюмінію моногідрат**; основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, жовтого кольору, з двовипуклою поверхнею; склад: 1 таблетка містить антралью 0,2 г; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний, кальцію стеарат, аеросил, натрію лаурилсульфат, гідроксипропілметилцелюлоза (15), титану діоксид, полісорбат-80 (твін-80),

тропеолін 00. Форма випуску: таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група – гепатопротекторні препарати. Код АТС А 05ВА 08. Спосіб застосування та дози: препарат “Антраль®” призначають усередину після їди 3 рази на день по 0,2 г на прийом [12].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримано результати біохімічних досліджень крові, які характеризують маркери цитолізу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень до початку стаціонарного лікування. До маркерів цитолізу належать показники АлАТ, АсАТ і ЛДГ. Встановлено, що у хворих на туберкульоз легень показники АсАТ не відрізнялися від показників контрольної групи, а показники АлАТ і ЛДГ були вірогідно збільшені (табл. 1). Через 2 місяці лікування у ІІА підгрупі відмічено зростання рівня АлАТ – (44,6±2,1) Од/л проти (39,5±1,1) Од/л ($p<0,05$). У ІІБ підгрупі відзначено вірогідне зниження рівня АлАТ – (38,4±1,0) Од/л проти (41,5±1,2) Од/л ($p<0,05$), а також порівняно з ІІА підгрупою – (38,4±1,0) Од/л проти (44,6±2,1) Од/л ($p<0,05$). Рівень АсАТ через 2 місяці лікування у ІІА підгрупі достовірно збільшився, а в ІІБ – дещо зменшився. При порівнянні результатів між підгрупами відмічено вірогідну різницю, у ІІБ підгрупі показник становив (25,5±1,0) Од/л проти (35,4±0,7) Од/л ($p<0,01$).

При аналізі рівня ЛДГ до лікування встановлено, що в обох підгрупах показник був вірогідно більшим порівняно з контрольною групою. Через 2 місяці терапії у ІІА підгрупі відмічено тенденцію до зростання рівня, а у ІІБ – тенденцію до зниження. При порівнянні результатів через 2 міся-

ці лікування між підгрупами відзначено достовірну різницю – (467,4±39,7) Од/л проти (740,2±80,0) Од/л ($p<0,01$). Отже, вже до початку лікування у хворих на туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом спостерігали явища цитолізу печінки, які наростали через 2 місяці лікування протитуберкульозними препаратами. Призначення препарату “Антраль” у період інтенсивної фази лікування нормалізувало підвищені маркери цитолітичного синдрому в таких пацієнтів.

Динаміку маркерів холестатичного синдрому наведено в таблиці 2. До таких маркерів належать показники загального та прямого білірубіну, ЛФ і ГГТП. При аналізі встановлено, що до лікування рівень загального і прямого білірубіну в обох підгрупах майже не відрізнявся, але вірогідно був вищим порівняно з контрольною групою. У ІІА підгрупі через 2 місяці терапії ці показники збільшувались, а в ІІБ – відмічали тенденцію до зменшення. При порівнянні результатів між підгрупами встановлено зниження рівня загального і прямого білірубіну ($p<0,05$). До початку лікування рівень ЛФ був вищим порівняно з контрольною групою. Після проведення інтенсивної фази лікування у ІІА підгрупі спостерігали вірогідне збільшення рівня ЛФ, а в ІІБ – тенденцію до зменшення. При порівнянні результатів між підгрупами відмічено достовірну різницю – (138,0±8,0) Од/л проти (185,40±21,4) Од/л ($p<0,05$). Стосовно ГГТП аналогічні зміни відзначено через 2 місяці лікування, в ІІБ підгрупі показник був вірогідно меншим, ніж у ІІА, – (58,6±4,2) Од/л проти (77,0±6,9) Од/л ($p<0,05$).

Таблиця 1 – Дослідження маркерів цитолітичного синдрому у хворих на туберкульоз легень

Група	Термін дослідження	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	ЛДГ, Од/л
1-ша (контрольна), n=27	–	36,1±0,5	23,7±1,0	230,2±15,3
ІІА підгрупа (основна), n=15	До лікування	39,5±1,1 $p_1<0,01$	27,2±1,9 $p_1>0,05$	562,5±84,5 $p_1<0,01$
	Через 2 міс. лікування	44,6±2,1 $p_1<0,01$ $p_2<0,05$	35,4±0,7 $p_1<0,01$ $p_2<0,01$	740,2±80,0 $p_1<0,01$ $p_2>0,05$
ІІБ підгрупа (основна) n=16	До лікування	41,5±1,2 $p_1<0,01$ $p_3>0,05$	26,3±1,2 $p_1>0,05$ $p_3>0,05$	518,5±53,0 $p_1<0,01$ $p_3>0,05$
	Через 2 міс. лікування	38,4±1,0 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_4<0,01$	25,5±1,0 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_4<0,01$	467,4±39,7 $p_1<0,01$ $p_2>0,05$ $p_4<0,01$

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1. p_1 – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи.
2. p_2 – достовірність відмінностей стосовно результатів обстеження до початку лікування у своїй групі.
3. p_3 – достовірність відмінностей стосовно результатів обстеження до початку лікування в іншій групі.
4. p_4 – достовірність відмінностей стосовно результатів обстеження через 2 місяці лікування в іншій групі.

Таблиця 2 – Дослідження маркерів холестатичного синдрому у хворих на туберкульоз легень

Група	Термін дослідження	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л	ЛФ, Од/л	ГГТП, Од/л
1-ша (контрольна), n=27	–	18,1±0,3	4,7±0,1	70,9±4,5	33,4±2,4
IIA підгрупа (основна), n=15	До лікування	22,2±1,1 p ₁ <0,01	6,5±0,6 p ₁ <0,01	135,7±7,2 p ₁ <0,01	54,8±7,6 p ₁ <0,01
	Через 2 міс. лікування	29,7±3,4 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	10,2±1,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	185,0±21,4 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	77,0±6,9 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05
IIB підгрупа (основна), n=16	До лікування	23,5±1,1 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	7,7±0,6 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	149,9±9,4 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	53,7±7,1 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05
	Через 2 міс. лікування	20,9±1,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₄ <0,05	6,6±0,7 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₄ <0,05	138,0±8,0 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₄ <0,05	58,6±4,2 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₄ <0,05

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при обстеженні хворих на туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом до початку лікування слід визначати маркери цитолізу і холестази. При збільшенні таких показників, зокрема АлАТ, АсАТ, загального і прямого білірубину, ЛДГ, ГГТП, необхідно призначати гепатопротектор, наприклад вітчизняний препарат “Антраль”. Використання його під час інтенсивної фази лікування нормалізувало показники не тільки цитолітичного, але і холестатичного синдромів порушення функції печінки у хворих. Застосування даного препарату в комплексній терапії туберкульозу легень сприяло припиненню бактеріовиділення після інтенсивної фази лікування: у IIB підгрупі – в 71,2 % випадків, у IIA – в 43,9 %, зникненню клінічних проявів інтоксикації: у IIB підгрупі – в 79,8 %, у IIA – в 49,6 %. У пацієнтів, які отримували під час інтенсивної фази антраль, спостерігали вірогідне зменшення показників маркерів цитолізу і холестази.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із вираженим ін-

токсикаційним синдромом уже до початку лікування відмічено вірогідне зростання показників маркерів цитолізу і холестази. Після інтенсивної фази лікування продовжувалось збільшення рівня цих показників.

2. Рекомендовано у хворих на туберкульоз легень із вираженим інтоксикаційним синдромом проводити діагностику таких додаткових маркерів порушення функції печінки, як ЛДГ і ГГТП.

3. При виявленні у хворих на туберкульоз легень до початку лікування функціональних порушень печінки доцільно призначити гепатопротектор “Антраль” на період інтенсивної фази.

4. Застосування даного препарату в комплексній терапії туберкульозу легень сприяє нормалізації функціонального стану печінки, вірогідному зменшенню показників маркерів цитолізу і холестази, більш швидкому припиненню бактеріовиділення та зникненню клінічних проявів інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі інших методів дослідження патологічних симптомів ураження печінки, зокрема комп’ютерної томографії печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суханов Д. С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка рисков при использовании реамберина, ремаксолола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени / Д. С. Суханов // *Терапевт. арх.* – 2012. – 84, № 11. – С. 26–29.

2. Иванова Д. А. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом / Д. А. Иванова, М. В. Титюхина // *Туберкулез и социально значимые заболевания.* – 2014. – № 1–2. – С. 32–43.

3. Баласаняц Г. С. Побочные действия противо-туберкулезных препаратов и методы их устранения /

Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов. – СПб. : Тактик-Студио, 2011. – 88 с.

4. Вольф С. Б. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза / С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 1. – С. 172–176.

5. Лекарственное поражение печени при полихимиотерапии активного туберкулеза / Т. А. Цапляк, Г. Шахбазиди, И. Л. Кляритская, Н. А. Шибаяева // Крим. терапевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 46–49.

6. Самогальська О. Є. Аналіз ефективності антраля при лікуванні алкогольного цирозу печінки / О. Є. Самогальська, О. В. Баб'як // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 135–139.

7. Грищук Л. А. Лікування супутньої патології печінки у хворих на туберкульоз легень із використанням препарату Енерлів / Л. А. Грищук, С. О. Білик, О. Л. Грищук // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5 (11). – С. 69–71.

8. Новикова Т. И. Опыт применения препарата "Фосфоглив" в терапии поражения печени на фоне

химиотерапии легких / Т. И. Новикова, В. С. Новиков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5 (88). – С. 76.

9. Возненко А. А. Коррекция нарушений функции печени у больных туберкулезом органов дыхания / А. А. Возненко, В. А. Аксенова, В. С. Одинец // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2011. – № 4. – С. 38–41.

10. Evaluation of antihepatotoxic potential of Solanumxanthocarpum fruit extract against antitubercular drugs induced hepatopathy in experimental rodents / T. Hussain, R.K. Gupta, K. S. Khan [et.al]. // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012 Jun;2(6):454-60. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60075-6.

11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз : наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. – К. : Міністерство охорони здоров'я, 2014. – 128 с.

12. Антраль®, інструкція, застосування препарату АНТРАЛЬ [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу : АНТРАЛЬ®, інструкція, застосування препарату АНТРАЛЬ® Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,1 г, 0,2 г № 10, № 10x3 у контурних чарункових упаковках.

REFERENCES

1. Sukhanov, D.S. (2012). *Effektivnost gepatoprotekornogo deystviya i otsenka riskov pri ispolzovanii reamberina, remaksola i ademetonina u bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya s lekarstvennymi porazheniyami pecheni* [Efficacy of hepatoprotective action and risk assessment using reamberin, remaxol and ademethionine in patients with respiratory tuberculosis with medicinal liver lesions]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive*, 84 (11), 26-29 [in Russian].

2. Ivanova, D.A., & Tityukhina, M.V. (2014). *Lekarstvennyye porazheniya pecheni pri lechenii bolnykh tuberkulezom* [Drug-induced liver injury during treatment of TB patients]. *Tuberkuloz i sotsialno znachimyye zabollevaniya – Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, (1-2), 32-43 [in Russian].

3. Balasanyants, G.S., & Sukhanov, D.S. (2011). *Pobochnyye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya* [Side effects of anti-TB drugs and methods for their elimination]. Saint-Petersburg: Taktik-Studio [in Russian].

4. Volf, S.B., Sukhanov, D.S., & Romantsov, M.G. (2009). *Medikamentoznyye porazheniya pecheni pri polikhimioterapii tuberkuleza* [Medicamentous lesions of the liver with polychemotherapy of tuberculosis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova – Journal of Saint-Petersburg State Medical Academy by I.I. Mechnikov*, (1), 172-176 [in Russian].

5. Tsapyak, T.A., Shakhbazidi, G., Klyaritskaya, I.L., & Shibayeva N.A. (2010). *Lekarstvennoye porazheniye pecheni pri polikhimioterapii aktivnogo tuberkuleza* [Drug failure of liver in chemotherapy of tuberculosis disease].

Krymskiy terapevtichnyi zhurnal – Crimean Therapeutic Journal, 1, 46-49 [in Russian].

6. Samohalska, O.Ye., Babiak, O.V. (2011). *Analiz efektyvnosti antraliu pry likuvanni alkoholnoho tsyrozou pechinky* [Analysis of the effectiveness of anthral in the treatment of alcoholic cirrhosis of the liver]. *Suchasna gastroenterologiya – Modern Gastroenterology*, 4 (60), 135-139 [in Ukrainian].

7. Hryshchuk, L.A., Bilyk, S.O., & Hryshchuk, O.L. (2008). *Likuvannya suputnoi patolohii pechinky u khvorykh na tuberkuloz lehen iz vykorystanniam preparatu Enerliv* [Treatment of concomitant liver disease in patients with pulmonary tuberculosis using the preparation Enerliv]. *Vnutrishnia medytsyna – Internal Medicine*, 5 (11), 69-71 [in Ukrainian].

8. Novikova, T.I., & Novikov, V.S. (2011). *Opyt primeniya preparata "Fosfogliv" v terapii porazheniya pecheni na fone khimioterapii legkikh* [Experience with the use of "Phosphogliv" in the treatment of liver damage on the background of lung chemotherapy]. *Tuberkulez i bolezni legkikh – Tuberculosis and Diseases of Lungs*, 5 (88), 76 [in Russian].

9. Voznenko, A.A., Aksonova, V.A., & Odinets, V.S. (2011). *Korreksiya narusheniya funktsii pecheni u bolnykh tuberkulozom organov dykhaniya* [Correction of liver function disorders in patients with respiratory tuberculosis]. *Meditsinskiy vestnik severnogo Kavkaza – Medical Journal of North Caucasus*, 4, 38-41 [in Russian].

10. Hussain, T., Gupta, R.K., Khan, K.S., Hussain, M., Arif M., Hussain A., ... Rao C.V. (2012). *Evaluation of antihepatotoxic potential of Solanumxanthocarpum fruit extract against antitubercular drugs induced hepatopathy*

in experimental rodents. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2 (6), 454-460. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60075-6.

11. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz [Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.09.2014 r. № 620]. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia, 2014 [in Ukrainian].

12. Antral®[®], instruktsiia, zastosuvannia preparatu ANTRAL. Retrieved from: ANTRAL®[®], instruktsiia, zastosuvannia preparatu ANTRAL®[®] Tabletky, vkryti obolonkoiu, po 0.1 h, 0.2 h №10, №10kh3 u konturnykh charkovykh upakovkakh.

Л. А. Гришук¹, О. Н. Окусок²

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО¹
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР²

КОРРЕКЦИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПЕЧЕНЬ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Резюме

Вступление. Печень, являясь основным органом детоксикации, испытывает наибольшую нагрузку в процессе химиотерапии. Нарушения функции печени у больных туберкулезом органов дыхания вызваны различными факторами, они создают благоприятный фон для развития токсических реакций со стороны печени, даже до острых и хронических гепатитов. Многочисленные исследования фиксируют выраженное гепатотоксическое действие всех противотуберкулезных препаратов и развитие на их фоне токсических гепатитов. Это обуславливает широкое применение в комплексной терапии гепатотропных препаратов.

Цель исследования – изучить биохимические маркеры нарушений функции печени у больных впервые диагностированным туберкулезом легких с выраженным интоксикационным синдромом до лечения и через 2 месяца стационарного лечения, а также возможность использования отечественного препарата “Антраль” в терапии функциональных нарушений печени у таких пациентов.

Методы исследования. Было обследовано 2 группы лиц: 1-я группа (контрольная) – практически здоровые доноры (27 человек); 2-я – больные впервые диагностированным туберкулезом легких с выраженным интоксикационным синдромом до лечения и через 2 месяца терапии противотуберкулезными препаратами (31 человек). Основная группа методом простой случайной выборки была разделена на 2 подгруппы: IIA – больные (15 человек), которые получали только противотуберкулезную терапию, IIB – больные (16 человек), которые вместе с базисной противотуберкулезной терапией получали препарат “Антраль” 200 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение интенсивной фазы лечения.

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при обследовании больных туберкулезом легких с выраженным интоксикационным синдромом до начала лечения следует определять маркеры цитолиза и холестаза. При увеличении таких показателей, в частности аланин- и аспаратаминотрансферазы, общего и прямого билирубина, лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы, необходимо назначать гепатопротектор, например отечественный препарат “Антраль”. Использование его во время интенсивной фазы лечения нормализовало показатели не только цитолитического, но и холестатического синдромов нарушения функции печени у больных. Применение данного препарата в комплексной терапии туберкулеза легких способствовало прекращению бактериовыделения после интенсивной фазы лечения: в IIB подгруппе – в 71,2 % случаев, в IIA – в 43,9 %, исчезновению клинических проявлений интоксикации: в IIB подгруппе – в 79,8 %, в IIA – в 49,6 %. У пациентов, получавших во время интенсивной фазы антраль, наблюдали достоверное уменьшение показателей маркеров цитолиза и холестаза.

Выводы. У больных впервые диагностированным туберкулезом легких с выраженным интоксикационным синдромом уже до начала лечения отмечено достоверное возрастание показателей маркеров цитолиза и холестаза. Препаратом с гепатопротекторным действием может быть отечественный препарат “Антраль”. Применение его в комплексной терапии туберкулеза легких способствует нормализации функционального состояния печени, достоверному уменьшению показателей маркеров цитолиза и холестаза, более быстрому прекращению бактериовыделения и исчезновению клинических проявлений интоксикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: активный туберкулез легких; токсическое поражение печени; гепатопротектор “Антраль”.

CORRECTION OF TOXIC IMPACT OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS ON THE LIVER IN PATIENTS WITH FIRST-TIME DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Summary

Introduction. The liver, being the main organ of detoxification, is experiencing the greatest burden in the process of chemotherapy. Disorders of the liver function in patients with respiratory tuberculosis can occur due to various factors, leading to the development of toxic reactions up to acute and chronic hepatitis. Numerous studies point to pronounced hepatotoxic effect of all anti-TB drugs and development of toxic hepatitis in patients treated with these drugs. This suggests the need to use hepatotropic drugs in complex treatment of TB.

The aim of the study – to learn biochemical markers of liver function abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and with severe intoxication syndrome before and two months after TB inpatient treatment, and the feasibility of using domestically-produced "Antral" medication to treat functional disorders of the liver in these patients.

Research Methods. Two groups of people were involved in the study. Group I (control) consisted of evidently healthy donors, 27 individuals; Group II (31 individuals) consisted of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and with severe intoxication syndrome before and two months after anti-TB therapy. This group was randomly divided into two subgroups: IIA(15 individuals), patients that only received standard anti-TB treatment and IIB (16 individuals), patients along with the standard anti-TB therapy received "Antral" medication in the dose of 200 mg 3 times a day for the duration of treatment intensive phase.

Results and Discussion. Results of the study indicate that when examining patients with pulmonary tuberculosis and severe intoxication syndrome markers of cytolysis and cholestasis should be measured prior to start of the treatment. With the increase of such indicators, in particular, ALT, AST, general and direct bilirubin, LDH, GGTP should be appointed hepatoprotector, in particular "Antral" drug. The use of this drug during the intensive phase of treatment normalizes the parameters of not only cytolytic but also cholestatic syndromes of liver function disorders in patients. Use of this medication in the treatment of tuberculosis contributed to ceasing release of the bacteria after intensive phase of treatment in 71.2 % of cases in subgroup IIB (43.9 % in subgroup IIA), and disappearance of clinical manifestations of intoxication in subgroup IIB in 79.8 % of cases (49.6 % in subgroup IIA). Significant reduction in markers of cytolysis and cholestasis was observed in patients that received "Antral" medication during intensive phase of the treatment.

Conclusions. Patients with newly-detected pulmonary tuberculosis and severe intoxication syndrome had significantly increased markers of cytolysis and cholestasis even before start of the treatment. "Antral" is a medication with hepatoprotective action. Use of this medication alongside with the complex therapy of pulmonary tuberculosis contributed to normalization of liver function, significant reduction in the markers of cytolysis and cholestasis, faster termination of bacterial release and disappearance of clinical manifestations of intoxication.

KEY WORDS: active lung tuberculosis; toxic liver damage; hepatoprotector Antral.

Отримано 26.07.17

Адреса для листування: Л. А. Гришчук, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: gryshchuk@tdma.edu.ua.