

Ефективність застосування препарату “Протефлазид” при хронічних ураженнях печінки у хворих на туберкульоз органів дихання

Ю.Г.Пустовий, О.В. Вольман, А.Д. Дюльгер

Луганський державний медичний університет

Проблема лікування хворих на туберкульоз продовжує залишатися досить серйозною [2, 8]. Тим більше, що епідеміологічні показники з туберкульозу з року в рік все більше погіршуються [3]. Дуже небезпечним є те, що постійно зростає кількість як уперше виявлених хворих на занедбані форми туберкульозу, так і число хворих із рецидивом специфічного процесу. Лікування таких пацієнтів потребує проведення масивної, довготривалої та безперервної протитуберкульозної терапії, а саме в них досить часто туберкульоз поєднується зі хронічними ураженнями гепатобіліарної системи. Початок специфічної терапії, як правило, сприяє загостренню останніх, що викликає необхідність припинити лікування туберкульозного процесу, а це, в свою чергу, дуже негативно відбивається на його результатах. З іншого боку, відомо, що хіміопрепарати, які використовуються при лікуванні хворих на туберкульоз, часто сприяють розвитку хронічних захворювань печінки [1,4,5,7]. Лікування даного контингенту хворих викликає значні труднощі, що визначає життєву необхідність супроводження антибактеріальної терапії ліками, які здібні попереджувати токсичні прояви хіміотерапії, мати гепатопротекторну дію.

Отже, **мета нашого дослідження** полягала у розробці методу допоміжної терапії, спрямованої на профілактику загострення хронічної патології печінки у хворих на туберкульоз органів дихання, що забезпечить необхідний клініко-лабораторний стан для продовження хіміотерапії з приводу специфічного процесу в легенях.

Матеріал та методи дослідження

Під спостереженням перебувало 82 пацієнта віком від 22 до 65 років з хронічною патологією печінки, які лікувалися в протитуберкульозних закладах Луганської області з приводу специфічного процесу в легенях. Чоловіків було 51 (62,2 %), жінок – 31 (37,8 %). Щодо туберкульозу, то 40 (48,8 %) хворих, за рекомендаціями ВООЗ, відносилися до першої категорії (пацієнти з тяжким перебігом уперше виявленого деструктивного туберкульозного процесу, бактеріовиділювачі тощо), 18 (21,9 %) – до другої (особи з рецидивом хвороби та ті, у кого лікування специфічного процесу на першому етапі не дало очікуваного ефекту), 24 (29,3 %) – до четвертої (хворі на хронічні форми туберкульозу) категорії [6].

Наявність хронічної патології з боку гепатобіліарної системи у хворих першої категорії була, можливо, обумовлена наявністю цукрового діабету, хронічних запальних захворювань кишкового тракту та зловживанням алкоголю; у хворих другої та четвертої категорії – тривалим попереднім лікуванням специфічного процесу відповідною комбінацією (від 3 до 5) протитуберкульозних препаратів.

Із 82 пацієнтів, відібраних нами для проведення дослідження, у 39 (47,6 %) діагностовано інфільтративний туберкульоз у фазі розпаду та обсіювання, у 27 (32,9 %) – дисемінований туберкульоз легенів у фазі інфільтрації та розпаду, у 16 (19,5 %) осіб – фіброзно-кавернозний у фазі інфільтрації та обсіювання. У всіх хворих наявність бактеріовиділення підтверджена бактеріоскопічним або бактеріологічним методами. Оскільки зазначені вище процеси потребують проведення інтенсивного, тривалого, комбінованого (4-5 антибактеріальними препаратами залежно від категорії хворих) протитуберкульозного лікування, ризик розвинення в них загострення хронічної патології з боку гепатобіліарної системи набагато підвищується. Це свідчить про доцільність проведення терапії, спрямованої на профілактику виникнення останнього під час прийому хіміопрепаратів.

Отже, обстежені хворі були розподілені на 2 рандомізовані за віком, статтю, клінічною картиною ураження печінки та перебігом туберкульозного процесу групи: основну – група “А” (47 осіб) та контрольну – група “В” (35 осіб). У групі “А” було 23 (57,5 %) пацієнта, віднесених до I-ої категорії хворих на туберкульоз проти 17 (42,5 %), $p > 0,05$, групи “В”; до II-ої – 10 (55,6 %) проти 8 (44,4 %), $p > 0,05$, відповідно; до IV-ої – 14 (58,3 %) проти 10 (41,7 %), $p > 0,05$, відповідно. Хворим обох груп призначали 4-5 протитуберкульозних препарати (ізоніазид по 0,3 – 0,6 г на добу, рифампіцин – 0,45 – 0,6 г на добу, піразинамід по 1,5 – 2,0 г на добу, етамбутол по 0,8 – 1,2 г на добу, стрептоміцин по 1,0 г на добу) щоденно протягом перших двох місяців лікування, відповідний режим та дієту, гепатопротектори. При наявності тяжкості в правому підребер’ї або больового синдрому призначалися спазмолітики. Пацієнти основної групи додатково, від початку лікування специфічного процесу, отримували препарат рослинного походження “Протефлазид”. Екстракт призначали внутрішньо (у вигляді крапель, нанесених на шматочок хліба) за схемою: по 5 крапель через годину після прийняття їжі та протитуберкульозних препаратів тричі на день упродовж перших п’яти днів, потім по 10 крапель впродовж місяця. При цьому, враховували частоту загострень щодо хронічної патології печінки, частоту розвитку загальних побічних реакцій від протитуберкульозного лікування, динаміку показників структурно-функціонального ураження печінки та імунних порушень. Як показник якості життя хворих, оцінювали індекс Карновського. Звертали також увагу на клініко-рентгенологічну динаміку специфічного процесу в легенях відповідно до груп спостереження. Усім пацієнтам проводили комплекс загальноклінічного, біохімічного, імунологічного, мікробіологічного, рентгенологічного, сонографічного обстеження. Досліджували рівень загального білірубину, його фракцій, активність амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), показники осадкових реакцій (тимолова проба) уніфікованими методами. Кількість Т-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/цитотоксиків та В-клітин вивчали у цитотоксичному тесті (Фролов В.М. та співавт., 1989) з використанням моноклональних антитіл CD 3, CD 4, CD 8, CD 22 фірми Ortho Diagnostic Systems Inc. (США). Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх молекулярний склад визначали за методом преципітації в 2 %, 3,5 %, 6 % розчині поліетилеогліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон за Digeon et al. у модифікації (Фролов В.М. та співавт., 1990). Виділення фракцій велико- (> 19S), середньо- (11S – 19S) та дрібномолекулярних (< 11S) комплексів здійснювали у 2,0 %, 3,5 % та 6,0 % розчинах ПЕГ. Всім хворим проводили бактеріоскопічне (пряма бактеріоскопія) та бактеріологічне (засів на живильне середовище Фінна - II) дослідження мокротиння на МБТ.

Отримані результати та їх обговорення

Як показало проведене дослідження, частота загострень хронічної патології з боку гепатобіліарної системи (поява скарг на суттєве підвищення загальної слабкості, нездужання, зниження або відсутність апетиту, наявність гіркоти у роті, тяжкості у правому підребер’ї, нудоту, потемнення сечі, наявність помірно вираженої жовтяниці, обкладеності язика білим або сірим нальотом, збільшення печінки, її помірної чутливості або болісності при пальпації, збільшення щільності) на фоні лікування туберкульозу органів дихання була найбільшою в хворих контрольної групи, порівняно з основною, як через один, так і через два місяці від початку терапії – 18 (51,4 %) проти 11 (23,4 %), $p < 0,05$, і 8 (22,9 %) проти 2 (4,3 %), $p < 0,05$, відповідно. Причому, в обох групах загострення відбувалося переважно протягом першого місяця лікування. Важливо зазначити, що загальна кількість загострень хронічної патології з боку гепатобіліарної системи у контрольній групі була в 2,68 рази частішою, ніж в основній – 26 (74,3 %) проти 13 (27,7 %), $p < 0,001$. Частота розвитку загальних побічних реакцій від специфічної хіміотерапії (поява нейротоксичних, диспепсичних явищ, алергічних, нефро- або ототоксичних реакцій, болісності у ділянці серця, підвищення артеріального тиску, артралгії, ураження органу зору тощо) також була суттєво більшою у осіб контрольної групи – 19 (54,3 %) проти 11 (23,4 %) основної, $p < 0,01$. Важливо також зазначити, що на фоні прийому Протефлазиду частота загальних побічних реакцій на другому місяці спостереження в групі “А” зустрічалася в 2,66 разів рідше, ніж на першому (3 (6,4 %) проти 8 (17,0 %)), а у пацієнтів групи “В” – майже з однаковою частотою (7 (20,0 %) проти 12 (34,4 %), $p > 0,05$).

Динаміка індекса Карновського у хворих на туберкульоз легенів із хронічною патологією печінки в групах спостереження була такою: в групі “А” до лікування значення показника в балах складало 34, через 1 місяць – 51, через 2 місяці – 72; у контролі – 39, 45 і 58 відповідно. Тобто, на фоні прийому Протефлазиду динаміка показника якості життя хворих була відчутнішою, ніж при лікуванні без нього.

У пацієнтів групи “А” середня температура тіла мала тенденцію до зниження протягом всього періоду спостереження, нормалізація її відбулася, в середньому, на 39 день терапії (36,64 \pm 1,28 проти 37,52 \pm 1,96 групи “В”, $p < 0,05$). Тим більше, даний показник як через один, так і через два місяці від початку лікування був статистично достовірно нижчим порівняно з вихідними даними (38,26 \pm 0,96) та пацієнтами групи “В”. В останніх протягом двох місяців спостереження нормалізація температури тіла затримувалася, що ми пояснюємо великою кількістю

загострень з боку гепатобілярної системи. В основній групі відсоток хворих, які мали нормальну температуру тіла, протягом періоду лікування достовірно перевищував аналогічний вихідного рівня – 26 (55,3 %) наприкінці першого місяця лікування проти 7 (14,9 %), $p < 0,05$; 42 (89,4 %) – наприкінці другого проти 7 (14,9 %), $p < 0,001$. Розбіжності були високо достовірними й при порівнянні з контрольною групою, $p < 0,01$. Кількість хворих з нормальною температурою тут склала наприкінці першого місяця 9 (25,7 %), другого – 21 (60,0 %).

Взагалі найбільша кількість хворих із загостренням хронічної патології печінки, розвитком побічних реакцій від протитуберкульозного лікування, низькою динамікою індекса Карновського та температурної реакції спостерігалася серед контингенту другої та четвертої категорій.

За даними УЗД печінка була збільшена у всіх хворих. Поряд з цим відмічалася характерна для ХЖГ ніздрюватість ультразвукової структури печінкової паренхіми. У низки хворих мала місце помірна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація портальних трактив, які у значній кількості обстежених були помірно потовщені та фіброзирували. У процесі лікування достовірної позитивної динаміки, за даними УЗД, не відбулося в жодній із груп, проте спостерігалася деяке зменшення розмірів печінки (тривалість вихідної гепатомегалії тут склала в середньому $20,2 \pm 0,9$ днів проти $35,5 \pm 1,0$ у контролі, $p < 0,01$).

Проведення біохімічного обстеження дозволило встановити, що в обох групах хворих з наявністю хронічної патології печінки на тлі туберкульозу до початку лікування відмічалася однотипові зміни біохімічних показників, які характеризувалися помірним збільшенням рівня загального білірубину, переважно за рахунок непрямой фракції, підвищенням показника тимолової проби, активності амінотрансфераз сироватки крові, рівней середніх молекул (СМ) (табл. 1). Аналіз динаміки біохімічних показників доводить, що на фоні комбінованої антибактеріальної терапії у хворих контрольної групи вихідні метаболічні порушення суттєво збільшилися, а в основній – виявлено достовірні розбіжності щодо нормалізації найважливіших біохімічних параметрів печінки при порівнянні як із вихідним рівнем, так і з параметрами контрольної групи, в якій переважали випадки загострення токсичного гепатиту.

Таблиця 1. Динаміка деяких біохімічних показників при хронічних ураженнях печінки у хворих на туберкульоз органів дихання

Показники	Основна група, n=47	Контрольна група, n=35	P
Білірубін (мкмоль/л) - загальний	<u>29,22±1,45</u>	<u>28,61±1,22</u>	> 0,05
	21,33±0,81	39,11±0,75	< 0,01
- прямий	<u>22,62±1,48</u>	<u>21,30±0,68</u>	> 0,05
	12,68±0,81	22,82±1,56	< 0,05
- непрямий	<u>6,21±0,08</u>	<u>6,95±0,03</u>	> 0,05
	8,11±0,05	16,37±1,10	< 0,01
Тимолова проба, од.	<u>7,90±0,24</u>	<u>8,02±0,32</u>	> 0,05
	4,26±0,23	9,54±0,25	< 0,01
АлАТ, ммоль/г*л	<u>0,76±0,02</u>	<u>0,68±0,03</u>	> 0,05
	0,52±0,01	1,36±0,05	< 0,01
АсАТ, ммоль/г*л	<u>0,68±0,03</u>	<u>0,69±0,01</u>	> 0,05
	0,43±0,01	1,10±0,02	< 0,01
СМ (г/л)	<u>1,98±0,03</u>	<u>1,75±0,05</u>	> 0,05
	1,28±0,06	2,54±0,09	< 0,01

Примітка. У чисельнику вказані показники до початку лікування, у знаменнику – під час лікування протитуберкульозними препаратами.

При аналізі клінічних показників крові виявлено статистично суттєве ($p < 0,05$), порівняно з вихідними даними, поліпшення всіх гематологічних параметрів в обох групах. Найбільш демонстративно змінились у бік покращення середні значення вмісту лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів і величини ШОЕ. У групі “А” відбулося достовірне збільшення кількості хворих з нормальним вмістом нейтрофілів і лімфоцитів (з 10 (21,3 %) до 39 (83,0 %), $p < 0,001$), чого не спостерігалася в контрольній групі (7 (20,0 %) проти 20 (57,1 %), $p > 0,05$). При цьому, щодо лімфоцитів, така тенденція через 1 та 2 місяці спостереження набуває статистичної значимості при порівнянні з вихідними даними.

Аналіз свідчить також про принципове скорочення термінів нормалізації імунологічних показників в основній групі порівняно з контрольною. Більшість лабораторних показників в обстежених пацієнтів групи “А” нормалізувалася через 2 місяці від початку лікування, а в групі “В” у 50,0 % хворих у цей же термін лише намітилася тенденція до покращення або нормалізації розглянутих показників (табл. 3). Практично во всіх пацієнтів групи “А” до початку лікування спостерігався виражений дефіцит відносної кількості CD3+, CD4+, CD8+, а також гіпосупресія імунорегуляторного індексу. Аналіз динаміки стану імунних показників у ході дослідження виявив статистично значиме збільшення рівней CD3+, CD4+, CD8+, зменшення імунорегуляторного індексу, що свідчить про реставрацію Т-клітинної ланки імунітету. В групі “В”, пацієнти якої не отримували Протефлазид, картина суттєвого відновлення Т-клітинного імунітету була відсутня. У всіх обстежених пацієнтів з наявністю хронічної патології печінки на тлі туберкульозу легень на час обстеження нами виявлено зростання рівня ЦІК в середньому в 1,8 рази (при нормі $1,88 \pm 0,12$ г/л; $P < 0,01$), що супроводжувалося в більшості випадків дисбалансом різномолекулярних їх фракцій за рахунок зростання найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів. Індивідуальний аналіз показав, що посилення вираженості клінічної картини патології печінки у обстежених хворих на туберкульоз поєднувалося зі збільшенням дисбалансу різномолекулярних фракцій імунних комплексів. При цьому сума найбільш патогенних ЦІК в сироватці крові складала в середньому $67,7 \pm 1,4\%$ (при нормі $52,8 \pm 1,7\%$; $P < 0,05$) в основній групі та $68,2 \pm 1,5\%$ - в групі співставлення ($P < 0,05$). Це давало нам змогу вважати певно важливою роль активації імунокомплексних реакцій в патогенезі посилення тяжкості патології печінки.

У харкотинні пацієнтів обох груп до початку терапії в 100,0 % випадків знайдено мікобактерії туберкульозу. При бактеріоскопії через 2 місяці в групі “А” бактеріовиділення припинилося у 34 (72,3 %) пацієнтів, у групі “В” – у 17 (48,6 %), $p < 0,05$, що ми пояснюємо переривами антибактеріального лікування у зв'язку з розвитком у переважній кількості хворих побічних реакцій або загострення хронічної патології з боку печінки. Усі пацієнти, які продовжували виділяти МБТ з харкотинням належали до ІУ або ІІ категорій за класифікацією ВООЗ.

Таблиця 2. Динаміка рентгенологічних ознак активності туберкульозного процесу у хворих дослідних груп залежно від їх категорії

Категорії хворих	Дослідні групи				P “+” P “-”
	“А” n = 47		“В” n = 35		
	“+”	“-”	“+”	“-”	
I n = 40	19 (82,6 %)	4 (17,4 %)	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)	$\leq 0,05$ $< 0,05$
II n = 18	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	$\geq 0,05$ $> 0,05$
ІУ n = 24	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	$\geq 0,05$ $> 0,05$
Всього: n = 82	25 (53,2 %) в тому числі закриття або суттєве зменшення порожнини: 18 (72,0 %)	22 (46,8 %)	12 (34,3 %) в тому числі закриття або суттєве зменшення порожнини: 6 (50,0 %)	23 (65,7 %)	$\geq 0,05$ $> 0,05$

Примітки: “+” – позитивна динаміка присутня (закриття порожнини розпаду або суттєве зменшення її розміру; розсмоктування, зменшення розміру, ущільнення частини вогнищ дисемінації (інфільтрату)); “-” – позитивна динаміка відсутня. P “+” – достовірність розбіжностей при порівнянні варіантів позитивної динаміки між групами спостереження; P “-” – достовірність розбіжностей щодо відсутності позитивної динаміки.

Вивчення даних рентгенологічного дослідження до лікування та в динаміці через 2 місяці дозволило зробити висновки, які узгоджуються з даними бактеріоскопічного дослідження. Так, у пацієнтів групи “А” (табл. 2) спостерігалася досить виражена тенденція до переваги кількості туберкульозних процесів із позитивною рентгенологічною динамікою (закриття порожнини розпаду або суттєве зменшення її розміру; розсмоктування, зменшення розміру, ущільнення частини вогнищ дисемінації або інфільтрату) порівняно з контролем (25 (53,2 %) проти 12 (34,3 %), $p > 0,05$). Загоєння порожнини розпаду також найчастіше діагностовано в осіб основної групи (18 (72,0 %) проти 6 (50,0 %), $p > 0,05$). Важливо зазначити, що достовірні розбіжності щодо позитивної рентгенологічної динаміки між групами спостереження нами було виявлено лише у хворих першої категорії (19 (82,6 %) проти 8 (47,1 %), $p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників імунітету у хворих дослідних груп

Показники імунітету	Вихідний стан	Дослідні групи		P ₁	P ₂
		«А»	«В»		
		n = 47	n = 35		
CD 3+, %	51,97 ± 0,82	65,97 ± 1,39 *	55,30 ± 1,15	< 0,05	> 0,05
CD 4+, %	36,33 ± 0,85	44,50 ± 1,13 *	38,43 ± 1,09	< 0,05	> 0,05
CD 8+, %	11,03 ± 0,75	20,77 ± 1,42 *	14,67 ± 0,73	< 0,01	> 0,05
CD4/CD8	3,30 ± 0,26	2,01 ± 0,42 *	2,65 ± 0,16	< 0,05	> 0,05
CD 22+, %	25,12 ± 0,31	19,33 ± 0,52 *	22,87 ± 0,25	< 0,01	< 0,05

Примітки: 1. P₁ – різниця у порівнянні вихідних даних зі статусом після лікування з прийомом Протефлазиду. 2. P₂ – різниця у порівнянні вихідних даних зі статусом після лікування без прийому Протефлазиду. 3. *- $p < 0,05$ у порівнянні між двома режимами лікування.

Висновки

Застосування препарату “Протефлазид” при хронічних ураженнях печінки у хворих на туберкульоз органів дихання різних категорій дозволило отримати:

1. Статистично значиме, порівняно з контролем, зменшення частоти загострень з боку хронічної патології печінки, зменшення частоти розвитку загальних побічних реакцій на фоні лікування відповідною комбінацією протитуберкульозних препаратів, покращення показників клінічного стану пацієнтів: підвищення індекса Карновського та більш відчутнішу нормалізацію температури тіла.
2. Статистично значиме, порівняно з контролем та вихідною симптоматикою покращення гематологічних параметрів.
3. Статистично значиме, порівняно з контролем та вихідними даними, покращення біохімічних параметрів, що відзеркалює відсутність токсичного впливу на паренхіму печінки приміняємих хіміопрепаратів та забезпечує необхідний клініко-лабораторний стан для продовження хіміотерапії з приводу специфічного процесу в легенях.
4. Статистично значиме, порівняно з контролем та вихідними даними, покращення або нормалізацію імунологічних параметрів.
5. Припинення бактеріовиділення у 72,3 % пацієнтів групи “А”, що суттєво перевищує показник контрольної групи – 48,6 %. Усі пацієнти, які продовжували виділяти МБГ з харкотинням належали до IY або II категорій за класифікацією ВООЗ.
6. Позитивну рентгенологічну динаміку туберкульозного процесу в більшості випадків (53,2 % проти 34,3 %). Оцінка наведених даних може свідчити про позитивний вплив Протефлазиду на репаративні процеси в легеневої тканині в умовах хронічної інфекційної патології, причому цей вплив відчутніший у хворих з уперше виявленим туберкульозним процесом, який здебільшого поєднувався з хронічним ураженням печінки не токсикоалергічного генезу.

Література

1. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - Киев: Демос, 2000.-321 с.
2. Мельник В.М. Туберкулёз на Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) // Пробл.туберкулёза.- 2000.- № 5.- С.28-31.
3. Моніторинг захворюваності та смертності від туберкульозу в Україні серед осіб різних вікових та статевих груп (аналіз за 1990-2000 рр.) /Ю.І.Фещенко, В.М.Мельник, А.В.Коблянська та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2001. - № 4. – С.5-8.
4. ПолунинаТ. Е. Лекарственные гепатиты // Тер. архив. - 1999. - №12. - С.46-49.
5. Полунина Т.Е. О клинике и диагностике лекарственных гепатитов // Клиническая медицина. - 2002. - №2. - С. 47-50.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.
7. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Токсические и медикаментозные поражения печени. – Харьков; Луганськ, 1994.- 2-е изд.- С.180-188.
- Murray C.J.L., Sulomon J.A. Expending the WHO tuberculosis control strategy: rethinking the role of active case-finding // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 1998. – Vol. 2, № 9.- Supp. 1.- P.9-15