

О.М. ОКУСОК<sup>1</sup>, Л.А. ГРИЩУК<sup>2</sup>, Ю.М. МАЛИЙ<sup>1</sup>

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

<sup>1</sup>Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, м. Тернопіль, Україна<sup>2</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

**Мета:** аналіз ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від токсичного ураження печінки.

**Матеріали і методи.** Досліджено 57 випадків стаціонарного лікування хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від виникнення токсичних уражень печінки під час лікування. До першої групи увійшли 29 хворих, у яких під час лікування виявлені токсичні ураження печінки, до другої – 28 хворих, у яких не спостерігались токсичні ураження печінки під час лікування.

**Результати.** Встановлено, що максимальна кількість токсичних ускладнень (48,3%) з боку печінки спостерігається на другому місяці стаціонарного лікування. У пацієнтів без токсичного ураження печінки показники ефективності лікування були кращими, ніж у першій групі. Припинення бактеріовиділення відмічалось у 88,0% пацієнтів другої групи та у 75,0% першої, закриття порожнин розпаду – у 77,8% проти 62,5% відповідно.

**Висновки.** Токсичні ураження печінки впливають на ефективність стаціонарного лікування хворих на туберкульоз легень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вперше діагностований туберкульоз легень; токсичне ураження печінки; ефективність лікування.

За даними ВООЗ, в Україні у 2014 р. розрахункова захворюваність на туберкульоз (ТБ) складала 94,0 на 100 тис. населення (за даними рутинного епіднадзора – 71,2 на 100 тис. населення), розрахункова поширеність на ТБ – 114,0 на 100 тис. населення (за даними рутинного епіднадзора – 90,2 на 100 тис. населення). Таким чином, у 2015 р. своєчасно не виявлено 23% випадків захворювання на ТБ, що спричинило подальше поширення ТБ серед населення. Забезпечення ефективного лікування приводить до припинення подальшого поширення випадків ТБ та попередження інфікування мікобактерією туберкульозу (МБТ) здорового населення та є одним із ключових заходів для контролю за ТБ. Результат успішного лікування всіх випадків ТБ в Україні має тенденцію до зростання та становить 69,6% когорти 2014 р. (індикатор ВООЗ – 85%). Причинами низької ефективності лікування є: перерване лікування (8,5%), невдача лікування (8,9%) та смерть (11,3%), що зумовлюється: неналежною організацією лікування хворих на ТБ з переважним лікуванням в умовах стаціонару, що сприяє внутрішньолікарняному інфікуванню хворих на ТБ резистентними до протитуберкульозних препаратів (ПТП) штамми МБТ; неналежною організацією безпосереднього контролю за лікуванням; відсутністю системи соціально-психологічної підтримки

хворих під час лікування та управління побічними реакціями на ПТП.

На жаль, темпи підвищення ефективності лікування серед нових випадків та рецидивів ТБ в Україні найнижчі серед країн Європейського регіону [6].

Одними з причин зниження ефективності лікування хворих на ТБ легень є наявність супутніх захворювань, зокрема порушень функції печінки.

Печінка, будучи основним органом детоксикації, відчуває найбільше навантаження в процесі хіміотерапії. Порушення функції печінки у хворих на туберкульоз органів дихання зумовлені різними факторами, серед яких важливе значення мають гіпоксія і пов'язані з нею порушення перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту, інтоксикація, супутні ураження печінки (вірусний гепатит, алкогольне ураження печінки), туберкульоз печінки. Численні рандомізовані дослідження фіксують виражену гепатотоксичну дію всіх протитуберкульозних препаратів і розвиток на їх фоні токсичних гепатитів [1].

Було досліджено особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень (ДТБЛ). Встановлено, що у хворих на ДТБЛ за стандартної хіміотерапії спостерігається токсичне ураження печінки, яке виявляється як у клінічній симптоматиці, так і у 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].

Авторами вивчені біохімічні показники крові у хворих із різними типами ТБ легень у процесі антимікобактеріальної терапії. Встановлено, що у хворих на ТБ легень під час лікування поряд із поліпшенням загального стану спостерігалось погіршення деяких біохімічних показників крові, зокрема підвищувалися рівень білірубину, 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]. За даними інших авторів, патологія з боку гепатобіліарної системи діагностується у 58% хворих на ТБ. За нозологіями розподіл такий: хронічний некалькульозний холецистит – 36,5% обстежених, дифузні зміни печінки – 27,8% хворих на ТБ. При невчасній діагностиці супутньої патології й належному лікуванні ТБ у пацієнтів з коморбідністю може розвинутиись непереносимість ПТП, спостерігається частий розвиток побічних реакцій і, як наслідок, лікування стає неефективним, виникають рецидиви ТБ [5]. Три ПТП першої лінії – ізоніазид, рифампіцин і піразинамід – можуть викликати пошкодження печінки, особливо ізоніазид. Діапазони пошкодження печінки, викликані цими препаратами, можуть бути від легкої до тяжкої форми, і пов'язані з цим випадки смертності цілком можливі [9].

Десятиліття клінічного спостереження виявили ряд препаратів і факторів впливу, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку протитуберкульозної медикаментозної гепатотоксичності, хоча більшість досліджень проводилося ретроспективно з різними визначеннями випадків і розмірів вибірки [8]. Автори провели аналіз небажаних побічних реакцій на протитуберкульозні лікарські засоби, які, пригнічуючи життєдіяльність мікобактерій ТБ, чинять несприятливу дію і на макроорганізм, що може проявлятися певними клінічними симптомами. За даними літератури проаналізовані частота і характер небажаних побічних реакцій, їх вплив на різні органи і системи організму. Показано, що розвиток негативних побічних реакцій призводить до зміни схеми хіміотерапії туберкульозу і знижує ефективність лікування захворювання [2].

**Мета роботи:** проведення аналізу ефективності лікування хворих на вперше діагностований ТБ легень залежно від токсичного ураження печінки.

**Матеріали і методи.** Досліджено 57 випадків лікування хворих у Тернопільському обласному

протитуберкульозному диспансері, у яких було вперше діагностовано ТБ легень. В усіх хворих визначалось бактеріовиділення методами мікроскопії мазка, бактеріологічним дослідженням, зокрема посівом на живильне середовище, а також з використанням апарата ВАСТЕС MGIT 960 та автоматизованого скринінгового генетично-молекулярного тесту для визначення мікобактерій ТБ та резистентності до рифампіцину – Xpert MTB/Rif.

Інфільтративна клінічна форма діагностована у 25 (43,9%) осіб, дисемінована – у 25 (43,9%), вогнищева – у 7 (12,2%) пацієнтів. Хворі були віком від 21 до 85 років: від 20 до 40 років – 16 (28,0%), від 40 до 60 – 24 (42,2%), старші 60 років – 17 (29,8%), за статтю переважали чоловіки – 37 (64,9%). Усім пацієнтам проводились стандартні біохімічні дослідження крові, УЗД печінки в динаміці.

Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) проводилося відповідно до рекомендацій, висвітлених в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих» (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.), препаратами першого ряду [7]. Спостереження проводилося протягом інтенсивної та підтримуючої фаз лікування, ефективність оцінювалась на момент виписки зі стаціонару.

Рандомізованим методом було сформовано дві групи залежно від виникнення токсичних уражень печінки під час лікування. До першої групи увійшли 29 хворих, у яких під час лікування виявлені токсичні ураження печінки, до другої увійшли 28 хворих, у яких під час лікування токсичні ураження печінки не спостерігались. Критеріями виключення були наявність хронічних захворювань печінки, зловживання алкоголем, перенесені захворювання шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет, ВІЛ/СНІД, системні захворювання.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При прийнятті в стаціонар у всіх пацієнтів результати біохімічних показників крові були в межах норми. У подальшому в пацієнтів першої групи в процесі лікування відмічались токсичні ураження печінки, при яких такі показники, як білірубін і трансамінази, перевищували норму. У деяких випадках лікарі були вимушені тимчасово припинити використання ПТП, а хворим призначалась дезінтоксикаційна терапія, гепатопротектори.

Проаналізована залежність частоти виникнення токсичних уражень печінки від терміну лікування (рис.). Встановлено, що максимальна кількість токсичних ускладнень з боку печінки (48,3%) спостерігається на другому місяці стаціонарного лікування. Найімовірніше цьому сприяла терапія ПТП, більшість з яких мають гепатотоксичну дію. Ефективність лікування оцінювали на момент виписки зі стаціонару, частіше цей термін збігався

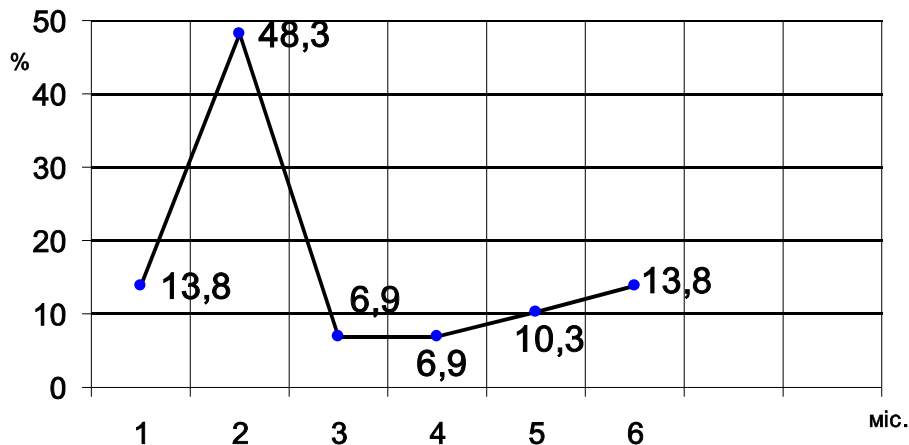


Рис. Частота виникнення токсичних уражень печінки у хворих на туберкульоз легень під час стаціонарного лікування

із закінченням інтенсивної фази лікування. Були враховані результати зникнення клінічних симптомів захворювання, припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду.

Як видно з таблиці, у групі пацієнтів без токсичного ураження печінки під час терапії показники ефективності лікування кращі, ніж у першій групі, зокрема припинення бактеріовиділення відмічалось у 88,0%, у першій групі – у 75,0%, закриття порожнин розпаду – у 77,8% та 62,5% відповідно.

Таким чином, можна вважати, що токсичні ураження печінки впливають на ефективність лікування хворих на ТБ легень. Можливо, слід розширити спектр біохімічних досліджень крові у таких пацієнтів, зокрема звернути увагу на маркери цитолізу та холестазу. Це дасть можливість своєчасно діагностувати і попередити токсичні ураження печінки, що, в свою чергу, сприятиме кращій ефективності лікування хворих на ВДТБ.

Таблиця. Результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на момент виписування зі стаціонару

Показник	I група (n=29)				II група (n=28)			
	абс.		абс.		абс.		абс.	
Наявність бактеріовиділення	МБТ-	МБТ+			МБТ-	МБТ+		
		Виявлено	Знезаражено	%		Виявлено	Знезаражено	%
		24	18	75,0	3	25	23	88,0
Наявність порожнин розпаду	Дестр.-	Дестр.+			Дестр.-	Дестр.+		
		Виявлено	Закриття порожнин	%		Виявлено	Закриття порожнин	%
		16	10	62,5	10	18	14	77,8

### Висновки

1. Максимальна кількість токсичних ускладнень з боку печінки (48,3%) під час стаціонарного лікування хворих на ВДТБ спостерігається на другому місяці терапії.

2. У групі пацієнтів без токсичного ураження печінки показники ефективності лікування кращі, ніж у хворих, у яких виникло ураження печінки на тлі лікування, зокрема припинення бактеріовиділення відмічалось у 88,0% проти 75,0% у першій групі,

закриття порожнин розпаду – у 77,8% та 62,5% відповідно.

3. Для покращення ефективності лікування хворих на ТБ легень необхідно розширити спектр біохімічних обстежень крові з метою ранньої діагностики функціональних порушень печінки, зокрема звернути увагу на маркери цитолізу та холестазу.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні інших функціональних порушень печінки при лікуванні хворих на ТБ легень, зокрема дослідження гепатопритивного синдрому.

### Список літератури

1. Баласанянц Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов. – Санкт-Петербург : Тактик-Студия, 2011. – 88 с.
2. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза / С. Б. Вольф // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. – 2016 – № 3. – С. 141–146.

3. Зозуляк В. І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція / В. І. Зозуляк, Н. В. Зозуляк, І. І. Пилипенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 85–89.
4. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів у процесі оцінки наслідків лікування хворих на туберкульоз / Ю. І. Феценко, С. О. Черенько, О. В. Матвєєва [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 13–20.
5. Тодоріко Л. Д. Структура супутньої патології гепатобіліарної системи при вперше діагностованому туберкульозі легень залежно від спектра чутливості / Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 4. – С. 51–54.
6. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник. – Київ, 2016. – 37 с.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих : наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [Електронний документ]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. – Назва з екрана.
8. Vidyasagar Ramappa Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management / Vidyasagar Ramappa, Guruprasad P. Aithal // Clinical and Experimental Hepatology. – 2013. – Vol. 3, Issue 1. – P. 37–49. DOI: dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001
9. Yi-Shin Huang Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury / Yi-Shin Huang // Expert Opin Drug Metab. Toxicol. – 2007. – Vol. 3(1). – P. 1–8. dx. doi.org / 10.1517/17425255.3.1.1.

#### References

1. Balasanyants, G.S. & Sukhanov, D.S. (2011). *Pobochnyye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya [Side effects of antituberculosis drugs and methods for their elimination]*. St. Petersburg: Taktik-Studio [in Russian].
2. Wolf, S.B. (2016) *Nezhelatelnyye pobochnyye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza [Undesirable side reactions to chemotherapy for tuberculosis]*. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of the Grodno State Medical University*, 3, 141-146 [in Russian].
3. Zozuliak, V.I., Zozuliak, N.V. & Pylypenko I.I. (2015). *Osoblyvosti porushennya biokhimichnykh pokaznykiv funktsii pechinky u khvorykh na destruktivnyi tuberkuloz lehen ta yikhnia korektsiia [Features of abuse biochemical parameters of liver function in patients with destructive pulmonary tuberculosis and their correction]*. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia – Tuberculosis, Pulmonary Disease, HIV infection*, 2, 85-89 [in Ukrainian].
4. Feshchenko, Yu.I., Cherenko, S.A., Matvieieva O.V., Yaichenia, V.P. & Lohvina, I.A. (2014). *Pobichni reaktsii protytuberkuloznykh preparativ u protsesi otsinky naslidkiv likuvannia khvorykh na tuberkuloz. [Side effects of TB drugs in the assessment of the effects of treatment for tuberculosis]*. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia – Tuberculosis, Pulmonary Diseases, HIV*, 4, 13-20 [in Ukrainian].
5. Todoriko, L.D. & Semianiv, I.O. (2015) *Struktura suputnoi patolohii hepatobiliarnoi systemy pry vpershe diahnostovanomu tuberkulozi lehen zalezno vid spektra chutlyvosti [Structure comorbidity hepatobiliary system with newly diagnosed pulmonary tuberculosis based on spectral sensitivity]*. *Aktualna infektolohiia – Current Infectiology*, 4, 51-54 [in Ukrainian].
6. *Tuberkuloz v Ukraini: Analitychno-statystychni dovidnyk [Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical references]*. (2016). Kyiv [in Ukrainian].
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих *[Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Tuberculosis in Adults]*. (2014). Nakaz MOZ Ukrainy № 620 vid 04.09.2014 r – Prescript MOH Ukraine number 620 of 09/04/2014 [in Ukrainian].
8. Vidyasagar Ramappa, & Guruprasad P. (2013). Aithal hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Clinical and Experimental Hepatology*, 3 (1), 37-49.
9. Yi-Shin Huang (2007). Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 3 (1), 1-8.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

О.Н. Окусок<sup>1</sup>, Л.А. Грищук<sup>2</sup>, Ю.Н. Малыш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопольский областной противотуберкулезный диспансер, г. Тернополь, Украина

<sup>2</sup>ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», г. Тернополь, Украина

**Цель:** анализ эффективности лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от токсического поражения печени.

**Материалы и методы.** Исследовано 57 случаев стационарного лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возникновения токсических поражений печени во время лечения. Первую группу составили 29 пациентов, у которых во время лечения обнаружены токсические поражения печени, во вторую группу вошли 28 пациентов, у которых не наблюдались токсических поражений печени при лечении.

**Результаты.** Установлено, что максимальное количество токсических осложнений (48,3%) со стороны печени наблюдается на втором месяце стационарного лечения. В группе пациентов без токсического поражения печени во время терапии показатели эффективности лечения лучше, чем в первой группе. Прекращение бактериовыделения отмечалось у 88,0% пациентов второй группы и у 75,0% первой, закрытие полостей распада – у 77,8% против 62,5% соответственно.

**Выводы.** Токсические поражения печени влияют на эффективность стационарного лечения больных туберкулезом легких.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** впервые диагностированный туберкулез легких; токсическое поражение печени; эффективность лечения.

## EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FIRST DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON TOXICITY LIVER DAMAGE

O. M. Okusok<sup>1</sup>, L. A. Hryshchuk<sup>2</sup>, Y. M. Maliy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ternopil Regional TB Dispensary, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup> I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

**The aim of the work** – to analyze the effectiveness of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on toxic liver damage.

**Materials and Methods.** We investigated 57 cases of hospital treatment of patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. Patients were divided into 2 groups according to the occurrence of toxic liver lesions during treatment. Group 1 (29 patients) – during treatment toxic liver damage were found, group 2 – (28 patients) – toxic liver damage during treatment not observed.

**Results.** It is established that the maximum number of toxic complications of the liver is observed on 2 (48.3 %) month of hospital treatment. In the group of patients without liver toxicity during therapy cure rate efficiency was better than in the first group, in particular the cessation of bacterial excretion was noted in 88.0 %, in the group 1 – 75.0%, the closing of destruction cavities respectively in 77,8 % against 62.5 %.

**Conclusions.** Toxic liver damage affects the efficiency of hospital treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

**KEY WORDS:** first diagnosed pulmonary tuberculosis, toxic liver damage, the effectiveness of treatment.

*Рукопис надійшов до редакції 04.04.2017 р.*

### Відомості про авторів:

**Окусок Оксана Миколаївна** – завідувач першого фтизіотерапевтичного відділення Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру; тел. служб.: +38(0352) 52-59-27.

**Грищук Леонід Андрійович** – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»; тел. служб.: +38(0352) 22-49-91.

**Малий Юрій Миколайович** – лікар-фтизіатр Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру; тел. служб.: +38(0352) 52-59-27.