

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І  
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**КОРЧИНСЬКА МАРІНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.24-002.5:616.233/.24-022.7-085.33-02-06:616.36-036-07:615.281.099

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМИ ВІРУСНИМИ  
ГЕПАТИТАМИ В ТА/АБО С**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук України

**Фещенко Юрій Іванович,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», директор інституту, завідувач відділення пульмонології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Мельник Василь Павлович,**

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології;

доктор медичних наук, доцент

**Разнатовська Олена Миколаївна,**

Запорізький державний медичний університет, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології.

Захист дисертації відбудеться «29» травня 2017 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «27» квітня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми поєданого перебігу туберкульозу та вірусних гепатитів (ВГ) В і С в Україні набула глобального значення у зв'язку з неухильним підвищенням захворюваності на ці інфекції. Внаслідок надзвичайної контагіозності ВГ В і С, рівень інфікованості ними вже зараз перевищує показники ВІЛ-інфекції в 4–5 разів (Мельник В. П. з співавт., 2011; Назаров В. Ю. с соавт., 2013). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Україна належить до країн із середнім рівнем поширення ВГС. Вітчизняні експерти вказують на те, що у країні близько 7,9 % населення хворі на ВГС, більшість з яких – це особи працездатного і репродуктивного віку (Петренко В. І., 2015). Специфічні маркери ВГ С та В у сироватці крові хворих на туберкульоз визначаються в 10–25 разів частіше, ніж у населення в цілому (Babudieri S. A., 2012; Nooredinvand H. A., 2015). Для хворих на туберкульоз з ознаками активної реплікації ВГ характерний більш тяжкий перебіг з виразним ексудативно-некротичним компонентом запалення в легенях (Сологуб Т. В., 2009; Cheng Y. J., 2014) та уповільнена регресія запальних змін в легенях під дією антимикобактеріальних препаратів (АМБП), що визначає несприятливий прогноз і потребує внесення суттєвих коректив у терапію даного контингенту хворих (Naveen K., 2014; Bushnell G., 2015).

Хворі на туберкульоз у поєднанні з ВГ є групою ризику щодо виникнення тяжких гепатотоксичних побічних реакцій (ГПР), що, в свою чергу, ускладнює процес лікування та обумовлює несприятливий прогноз захворювання (Zheng Y., 2014; Orrea C., 2014). У хворих на туберкульоз вірусні гепатити В та/або С частіше мають безсимптомний перебіг, що призводить до пізньої їх діагностики і формуванню імуносупресії, яка сприяє прогресуванню специфічного захворювання (Park W. B., 2010; Smith B. M., 2011). Крім цього, ситуацію ускладнює той факт, що мізерні, неспецифічні симптоми хронічних ВГ (ХВГ) подібні з клінічними проявами туберкульозу, що не дозволяє встановити діагноз на підставі тільки рутинного клініко-лабораторного обстеження пацієнтів (Сологуб Т. В., 2009). Переважно діагностика ХВГ у хворих на туберкульоз виявляється за результатами додаткового обстеження з приводу тяжких ГПР (Babudieri S., 2012), а при подальшому дообстеженні цих пацієнтів виявляються значні порушення функції печінки, що потребує особливих підходів до лікування таких хворих (Титюхина М. В., 2011).

Лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБЛ) вимагає застосування АМБП I ряду, переважна частина яких має гепатотоксичну дію (Просветов Ю. В., 2009). А виключення цих препаратів або одного з них з режиму антимикобактеріальної терапії (АМБТ) через тяжкі ГПР буде причиною зниження ефективності лікування даного контингенту пацієнтів (Фещенко Ю. И., 2014).

Таким чином, актуальним питанням сучасної фтизіатрії є розробка алгоритму ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С, який має включати методи ранньої діагностики змін функціонального стану печінки, застосування своєчасного комплексного лікування, спрямованого на профілактику/усунення ГПР. Тому, все вищезазначене обумовлює актуальність теми та обґрунтовує доцільність проведення наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Визначити стандартні режими хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, що раніше не лікувались, та в яких невідома чутливість до збудника до протитуберкульозних препаратів, що дозволить підвищити ефективність лікування та здешевити його вартість» (№ державної реєстрації 0111U002011).

**Мета дослідження** – удосконалити схеми обстеження та патогенетичного лікування хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С шляхом розробки комплексної терапії залежно від функціонального стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій і забезпечення безперервності лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості функціонального стану печінки за біохімічними показниками крові у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С у процесі інтенсивної фази (ІФ) лікування.

2. Дослідити стан паренхіми печінки та портального кровотоку за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С в процесі інтенсивної фази (ІФ) лікування.

3. Встановити частоту та характер побічних реакцій внаслідок дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП) в процесі ІФ лікування у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

4. Встановити фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій протягом ІФ антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С.

5. Вивчити вплив гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію на ефективність і переносимість стандартної АМБТ хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С в процесі ІФ лікування.

6. Вивчити ефективність комплексного лікування, обґрунтувати доцільність його застосування та розробити алгоритм ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С.

**Об'єкт дослідження:** вперше діагностований туберкульоз легень із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

**Предмет дослідження:** функціональний стан печінки, змін паренхіми та кровотоку в ній у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або ВГС; частота і характер побічних реакцій внаслідок застосування АМБП; ефективність лікування хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або ВГС за допомогою гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію.

**Методи дослідження:** клінічно-анамнестичні, лабораторні (мікробіологічні, біохімічні, імуноферментні (ІФА), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) з визначенням РНК та ДНК вірусів гепатитів В і С), рентгенологічні, інструментальні – ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобілярної системи, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С встановлено, що не залежно від етіології ВГ особливостями змін функціонального стану печінки є підвищення рівнів трансаміназ,

білірубіну,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, зниження рівнів показників альбуміну і протромбінового індексу, а зміни паренхіми та кровотоку в ній характеризуються гепато- та спленомегалією, підвищенням акустичної щільності паренхіми, її неоднорідністю зі зменшенням середньої швидкості портального кровотоку.

Доповнено дані щодо частоти та характеру побічних реакцій стандартної АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С, які проявляються переважанням гепатотоксичних реакцій з частішими тяжкими проявами, що потребують відміни АМБП.

Вперше встановлені фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С на основі біохімічних та УЗД даних.

Розроблено та обґрунтовано доцільність застосування комплексного лікування хворих з ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С шляхом додаткового застосування гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію в ІФ антимікобактеріальної терапії, що дозволяє підвищити ефективність лікування на 27,6 %, забезпечити безперервність лікування, покращити переносимість АМБТ шляхом зниження частоти виникнення гепатотоксичних реакцій у 1,8 разу (у т. ч. з тяжкими проявами у 3,3 разу) та зниження частоти відміни АМБП у 2 рази.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено рекомендації ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С, який передбачає діагностичне обстеження цих пацієнтів на початку ІФ АМБТ (біохімічне дослідження крові, УЗД гепатобіліарної системи) та призначення комплексного лікування. При підвищенні рівнів показників трансаміназ у понад 2 рази, підвищенні білірубіну або одночасному будь-якому підвищенні рівнів показників трансаміназ та білірубіну, рівні альбуміну нижче 35 г/л та ознаками ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними УЗД рекомендовано включення у комплексне лікування на весь період ІФ (2 місяці) гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію. Запропонований алгоритм дозволяє підвищити ефективність та забезпечити безперервність лікування, покращити переносимість антимікобактеріальної терапії шляхом зниження частоти виникнення гепатотоксичних реакцій та зниження частоти відміни препаратів.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати роботи впроваджені в роботу відділення діагностики хіміорезистентних форм туберкульозу, відділення хіміорезистентних форм туберкульозу та відділення торакальної хірургії Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», навчальний процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Національної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Пошукачем самостійно опрацьовані дані літературних джерел за темою роботи, спільно з науковим керівником вибрана тема наукової роботи, сформульована мета, завдання, обсяг та методи дослідження. Здобувач самостійно провела набір, обстеження, формування груп хворих; клінічні дослідження; призначала та контролювала ефективність запропонованих схем лікування хворих; провела обробку отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки, практичні рекомендації.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції «Актуальні проблеми профілактики, діагностики і лікування туберкульозу. До 150-річчя з дня народження академіка Ф. Г. Яновського» (м. Київ, 2010), XXIX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2012), V Національному конгресі «Людина та ліки» (м. Київ, 2012), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013).

**Публікації.** За матеріалами досліджень опубліковано 9 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (у тому числі 4 статті у міжнародних виданнях, 2 – у журналах зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus та Google Scholar) та 3 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 138 сторінках, ілюстровані 31 таблицею, 6 рисунками. Складаються із вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 167 найменувань (73 кирилицею та 94 латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Ефективність і переносимість АМБТ вивчалися у дослідженні, яке включало 116 хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С та без супутніх ВГ, які лікувались в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Основну групу склали 58 хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С. Контрольну групу – 58 хворих на ВДТБЛ без ВГ.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: медикаментозна стійкість мікобактерії (МБТ) до АМБП, інші причини ураження печінки, цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, застосування лікарських засобів з гепатотоксичною дією з приводу інших захворювань.

Всі хворі належали до I категорії диспансерного нагляду та отримували стандартний режим антимікобактеріальної терапії згідно з УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.), де ІФ лікування триває 2 місяці (прийом 60 доз АМБП). У всіх хворих АМБП застосовували перорально. На участь у дослідженні всі хворі підписали інформовану письмову згоду пацієнта.

В основній групі чоловіків було 31 (53,4 %), жінок – 27 (46,6 %), середній вік становив  $31,0 \pm 2,8$  років; у контрольній групі – 30 (51,7 %) і 28 (49,3 %), відповідно, середній вік –  $34,0 \pm 1,8$  років. Серед хворих основної та контрольної груп переважали особи віком від 20 до 40 років: 23 (76,7 %) та 20 (66,7 %), відповідно. Отже, групи достовірно не відрізнялись за віком та статтю.

Для обстеження хворих використовувались наступні методи дослідження:

- а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування;
- б) клінічні: вивчення скарг, температурної реакції; огляд хворих;

в) лабораторні методи: загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові з визначенням білірубину, аланін амінотрансферази (АлАт, од.) і аспартат амінотрансферази (АсАТ, од.), білірубину (мкмоль/л),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГГТ, од./л), лужної фосфатази (ЛФ, од./л), альбуміну (г/л), загального холестерину (ммоль/л), протромбінового індексу (ПТІ, %).

г) мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка при фарбуванні за Цилем-Нільсеном і культуральним методом). Посів мокротиння з метою для виділення резистентних штамів МБТ проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕС-960».

д) променеві методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекціях; лінійна томографія, прицільна рентгенографія або рентгеноскопія грудної клітини, мультиспіральна комп'ютерна томографія легень – за показаннями.

ж) всім хворим проводилася електрокардіографія, у значної частини хворих за показаннями – фібробронхоскопія.

з) ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи, параметрів печінкового кровотоку здійснювалося на апараті ультразвукової діагностики TOSHIBA XAR-310.

є) всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів В і С: поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HbsAg), сумарні антитіла класу G до серцевинного антигену гепатиту В (anti HBV core Ig G), сумарні антитіла до вірусу гепатиту С (anti HCV) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Виділення ДНК вірусу ВГВ і РНК вірусу ВГС проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). ВГ С чи В діагностували згідно загальноновизнаним критеріям.

Усі пацієнти були обстежені до початку та протягом ІФ АМБТ (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Рентгенівське дослідження легень та УЗД гепатобіліарної системи повторювали кожні 2 місяці.

Для вивчення впливу гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на ефективність і переносимість стандартної АМБТ в ІФ лікування хворих основної групи було розподілено на 2 підгрупи, залежно від гепатопротектора, який входив в схему комплексного лікування: 1 підгрупа – 29 хворих (50 %), які отримували додатково глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію внутрішньом'язово один раз на добу по 1 мл 3 % розчину (30 мг) щоденно, 2 підгрупа – 29 хворих (50 %), які отримували додатково силімарин 3 рази на добу по 35 мг щоденно.

Переносимість АМБТ оцінювали за частотою виникнення побічних реакцій на протязі ІФ АМБТ. Побічні реакції виявляли за суб'єктивними симптомами та скаргами, об'єктивним спостереженням за пацієнтом, змінами лабораторних показників та даних інструментальних методів дослідження.

У даному дослідженні за ГПР вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень показника АлАТ збільшувався як мінімум удвічі. Тяжкими ГПР вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня показника АлАТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня показника білірубину, що вимагало відміни режиму АМБТ. Результати лікування оцінювали на момент завершення ІФ терапії за наступними показниками: частотою припинення бактеріовиділення, динамікою клініко-лабораторних симптомів,

розсмоктування інфільтративних змін в легенях, загоєння каверн, частотою усунення/зменшення ГПР.

Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Параметри мали нормальний розподіл. Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Статистично значущою вважали різницю за  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Серед хворих на ВДТБЛ основної групи ВГ В діагностовано у 28 осіб (48,3 %), ВГ С – у 20 (34,5 %) та одночасний перебіг ВГ В і С – у 10 (17,2 %). Серед обстежених хворих не було жодного випадку гострого перебігу ВГ. Одночасна діагностика ВДТБЛ з ВГ В та/або С була у 34 хворих (58,6 %) при обстеженні в протитуберкульозному стаціонарі: ВДТБЛ/ВГВ у 12 пацієнтів (20,7 %), ВДТБЛ/ВГС – у 12 (20,7 %) та ВДТБЛ/ВГВ+С – у 10 (17,2 %). 24 пацієнта (41,4 %) страждали на вірусні гепатити В та/або С за 6 місяців до виявлення ВДТБЛ: ВГВ – 16 (27,7 %) та ВГС – 8 (13,7 %). До моменту встановлення діагнозу ВДТБЛ у жодному випадку у пацієнтів із супутніми ВГ не проводилася етіотропна противірусна терапія.

У табл. 1 наведено дані про розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за маркерами вірусних гепатитів

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за маркерами вірусних гепатитів**

Групи хворих	Маркери вірусних гепатитів						
	Всього хворих	Гепатит В		Гепатит С		Ко-інфекція ВГВ+ВГС	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 підгрупа	29	14	48,3	10	34,5	5	17,2
2 підгрупа	29	14	48,3	10	34,5	5	17,2
Усього 1+2	58	28	48,3	20	34,5	10	17,2

Таким чином, серед хворих на ВДТБЛ із супутнім ВГ у 48,3 % діагностувався ВГ В, у 34,5 % – С та у 17,2 % – В+С. Одночасно ВДТБЛ/ВГВ встановлено у 20,7 %, ВДТБЛ/ВГС – у 20,7 % та ВДТБЛ/ВГВ+С – у 17,2 %. До виявлення ВДТБЛ на ВГВ страждали 27,7 %, С – 13,7 %.

На початку лікування у всіх хворих обох груп визначалося бактеріовиділення. У переважної кількості пацієнтів обох груп діагностувалися деструктивний процес у легенях (у 45 хворих (77,6 %) основної групи і у 48 (85,7 %) – контрольної) та інфільтративна клінічна форма туберкульозу (у 42 (72,4 %) і 45 (77,6 %), відповідно).

При вивченні функціонального стану печінки за рівнем біохімічних показників крові у хворих на ВДТБЛ на початку ІФ АМБТ (табл. 2) встановлено, що в основній групі були достовірні зрушення рівнів усіх показників: підвищення рівнів трансаміназ у 46,5 %, білірубину – у 32,8 %, одночасне підвищення рівнів показників



трансаміназ і білірубину – у 25,9 %, підвищення рівнів  $\gamma$ -ГТП – у 50 % та ЛФ – у 29,3 %, зниження рівнів показників альбуміну у 15,5 % та ПТІ у 6,0 %. У контрольній групі рівні показників  $\gamma$ -ГТП та трансаміназ також були підвищеними частіше порівняно з іншими показниками, проте частота таких випадків була достовірно меншою, ніж в основній групі. Клінічні прояви гепатиту (жовтяниця, нудота, блювота) в основній групі не діагностувалися.

Таблиця 2

**Функціональний стан печінки хворих на ВДТБЛ, залежно від наявності супутніх ВГ В та/або С**

Показники функціонального стану печінки	Контрольна група (n=58)		Основна група (n=58)	
	абс.	%	абс.	%
Підвищення рівнів АлАТ та АсАТ понад 40 од/л	2	3,4	27	46,5*
Підвищення рівня білірубину понад 20 мкмоль/л	2	3,4	19	32,8*
Підвищення рівнів АлАТ, АсАТ і білірубину	1	1,7	15	25,9*
Підвищення рівня ЛФ понад 300 од/л	6	10,3	17	29,3*
Підвищення рівня $\gamma$ -ГТП понад 50 од/л	11	18,9	29	50,0*
Зниження рівня альбуміну < 35 г/л	0	0,0	9	15,5*
Зниження ПТІ < 80 %	0	0,0	4	6,9*

Примітка. \* – відмінність показника між групами,  $p < 0,05$ .

Отже, порушення функції печінки не супроводжувалось клінічними симптомами. При обстеженні хворих на туберкульоз згідно клінічного протоколу використовують лише АлАТ, АсАТ і білірубін. Ці показники дозволяють визначити порушення функції печінки лише у 46,5 % випадків, хоча суттєве підвищення ЛФ і  $\gamma$ -ГТП, яке свідчить про холестатичний синдром, визначають у більшості пацієнтів – у 50 %.

У хворих основної групи біохімічні порушення функціонального стану печінки, залежно від етіології супутніх ВГ (табл. 3), достовірно не відрізнялися.

Таблиця 3

**Функціональний стан печінки хворих на ВДТБЛ, залежно від етіології супутніх ВГ (M  $\pm$  m)**

Показник	Референтні значення	ВДТБЛ/ВГС (n= 20)	ВДТБЛ/ВГВ (n=28)	ВДТБЛ/ВГВ+С (n=10)
АлАТ, од/л	до 31 ж – 41 ч	82,1 $\pm$ 5,6	78,2 $\pm$ 5,4	83,4 $\pm$ 5,7
АлАТ, од/л	до 31 ж – 41 ч	54,7 $\pm$ 2,9	53,4 $\pm$ 3,2	57,6 $\pm$ 3,4
$\gamma$ -ГТП, од/л	до 32 ж – 49 ч	85,4 $\pm$ 2,5	75,3 $\pm$ 2,4	86,4 $\pm$ 2,6
ЛФ, од/л	до 240 ж – 270 ч	355,5 $\pm$ 5,7	352,7 $\pm$ 5,4	361,8 $\pm$ 6,0
Білірубін, мкмоль/л	8,6 – 20,5	25,4 $\pm$ 2,8	24,8 $\pm$ 1,9	26,3 $\pm$ 3,2
Альбумін, г/л	> 40	36,0 $\pm$ 0,6	34,1 $\pm$ 0,5	38,3 $\pm$ 0,9
ПТІ, %	80– 142	98,6 $\pm$ 6,6	97,7 $\pm$ 6,8	96,8 $\pm$ 7,4

Таким чином, у хворих на ВДТБЛ із супутнім ВГ В та/або С, не залежно від етіології ВГ, біохімічні порушення функціонального стану печінки проявлялися

достовірними змінами порівняно з контрольною групою усіх досліджуваних показників (трансаміназ у 13,7 разу, білірубін – у 9,6 разу, одночасного підвищення рівнів показників трансаміназ і білірубін – у 15,2 разу,  $\gamma$ -ГТП – у 2,6 разу, ЛФ – у 2,8 разу, зниженням рівнів показників альбуміну і ПТІ), що не супроводжувалось клінічними симптомами гепатиту.

Дослідження стану паренхіми печінки та кровотоку в ній за допомогою УЗД гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ (табл. 4) дозволило встановити, що більше ніж у 50 % пацієнтів основної групи відмічалось ураження паренхіми печінки з порушенням портального кровотоку. Ці зміни проявлялися зміною акустичної щільності паренхіми (55,2 % проти 1,7 % випадків контрольної групи;  $p < 0,05$ ), її неоднорідністю (58,6 % проти 13,8 %, відповідно;  $p < 0,05$ ), зменшенням середньої швидкості портального кровотоку (56,9 % проти 11,7 %;  $p < 0,05$ ). Гепатоспленомегалія діагностувалися лише у хворих основної групи (43,1 % і 18,9 %, відповідно).

Таблиця 4

**УЗД гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ, залежно від наявності супутніх ВГ В та/або С**

Показники УЗД гепатобіліарної системи	Контрольна група (n=58)		Основна група (n=58)	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалія	0	0,0	25	43,1*
Спленомегалія	0	0,0	11	18,9*
Зміна акустичної щільності печінки	3	1,7	32	55,2*
Поява неоднорідності паренхіми	8	13,8	33	58,6*
Зміни параметрів портального кровотоку	1	1,7	34	56,9*

Примітка. \* – відмінність показника між групами,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що у 68,5 % випадків основної групи дані порушення не супроводжувалися підвищенням рівня показників трансаміназ. Достовірних відмінностей за УЗ ознаками стану паренхіми печінки у хворих на ВДТБЛ, залежно від етіології супутніх ВГ, не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, УЗД гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С на початку ІФ лікування дозволило діагностувати достовірні зміни паренхіми печінки та кровотоку в ній, які не залежно від етіології ВГ у 68,5 % випадків були без підвищення рівня показників трансаміназ, проявлялися порівняно з контрольною групою гепатоспленомегалією, зміною акустичної щільності паренхіми у 32,5 рази, її неоднорідністю у 4,2 разу частішою зі зменшенням середньої швидкості портального кровотоку у 33,5 рази. У хворих контрольної групи ознаки ураження печінки були в поодиноких випадках та проявлялись переважно зміною ехогенності печінки і зниженням середньої швидкості портального кровотоку.

Проведено вивчення частоти та характеру побічних реакцій внаслідок дії АМБП в процесі ІФ АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С (табл. 5).

**Частота побічних реакцій протягом ІФ АМБТ**

Групи хворих	Всього хворих	Кількість хворих з побічними реакціями			
		Всього		у т.ч. з тяжкими проявами	
		абс.число	%	абс.число	%
Основна група	58	35	60,3*	13	22,4*
Група порівняння	58	12	20,7	2	3,4

Примітка. \* – відмінність показника між підгрупами,  $p < 0,05$ .

У хворих з супутніми ВГ достовірно частіше виникали побічні реакції протягом ІФ специфічної терапії, у тому числі тяжкі, ніж у хворих без гепатитів.

Встановлено (табл. 6), що серед побічних реакцій на АМБТ у хворих основної і контрольних груп зустрічались наступні: гепатотоксичні, диспепсичні (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея без підвищення рівня АЛАТ, АсАТ), неврологічні (запаморочення, парестезії, біль в кінцівках), алергічні (свербіж шкіри, дерматит, кропив'янка). ГПР виникали в більшості випадків в перші 2 тижні від призначення АМБТ – у 67,2 % хворих. Лише у 32,8 % після 2-х тижнів – на 3-7 тижнях. Після 7 тижнів не спостерігали випадків ГПР. Відсутність ГПР у більш пізні терміни не спостерігали через те, що в більшості випадків винуватий у їх виникненні препарат було усунуто зі схеми лікування, або ІФ була завершена.

Таблиця 6

**Частота та характер побічних реакцій внаслідок дії АМБП у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С в процесі ІФ**

Характер побічних реакцій	Контрольна група (n=58)		Основна група (n=58)	
	абс.	%	абс.	%
Гепатотоксичні	8	13,8	31	53,4*
Диспепсичні	2	3,4	5	8,6
Неврологічні	5	8,6	3	5,2
Алергічні	2	3,4	6	10,3

Примітка. \* – відмінність показника між групами,  $p < 0,05$ .

Побічні реакції в основній групі зареєстровано частіше у 2,9 разу (у 35 хворих (60,3 %) проти 12 (20,7 %) контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Із них у 6,5 разу частіше з тяжкими проявами ГПР (у 13 хворих (22,4 %) проти 2 (3,4 %),  $p < 0,05$ , що призвело до відміни АМБП. Із 35 хворих основної групи з побічними реакціями, у 25 – визначались лише ГПР, у 3 – лише неврологічні, у 1 – диспепсичні, у 4 – одночасно реєструвались гепатотоксичні, алергічні та диспепсичні реакції, у 2 – одночасно гепатотоксичні та алергічні реакції.

У табл. 7 наведені АМБП, які викликали побічну реакцію. При виникненні тяжкої ГПР (п'ятиразове та більше підвищення АЛАТ) відміняли увесь режим протитуберкульозної терапії до покращення функціональних показників печінки. АМБТ відновлювали від менш підозрілого препарату до більш підозрюваного. Винний препарат визначали за негативною динамікою АЛАТ при відновленні схеми АМБТ.

**Частота гепатотоксичних побічних реакцій до окремих препаратів у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С**

Препарат	Побічні явища			
	Всього		в т.ч. з тяжкими проявами	
	абс. число	%	абс. число	%
Рифампіцин	7	12,1	2	5,2
Ізоніазид	3	5,2	1	0,5
Піразинамід	21	36,2	10	17,2

Найчастіше ГПР викликав піразинамід – у 21 хворого (36,2 %), із них у 10 (17,2 %) з тяжкими проявами, рідше рифампіцин – відповідно у 7 (12,1 %) і 2 (5,2 %), та більш рідко ізоніазид – у 3 (5,2 %), у тому числі з тяжкими проявами у 1 (0,5 %).

Таким чином, у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С достовірно частіше виникають побічні реакції внаслідок дії АМБП у 2,9 разів з переважанням у 6,5 разів тяжких ГПР. Встановлено, що найчастіше (у 36,2 % випадків) ГПР викликав піразинамід.

Оцінку наявності зв'язку між прийомом АМБТ і ризиком виникнення ГПР у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С визначали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирипольною таблицею (табл. 8).

**Зв'язок між показниками стану печінки та розвитком ГПР у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С**

Показники	Кількість пацієнтів		ВШ	Довірчий інтервал
	ГПР (n=31)	Задовільна переносимість (n=27)		
Підвищення рівнів АлАТ, АсАТ < 2 рази	12	3	5,05	1,24-20,5*
Підвищення рівнів АлАТ, АсАТ > 2 рази	11	1	14,3	1,7–120,1*
Підвищення рівня білірубину понад 20 мкмоль/л	15	4	7,96	2,22-26,6*
Підвищення рівнів АлАТ і білірубину	11	4	7,38	2,93-22,6*
Підвищення рівня ЛФ понад 300 од/л	9	8	0,97	0,31-3,0
Підвищення рівня $\gamma$ -ГТП понад 50 од/л	17	12	1,52	0,54-4,28
Зниження рівня альбуміну <35 г/л	8	1	8,67	2,58-27,6*
Ознаки ураження печінки за даними УЗД	25	9	8,33	2,58-27,6*

Примітка. \* – значення показника достовірно асоціюється з ризиком виникнення побічних реакцій,  $p < 0,01$ .

Найбільш сильний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із вихідним підвищенням рівня АлАТ, АсАТ понад 2 рази від референтного значення, підвищення рівня білірубину або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ, АсАТ та білірубину. Сильний зв'язок з виникненням гепатотоксичних реакцій

встановлено у разі зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л або при наявності УЗ ознак ураження печінки. Не встановлений зв'язок між виникненням ГПР та вихідним підвищенням рівня  $\gamma$ -ГТП та ЛФ.

Таким чином, факторами ризику виникнення ГПР у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С є підвищення рівню показників трансаміназ у понад 2 рази, підвищення рівня білірубіну або одночасне будь-яке підвищення рівнів показників трансаміназ та білірубіну, рівень альбуміну нижче 35 г/л, ознаки ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними УЗД. Наявність цих факторів вимагає більш частого моніторингу порушених показників у процесі АМБТ, призначення гепатопротекторів, призначення індивідуалізованих режимів лікування (за рахунок заміни найбільш гепатотоксичних АМБП на менш гепатотоксичні) у разі визначення негативної динаміки цих показників.

Для вивчення впливу гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на переносимість стандартної АМБТ в ІФ лікування хворих основної групи було розподілено на 2 підгрупи, залежно від гепатопротектора, який входив в схему комплексного лікування: 1 підгрупа – 29 хворих (50 %), які отримували додатково глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, 2 підгрупа – 29 хворих (50 %), які отримували додатково силімарин.

Переносимість АМБТ оцінювали за частотою виникнення ГПР на протязі ІФ АМБТ (табл. 9).

Таблиця 9

**Частота виникнення ГПР на протязі ІФ АМБТ, залежно від схеми комплексного лікування**

Групи хворих	Всього хворих	ГПР			
		всього		у т.ч. з тяжкими проявами	
		абс.	%	абс.	%
1 підгрупа	29	11	37,9	3	10,3
2 підгрупа	29	20	68,9*	10	34,5*

Примітка. \* – відмінність показника між підгрупами,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що на тлі застосування комплексного лікування в ІФ АМБТ у хворих 1 підгрупи частота виникнення ГПР була достовірно нижчою у 1,8 разу, а з тяжкими проявами, які потребували відміни АМБП, у 3,3 разу нижчою.

У табл. 10 наведено дані про частоту відміни АМБП у підгрупах.

Таблиця 10

**Частота відміни АМБП, залежно від схеми комплексного лікування**

Кількість відмінених АМБП	1 підгрупа (n=29)		2 підгрупа (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
1	9	31,0	10	34,5
2	2	6,9	8	27,6*
3	0	0,0	2	6,9*
Всього	11	34,4	20	68,9*

Примітка. \* – відмінність показника між підгрупами,  $p < 0,05$ .

При вивченні частоти відміни АМБП залежно від схеми комплексного лікування, встановлено, що у 2 підгрупі було достовірно більше хворих, яким в режимі АМБТ відмінили 2–3 АМБП та загалом більше хворих, яким відмінили АМБП через тяжкі ГПР. Загалом у 2 підгрупі відмінили 1 та більше препаратів у 68,9 %, що в 2 рази частіше, ніж у хворих підгрупи 1 ( $p < 0,05$ ).

Вивчення впливу гепатопротекторів глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та силімарину на ефективність стандартної АМБТ в ІФ лікування (табл. 11) дозволило встановити, що у 1 підгрупі ефективність АМБТ підвищено на 27,6 % за рахунок достовірно частішого (у 1,5 разу) припинення бактеріовиділення у порівнянні з 2 підгрупою (відповідно 79,3 % проти 51,7 %). Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях у 1 підгрупі було 1,6 разу достовірно частішим (відповідно у 75,9 % проти 48,2 %), а у 2 підгрупі – у 8,1 разу частіше визначалась негативна рентгенологічна динаміка за рахунок збільшення кількості інфільтративні змін у легенях (відповідно у 27,6 % проти 3,4 %),  $p < 0,05$ . Зникнення клініко-лабораторних симптомів захворювання у 1 підгрупі відбулося достовірно частіше – у 80 % випадків, тобто у 1,6 разу.

Таблиця 11

**Ефективність комплексного лікування хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С по завершенню ІФ АМБТ**

Показник ефективності лікування		1 підгрупа (n=29)		2 підгрупа (n=29)	
		абс.	%	абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		23	79,3*	15	51,7
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	22	75,9*	14	48,2
	Зменшення	5	17,2	6	20,7
	Збільшення	1	3,4*	8	27,6
	Без змін	1	3,4	1	3,4
Клініко-лабораторні симптоми захворювання	Зникнення	24	80,0*	15	50,0
	Зменшення	3	10,0	3	10,0
	Збільшення	1	3,4*	9	30,0
	Без змін	0	0	1	3,3

Примітка. \* – відмінність показника між підгрупами,  $p < 0,05$ .

Підвищити ефективність лікування вдалось завдяки його безперервності, без відміни АМБТ внаслідок тяжких ГПР. У 1 підгрупі лікування через ГПР перервали лише в одному випадку на 15 днів. У 2 підгрупі лікування через ГПР перервали у 20 хворих (68,9 %), середній термін перерваного лікування становив  $17 \pm 1,4$  дні.

Таким чином, застосування у комплексному лікуванні гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у хворих з ВДТБ із супутніми ВГВ та/або С дозволило покращити переносимість стандартної АМБТ в ІФ лікування шляхом зниження частоти виникнення ГПР у 1,8 разу (у т. ч. з тяжкими проявами у 3,3 разу) та зниження частоти відміни АМБП у 2 рази, що забезпечило безперервність лікування та дозволило підвищити ефективність АМБТ в ІФ на 27,6 %.

Отримані дані свідчать про доцільність застосування у комплексному лікуванні гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у хворих з ВДТБ із супутніми

ВГВ та/або С. Тому, на основі отриманих даних було розроблено алгоритм ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С (рис. 1.)

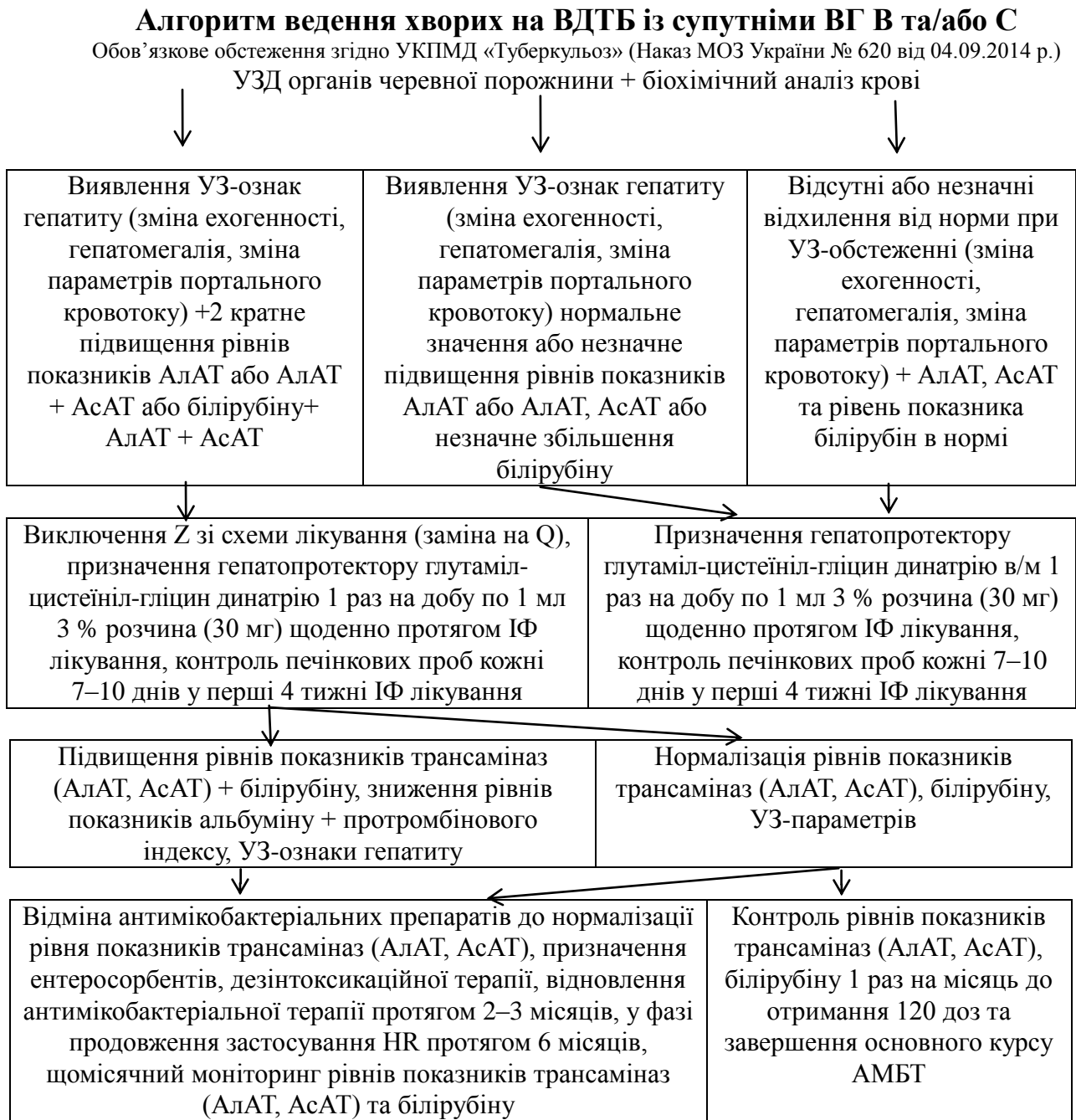


Рис. 1 Алгоритм ведення хворих на ВДТБ із супутніми ВГ В та/або С

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – удосконалення схем обстеження та патогенетичного лікування хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С шляхом розробки комплексної терапії залежно від функціонального стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій і забезпечення безперервності лікування, розробки алгоритму ведення цих хворих.

1. У хворих на ВДТБЛ із супутнім ВГ В та/або С, не залежно від етіології ВГ, біохімічні порушення функціонального стану печінки проявляються достовірним підвищення рівнів у порівнянні з контрольною групою трансаміназ у 13,7 разу, білірубину – у 9,6 разу, одночасного підвищення рівнів показників трансаміназ і білірубину – у 15,2 разу,  $\gamma$ -ГТП – у 2,6 разу, ЛФ – у 2,8 разу, зниженням рівнів показників альбуміну і ПТІ.

2. Не залежно від етіології ВГ у хворих на ВДТБЛ діагностуються достовірні зміни у порівнянні з контрольною групою паренхіми печінки та кровотоку: гепато- та спленомегалія, підвищення у 32,5 рази акустичної щільності паренхіми та у 4,2 разу частішою її неоднорідністю зі зменшенням середньої швидкості портального кровотоку у 33,5 рази.

3. У хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С достовірно частіше у порівнянні з контрольною групою виникають побічні реакції внаслідок дії АМБП у 2,9 разу (60,3 % проти 20,7 %), з переважанням у 6,5 рази гепатотоксичних реакцій (53,4 % проти 13,8 %), із яких у 6,5 рази частішими тяжкими проявами (22,4 % проти 3,4 %).

4. Факторами ризику виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С є підвищення рівня показників трансаміназ у понад 2 рази, підвищення рівня білірубину або одночасне будь-яке підвищення рівнів показників трансаміназ та білірубину, рівень альбуміну нижче 35 г/л, ознаки ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними УЗД.

5. Застосування гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію у хворих з ВДТБ із супутніми ВГВ та/або С призводить до покращення переносимості стандартної АМБТ в ІФ лікування шляхом зниження частоти виникнення гепатотоксичних реакцій у 1,8 разу (у т. ч. з тяжкими проявами у 3,3 разу) та зниження частоти відміни АМБП у 2 рази, що забезпечує безперервність лікування.

6. Комплексне лікування із застосуванням гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію та розроблений алгоритм ведення хворих з ВДТБ із супутніми ВГВ та/або С із удосконаленою схемою обстеження дозволило підвищити ефективність АМБТ в ІФ на 27,6 %.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У діагностичний алгоритм обстеження хворих на ВДТБ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії доцільно включати біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ), білірубину,  $\gamma$ -ГТП, ЛФ, альбуміну, ПТІ та УЗД гепатобіліарної системи.

2. При підвищенні рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ) у понад 2 рази, підвищенні рівня білірубину або одночасному будь-якому підвищенні рівнів показників трансаміназ та білірубину, рівні альбуміну нижче 35 г/л та ознаками ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними УЗД гепатобіліарної системи на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії є доцільним включення у комплексне лікування на весь період інтенсивної фази (2 місяці) гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію внутрішньом'язово один раз на



добу по 1 мл 3 % розчина (30 мг) щоденно.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фещенко Ю. І. Труднощі діагностики туберкульозу легень у хворих з хронічним гепатитом С на тлі противірусної терапії [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, М. Ч. Корчинський, М. М. Корчинська // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 4. – С. 44–47.

*Дисертантом здійснено обстеження пацієнтів, аналіз наукових джерел інформації, статистична обробка даних, написання окремих фрагментів тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

2. Корчинская М. Н. Эффективность гепатопротекторов как патогенетических средств для улучшения переносимости противотуберкулезной химиотерапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом с сопутствующими хроническими гепатитами В и/или С [Текст] / М. Н. Корчинская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 4 (11). – С. 44–52. *Міжнародний журнал.*

3. Фещенко Ю. І. Факторы риска гепатотоксических реакций у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом с сопутствующими хроническими гепатитами В и С [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. Н. Корчинская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С. 89–96.

*Дисертантом виконано обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання фрагментів статті. Міжнародний журнал.*

4. Корчинська М. М. Ефективність і переносимість стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і С [Текст] / М. М. Корчинська // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 4 (76). – С. 89–92. *Журнал включений до наукометричних баз Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services.*

5. Корчинская М. Н. Особенности ультразвуковой диагностики поражений печени у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в сочетании с гепатитом В и/или С [Текст] / М. Н. Корчинская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 4 (15). – С. 17–23. *Міжнародний журнал.*

6. Голубовская О. А. Современное состояние проблемы сочетанного течения коинфекции туберкулеза и хронических гепатитов В и С (обзор литературы) [Текст] / О. А. Голубовская, Н. Ч. Корчинский, М. Н. Корчинская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 4 (07). – С. 80–88.

*Автором виконано пошук літератури, обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, написання фрагментів тексту. Міжнародний журнал.*

7. Корчинська М. М. Можливі підходи до лікування токсичних (медикаментозних) гепатитів у хворих на туберкульоз легень [Текст] / М. М. Корчинська // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали ХХІХ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 берез. 2012 р. – Харків : НФаУ, 2012. – С. 80–82.

8. Корчинська М. М. Вірусні гепатити у хворих на туберкульоз легень [Текст] / М. М. Корчинська // Людина та ліки – Україна : матеріали V Нац. конгр., 20–22 берез. 2012 р. – К., 2012. – С.70.

9. Корчинська М. М. Можливі підходи щодо лікування та профілактики медикаментозних уражень у хворих на туберкульоз легень [Текст] / М. М. Корчинська // Український хіміотерапевтичний журнал. – № 3 (27). – 2012. – С. 194.

### АНОТАЦІЯ

**Корчинська М. М. Особливості ведення хворих на вперше виявлений туберкульоз легень із супутніми вірусними гепатитами В та/або С. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

У дисертаційній роботі наведено нове практичне вирішення актуальної задачі фтизіатрії – удосконалення схеми обстеження та патогенетичного лікування хворих на вперше виявлений туберкульоз легень із супутніми вірусними гепатитами В та/або С шляхом розробки комплексної терапії залежно від функціонального стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій і забезпечення безперервності лікування.

Розроблено алгоритм ведення хворих на вперше виявлений туберкульоз легень із супутніми вірусними гепатитами В та/або С, який передбачає діагностичне обстеження пацієнтів на початку інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (біохімічне дослідження крові, ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи) та призначення комплексного лікування. При підвищенні рівнів показників трансаміназ у понад 2 рази, підвищенні рівня білірубіну або одночасному будь-якому підвищенні рівнів показників трансаміназ та білірубіну, рівні альбуміну нижче 35 г/л та ознаках ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи рекомендовано включення у лікування на весь період інтенсивної фази гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію.

Запропонований алгоритм дозволяє підвищити ефективність на 27,6 % та забезпечити безперервність лікування, покращити переносимість антимікобактеріальної терапії шляхом зниження частоти виникнення гепатотоксичних реакцій та зниження частоти відміни препаратів.

**Ключові слова:** вперше діагностований туберкульоз легень, вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, гепатотоксичні побічні реакції, діагностика, лікування.

### ABSTRACT

**Korchynska, M. M. Peculiarities of management of patients suffering from newly diagnosed pulmonary tuberculosis with associated viral hepatitis B and/or C. – Manuscript.**

Cand. Sc. thesis in Medical Science with a specialization in 14.01.26 – phthiology. – State organization «F. G. Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis introduces a new practical solution of a relevant objective of phthiology, that is improvement of the scheme of examination and pathogenetic treatment of patients

suffering from newly diagnosed pulmonary tuberculosis with associated viral hepatitis B and/or C by means of complex therapy development depending on the liver functional status to prevent severe hepatotoxic reactions and to provide continuous treatment.

An algorithm for management of patients suffering from newly diagnosed pulmonary tuberculosis with associated viral hepatitis B and/or C, which provides diagnostic examination of patients at the beginning of the intensive phase of the antimycobacterial therapy (biochemical blood analysis, ultrasound digestive system investigation), as well as prescription of integrated treatment, has been developed. Inclusion of hepatoprotector of glutamyl-cysteinyl-glycine disodium in treatment for the whole period of the intensive phase is recommended in case of transaminase values level increase for more than twice, bilirubin values level increase or any simultaneous transaminase and bilirubin values level increase, or when albumin levels are lower than 35 g/L and in case of signs of liver pulp and its bloodflow damage according to the data of ultrasound investigation of the hepatobiliary system.

The algorithm suggested allows improving efficiency by 27.6 % and providing treatment continuity, improving tolerance of antimycobacterial therapy by means of reduction of frequency of hepatotoxic reaction occurrence, as well as reduction of frequency of drug products cancellation.

**Key words:** newly diagnosed pulmonary tuberculosis, viral hepatitis B, viral hepatitis C, hepatotoxic adverse reactions, diagnostics, treatment.

## АННОТАЦИЯ

**Корчинская М. Н. Особенности ведения больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С. – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования схем обследования и патогенетического лечения больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С путём разработки комплексной терапии в зависимости от функционального состояния печени для предупреждения тяжёлых гепатотоксических реакций и обеспечения непрерывности лечения, разработки алгоритма ведения этих больных.

На основании проведенной работы впервые у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С комплексно установлено, что независимо от этиологии вирусных гепатитов, особенностями изменений функционального состояния печени является повышение уровня трансаминаз, билирубина,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, снижение уровней показателей альбумина и протромбинового индекса, а изменения паренхимы и кровотока в ней характеризуются гепато- и спленомегалией, повышением акустической плотности паренхимы, её неоднородностью с уменьшением средней скорости портального кровотока.

Дополнены данные о частоте и характере побочных реакций стандартной антимикобактериальной терапии у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С, которые проявляются преобладанием гепатотоксических реакций с частыми тяжёлыми проявлениями, что требуют отмены антимикобактериальных препаратов. Впервые установлены факторы риска возникновения гепатотоксических реакций у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С на основе биохимических и ультразвуковых данных.

Разработано и обосновано целесообразность применения комплексного лечения больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С путём дополнительного применения гепатопротектора глутамил-цистеинил-глицин натрия в интенсивной фазе антимикобактериальной терапии, что позволяет повысить эффективность лечения на 27,6 %, обеспечить непрерывность лечения, улучшить переносимость антимикобактериальной терапии путём снижения частоты гепатотоксических реакций в 1,8 раза (в т. ч. с тяжёлыми проявлениями в 3,3 раза) и снижения частоты отмены антимикобактериальных препаратов в 2 раза.

Разработан алгоритм ведения больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С, который предусматривает диагностическое обследование пациентов в начале интенсивной фазы антимикобактериальной терапии (биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы) и назначение комплексного лечения.

**Ключевые слова:** впервые диагностированный туберкулёз лёгких, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, гепатотоксические побочные реакции, диагностика, лечение.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АМБП	–	антимікобактеріальні препарати
АМБТ	–	антимікобактеріальна терапія
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АТ	–	антитіла
ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз
ВГ	–	вірусні гепатити
ВГВ	–	вірусний гепатит В
ВГС	–	вірусний гепатит С
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГПР	–	гепатотоксичні побічні реакції
ІФ	–	інтенсивна фаза
ІФА	–	імуноферментний аналіз

ЛФ	–	лужна фосфатаза
МБТ	–	Micobacterium tuberculosis
ПЛР	–	полімеразно ланцюгова реакція
ПТІ	–	протромбіновий індекс
УЗ	–	ультразвуковий
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХВГ	–	хронічний вірусний гепатит
γ- ГГТ	–	гамма-глутамілтранспептідаза

---

Підписано до друку 24.04.2017 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 45.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)