

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ імені П. Л. ШУПИКА**

На правах рукопису

КОРЧИНСЬКА МАРИНА 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 СУПУТНІМИ ВІРУСНИМИ
ГЕПАТИТАМИ В ТА/АБО С**

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Фещенко Юрій Іванович
академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор



Київ – 2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	16
1.1 Частота туберкульозу легень у поєднанні з ВГ В та С та їх вплив на перебіг захворювання	17
1.2 Частота та характер побічних реакцій внаслідок дії АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С	21
1.3 Біохімічні маркери оцінки функціонального стану печінки.....	33
1.4 Актуальність ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи, як методу оцінки морфологічного стану структури та функції печінки.....	37
1.5 Методи усунення побічних реакцій внаслідок дії АМБТ	44
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ.....	56
2.1 Клінічна характеристика дослідження та групи хворих	56
2.1.1 Клінічна характеристика груп хворих, що включені в дослідження щодо встановлення зв'язку між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази.....	59
2.1.2 Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію як патогенетичного засобу для покращення переносимості АМБТ	63
2.2 Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до	

вивчення ефективності і переносимості стандартної АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С	68
2.3 Методи обстеження хворих	70
2.4 Методика лікування хворих	72
2.5 Статистична обробка результатів дослідження	74
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ТА УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ВДТБЛ ІЗ СУПУТНІМИ ВГ В ТА /АБО С	76
3.1 Особливості ураження печінки за даними біохімічних досліджень печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та /або С	76
3.2 Особливості ураження печінки за даними ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С	80
3.3 Чинники ризику розвитку гепатотоксичних реакцій внаслідок дії АМБП у хворих на ВДТБЛ із супутнім ВГ В та/або С.....	88
РОЗДІЛ 4 ЧАСТОТА ГЕПАТОТОКСИЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЇХ РОЗВИТКУ У ХВОРИХ НА ВДТБЛ ІЗ СУПУТНІМИ ВГ В ТА С.....	91
4.1 Частота і характер побічних реакцій внаслідок дії АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С	91
4.2 Чинники ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С	95
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБЛ З СУПУТНІМИ ВГ В ТА/АБО С ТА ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ	99
5.1 Ефективність застосування гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію як патогенетичного засобу для покращення переносимості АМБТ у хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С ...	99
5.2 Ефективність та доцільність застосування комплексного лікування у	

хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С	102
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	109
ВИСНОВКИ	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	121

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– антитіла
ВГ	– вірусний гепатит
ВГВ	– вірусний гепатит В
ВГС	– вірусний гепатит С
ВДТБЛ	– вперше діагностований туберкульоз легень
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	– відношення шансів
ГПР	– гепатотоксичні побічні реакції
ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНК (DNA)	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ІФ	– інтенсивна фаза лікування
ІФА	– імуноферментний аналіз
КСБ	– кислото-стійки бактерії
КТ	– комп'ютерна томограма
ЛФ	– лужна фосфатаза
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
ОКХТ	– основний курс хіміотерапії
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція
РНК (RNA)	– рибонуклеїнова кислота

ТГ	– токсичний гепатит
УЗ	– ультразвукові
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХВГ	– хронічні вірусні гепатити
Е	– етамбутол
Н	– ізоніазид
HBsAg	– австралійський антиген
HBV	– вірус гепатита В
HCV	– вірус гепатиту С
Р	– рифампіцин
З	– піразинамід
γ-ГТП	– гамма-глутамілтранспептидаза

ВСТУП

Актуальність проблеми поєднання туберкульозу та вірусних гепатитів (ВГ) набула глобального значення у зв'язку з неухильним підвищенням захворюваності на ВГ В і С. Стрімке поширення ВГ є серйозною проблемою для України. Внаслідок надзвичайної контагіозності ВГ В і С рівень інфікованості ними вже зараз перевищує показники інфікованості вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). За кількістю хворих і темпами поширення ВГ у 4–5 разу випереджає ВІЛ-інфекцію. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Україна належить до країн із середнім рівнем поширення ВГ С, яким інфіковано близько 3 % громадян [162]. За даними вітчизняних експертів, у країні 7 % населення хворі на гепатити, більшість з яких – це особи працездатного і репродуктивного віку [2, 5, 41]. При цьому річний курс лікування таких хворих коливається від 60 до 120 тис. грн, і без підтримки держави переважна кількість хворих не в змозі отримати необхідний курс лікування, що дозволяє, у більшості випадків, дійти до повного одужання і зупиняє подальше поширення вірусу [55, 67, 129].

Специфічні маркери ВГ у сироватці крові хворих на туберкульоз визначаються у 10-25 разів частіше, ніж у населення в цілому [7, 153, 155-157]. Інфікування вірусами гепатитів та активна реплікація вірусу в організмі людини призводить до імуносупресії, на фоні якої розвивається активний туберкульоз із латентної туберкульозної інфекції. Для хворих на туберкульоз з ознаками активної реплікації вірусу гепатиту характерний більш тяжкий перебіг туберкульозу з виразним ексудативно-некротичним компонентом запалення в легенях [56, 86, 87, 91, 97]. У більшості випадків реєструють уповільнену регресію запальних змін в легенях під дією антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що визначає несприятливий прогноз і потребує внесення суттєвих коректив у антимікобактеріальну терапію [89, 97].

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 [80-83, 113, 114, 116, 117, 126, 134]. У хворих на поєднане захворювання вірусні гепатити частіше перебігають хронічно у безжовтяничній субклінічній формі, що і призводить до затримки діагностики вірусних гепатитів і формуванню імуносупресії, яка сприяє захворюванню на туберкульоз [79-81, 84, 85, 102]. Комплексне обстеження пацієнтів дозволяє виявляти помірну і високу біохімічну активність ВГ у пацієнтів з ко-інфекцією до початку протитуберкульозної терапії [53, 82, 84, 85]. Однак ситуацію ускладнює той факт, що мізерні, неспецифічні симптоми хронічних вірусних гепатитів, подібні з клінічними проявами туберкульозу, не дозволяють встановити діагноз на підставі тільки рутинного клініко-лабораторного обстеження пацієнтів. Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) у всіх пацієнтів були виявлені в різний час за результатами додаткового обстеження з приводу тяжких гепатотоксичних побічних реакцій [53, 56, 82, 94, 96]. Подальше дообстеження пацієнтів з гепатитами і туберкульозом дозволяє виявляти значні порушення функції печінки (у ряді випадків аж до цирозу), що потребує особливих підходів до лікування таких хворих [58, 100, 117, 123]. Висока частота уражень печінки у хворих на туберкульоз обумовлена не тільки дією вірусів гепатиту, але і іншими факторами: дією туберкульозної інтоксикації, тривалим прийомом гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів, зловживанням алкоголем та хронічним алкоголізмом, споживанням наркотичних речовин [75, 76, 103 –105, 108 –112, 118].

За даними В.Ю. Назарова і співав. летальність хворих поєднаною інфекцією туберкульоз/вірусні гепатити і динаміці по роках коливалася від 38,8 % у 2006 р. до 29,1 % у 2010 р., і була істотно вище, ніж від туберкульозу (11,3%-10,2%) або хронічних гепатитів (4,52 %-3,52 %), що протікають як моноінфекції. Частіше від поєданого захворювання помирали особи 20-29 і 30-39 років (39,6 % і 35,7 % відповідно [6, 53].

Для профілактики виникнення поєднаного захворювання туберкульоз/вірусні гепатити необхідне раннє виявлення хворих клініко-лабораторними методами, своєчасне лікування хронічних вірусних гепатитів для попередження захворювання на туберкульоз [153, 155–157]. Для попередження несприятливих наслідків поєднаного захворювання необхідно запровадження обов'язкового тестування хворих на туберкульоз на ВГ та запровадження комплексного лікування, спрямованого на попередження розвитку тяжких ГПР від антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та забезпечення її високої ефективності [6,7, 23, 36, 41, 56, 87].

У 2006–2010 рр. при обстеженні 8426 хворих на туберкульоз, ВГС виявлений у 8 % хворих, а мікст-інфекція ВГ В та ВГ С у 14,6 % хворих. Серед числа померлих до завершення основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) частка хворих на туберкульоз з ВГ була більшою, ніж у пацієнтів без вірусного гепатиту (21 % проти 9 %); у ВІЛ-інфікованих прослідковувалась така ж сама тенденція [33–35]. Ці результати підкреслюють важливість тестування гепатиту, забезпечуючи додаткову підтримку хворих на туберкульоз з ВГ.

Лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБЛ) вимагає застосування АМБП I ряду, переважна частина яких має гепатотоксичну дію [19, 44, 48, 51, 57, 58, 83]. А виключення цих препаратів, або одного з них, з режиму антимікобактеріальної терапії (АМБТ) через тяжкі ГПР буде причиною зниження ефективності лікування даного контингенту пацієнтів [37–39, 48, 49].

У зв'язку з цим є доцільним профілактика розвитку побічних реакцій в осіб з високим ризиком гепатотоксичних реакцій шляхом застосування патогенетичних препаратів [20, 27, 30, 38, 40, 44, 48–47, 50, 54, 59, 71].

Серед патогенетичних препаратів, які можуть застосовуватись в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз, універсальним вимогам за механізмом дії щодо гепатопротекторного, імуномодулюючого та дезінтоксикаційного ефекту відповідає глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрій. Препарат належить до групи природніх метаболітів – тіопетинів, які

володіють модулюючою дією на внутрішньоклітинні процеси тілового обміну та регуляцію метаболічних процесів в клітинах та тканинах, забезпечуючи системний цитопротекторний ефект. Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію має селективну дію на сульфгідрильні групи рецепторів клітин. Препарат ініціює окислювально-відновні процеси в організмі людини, утворення дисульфідних зв'язків в структурі поверхневих молекул клітин пептидної природи. Дисульфідні зв'язки змінюють функцію поверхневих рецепторів клітин (наприклад підвищують тропність або специфічність по відношенню до агоністу або антагоністу), що особливо проявляється на функціонуванні макрофагів [8, 9]. Дисульфідні (-SS-) зв'язки в позаклітинному домені рецепторів необхідні для функціонально активної конформації рецепторів інтерлейкінів, інтерферонів, колонії-стимулюючих і ростових факторів. У цьому зв'язку не можна виключити нормалізації гуморально-клітинних взаємодій і підвищення ефективності системної відповіді організму хворого на інфекцію [8, 9, 62].

Стимулююча дія на механізми екзоцитозу сприяє вивільненню від внутрішньоклітинно розташованих мікобактерій туберкульозу (МБТ), що робить їх доступними для АМБП [62].

В експериментах на первинній культурі нейтрофілів встановлено, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію в діапазоні концентрацій 0.001-0.02 мкмоль/мл в 5–9 разів підвищував метаболічну активність цих клітин і на 20-30% збільшував їх хемотаксичну активність. Дія препарату на формування функціонально активної конформації рецепторів за рахунок дисульфідних зв'язків, вказує на його здатність відновлювати їх чутливість до фізіологічних ліганд [8, 9].

Крім імуномодулюючої та гемостимулюючої дії, препарат має гепатотропний ефект, що є важливим при застосуванні комплексу протитуберкульозних препаратів, які можуть викликати гепатотоксичні реакції та пригнічення показників периферичної крові. Препарат використовують для

відновлення пригнічених імунних реакцій, лікування токсичних ускладнень протитуберкульозної терапії, як гепатопротекторний засіб для профілактики та лікування медикаментозних гепатитів у хворих на туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами на фоні АМБТ [8, 9, 62].

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 даної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього 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-гліцин 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-гліцин динатрію.

Методи дослідження: клінічно-анамнестичні, лабораторні (мікробіологічні, біохімічні, імуноферментні (ІФА), полімеразно ланцюгова реакція (ПЛР) з визначенням РНК та ДНК вірусів гепатитів В і С), рентгенологічні, інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної 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, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, зниження рівнів показників альбуміну і протромбінового індексу, а зміни паренхіми та кровотоку в ній характеризуються гепато- та спленоменгальією, 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 глютаміл-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»

(Харків, 2012), V Національному конгресі «Людина та ліки» (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).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі на туберкульоз із супутніми ураженнями печінки є групою ризику щодо виникнення гепатотоксичних реакцій і медикаментозного гепатиту [89, 118, 119]. Незадовільна переносимість протитуберкульозних препаратів є найбільш поширеною причиною неповноцінного лікування за кількістю препаратів в режимі антимікобактеріальної терапії та їх дозуванням, або перериванням лікування на різні терміни, що призводить до розвитку медикаментозної резистентності МБТ до основних АМБП та формування невиліковних форм захворювання [51, 65, 78–80, 99, 149, 151].

У структурі хворих на туберкульоз кількість таких випадків збільшується, що обумовлено зростанням захворюваності на вірусні гепатити, цукровий діабет, збільшення кількості осіб з алкогольним ураженням печінки. Всі ці хвороби є також факторами ризику щодо захворювання на туберкульоз [135, 141]. Більшість антимікобактеріальних препаратів I ряду мають гепатотоксичну дію (ізоніазид (H), рифампіцин (R) та піразинамід (Z)) і водночас вони є найефективнішими антимікобактеріальними препаратами, які забезпечують бактерициду дію у відношенні МБТ [112, 114, 120, 122, 126, 127].

Тому виключення цих препаратів, або одного з них, з режиму АМБТ через тяжкі гепатотоксичні реакції – це велика втрата для ефективного лікування. Ситуацію погіршує той факт, що декілька АМБП мають однаковий профіль побічних реакцій, що не дозволяє встановити конкретний препарат, що викликав гепатотоксичну дію [27, 28, 112, 114]. Обмежена кількість антимікобактеріальних препаратів (5 препаратів I ряду) не дозволяє здійснювати корекцію лікування при виникненні побічних реакцій і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або припинити лікування [112, 166]. Такі заходи негативно впливають на результати лікування хворих та сприяють розвитку медикаментозної резистентності [16, 17, 21, 46, 50, 51].

Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (Е + стрептоміцин (S)) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії терапії (ОКХТ) в 3 рази (до 18 місяців), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує виліковування пацієнта [85, 129, 154].

Тому основним завданням при лікуванні хворих на туберкульоз є профілактика виникнення побічних реакцій шляхом застосування патогенетичних лікарських засобів, ретельний моніторинг побічних реакцій для їх своєчасного усунення без відміни АМБП [109, 110, 126, 142, 146, 161].

Для покращення переносимості АМБП застосовують різні патогенетичні та симптоматичні ліки, проте, вони далеко не завжди запобігають виникненню тяжких побічних реакцій або їх повному усуненню [42, 47–49, 56].

Зважаючи на гепатототоксичність протитуберкульозних препаратів І ряду та необхідність їх тривалого застосування для виліковування хворих на туберкульоз, актуальним завданням фтизіатрії є управління ризиками виникнення побічних реакцій під час ОКХТ для їх попередження за допомогою патогенетичних засобів, адекватна корекція режиму АМБТ при виникненні тяжких побічних реакцій з метою забезпечення задовільної ефективності лікування.

1.1 Частота туберкульозу легень у поєднанні з вірусними гепатитами В та С та їх вплив на перебіг захворювання

За даними ВООЗ, загальна кількість людей на Землі, інфікованих гепатитом В (HBV), становить близько 2 млрд чоловік, з яких помирають від наслідків цього захворювання приблизно 600 тис. на рік. Близько 150 млн чоловік хронічно інфіковані гепатитом С (HCV), і більш 350 тис. помирають щороку від хвороб, пов'язаних з цим гепатитом [68, 69, 131, 164].

Згідно глобальних оцінок, на вірусний гепатит щорічно припадає майже 1 млн. смертних випадків, що наближається до рівня смертності від ВІЛ/СНІДу

зараз. На частку захворювань, пов'язаних з гострими гепатитами В і С, а також рак і цироз печінки, припадає близько 2,7 % всіх випадків смертності у світі, і очікується, що в наступні два десятиліття їх кількість буде зростати. Приблизно 57 % випадків цирозу печінки і 78 % – первинного раку печінки пов'язані з інфікуванням вірусами В або С [24, 25, 128].

Лікування гепатитів залишається малодоступним і занадто дорогим для багатьох людей, а проблема дотримання режиму лікування і непереносимість ліків призводять до того, що кількість осіб, які отримують лікування, невелика. Існує профілактична вакцинація гепатиту В, і є надія, що з її допомогою в найближче десятиліття вдасться досягти помітного зниження захворюваності. Вакцини проти гепатиту С немає, що пов'язано з високою мутаційної здатністю вірусу і великою кількістю підтипів [164, 165].

У структурі хворих на туберкульоз збільшується кількість осіб з ВГ, що обумовлено зростанням захворюваності на ними, а також широким застосуванням протівірусного лікування пігільованим інтерфероном. Небажаною дією цього препарату є вплив на імунну систему, який може в деяких випадках призвести до розвитку активного туберкульозу в інфікованих мікобактеріями осіб.

За прогнозами фахівців, вірусом гепатиту С у світі інфіковано понад 500 млн. населення, що становить 10 % популяції [165]. Поширеність гепатиту С в розвинутих країнах перевищує 2 %. Крім того, в структурі туберкульозу збільшується доля осіб з ВІЛ-інфекцією, у яких часто виявляють вірусні гепатити через спільний парентеральний механізм передачі вірусної інфекції [164]. Серед вірусних уражень печінки переважають віруси гепатитів В (HBV), С (HCV) і D (HDV), як моно-інфекція або у поєднанні. Більшість авторів пропонують ретельний скринінг, щодо наявності вірусних гепатитів в ендемічних вогнищах, задля оцінки ризику виникнення гепатотоксичності до призначення антимікобактеріального лікування пацієнтам на туберкульоз [90, 96–98, 108].

Так за даними Галицького Л. А. і співавт. [8], специфічні маркери ВГВ у сироватці крові хворих на туберкульоз зустрічаються у середньому в 10–25 разів частіше, ніж у населення в цілому.

Про широку розповсюдженість маркерів ВГ з гемоконтактним механізмом передачі свідчить дослідження Дадашевої Е.К. (2006) [11], за яким частота визначення HBsAg, анти-HBc та анти-ВГС у хворих на туберкульоз легень становила 10,6 %, 11,5 %, і 13,3 %, відповідно, що статистично достовірно перевищувало аналогічні показники у здорових осіб. Дані останніх досліджень виявляють маркери ВГВ та ВГС серед 6,7 % хворих на туберкульоз.

У структурі поширеності перше місце займають ВГС (51,2 %) та поєднаний перебіг ВГВ і ВГС. За даними інших авторів динаміка реєстрації випадків поєднаної інфекції в Санкт-Петербурзі за 2006-2011 рр. мала виражену тенденцію до зростання: з 1,86 до 4,23 на 100 000 населення. Всього за цей період зареєстровано 819 випадків поєднаних захворювань [35–37].

Існують лише поодинокі повідомлення про перебіг туберкульозу та ВГ [24, 25, 44]. Дослідження співробітників кафедри фтизіатрії Військово-медичної академії Санкт-Петербурга свідчать про те, що при первинній серологічній діагностиці методом ІФА ураженість вірусами хворих за всіма маркерами із врахуванням мікстових випадків складає: гепатит В – 49,7 %, гепатит С – 7,4 % і гепатит D – 1,3 %. Маркери лише ВГВ визначаються у 43 % хворих. При цьому ураженість вірусом гепатиту В за ізольованим визначенням HBsAg складає 12,1%, що у 5–6,7 разів вище, ніж серед населення в цілому [55, 57, 58].

На жаль в Україні не існує офіційної статистики поєданого перебігу вірусних гепатитів та туберкульозу. Досі не розроблені протоколи та методичні рекомендації щодо діагностики і лікування туберкульозу у поєднанні з вірусними гепатитами. Очевидно, це пояснюється відсутністю даних про характер перебігу туберкульозу в залежності від вірусного навантаження, форми вірусного гепатиту, давності та активності процесу. І як наслідок не

існує чіткої клініко-діагностичної тактики фтизіатра при виявленні у хворих тих чи інших маркерів ВГ.

Не достатньо висвітлені проблеми поєднаного перебігу туберкульозу та ВГ і в аспекті вивчення впливу супутньої патології печінки на протікання туберкульозної інфекції та переносимість АМБП. Так за даними Назарова В.Ю. та співавт. (2013) [6] у хворих на вірусні гепатити переважаючими клінічними формами туберкульозу є інфільтративний (31,3 %), дисемінований (28,8 %) та туберкульоз лімфатичних вузлів (24 %). Летальність виявилася найбільш високою серед хворих на хронічні вірусні гепатити в поєднанні з дисемінованою формою туберкульозу (38,8 % проти 13,4 і 22,4 % при інфільтративних формах і туберкульозі внутрішньогрудних лімфатичних вузлів).

Поєднання туберкульозу легень з будь-якою формою ХВГ у фазі реплікації призводить до погіршення ефективності лікування таких хворих. Про активну фазу реплікації хронічного ВГ В свідчить наявність таких маркерів – HBsAg, anti HBcorIgM, HBeAg, anti HBeIgM, DNA HBV. При цьому діагностично важливим критерієм є титр генокопій вірусу в крові, який має складати $>10^4$ U/ mL. У випадку визначення активності хронічного гепатиту С важливу роль відіграє також наявність RNA HCV, визначення кількісне вірусного навантаження, наявність сумарних антитіл до HCV. Додатково про активність процесу в печінці свідчать маркери цитолітичного, мезенхімального та холестатичного синдромів – рівні показників трансаміназ АлАт, АсАт (визначені кінетичним методом), лужна фосфатаза, γ -ГТП, тимолова проба, холестерин, загальний білірубін та його фракції [6, 8, 36, 39, 43].

Взаємний вплив туберкульозу та вірусних гепатитів надзвичайно різноманітний та залежить від особливостей імунної відповіді. У літературі знову ж таки широко висвітлюються питання про стан імунної системи при туберкульозі легень, при ХВГ В та С [97, 139, 144]. Окремі дослідження серед хворих з поєднанням активного туберкульозу легень та ХВГ В або С свідчать

про більш виражену зміну фагоцитарної функції моноцитів (пригнічується більше в порівнянні з ізольованою туберкульозною інфекцією), а також Т-клітинної ланки імунної системи [57, 58, 70, 79, 82].

У хворих на туберкульоз легень із супутніми хронічними вірусними гепатитами в процесі антимікобактеріальної терапії у 4 рази частіше виникають медикаментозні гепатотоксичні реакції зі значно важчим ураженням гепатобіліарної системи, ніж у хворих без супутніх уражень ВГ [88–90]. Крім того, для хворих на туберкульоз легень із ознаками реплікативної фази ХВГ, характерний більш важкий специфічний процес (більш виражений ексудативно-некротичний характер запалення) та уповільнений регрес специфічних змін у легенях, що визначає несприятливий прогноз та потребує внесення вагомих коректив у антимікобактеріальну терапію [83, 96, 99].

Водночас у хворого на туберкульоз легень необхідно диференціювати і власне медикаментозне ураження печінки в процесі антимікобактеріальної терапії. Можливе поєднання усіх факторів – вірусного, токсичного ураження печінки. Це робить актуальним вивчення поширеності одночасного перебігу туберкульозу та вірусних гепатитів в Україні, особливості ураження печінки при супутніх вірусних гепатитах. На основі цього вважаємо необхідними розробити диференційно-діагностичні критерії вірусних та медикаментозних уражень печінки, тактику лікування хворих із супутніми ураженнями печінки у хворих на туберкульоз легень.

1.2 Частота та характер побічних реакцій внаслідок дії АМБТ у хворих на ВДТБЛ та супутніми ВГ В та/або С

Як відомо, туберкульоз легень залишається одним з найжорстокіших недугів нашого часу. Один хворий може інфікувати за рік 10-15 осіб [161, 162]. Сьогодні це серйозна медико-біологічна та соціальна хвороба, яка не ліквідована в жодній країні, у т.ч. й в Україні [62–67, 161, 1602]. Згідно зі

статистичними даними, захворюваність населення України всіма формами туберкульозу становить 68,1 на 100 тис. населення [2].

Незважаючи на досягнуті значні успіхи у боротьбі з цією недугою, проблема лікування хворих на туберкульоз легень лишається актуальною. Ефективне лікування не тільки позбавляє хворого від недуги, але і зменшує число джерел інфекції [62–67].

Провідним методом лікування туберкульозу є АМБТ, основною метою якої є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих [89, 96]. Водночас стандартна АМБТ не забезпечує у достатній мірі загоєння порожнини деструкції, розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін в легеневій тканині, а також відновлення функції уражених органів. Ефективність лікування хворих на туберкульоз залежить також від реактивності організму та поширеності специфічного процесу, наявності резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів та їх переносимості [30]. Встановлено, що супутні туберкульозу гепатити та виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки більш часто загострюються, якщо хворі не отримують паралельно із АМБТ відповідне превентивне лікування зазначеної супутньої патології. Їх загострення гальмує як ефективність заходів по усуненню побічних реакцій від антимікобактеріальних препаратів, так і ефективність лікування основного процесу [27, 28, 30].

Однією з причин неефективного лікування є погана переносимість АМБП – це проблема, чіткі перспективи якої відсутні.

Для розуміння сутності проблеми та для збереження оптимальної схеми протитуберкульозної терапії необхідно відмежовувати такі поняття як «побічна дія» та «побічна реакція». Межа між цими двома поняттями досить тонка, але розуміння і проведення диференційної діагностики між «побічною дією» і «побічною реакцією» вкрай необхідне. Побічна дія – будь-який небажаний ефект препарату, котрий обумовлений хімічною структурою лікарського засобу та його фармакокінетикою. Притаманна будь-якому ксенобіотику, не становить

загрози для життя та усувається шляхом зміни способу введення даного препарату, або впливу на певні ланки фармакокінетики. Побічна реакція – будь-яка непередбачувана або шкідлива для організму людини реакція, яка виникла при використанні препарату в терапевтичних дозах з метою профілактики, діагностики чи лікування. Тяжкість цих реакцій може варіюватися від легкої, яка не потребує ніякого втручання, а лише більш ретельного моніторингу, до більш важкої або загрозовою для життя, де препарат має бути відмінений і призначене відповідне симптоматичне та патогенетичне лікування [16, 17].

При використанні антимікобактеріальних режимів терапії, які включають лише препарати основної групи, частота побічних реакцій у світі коливається від 8 до 61 %, а при використанні препаратів II ряду цей показник значно зростає і за даними різних авторів досягає до 92 % [21, 22, 40].

Частота побічних реакцій протягом останніх 20 – 25 років в Україні також залишається стабільно високою. За даними Державного Експертного Центру Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України кількість зареєстрованих побічних реакцій від антимікобактеріальних препаратів за 2012 рік становила лише 281, найбільше повідомлень про побічні реакції у Харківській та Дніпропетровській областях (по 43 та 41 повідомлень, відповідно) і лише поодинокі повідомлення в Житомирській, Полтавській та Чернігівській областях. Більшість повідомлень (260) були передбачуваними та не становили загрозу для життя, 20 повідомлень – про серйозні, загрожуючи для життя та лише одне повідомлення – про несерйозну непередбачувану побічну реакцію. Кількість зареєстрованих повідомлень про побічні реакції внаслідок дії антимікобактеріальних препаратів, які надходять до Державного Експертного центру МОЗ України щороку зростає. Так в 2007 році їх кількість становила 167, а в 2012 – 281 повідомлення [46, 53, 59, 95]. Такий широкий діапазон обумовлений тим, що частота виникнення побічних реакцій внаслідок дії антимікобактеріальних препаратів, окрім недостатньої діагностики та неналежної реєстрації, залежить від низки факторів. А саме, від поширеності

туберкульозу у тому чи іншому регіоні, форми туберкульозу та тривалості захворювання.

Поширений деструктивний туберкульоз з ексудативним компонентом нерідко постає причиною незадовільної переносимості АМБП, оскільки призводить до порушення функцій органів та систем, обмінних процесів, а також створює сприятливі умови для розвитку побічних реакцій [46, 95]. Окрім зазначеного, вагома роль у розвитку побічних реакцій залежить від індивідуальних особливостей організму (стан реактивності організму, стать, вік хворого, перенесені захворювання, супутня патологія) та самого лікарського засобу (структури, шляхів введення препарату, його фармакодинаміки та фармакокінетики) [46, 53, 59, 95].

Підвищений ризик виникнення побічних реакцій лежить і в основних принципах фармакотерапії хворих на туберкульоз, тобто необхідність довготривалого прийому препаратів, застосування різноманітних комбінацій препаратів не лише туберкулостатичного, але і неспецифічної патогенетичної дії, застосування антимікобактеріальних препаратів у великих дозах для досягнення максимальної хіміотерапевтичної концентрації в крові. При додаванні до схеми лікування кожного додаткового препарату частота виникнення побічних реакцій суттєво зростає [95, 101, 102].

У хворих з поганою переносимістю АМБТ знижені темпи припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин деструкції. [106, 107]. Так за даними Просвітова Ю. В. (2007) [50] через 3 місяці неускладненої специфічної терапії, каверни загоїлись у $46,9 \pm 8,8$ % хворих та у $26,9 \pm 4,6$ % при наявності побічних реакцій внаслідок дії антимікобактеріальних препаратів.

Російські вчені, Мордик А. В. та Антропова В. В. (2008) [30], провели аналіз впливу побічних реакцій внаслідок дії АМБП на показники якості життя хворих на туберкульоз. Встановлено, що в групі пацієнтів з непереносимістю АМБП відмічається достовірно більш значне зниження параметрів якості життя в порівнянні з хворими на туберкульоз із задовільною переносимістю АМБТ.

Побічні реакції АМБП знижують ефективність лікування через:

- перерви в лікуванні та розширення резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів;
- зниження добової дози або її поділення на 2 прийоми;
- виключення із режиму антимікобактеріальної терапії необхідних препаратів, до яких визначають чутливість або ефективність;
- зниження прихильності до лікування (пропуски доз, уникнення прийому препарату, який гірше переноситься);
- викривлення природньої імунної відповіді на туберкульозну інфекцію при алергічних та токсичних побічних реакціях;
- призводять до передчасної смерті (через побічні реакції; через відміну хіміотерапії);
- збільшують загальну вартість та тривалість лікування (ліки, необхідність госпіталізації);
- існує обмежена кількість протитуберкульозних препаратів;
- відсутність діагностики через незнання симптомів побічних реакцій або їх маскування під інші супутні захворювання та симптоми туберкульозу;
- труднощі в ідентифікації препарату який бере участь у розвитку побічних реакцій, що в ряді випадків призводить до відміни антимікобактеріальної терапії;
- необхідність проведення диференційної діагностики між побічною дією та побічною реакцією;
- необхідність проведення диференційної діагностики між побічною реакцією та побічним явищем.

Слід зазначити, що хоча більшість побічних реакцій відомо, тим не менш, не всіх їх можливо спрогнозувати, часто раптові, а іноді настільки інтенсивні по своїм проявам, що створюють більшу загрозу для життя, аніж саме захворювання [121–123, 143, 148, 149].

Рядом авторів відмічено, що більшість побічних реакцій виникають протягом перших двох – чотирьох місяців лікування [126, 127].

Як правило, побічні реакції мають системний характер, і при неадекватному веденні здатні призвести до інвалідизації та смерті. Загальна статистика щодо летальності, а також віддалені наслідки побічних реакцій, зумовлених АМБП, не вивчені [141, 155].

Серед кількості існуючих класифікацій у світі, у фтизіатричній практиці поширена класифікація Мішина В. Ю. с соавт. (2004), який поділяє усі побічні реакції на алергічні, токсичні та токсико-алергічні. Причому зустрічаються з однаковою частотою при різних формах туберкульозу [28, 29].

Значну групу побічних реакцій складають ускладнення токсичного характеру, обумовлені як самими препаратами, так і продуктами їх метаболізму [46, 58]. Побічні реакції токсичного походження, як відомо, органоспецифічні. Клінічні прояви в значному ступені залежать від хімічної структури, що в певній мірі обумовлює їх органоспецифічність, а також від дози препарату, тривалості прийому та вихідного функціонального стану органів і систем, відповідальних за його метаболізм [39, 58].

Крім загальної токсичної дії, багатьом АМБП властиві органоспецифічні ефекти. В цілому всі токсичні побічні реакції можна розділити на:

- нейротоксичні (ототоксичність, ураження зорового нерву, центральної та периферичної нервової системи);
- диспепсичні та гепатотоксичні;
- нефротоксичні.

Всім АМБП властива гепатотоксичність [113–115].

За даними S. Keshavjee et al. (2012) [123] явища гепатиту спричинені піразинамідом виикають від 2 % до 30 % випадків, і є дозозалежними, гепатотоксичність викликана ізоніазидом зустрічається у 5–10 % в деяких випадках може бути летальною, особливо в схемах лікування

тультирезистентного туберкульозу легень, коли ізоніазид призначається у підвищених дозах.

Ризик виникнення гепатотоксичності істотно зростає при наявності у схемах антимікобактеріальної терапії H, R та Z, тобто основних протитуберкульозних препаратів. Щодо препаратів групи резерву, то в 5–37 % гепатотоксичність спричинена протамідом/етіонамідом [93, 95, 151, 152, 161]. За даними різних авторів [82, 105–108], частка токсичних гепатитів від протитуберкульозної терапії при лікуванні хворих на туберкульоз коливається від 5 до 72,8 %.

Даний показник залежить від клінічної форми туберкульозу, схеми антимікобактеріальної терапії, віку, статі, наявності супутньої патології. Численні дослідження показали [131, 133–135, 143, 148], що ризик виникнення токсичного гепатиту зумовленого АБМП зростає з віком, частіше у осіб 35–65 років (61 %), у порівнянні з особами молодшого віку та осіб жіночої статі.

За даними дослідження проведеному в Канаді, Daphne Yee та співавт. більш високий ризик виникнення побічних реакцій серед хворих, які отримували препарати I ряду був пов'язаний з жіночою статтю (відношення шансів (ВШ) – 2,5; довірчий інтервал (ДІ) 1,3 – 4,7), віком понад 60 років (ВШ – 2,9; ДІ 1,3 – 6,3), у вихідців з країн Азії (ВШ – 2,5; ДІ 1,3 – 5,0), та ВІЛ-інфікованих осіб (ВШ – 3,8; ДІ 1,05 – 13,4). Зокрема, виникнення гепатотоксичності обумовленого піразинамідом, як стверджують автори достовірно вище в порівнянні з іншими протитуберкульозними препаратами I ряду [77, 112]. Дані результати дослідження схожі з даними досліджень проведених у Великобританії, Німеччині, Данії, Аргентині, які також виокремлюють піразинамід, як відповідальний у виникненні гепатотоксичності [94, 102, 105, 107].

Проте, при аналізі літератури знайдені численні статті, які вказують на більш високий ризик токсичних уражень печінки серед чоловіків [31, 122, 129, 144, 119, 121]. У доповнення до віку та статі, до факторів ризику щодо

виникнення токсичного гепатиту відносять: вірусний гепатит С, підвищення рівня трансаміназ за даними анамнезу, фонові захворювання печінки, зловживання алкоголем, вагітність та післяпологовий період. Носії вірусу гепатиту В не показали високий ризик щодо виникнення токсичного гепатиту зумовленого АМБП [116,118].

Неоднозначними також є дані щодо підвищеного ризику токсичних уражень печінки внаслідок дії АМБП у ВІЛ-інфікованих хворих. Через велику розбіжність у частоті та визначенні лікарсько-обумовленого гепатиту, які встановлені в різних дослідженнях науковці Eric Forget та Dick Menzies навели об'єднану частоту гепатотоксичності базуючись на різних визначеннях. За даними цих авторів, рівень захворюваності був значно нижчим (6,7/1000) в дослідженнях із використанням клінічних критеріїв для гепатиту, ніж у тих, які використовували лише біохімічні критерії (17,9/1000). Ризик виникнення токсичного гепатиту (ТГ) у країнах, що розвиваються (8 – 39 %), при призначенні ідентичних режимів АМБТ вищий, аніж у розвинутих країнах (3 – 4 %) [123–126].

По країнам процент розподілу випадків токсичного гепатиту наступний: США – 3 %, Великобританія – 4 %, Аргентина – 9,9 %, Німеччина – 11 %, Китай – 13 %, Тайвань – 26 %, Японія – 36 % та Індія 8 – 36 %. Більш високий показник у країнах Азії, можливо обумовлений етнічною сприйнятливістю у вигляді особливостей метаболізму, більш поширених супутніх захворювань в т.ч. вірусних гепатитів. Показник смертності від ТГ обумовленого АБМП, за даними різних дослідників коливається у межах 4–12 % [120 –122, 124 –130].

Варто зазначити, що безсимптомне підвищення рівня показників печінкових трансфераз може відбутися у більш, ніж 20 % пацієнтів протягом перших двох місяців лікування, з поверненням до нормальних значень, на фоні специфічної терапії [121–123].

Гепатотоксичність обумовлена великими добовими та курсовими дозами ліків та поліпрагмазією. Одні медикаменти виступають як антигени, інші,

являючись хімічно активними речовинами, вступають в сполуки з білками та перетворюються із гаптенів у повноцінні антигени, а деякі речовини можуть слугувати протоплазматичними отрутами.

Таким чином, одні медикаменти мають пряму гепатотоксичну дію, а інші – діють опосередковано через імунні механізми. Найбільш рідким порушенням є гіпербілірубінемія та синдром холестазу. З більшою частотою відмічається підвищення активності трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), тобто синдром цитолізу, який вказує на наявність паренхіматозного ураження печінки [27, 111, 141].

Частота ураження печінки при медикаментозній терапії туберкульозу коливається від 8 до 38% та має тенденцію до зростання. Важливість вивчення медикаментозних уражень печінки у фтизіатрії обумовлена необхідністю АМБТ туберкульозу, що створює високе медикаментозне навантаження на хворого, та більш за все її відчуває печінка, здійснюючи метаболізм туберкулоstaticів та патогенетичних засобів [77, 151].

Клініко-морфологічні критерії медикаментозного гепатиту вивчені Єрохіним В.В. та співавт. (1991) за прижиттєвими дослідженнями біоптатів печінки. При всіх формах медикаментозного ураження печінки виявляли двоядерні печінкові клітини та клітини з великими гіперхромними ядрами. При найбільш важких формах процесу виявлені зміни зі сторони мікроциркуляторного русла у вигляді набухання та набряку ендотеліальних клітин синусоїдів з елементами деструкції внутрішньоклітинних структур. Характерними ознаками медикаментозного гепатиту були збільшення розмірів мітохондрій та поява мітохондрій з вакуолезованим матриксом. Вони спостерігали гіперплазію незернистої цитоплазматичної сітки печіночних клітин, котра у тривалих випадках приводила до парціального некроза гепатоцитів. Однією з ознак медикаментозної етіології гепатиту вважали виявлення зіркоподібних ретикулоцитів з численними гетерогенними включеннями, які у подальшому мієлінізуються.

У клініці медикаментозних гепатитів відмічають больовий, диспептичний та синдром збільшення печінки. Прояви гепатиту супроводжуються:

- 1) синдромом цитолізу, при якому підвищується рівень аланін та аспартатамінотрансфераз і лактатдегідрогенази;
- 2) холестатичний синдром з підвищенням концентрації білірубіну, холестерину, бета-ліпопротеїну, активації лужної фосфатази.

Мішин В.Ю. та співавт. (2006-2007) [27, 28] розділяють токсичні реакції на:

- які самостійно зникають (нудота, біль в животі, головний біль) та суттєво не змінюють стан хворих на туберкульоз. У цьому випадку раціональна патогенетична терапія дозволяє не відмінити стандартний режим терапії;
- які самостійно не зникають (жовтяниця, блювота, гостра печінкова недостатність, порушення свідомості) та при яких потрібно відмінити «препарат – винуватець».

Діагностика медикаментозного (токсичного) гепатиту перш за все повинна базуватись на виключенні будь-яких інших причин, що призводять до ураження печінки (вживання алкоголю та наркотичних речовин, вірусної етіології, аутоімунного гепатиту, холестази, цукрового діабету і серцево-судинних порушень). За даними Marino G. та Limmerman H.J. (2007) біопсія печінки не є обов'язковою в діагностиці ТГ, особливо тоді, коли доведена гепатотоксичність відомого раніше лікарського препарату [128].

Діагноз медикаментозного гепатиту може бути встановлений, з огляду на наступне:

1. Дані анамнезу: препарат, що володіє гепатотоксичною дією; тривалість прийому та доза;
2. Часовий зв'язок між виникненням клініко-лабораторних відхилень, які характерні для ТГ, та прийомом препарату.
3. Наявність позитивної динаміки встановлених клініко-лабораторних відхилень, характерних для ТГ, після відміни препарату.

4. Диференціальний діагноз та виключення інших можливих причин ураження печінки (вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, цукровий діабет, алкогольний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозуючий холангіт, гранулематоз).

5. Динамічний нагляд за станом хворого після повторного прийому препарату.

Морфологічне дослідження печінкового біоптату має обмежене значення для диференційної діагностики ТГ, оскільки існує широкий спектр гістологічних змін, що виникають під впливом ліків, схожих із пошкодженням печінки іншої етіології.

Критерії оцінки медикаментозного ураження печінки (Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001):

- Часовий інтервал між прийомом препарату і розвитком гепатотоксичної реакції: можливий — 5–90 днів; сумнівний — ≥ 90 днів.
- Виключення альтернативної причини ТГ шляхом ретельного обстеження.
- Перебіг реакції після відміни препарату: «можливий ТГ» — зниження рівня печінкових ферментів на 50% від вихідного протягом 8 днів; «сумнівний ТГ» — зниження рівня печінкових ферментів на 50% протягом 30 днів — для гепатоцелюлярного і 180 днів — для холестатичного ураження печінки.
- Позитивна відповідь на повторне введення препарату — підвищення рівня ферментів у ≥ 2 рази.

Оцінку ступеня пошкодження печінки може бути проведено за допомогою критеріїв загальної токсичності Національного інституту раку США (US National Cancer Institute), версія 5.0. (табл. 1.2).

Крім цих параметрів, необхідне проведення ультразвукового дослідження (УЗД) черевної порожнини або комп'ютерної томографії для оцінки стану жовчовивідних шляхів, судин, оцінки паренхіми печінки.

Таблиця 1.2.

Оцінка ступеня гепатотоксичності згідно з рекомендаціями
Національного інституту раку США — NCCN CTC v 5.0

Показник	Ступінь				
	0	I	II	III	IV
Лужна фосфатаза, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}^*$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Білірубін, разів	Норма	$1,0-1,5 \times \text{ВМН}$	$>1,5-3,0 \times \text{ВМН}$	$>3,0-10,0 \times \text{ВМН}$	$>10,0 \times \text{ВМН}$
γ -глутамін-трансфераза, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Аланінамінотрансфераза, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Аспартатамінотрансфераза, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Гіпоальбумінемія, г/дл	Норма	$<3,0 \text{ НМН} \#$	$\geq 2,0-3,0$	$<2,0$	—
Печінкова дисфункція/недостатність (клінічна)	Норма	—	—	Тремор	Енцефалопатія або кома
Стан портальної вени за даними УЗД	Норма	—	Зниження кровообігу в портальній вені	Відновлення/	—

Примітки:

1) * – ВМН — верхня межа норми;

2) # – НМН — нижня межа норми.

Якщо врахувати, що в результаті гепатотоксичних ускладнень туберкулоstaticів ефективність терапії знижується, стає очевидною важливість вивчення застосування препаратів як протитуберкульозних, так і тих, що використовуються у якості профілактики ураження печінки.

Отже, з різних літературних джерел видно, що побічні реакції від АМБТ різного ступеню важкості є розповсюдженими, особливо в інтенсивну фазу лікування, та більш поширені в країнах, що розвиваються. Численні

дослідження встановили частоту виникнення і характеристику побічних реакцій, але у вітчизняній літературі зустрічаються поодинокі статті, які переважно сфокусовані на виникненні побічних реакцій від одного чи двох препаратів. Незважаючи на те, що туберкульоз викликаний чутливими формами МБТ, у 100% випадків може бути вилікуваним комбінацією сучасних антимікобактеріальних режимів, дані режими пов'язані з високим ризиком виникнення побічних реакцій, які можуть стати причиною невдачі лікування. Розуміння природи, характеру, патогенезу та тяжкості цих реакцій дозволяє адекватно керувати їх із максимальним збереженням препаратів і при необхідності інтенсифікувати лікування шляхом збільшення кількості АМБП у режимі [60, 89, 95, 106, 114].

1.3 Біохімічні маркери оцінки функціонального стану печінки

З біохімічних тестів, які використовуються для оцінки функціонального стану печінки, можуть бути використані наступні:

- зміна співвідношення білкових фракцій;
- підвищення активності амінотрансфераз (аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланін амінотрансферази (АлАТ)), гамма-глутамілтранспептидази (γ -ГТП), лужної фосфатази (ЛФ);
- підвищення білірубіну сироватки крові.

Порушення білковосинтетичної функції печінки при її хронічних захворюваннях проявляється у зменшенні кількості альбумінів та підвищенні вмісту глобулі нових фракцій, особливо альфа-2 та гамма-глобулінів.

Активність сироваткової АлАТ та АсАТ підвищується майже у всіх хворих на хронічний гепатит та цироз печінки, та нормалізується при настанні ремісії. Ступінь підвищення їх активності може бути показником перебігу процесів: м'який, якщо активність АлАТ не перевищує нормальні показники більш ніж у тричі; помірний – при підвищенні від 3 до 10 разів та важкий –

рівень трансаміназ підвищений більш ніж у 10 разів проти нормальних значень [152]. Однак це ствердження має значення тільки при значному підвищенні трансаміназної активності. Дані пункційної біопсії печінки показали, що нормальні показники рівня трансаміназ не можуть бути гарантом відсутності патологічного процесу [160, 31].

Важливим ферментом для характеристики функції печінки є ГГТП. Фермент вперше описаний Hanes і співавт. в 1952 р ГГТ – мікросомальний фермент, що бере участь в обміні амінокислот. Каталізує перенесення γ - глутамілового залишку з γ - глутамілового пептиду на амінокислоту або пептид (екстернальна транспептідації), а також на іншу субстратну молекулу (інтернальна транспептідації). У нормі питома активність ензиму вище, ніж у сироватці крові, в 7000–7500 разів в нирках, в 600–650 разів – у підшлунковій залозі, в 200–500 разів – у печінці. Незначна активність ферменту реєструється також в селезінці, кишечнику, мозку, легенів, скелетної мускулатури, серце, простаті. Фермент міститься в лізосомах, мембранах і цитоплазмі клітини, причому мембранна локалізація ГГТ характерна для клітин з високою секреторною, екскреторною або реабсорбційну здатністю. У плазмі крові новонароджених активність гамма- глутамілтрансферази в 8 – 10 разів вище, ніж у дорослих, а у недоношених - ще більше. Протягом 7 – 9 місяців життя активність ГГТ в крові зменшується, залишаючись постійною до періоду статевого дозрівання. На рівень ферменту також впливають статеві відмінності. У підлітків від 13 до 17 років і у дорослих, референтні значення активності γ - ГТП для жінок на 20 – 25% нижче, ніж для чоловіків.

Визначення активності ГГТ в сироватці крові придбало велике значення для діагностики захворювань печінки та гепатобіліарного тракту, а збільшення значень ГГТ в сироватці – чутливий показник при захворюваннях гепатобіліарної системи (маркер холестазу). При всіх формах захворювань печінки рівень ГГТ в сироватці зростає. Найбільш висока активність ферменту у випадках обструктивних уражень печінки (в 5 – 30 разів вище нормальних

значень). Це більш чутливий показник патології печінки, ніж АлАТ і АсАТ в діагностиці механічної жовтяниці, холангітів і холециститів. Підвищення γ -ГТП в цих випадках спостерігається раніше і зберігається довше, ніж інших печінкових ферментів. У 2–5 разів вище норми активність γ -ГТП при інфекційних гепатитах (у цих випадках визначення γ -ГТП менш корисно, ніж АлАТ і АсАТ). Підвищення активності γ -ГТП крові виявляється при паренхіматозному ушкодженні печінки, прийомі алкоголю, обструкції жовчних проток, хронічному панкреатиті, метастазах пухлин.

Невелике підвищення рівня цього ферменту може бути індукованим деякими медикаментами: барбітуратами, глюкокортикоїдами, цитостатиками, наркотичними засобами, протитуберкульозними препаратами.

Для оцінки функціонального стану печінки використовують визначення рівня ферменту лужної фосфатази (ЛФ). У печінці ЛФ виробляється клітинами, що вистилають дрібні жовчні протоки печінки. У здорової печінки ЛФ, так само як і інші ферменти, постійно «вимивається» із струмом жовчі через жовчні протоки. При закупорці проток ЛФ не виводиться, і зміст ферменту зростає. ЛФ істотно відрізняється від іншої групи ферментів – амінотрансфераз. У разі захворювань печінки холестатичної природи (із застоєм жовчі), в які залучаються жовчовивідні шляхи, рівень лужної фосфатази буде підвищуватися в першу чергу. У цих випадках лужна фосфатаза накопичується у великих кількостях, аж до того, що потрапляє прямо в кровотік.

З іншого боку, рівень амінотрансфераз істотно підвищується при первинному ураженні саме клітин печінки – гепатоцитів. Цей момент є дуже важливим у діагностиці захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Рівень лужної фосфатази підвищується при внутрішньо печінковому холестазі. Для обструкційної жовтяниці характерно також підвищення рівня холестерину та бета-ліпопротеїдів у сироватці крові.

У клінічній картині ВГ переважають неспецифічні астено-вегетативний і диспептичний синдроми, обумовлені мезенхімальним запаленням з початковим

печінковим фіброзом, які проявляють себе, поряд з ультразвуковими ознаками, гіпер- γ -глобулінемія, підвищенням активності трансаміназ, підвищенням концентрації білірубину, гіпохолестеринемії, лабораторними ознаками холестази [39].

Застосування у клінічній практиці чутливих проб з навантаженням глюкозою, антипірином, лідокаїном у значній мірі покращували діагностику хронічних захворювань печінки.

Останнім часом у гепатології все більше широке застосування отримали функціональні печінкові проби, що засновані на визначенні короткоживучих про коагулянтів печінкового походження (проакцелерин, проконвертин), що у значній мірі сприяло вирішенню питання про діагностику гострої печінкової недостатності.

Для ідентифікації алкогольних уражень печінки використовуються певні концентрації без вуглеводистого трансферину. Крім того створені нові індикатори мезенхімально – запального синдрому, фіброгенезу – проколлаген-3-пептид, гіалуронат. Заслужують також увагу індикатори цитолізу – альфа-глутатіон-S-трансфераза [1]. Для реєстрації метаболічних процесів, підтримання внутрішнього середовища організму частіше використовується проба з внутрішньовенним навантаженням глюкозою, визначення концентрації протромбіну, альбуміну, проакцелирину, проконвертину, активності холінестерази. Для оцінки екстрених процесів визначають концентрацію білірубину, солей жовчних кислот, активності гама-глутамілтранспептидази, бромсульфаленова та індоцинова проби. Детоксикацій на здатність печінки, функція гладенького ендоплазматичного ретикулуму, зокрема цитохромів P450, P448, оцінюються антипіриновою, кофеїновою та лідокаїновою навантажувальними пробами, амідопіриновим дихальним тестом.

Оськин Д.Н. та співав. [39] при лабораторному обстеженні 21 хворого на туберкульоз у поєднанні з ВГ встановили, що рівень загального білка у пацієнтів знаходився в межах $63,0 \pm 6,0$, г/л (контрольні значення – $(65,0-$

85,0) г/л), концентрація альбумінів становила 41 ± 5 , % (контрольні значення – (56–66) %), концентрація глобулінів переважно за рахунок γ -глобулінів – 57 ± 4 % (контрольні значення – 33–43) %), із співвідношенням альбумінів до γ -глобулінів менше 3 (у 13 пацієнтів). Таким чином, у більшості пацієнтів була виражена гіпер- γ -глобулінемія. Рівень загального білірубіну становив $22,0 \pm 6,0$ ммоль/л (контрольні значення – (8,6–20,5) ммоль/л) переважно за рахунок прямої фракції. У 6 з 11 хворих відзначена гіпохолестеринемія – (2,5–2,8) ммоль/л (контрольні значення – (3,6–5,2) ммоль/л). У 9 з 11 пацієнтів відзначено 2–4 кратне підвищення активності АлАТ – (1,4–2,6) ммоль/л (контрольні значення – (0,1–0,68) ммоль/л). Зазначене підвищення активності трансаміназ вказує на помірну і високу активність вірусного гепатиту. У 3 хворих були лабораторні ознаки холестазу: підйом лужної фосфатази до (308–1250) од/л (контрольні значення – до 258 од/л), загального білірубіну до (26–66) мкмоль/л (контрольні значення – (8,6–20,5) ммоль/л) і його прямої фракції до (7,6–15,4) мкмоль/л (контрольні значення – (0,86–4,3) ммоль/л), γ -ГТП до (87–120) од./л (контрольні значення для жінок – до 38 од./л, для чоловіків – до 55 од./л).

Зважаючи на вищенаведений широкий спектр маркерів, які використовують для визначення стану печінки, важливим завданням є визначення спектру показників, які важливі для моніторингу лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з ВГ протягом АМБТ. У доступній літературі такі дані не знайдені.

1.4 Актуальність ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи, як методу оцінки морфологічного стану структури та функції печінки

За останні десятиріччя ультразвукові (УЗ) методи дослідження зайняли провідне місце серед інструментальних методів дослідження різних органів і

систем. Це пов'язано з їх високою інформативністю, відсутністю протипоказань, відносною дешевизною, швидким розвитком апаратної бази.

Одним з найбільш стрімко розвиваються напрямків є доплерографія. На даний час вона включає спектральну (імпульснохвильову та неперервнохвильову) і колірну (кодування за кольором і по енергії) методики. Допплерографічне дослідження органного кровотоку може бути використане для діагностики різних захворювань, оцінки фармакологічної дії лікарських препаратів, патофізіологічних досліджень, для діагностики і оцінки ступеня тяжкості захворювань печінки [72].

Загальноприйнятим еталоном визначення ступеня виразності фіброзу в печінці та активності патологічного процесу, а так само методом верифікації формування цирозу печінки (ЦП), є біопсія печінки. Незважаючи на винятково високу цінність, гістологічне дослідження володіє рядом істотних недоліків. У 5–10% випадків при проведенні біопсії печінки не вдається отримати достатню кількість матеріалу. У 3% випадків спостерігаються ускладнення, серед яких найбільш частими є больовий синдром та вегетативні реакції. Ускладнення, що вимагають оперативного втручання або переливання крові, зустрічаються дуже рідко, однак за усередненими даними в 0,03% випадків можливий летальний результат [161]. У ряді робіт зазначена можливість хибнонегативних результатів біопсії у хворих на ЦП [158, 166]. У цьому зв'язку, для виявлення вираженого фіброзу і цирозу печінки особливо важливим є вдосконалення неінвазивних діагностичних методів.

Основні УЗ ознаки патологічних змін органів, доступних УЗД, були описані ще в 70–80-ті рр.. минулого сторіччя. На даний час ультразвукова діагностика продовжує свій розвиток: у міру вдосконалення комп'ютерних технологій поліпшується роздільна здатність сканерів, з'являються нові режими сканування та програми для обробки ехосигналу, що підвищують діагностичні можливості. Дана обставина вимагає об'єктивної оцінки нових переваг та недоліків УЗД для діагностики тієї чи іншої патології. Хронічні дифузні

захворювання печінки не є винятком [11]. УЗД при підозрі на хронічний гепатит проводять з метою визначення розмірів, оцінки стану паренхіми печінки і наявності ознак портальної гіпертензії [70], додатково рекомендується огляд селезінки, визначення калібру портальної вени і швидкості портального кровотоку [7, 11].

У літературі є ряд повідомлень, іноді суперечливих, про ехографічних проявах хронічного гепатиту. Повідомляється, що при хронічному гепатиті на ехограмі може візуалізуватися як структурно однорідна печінка, так і з включеннями одиничних структур, частіше в проекції лівої частки печінки. Для хронічного гепатиту характерна наявність гепатолієнального синдрому, нерівномірна щільність тканини, ділянки підвищеної ехогенності, підвищення ехогенності печінки та селезінки, зернистість їх структури, іноді може мати місце дрібновогнищева неоднорідність з ознаками дистального згасання ультразвуку, виявлення збільшених лімфатичних вузлів у воротах печінки, зміни судин печінки та селезінки [7, 11].

Деякі автори [11, 31] піднімають питання про диференціальної діагностики персистуючого та активного хронічного гепатиту. Як ознаки, за якими можна розрізняти гепатити, розглядається ступінь підвищення ехогенності печінки, наявність дрібних еховключень слабкої та помірної щільності та ін.

Вказується, що доплерографічне дослідження при хронічному гепатиті виявляє різноспрямовані зміни печінкового кровотоку – може спостерігатися нормокінетичний, гіперкінетичний за рахунок збільшення лінійної швидкості кровотоку у ворітній вені та гіпокінетичний типи кровотоку, причому останній, як правило, відповідає стадії трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки [7,11].

Автори повідомляють про ряд труднощів при УЗД печінки у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки: складнощах диференціальної діагностики гострого вірусного гепатиту і початкової стадії хронічного гепатиту [7],

відсутності залежності між тяжкістю перебігу захворювання і ступенем зміни ехограм, наявності ультразвукових проявів клінічної ремісії гепатиту, неможливості виявлення білкової дистрофії печінки [39], відсутність кореляції між даними УЗД, включаючи доплерівські дослідження, і істинною активністю процесу, яка визначається гістологічно [31] та ін.

На думку інших авторів [11, 71], діагностична цінність УЗД при цирозі печінки обмежена – чутливість методу складає 58,4 %, точність – 71,2%. Найбільш чутливим до наявності або відсутності хронічного гепатиту і його ступеню та стадії є така ехоознака, як неоднорідність структури.

У залежності від тяжкості та стадії захворювання при гострому гепатиті можуть відбуватися різні зміни ехографічної картини. Деяку роль у швидкості і виразності динаміки ехографічної картини печінки при гострому гепатиті можуть грати етіопатогенетичні фактори варіанти вірусних, токсичних і метаболічних уражень. Незважаючи на це, в переважній більшості випадків зробити однозначні висновки про етіологію і патогенез виявлених при ехографії змін на підставі динамічних змін ехографічної картини є неможливим.

При середній тяжкості перебігу у фазі маніфестації захворювання в ехографічній картині печінки відзначаються наступні ознаки. Форма органу зазвичай суттєво не змінюється, контури печінки залишаються рівними, чітко окресленими. Капсула печінки зазвичай диференціюється краще, ніж в нормі. Це зумовлено збільшенням різниці акустичних опорів між паренхімою і капсулою. Часто відзначається збільшення розмірів печінки більшою мірою за рахунок правої частки. Збільшується як косовертикальний розмір, так і товщина правої частки. Контури печінки залишаються рівними, краю гострі, хоча в деяких випадках можна відзначити їх закруглення. Контур діафрагми зазвичай візуалізується чітко у вигляді безперервної гіперехогенної лінії. Структура паренхіми печінки в більшості випадків неоднорідна.

Неоднорідність паренхіми складається з ділянок декілька зниженою, середньої та відносно підвищеної ехогенності, що співвідноситься з ділянками більш чи менш вираженої набрякlosti паренхіми і незмінених ділянок. У більшості пацієнтів спостерігається зміна судинного малюнка печінки, що виражається в більш чіткій візуалізації стінок дрібних гілок ворітної вени та печінкових вен – симптом судин, що виділяються за рахунок підвищення звукопровідності паренхіми, на тлі якої краще виділяються дрібні судинні структури. З боку великих стовбурів печінкових вен, ворітної вени та печінкової артерії зазвичай істотних діагностичних змін не відбувається.

Крім зміни якісного відображення судинного малюнка, важливою диференційно-діагностичною ознакою є відсутність деформації, дислокації та інших варіантів зміни структурності і будови судинного малюнка. При значній вираженості запального процесу і, відповідно, значному набряку паренхіми печінки ехогенність останньої знижується в більшому ступені ("темна печінка"). Звуко-провідність печінки при цьому підвищується.

При регресії запального процесу ехографічна картина наближається до норми, хоча досить часто залишається або з'являється дещо підвищена ехогенність паренхіми, часто зберігається збільшення розмірів печінки – здебільшого також за рахунок правої частки. У ряді випадків може зберігатися помірно виражена дрібновогнищева неоднорідність паренхіми [26].

При хронічному гепатиті зміни ультразвукової картини печінки багато в чому залежать від стадії, тривалості і тяжкості захворювання. При легкому ступені і в початковій стадії захворювання ехографічно істотні змін можуть не фіксуватися. При цьому у багатьох випадках буває важко припускати навіть наявність яких змін з боку ехографічної картини, особливо на приладах портативного класу, а часто і на апаратах середнього класу.

Максимальні відхилення, які можуть бути виявлені при ультразвуковому дослідженні в цей час, як правило, укладаються в кілька збільшених розмірах печінки, незначному підвищенні її ехогенності, більш ніж звичайно, вираженої

зернистості або іноді незначно вираженій дрібно-вогнищевій неоднорідності паренхіми. Істотних змін з боку печінкових вен та ворітної вени не спостерігається.

З викладеного видно, що рання діагностика хронічного гепатиту та його форм з неясково вираженими морфологічними змінами за даними ультразвукового методу дослідження представляє дуже складну і в даний час важко вирішувану проблему, що вимагає діагностичного обладнання з високою розподільною здатністю.

Проте надалі, при прогресуванні захворювання, або при обстеженні пацієнта з помірною або тяжкою формою цієї патології може спостерігатись різноманітна ехографічна картина. Досить часто при хронічному гепатиті зустрічається збільшення розмірів печінки не тільки за рахунок правих, але і лівих відділів. При цьому часто відзначається збільшення всіх вимірюваних розмірів косого вертикального розміру і товщини правої частки, краніо-каудального розміру і товщини лівої частки, причому в різних випадках може превалювати як збільшення вертикальних, так і передньо-задніх показників. Товщина хвостатої частки змінюється рідко. Зміни форми печінки звичайно перебувають у межах її анатомічної конфігурації. Контури печінки залишаються рівними і чітко видимими, хоча капсула може диференціюватися менш чітко, ніж в нормі. Виявляється закруглення нижнього краю, кут його при цьому збільшується. Контури печінки тривалий час залишаються рівними. Їх нерівність починає виявлятися тільки у фазі переходу в цироз печінки. Контур діафрагми в більшості випадків візуалізується чітко, однак, іноді може відзначатися "витончення" – найгірша візуалізація контуру діафрагми за рахунок підвищення загасання ультразвуку в тканині печінки.

У залежності від тривалості захворювання та тяжкості морфологічних пошкоджень ехогенності паренхіми печінки може коливатися в діапазоні від помірно до значно підвищеної. Підвищення ехогенності паренхіми печінки може бути досить рівномірним (при невеликому ступені виразності змін) або

нерівномірним - окремими ділянками, "полями" – з чергуванням з ізоехогенні ділянками незміненої паренхіми. Із наростанням морфологічних змін у тканині печінки підсилюється і зміна її ехографічної картини. У структурі паренхіми печінки відзначається поява ділянок неоднорідності невеликого розміру, зазвичай до 0,5 – 1 см, як правило, високої ехогенності, що займають в сумі великі площі зрізу паренхіми.

При загостренні процесу часто можна відзначити посилення неоднорідності структури і зміна характеру ехогенності через що з'являється набряку паренхіми у вигляді гіпоехогенних ділянок, розсіяних по площі зрізу.

Досить важливою ознакою неоднорідності структури печінки при хронічному гепатиті, на відміну від цирозу печінки, є невиразність контурів ділянок неоднорідності. Зміни судинного малюнка печінки зводяться, головним чином, до поступово прогресуючого його збідніння, тобто послідовного погіршення візуалізації в першу чергу дрібних периферичних гілок печінкових вен і в другу чергу дрібних гілок ворітної вени, хоча в той же час часто може спостерігатися посилення відбиття від перипортальних структур. Дані зміни зумовлені підвищенням ехогенності і появою неоднорідності паренхіми, на тлі яких дрібні судини губляться і не диференціюються в В-режимі. Певну допомогу у виявленні цих судин дає застосування кольірних доплерівських методик. Тим не менш, в деяких випадках може спостерігатися поліпшення візуалізації гілок ворітної вени –- тоді, коли процес призводить до змін в портальних і перипортальній зонах. У цьому випадку стінки гілок ворітної вени можуть виглядати дещо більше ехогенності і потовщеними. Магістральні печінкові вени візуалізуються кілька менш виразно, але без серйозних змін параметрів. Основний стовбур ворітної вени не розширені, істотних порушень за швидкостями і об'ємному кровотоку в ворітній вені не відзначається.

При наявності в клінічній картині захворювання жовтяниці важливою диференційно-діагностичною ознакою печінкового генезу гіпербілірубінемії є

відсутність розширення внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток.

З інших параметрів відзначається зниження звукопровідності органу, обумовлене підвищенням поглинанням і розсіюванням енергії ультразвукового променя в зміненої тканини печінки, на відміну від гострого гепатиту, де покращення звукопровідності печінки пов'язано з наявністю набряку паренхіми [7, 11, 25].

Оськин, Д.Н. і співавт. [39] обстежили 21 хворого з туберкульозом у поєднанні з ВГ. У всіх хворих вони спостерігали ультразвукові зміни структури печінки. У 17 осіб вони були подібними: контури печінки чіткі рівні, але внутрішня структура дрібновогнищева, у вигляді незначно неоднорідно ущільненої паренхіми, з «строкатістю» за рахунок потовщення стінок внутрішньопечінкових тубулярних структур і централобулярних вен, ультразвуковий сигнал майже не загасав в дорзальних відділах, задній контур візуалізувався чітко. У 4 було виявлено значне дифузне ущільнення паренхіми з загасанням ультразвуку в дорзальних відділах.

Важливими питаннями диференціальної діагностики хронічного гепатиту, так само, як і гострого гепатиту, є не лише виявлення ознак дифузних змін паренхіми печінки і ступеня їх виразності, але і впевненість дослідника в тому, що неоднорідність паренхіми не пов'язана з множинним дрібновогнищевим солідним або солідно-кістозним ураженням печінки. Значущим диференційно-діагностичним критерієм є зіставлення ехографічної картини з клініко-лабораторними показниками.

1.5 Методи усунення побічних реакцій внаслідок дії АМБТ

Підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз відноситься до найважливіших напрямків щодо покращення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в країні. Провідною причиною несприятливого розрішення

туберкульозу є передчасне припинення основного курсу лікування чи проведення його з перервами у лікування [2, 24, 39, 41, 52]. Оскільки в умовах обмеженої кількості ефективних протитуберкульозних препаратів, які використовуються для лікування, збереження кожного препарату в схемі протягом основного курсу терапії є вкрай важливим в успішному лікуванні даної патології [24, 46, 63, 64]. Відміна будь-якого препарату є зваженим кроком для хворого та його лікуючого лікаря в умовах невеликого вибору антимікобактеріальних препаратів [66–68].

Попередження виникнення перерв у лікуванні є профілактика та рання діагностика побічних реакцій, та усунення останніх на етапі субклінічних проявів.

Для подолання токсичної дії препаратів були запропоновані різні режими та шляхи введення лікарських засобів, а також індивідуалізований підбір комбінації препаратів [47]. Окрім того, рекомендовано поєднувати прийом протитуберкульозних препаратів з використанням гепатопротекторів (поліненасиччені жирні кислоти, препарати силімарину), метаболічних препаратів (пірацетам, рибоксін), антиоксидантів (токоферолу ацетат [50]. Застосування екстракорпоральних методів ефективно при стійких та не усунених симптоматичною терапією побічних реакцій. Екстракорпоральні методи, що мають більш радикальний вплив на організм людини займають гідне місце в лікуванні багатьох захворювань. Проте, застосування цих методів у фтизіатричній практиці указано лише в поодиноких роботах [42].

Для покращення переносимості АМБТ автори використовували різні форми їх введення – внутрішньовенну, внутрішньом'язеву, ендобронхіальну, інгаляційну, ендолімфатичну, лімфотропну, внутрішньо-кавернозу. Проте, кожен з цих методів має свої обмеження через відсутність парентеральних форм препарату, неможливість створення бактерицидних та бактериостатичних концентрацій в зоні ураження при альтернативних внутрішньовенному та пероральному способах введення протитуберкульозних препаратів.

Обмеженням до широкого використання ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів є їх висока вартість порівняно із пероральними формами [39, 47, 60, 61].

Високі показники трансаміназ крові свідчать про виражений запальний процес у печінці. Найбільш ефективними протизапальними засобами є глюкокортикостероїди. Однак, їх застосування у хворих на туберкульоз без використання специфічної терапії загрожує загостренню туберкульозного процесу, беручи до уваги його імуносупресивну дію.

Російські автори Титюхіна М. В., Батиров Ф. В. та Корнілова З. Х. з НДІ туберкульозу РАМН, м. Москви, запропонували введення 30–60 мг преднізолону після процедури мембранного плазмаферезу у випадку важкого лікарсько-зумовленого гепатиту. На їх думку, це забезпечує десенсибілізуючий та протизапальний ефекти, які тривають значно довше, аніж час циркуляції препарату у судинному руслі, і, таким чином, не призводить до пригнічення імунітету [60].

Сучасна програма комплексного лікування патології печінки включає два основних напрямки: етіотропну і патогенетичну терапію. Етіотропна терапія, як правило, застосовується при вірусних гепатитах з парентеральним механізмом передачі і спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання і його елімінацію. Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру і функцію гепатоцитів.

Саме засоби патогенетичної терапії прийнято позначати терміном «гепатопротектори». До них відносяться представники різних груп лікарських засобів, що підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів; підсилюють їх знешкоджують функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин. Дія гепатопротекторів спрямоване на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення її стійкості до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію в печінці процесів регенерації.

Показаннями до застосування гепатопротекторів є алкогольні та неалкогольні стеатогепатити, лікарські, токсичні, холестатичні і вірусні ураження печінки (на додаток до етіотропної терапії) [16, 43, 49, 53, 72, 74]. Основні вимоги до ідеального гепатопротектора були сформульовані R. Preisig ще в 1970 р.: досить повна абсорбція; наявність ефекту «першого проходження» через печінку; виражена здатність зв'язувати або запобігати утворенню високоактивних ушкоджуючих сполук; можливість зменшувати надмірно виражене запалення; придушення фіброгенезу; стимуляція регенерації печінки; природний метаболізм при патології печінки; екстенсивна ентерогепатична циркуляція; відсутність токсичності.

На жаль, на сьогоднішній день жоден з використовуваних в медичній практиці гепатопротекторів не задовольняє повною мірою цим вимогам, хоча в останні роки арсенал сучасних гепатозахисних засобів розширився за рахунок появи як синтетичних препаратів, так і нових природних засобів. Загальноприйнятою класифікації гепатопротекторів не існує. Залежно від хімічної структури і походження виділяють кілька груп гепатопротекторів: препарати рослинного походження; препарати тваринного походження; препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ); амінокислоти або їх похідні; вітаміни-антиоксиданти і вітаміноподібні сполуки; препарати різних груп.

У даний час найчастіше застосовують засоби рослинного походження (до 54%), в той час як на фосфоліпідні препарати припадає 16%, а на інші засоби, в тому числі синтетичні, органопрепарати і препарати амінокислот – 30% від загальної кількості «істинних» гепатопротекторів. Існує уявлення, що будь-який засіб, що представляється як «гепатопротектор», апріорі ефективний і безпечний в профілактиці і лікуванні будь-якого захворювання печінки. Особливо це стосується гепатопротекторів рослинного походження та численних широко рекламованих харчових добавок.

Дійсно, згідно з експериментальними даними, багато з використовуваних в даний час гепатопротекторів, зокрема фітопрепаратів, володіють протизапальними, антиоксидантними та імуномодельюючими властивостями, а також перешкоджають прогресуванню фіброзу печінки. І хоча в багатьох дослідженнях показано поліпшення самопочуття і біохімічних показників функції печінки, для більшості подібних препаратів не існує переконливих доказів поліпшення гістологічної картини або вірусологічних параметрів. Позитивні або суперечливі результати щодо їхньої ефективності, наведені в літературі, частково можна пояснити методологічними недоліками досліджень, гетерогенністю популяцій хворих, відсутністю стандартизованих препаратів, а також нечіткістю та необ'єктивністю досліджуваних показників.

Дія більшості з цих препаратів вивчалася в неконтрольованих дослідженнях, в яких замість об'єктивних параметрів (морфологія печінки, стійке зникнення віремії або виживаність) використовувалися суб'єктивні (наприклад, самопочуття). Таким чином, насправді клінічна ефективність багатьох відомих і давно застосовуються гепатопротекторів не доведена. Більш того, деякі з них є потенційно шкідливими і здатні чинити гепатотоксичний ефект [19].

У даний час в розвинених країнах основної медичної ідеологією є доктрина «доказової медицини». Тому відповідь на питання, чи є лікарський препарат (включаючи будь-який відомий гепатопротектор) ефективним, можуть дати лише ретельно сплановані рандомізовані контрольовані дослідження (РСІ). Тільки вони можуть дати відповідь на питання, чи має той чи інший гепатопротектор при гострих і хронічних захворюваннях печінки хоч якесь значення. Однак у відношенні багатьох гепатопротекторів проведені лише поодинокі РСІ (або їх немає зовсім), причому в цих дослідженнях виявлено відсутність або слабкий вплив таких препаратів на важливі параметри (зникнення віремії, гістологічна картина і виживаність), незважаючи на деяке

зниження активності ферментів печінки та поліпшення суб'єктивних показників.

Виходячи з цього, в даний час в клінічній практиці всі відомі і новостворювані гепатопротектори доцільно класифікувати не в залежності від їх хімічної структури, а в залежності від того, доведений або не доведений їх клінічний ефект з позицій доказової медицини, а також з урахуванням їх гепатотоксичності. Такий підхід дозволить більш раціонально і об'єктивно підходити до лікування хворих з хронічними захворюваннями печінки [4, 48]. Нижче коротко представлені дані доказової медицини за деякими гепатопротекторами, які найбільш часто застосовуються.

Найбільш часто серед гепатопротекторів рослинного походження застосовується силімарин, який являє собою екстракт розторопші плямистої (*Silybum marianum*) – рослини із сімейства складноцвітих. Його активні компоненти включають 4 флавоноїду, основним з яких є силібінін. Останній становить 80-90% екстракту, хімічний склад решти компонентів не визначений.

Фармакокінетичні дослідження показали, що після прийому внутрішньо силібінін швидко всмоктується, період напіввиведення становить 6 годин. Експерименти на тваринах показали, що силімарин має властивості антиоксиданту і попереджає виснаження запасів глутатіону, а також запобігає пошкодження печінки, викликані блідою поганкою, чотирьох-хлористим вуглецем і парацетамолом. Крім того, вважається, що силімарин гальмує розвиток фіброзу. In vitro силімарин блокує проліферацію купферовських клітин і знижує виділення трансформуючого фактора росту β . При пероральному прийомі у щурів силімарин дозозалежно знижує накопичення колагену. Крім того, нещодавні дослідження in vitro показали, що силімарин може володіти протизапальними властивостями за рахунок пригнічення синтезу прозапального лейкотрієну B₄ в купферовських клітинах [19].

Гепатопротектори тваринного походження (Сирепар, Гепадиф) являють собою гідролізати екстракту печінки великої рогатої худоби, які містять

ціанокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печінки. Вважається, що ці препарати можуть чинити певний антиоксидантну та детоксикаційну дію, стимулювати регенерацію паренхіми печінки. У зв'язку з цим рекомендується призначати їх при хронічних гепатитах і цирозах печінки, токсичних і лікарських ураженнях паренхіми печінки. Яких-небудь доказових досліджень, які підтверджують їх клінічну ефективність, не є. Навпаки, прийом цих препаратів потенційно небезпечний з кількох причин. Їх не слід призначати хворим з активними формами гепатиту, тому що в цьому випадку можуть наростати явища цитолітичного, мезенхімально-запального та імунопатологічного синдромів.

Ще одну групу гепатопротекторів становлять препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ). Препарати, що містять ЕФЛ (Есенціале, Енерлів), відновлюють структуру та функції клітинних мембран і забезпечують гальмування процесу деструкції клітин, тому їх використання при захворюваннях печінки є патогенетично обґрунтованим. Гепатопротективну дію досягається шляхом безпосереднього вбудовування молекул ЕФЛ у фосфоліпідний бішар мембран пошкоджених гепатоцитів, що призводить до відновлення його бар'єрної функції. До кінця 2001 р. було виконано 106 експериментів з 30 різними типами моделей на 7 різних видах тварин. Такими моделями були головним чином хімічна та лікарська інтоксикація, наприклад хронічна інтоксикація тетрахлорид вуглецю, постійне застосування етанолу або органічних розчинників, а також парацетамолу, тетрацикліну і індометацину.

Оцінюючи дію ЕФЛ в цих фармакологічних експериментах (дослідження *in vivo*), були зроблені наступні висновки. При вивченні електронно-мікроскопічних ознак були виявлені нормальні або в основному нормалізовані структури мембран і органел. Мікроскопічні ознаки показали зменшення або відсутність жирової дистрофії клітин печінки або зменшення або відсутність некрозу гепатоцитів. Були виявлені досить значущі поліпшення біохімічних показників: вплив на окислення ліпідів, активність трансаміназ, на метаболізм

гепатоцитів, холинестеразу і на сироваткові ліпіди. Було відзначено посилення регенерації клітин печінки і зменшення утворення сполучної тканини, що особливо важливо для клініциста [4, 33].

На відміну від інших гепатопротекторів у відношенні ефективності ЕФЛ є достатня доказова база. Так, до кінця 2001 р. були опубліковані результати 186 клінічних випробувань, що включали 11 206 хворих. Серед цих випробувань були виконані: 18 подвійних сліпих досліджень; 132 дослідження, проведені з метою оцінки 3 груп критеріїв (суб'єктивні, клінічні та біохімічні); 42 дослідження, додатково оцінювали гістологічні ознаки; 4 дослідження, в яких були використані додатково до всіх перерахованих вище критеріям електронно-мікроскопічні ознаки. 15 досліджень були виконані на новонароджених і дітей.

При захворюваннях печінки найчастіше використовують вітаміни Е і С, а також ліпоєвої кислоти. Незважаючи на те що кілька пілотних досліджень різних антиоксидантних агентів показали їх потенційну ефективність, недавнє контрольоване дослідження результатів комбінованого застосування вітаміну Е і вітаміну С у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом не показало якого-небудь поліпшення в зміні шкали фіброзу в порівнянні з плацебо. Альфа-ліпоєва кислота (Берлітін) є коферментом, що бере участь в окисному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти та альфа-кетокислот, відіграє важливу роль в біоенергетиці клітин печінки, має імуномодуючу та антиоксидантну активність. Препарат показаний і застосовується при вірусному гепатиті А, неалкогольному стеатогепатиті, хронічних токсичних та алкогольних гепатитах, цирозі печінки. У ряді робіт із застосуванням в якості контролю ефективності альфа-ліпоєвої кислоти пункційної біопсії печінки було показано позитивний вплив альфа-ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг / добу на процеси фіброзу печінки та його регресію при терапії НАЖБП і НАСГ протягом 3–6 місяців [4, 43, 48, 50].

Вважається, що гепатопротектори, особливо рослинні, є абсолютно безпечними засобами і тому можуть широко застосовуватися без будь-яких

обмежень, навіть якщо їх ефективність не дуже висока. Однак це далеко не так. Багато рослинні продукти і харчові добавки гепатотоксичність і взаємодіють з традиційними препаратами [4].

В огляді National Poison Information Service, в якому зібрані дані за 1991-1995 рр., зафіксовано 785 випадків небажаних реакцій, можливо чи безсумнівно пов'язаних з рослинними препаратами; серед них найчастіше зустрічалася гепатотоксичність. В іншому дослідженні 1500 хворих, що приймали китайські рослинні препарати, частота двократного підвищення активності АлАТ склала 1% [4, 33]. Гепатотоксичність, викликану фітопрепаратами, важко діагностувати. Її частота недооцінюється, оскільки багато пацієнтів не повідомляють лікарям про те, що приймають такі препарати.

Тому всі лікарі повинні обов'язково розпитувати своїх пацієнтів про застосування фітопрепаратів і харчових добавок, не виявляючи при цьому негативного ставлення до них. Різні форми ураження печінки, що викликаються речовинами рослинного походження, включають венооклюзивну хворобу, некроз 3-ї зони гепатоциту, жирову дистрофію печінки, хронічний гепатит, цироз. Багато китайських трав мають гепатотоксичні властивості; описані випадки гострої печінкової недостатності. Крім гепатотоксичності лікарі повинні звертати увагу на взаємодії між рослинними продуктами і традиційними лікарськими засобами.

На жаль, навіть у США, де вимоги до ефективності і безпеки лікарських препаратів найбільш жорсткі, відповідно до закону про харчові добавки (Dietary Supplement Health and Education Act), прийнятому в 1994 році, FDA може регулювати обіг рослинних продуктів лише в невеликій мірі, оскільки моніторинг за рослинними продуктами після надходження їх у продаж не проводиться. FDA тільки спонсорує програму, що дозволяє лікарям повідомляти про небажані явища, пов'язаних з продуктами, за якими веде спостереження FDA, включаючи харчові добавки. Пацієнти теж можуть робити аналогічні заяви через підрозділ FDA у справах споживачів. Центри з контролю

захворюваності розслідують випадки гепатотоксичності, приписувані фітопрепаратам, але, на жаль, багато хто з таких випадків залишаються невідомими. [5, 112, 141].

Таким чином, при призначенні гепатопротекторів, особливо фітопрепаратів і харчових добавок, завжди слід пам'ятати про їх можливої гепатотоксичності. Критичний аналіз з точки зору доказової медицини показує, що багато наші уявлення щодо ефективності та безпеки відомих гепатопротекторів застаріли. Якогось ідеального гепатопротектора до теперішнього часу не існує [62].

Доведеною в різного ступеня ефективністю володіють такі гепатопротектори як УДХК, ЕФЛ, препарати амінокислот (адеметіонін, орнітина аспартат) [15, 61, 64, 71]. Препарати силімарину слід розглядати як гепатопротектори з передбачуваною, але недоведеною ефективністю, які можуть застосовуватися при певних станах. Інші рослинні гепатопротектори поки не можна рекомендувати для широкого застосування при хронічних захворюваннях печінки, оскільки їх ефективність не доведена і потребує подальшого вивчення в ретельно спланованих РСІ.

У зв'язку з недоведеною ефективністю і великою потенційною небезпекою для організму гідролізати печінки великої рогатої худоби в клінічній практиці застосовуватися не повинні і пацієнтів слід відмовляти від їх застосування.

В якості можливого гепатопротектору нашу увагу привернув препарат глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, який належить до тіопетинів, які володіють моделюючою дією на внутрішньоклітинні процеси толового обміну та регуляцію метаболічних процесів в клітинах та тканинах і забезпечують системний цитопротекторний ефект [9, 10, 64].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію має селективну дію на сульфгідрильні групи рецепторів клітин. Препарат ініціює окислювально-відновні процеси в організмі людини, утворення дисульфідних зв'язків в

структурі поверхневих молекул клітин пептидної природи. Дисульфідні зв'язки змінюють функцію поверхневих рецепторів клітин (наприклад підвищують тропність або специфічність по відношенню до агоністу або антагоністу), що особливо проявляється на функціонуванні макрофагів [9, 10]. Дисульфідні (-SS-) зв'язки в позаклітинному домені рецепторів необхідні для функціонально активної конформації рецепторів інтерлейкінів, інтерферонів, колоніє-стимулюючих і ростових факторів. У цьому зв'язку не можна виключити нормалізації гуморально-клітинних взаємодій і підвищення ефективності системної відповіді організму хворого на інфекцію [9, 10, 64].

Стимулююча дія на макрофаги здійснюється шляхом процесів зв'язування, розпізнавання і представлення антигенного матеріалу з наступним антитіло утворенням та усуненням патогенну; секреції гуморальних факторів, що нормалізують місцеві і системні імунні реакції при запаленні. Стимулююча дія на механізми екзоцитозу сприяє вивільненню від внутрішньоклітинно розташованих мікобактерій туберкульозу, що робить їх доступними для антибактеріальних засобів [64].

В експериментах на первинній культурі нейтрофілів встановлено, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію в діапазоні концентрацій 0.001–0.02 мкмоль/мл в 5–9 разів підвищував метаболічну активність цих клітин і на 20 – 30 % збільшував їх хемотаксичну активність. Дія препарату на формування функціонально активної конформації рецепторів за рахунок дисульфідних зв'язків, вказує на його здатність відновлювати їх чутливість до фізіологічних ліганд [9, 10].

Крім імуномодулюючої та гемостимулюючої дії, препарат має гепатотропний ефект, що є важливим при застосуванні комплексу АМБП, які можуть викликати гепатотоксичні реакції та пригнічення показників периферичної крові. Препарат використовують для відновлення пригнічених імунних реакцій, лікування токсичних ускладнень протитуберкульозної терапії, як гепатопротекторний засіб для профілактики та лікування медикаментозних

гепатитів у хворих на туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами на фоні протитуберкульозної терапії [9, 10, 63]. Однак, все ж ефективність цього препарату як гепатопротектору вивчена недостатньо.

Все це стало підґрунтям до застосування глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у хворих на туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С та визначило мету дослідження.

Отже, попри численні публікації присвячені побічним реакціям, які виникають на фоні хіміотерапії туберкульозу, проблема прогнозування та профілактики побічних реакцій від антимікобактеріальної терапії лишається не вирішеною. Важливо застосовувати різні методи введення протитуберкульозних препаратів для попередження виникнення та/або сумачії небажаних побічних реакцій з метою підвищення ефективності. Але не знайдено жодної ефективної схеми медикаментозної профілактики чи уніфікованих рекомендацій щодо вибору, дозуванню та терміну призначення таких препаратів. Лишається відкритим питання, наскільки безпечні самі препарати-протектори та чи не чинять вони додаткового хімічного навантаження на організм.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

2.1 Клінічна характеристика дослідження та групи хворих

Дисертаційне дослідження складалося з наступних 5 фрагментів:

1. Дослідження функціонального стану печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.
2. Дослідження стану паренхіми печінки та її кровотоку за ехогенними ознаками при ультразвуковому обстеженні хворих на ВДТБЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С.
3. Дослідження частоти та характеру гепатотоксичних реакцій при проведенні комплексної протитуберкульозної терапії у хворих на ВДТБЛ із супутніми вірусним гепатитом В та/або С.
4. Дослідження факторів ризику виникнення гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на ВДТБЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С.

Характеристика цих осіб наведена в розділі 2.1.1.

5. Дослідження впливу глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на ефективність і переносимість стандартної специфічної терапії хворих на ВДТБЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С. Ефективність і переносимість АМБТ оцінювали після завершення інтенсивної фази лікування (після прийому 60 доз).

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: лікарська 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 І 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 зіставлені за віком, статтю та основними антропометричними показниками.

У всіх хворих визначали бактеріовиділення на початку лікування і чутливість до протитуберкульозних препаратів І ряду. Деструкції в легенях визначали у 45 (77,6 %) хворих основної групи і у 48 (85,7 %) хворих контрольної групи, $p > 0,05$. У хворих обох груп переважала інфільтративна форма туберкульозу – у 42 (72,4 %) і 45 (77,6 %), відповідно, $p > 0,05$.

Для вивчення впливу гепатопротектору глютаміл-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 глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, 2 підгрупа – 29 хворих

(50 %), які отримували додатково силімарин. Переносимість АМБТ оцінювали за частотою виникнення ГПР на протязі ІФ АМБТ.

За даними літератури відомо, що активність сироваткової АлАт та АсАт підвищується майже у всіх хворих на хронічний гепатит та цироз печінки та нормалізується при настанні ремісії. Ступінь підвищення їх активності може бути показником перебігу процесів: м'який, якщо активність АлАт не перевищує нормальні показники більш ніж у тричі; помірний – при підвищенні від 3 до 10 разів та важкий – рівень трансаміназ підвищений більш ніж у 10 разів проти нормальних значень [152]. Однак, дані пункційної біопсії печінки показали, що нормальні показники рівня трансаміназ не можуть бути гарантом відсутності патологічного процесу [31, 161]. У даному дослідженні за гепатотоксичні реакції вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АлАТ збільшувався як мінімум удвічі. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АлАТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубіну, що вимагало відміни режиму специфічної терапії.

Додаткове патогенетичне лікування полягало у тому, що у комплексному лікуванні на тлі стандартної антимікобактеріальної терапії в ІФ лікування застосовували гепатопротектори:

- глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію внутрішньом'язово один раз на добу по 1 мл 3 % розчину (30 мг) щоденно;
- сілімарин 105 мг на добу (по 35 мг 3 рази на добу) щоденно.

У контрольній групі гепатопротектори не застосовували, оскільки їх призначення не регламентоване клінічним протоколом «Туберкульоз» в комплексній терапії хворих без вірусних гепатитів.

Результати лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази специфічної терапії (після прийому 60 доз) за наступними показниками: частотою припинення бактеріовиділення, динамікою клініко-лабораторних

симптомів, розсмоктування інфільтративних змін в легенях, загосення каверн, частотою гепатотоксичних побічних реакцій.

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом ІФ лікування (1 раз на місяць та при виникненні симптомів ГПР).

Шляхом статистичних розрахунків нами було визначено, що для отримання достовірних відмінностей між режимами антимікобактеріальної терапії, що вивчаються, кількість пацієнтів в підгрупах має бути не менше 29 осіб. Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення впливу додаткового патогенетичного лікування, наведено в розділі 2.3.

Групи порівняння не відрізнялись за формою прийому АМБП ці препарати застосовували перорально. Групи порівняння (основна та контрольна) включали по 58 осіб та були ідентичні між собою за призначеними режимами АМБТ та тяжкості туберкульозного процесу.

Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 40 років: 23 (76,7 %) хворих основної групи та 20 (66,7 %) – контрольної ($p > 0,05$). Серед загальної кількості хворих визначено, що чоловіків та жінок була однакова кількість: жінок – відповідно 46,6 % та 49,3 %, чоловіків – 53,4 % та 51,7 %. Отже, групи спостереження були ідентичні за статтю. Групи порівняння були ідентичні згідно випадку туберкульозу: всі випадки належали до I категорії, $p > 0,05$. Характеристика хворих наведена в розділі 2.1.2.

2.1.1 Клінічна характеристика груп хворих, що включені в дослідження щодо встановлення зв'язку між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом ІФ

У дослідження щодо встановлення зв'язку між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом ІФ було включено 116 осіб.

Згідно встановленій задачі хворі були розподілені на 2 групи: основну групу – 58 пацієнтів на ВДТБЛ із супутніми гепатитами В та/або С, та контрольну групу – 58 пацієнтів на ВДТБЛ без супутніх ВГ.

З дослідження були виключені пацієнти, в яких могли бути інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем та наркотиками, хворі на цукровий діабет, хворі з супутньою ВІЛ-інфекцією, пацієнти, що приймають лікарські засоби з гепатотоксичною дією з приводу інших захворювань.

У табл. 2.1. наведено характеристику хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за віком. Як свідчать дані табл. 2.1 в обох групах пацієнтів суттєво переважали особи молодого віку від 18 до 40 років (87,9 % – 89,7 %, відповідно), що зазвичай характерно для хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. В усіх групах хворих питома вага осіб старшого віку складала менше восьмої частини від усього контингенту хворих. Міжгрупових відмінностей за віком не було. В основній групі середній вік становив $31,0 \pm 2,8$, років; в контрольній групі – відповідно $34 \pm 1,8$, років; $p > 0,05$.

Таблиця 2.1.

Характеристика хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за віком

Група хворих	Вік хворих (роки)						
	всього	18 – 30		31 – 40		старше 41	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна	58	13	22,4	38	65,5	7	12,1
Контрольна	58	12	20,7	40	69,0	6	10,3
Всього	116	25	21,6	78	67,2	13	11,2

У табл. 2.2. наведено розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за статтю. Отже, в групах переважали особи молодого віку, чоловіки і жінки були з однаковою частотою. Усі пацієнти в обох групах були з новими випадками туберкульозу і раніше протитуберкульозні препарати не отримували.

Таблиця 2.2

Розподіл групи хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за статтю

Групи хворих	Кількість хворих				
	Всього	стать			
		чоловіки		жінки	
		абс.	%	абс.	%
Основна	58	31	53,4	27	46,6
Контрольна	58	30	51,7	28	49,3

У табл. 2.3 наведений розподіл хворих на ВДТБЛ за поширеністю туберкульозного процесу в легенях.

Таблиця 2.3

Розподіл групи хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за поширеністю туберкульозного процесу в легенях

Групи хворих	Поширеність процесу						
	всього	обмежений		поширений однобічний		поширений із двобічною локалізацією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна	58	7	12,1	42	72,4	9	15,5
Контрольна	58	5	8,6	45	77,6	8	13,8

За поширеністю туберкульозного процесу у легенях міжгрупових відмінностей не було. В обох групах хворих значно переважали пацієнти з однобічним поширеним туберкульозним процесом – відповідно у 42 (72,4 %) і 45 (77,6 %), $p > 0,05$ та інфільтративною клінічною форма туберкульозу (у 42 (72,4 %) і 45 (77,6 %), відповідно), $p > 0,05$.

В таблиці 2.4 наведено розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за кількістю та розмірів каверн.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми та без супутніх ВГ за кількістю та розмірами каверн

Характеристика каверн		Кількість хворих			
		Основна (n=58)		Контрольна (n=58)	
		абс.	%	абс.	%
Відсутність деструкції		13	22,4	10	17,2
Кількість та розміри каверн	одна – до 4 см	32	55,2	35	60,3
	одна – понад 4 см	8	13,8	9	14,9
	2 та більше – до 4 см	3	5,2	3	5,2
	2 та більше – понад 4 см	2	3,4	1	1,7
Всього		58	100	58	100

Згідно даних табл. 2.4, у переважної більшості пацієнтів основної групи та контрольної групи мав місце деструктивний процес. У переважної кількості пацієнтів обох груп діагностувалися деструктивний процес у легенях (у 45 хворих (77,6 %) основної групи і у 48 (85,7 %) – контрольної). В обох групах у переважної більшості хворих був обмежений деструктивний процес з наявністю каверн малих та середніх розмірів, що характерно для хворих на ВДТБЛ.

У хворих обох груп у більше половини випадків визначали одну каверну розміром до 4 см в діаметрі (55,2 % – 60,3 %), одна каверна розміром понад 4 см у діаметрі – відповідно 13,8 % та 14,9 % хворих, 2 та більша кількість каверн до 4 см в діаметрі зустрічалась однаково часто в обох групах та склала 5,2% хворих. Хворих із великими деструкціями понад 4 см було однаково небагато в обох групах – відповідно 3,4 % та 1,7 % ($p > 0,05$).

Отже, в обох групах хворих були пацієнти з одиничними кавернами різних розмірів, переважно середніх та малих. Міжгрупових відмінностей за величиною та кількістю каверн не визначали.

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що хворі в групах порівняння не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками, що дозволить отримати вірогідні дані стосовно зв'язку між прийомом окремих АМБП та ризиком виникнення побічних реакцій.

2.1.2 Клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження щодо вивчення ефективності гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію як патогенетичного засобу для покращення переносимості АМБТ

Для вивчення впливу гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на переносимість стандартної антимікобактеріальної терапії в інтенсивну фазу лікування хворих основної групи було розподілено на 2 підгрупи, залежно від гепатопротектора, який входив в схему комплексного лікування. До 1 підгрупи включено 29 хворих (50 %), які отримували додатково глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, а до 2 підгрупи – 29 хворих (50 %), які отримували додатково силімарин.

Ефективність гепатопротекторів оцінювали за частотою гепатотоксичних реакцій за клініко-біохімічними показниками в процесі інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

У табл. 2.5. наведено характеристику хворих на ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С за віком, а в табл. 2.6. розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С за статтю.

Таблиця 2.5

Характеристика хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за віком

Група Хворих	Вік хворих (роки)								
	всього	молодше 18		18 – 30		31 – 40		старше 41	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 підгрупа	29	–	–	6	20,7	19	65,5	4	13,8
2 підгрупа	29	–	–	7	24,2	19	65,5	3	10,3

Дані табл. 2.5 свідчать про те, що в обох підгрупах пацієнти були ідентичні за віком і однаково переважали особи до 40 років – відповідно в 1 підгрупа 25 (86,2 %) пацієнтів, в 2 підгрупа 26 (89,7 %), $p>0,05$.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за статтю

Групи хворих	Кількість хворих				
	всього	стать			
		Чоловіки		жінки	
		абс.	%	абс.	%
1 підгрупа	29	16	55,2	13	44,8
2 підгрупа	29	15	52,2	14	47,8

У 1 підгрупі чоловіків було 16 (55,2 %), жінок – 13 (44,8 %), в 2 підгрупі – відповідно 15 (52,2 %) і 14 (47,8 %), $p>0,05$. Отже, в обох підгрупах чоловіки і жінки були з однаковою частотою. Міжгрупових відмінностей за статтю не було.

В табл. 2.7 наведено розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за поширеністю туберкульозного процесу.

Таблиця 2.7

Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за поширеністю
туберкульозного процесу в легенях

Групи хворих	Поширеність процесу						
	всього	обмежений		поширений однобічний		поширений із двобічною локалізацією	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 підгрупа	29	4	13,8	21	72,4	4	13,8
2 підгрупа	29	3	10,4	21	72,4	5	17,2

За поширеністю туберкульозного процесу у легенях в обох підгрупах хворих в більше половини випадків були пацієнти з поширеним однобічним туберкульозним процесом із інфільтративною та дисемінованою формами захворювання. Однобічний обмежений процес (10,4 % – 13,8 %) становив менше восьмої частини випадків. Міжгрупових вірогідних відмінностей за поширеністю туберкульозного процесу не виявлено.

Лише у менше чверті випадків, в обох підгрупах був туберкульозний процес без ознак деструкції. Деструктивний процес з однією невеликою каверною (до 4см) становив більше половини випадків. Міжгрупових відмінностей за величиною та кількістю каверн не визначали.

В табл. 2.8 наведено дані про розподіл на хворих ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за кількістю та розміром каверн.

Таблиця 2.8

Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за кількістю та
розмірами каверн

Характеристика каверн	Кількість хворих			
	1 підгрупа		2 підгрупа	
	абс.	%	абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.

Продовж. табл. 2.8

1.		2.	3.	4.	5.
Відсутність деструкції		6	20,7	7	24,2
Кількість та розміри каверн	одна – до 4 см	16	55,2	16	55,2
	одна – понад 4 см	4	13,8	4	13,8
	2 та більше – до 4 см	2	6,9	1	3,4
	2 та більше – понад 4 см	1	3,4	1	3,4
всього		29	100	29	100

У табл. 2.9 наведено дані про розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за маркерами вірусних гепатитів. Маркери гепатиту В визначали у 28 (48,3 %) хворих, гепатиту С у 20 (34,5 %), $p > 0,05$, рідше одночасно – гепатитів В і С – у 10 (17,2 %). В усіх групах пацієнти були ідентичні за частотою маркерів вірусних гепатитів. Отже, міжгрупових відмінностей за маркерами вірусних гепатитів не було.

Таблиця 2.9

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

Серед обстежених хворих на маркери вірусних гепатитів не було жодного випадку гострого вірусного гепатиту.

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 ВГ 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. 2.10 наведено дані про розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за давністю визначення маркерів вірусних гепатитів.

Таблиця 2.10

Розподіл хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С за давністю визначення маркерів ВГ

Давність визначення маркерів ВГ	Маркери вірусних гепатитів					
	Гепатит В		Гепатит С		Ко-інфекція ВГВ+ВГС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Визначались за 6 міс. до встановлення ВДТБЛ	16	57,1	8	40,0	0	0
Визначались одночасно з встановленням ВДТБЛ	12	42,9	12	60,0	10	100
Усього 1+2	28	100	20	100	10	100

У 60 % випадків серед пацієнтів з ВГС діагноз ВДТБЛ+ВГС встановлено одночасно, серед 42,9 % пацієнтів з ВГВ діагноз ВДТБЛ+ВГВ також було встановлено одночасно, та серед 100% пацієнтів з маркерами ВГВ+ВГС також діагноз вірусного гепатиту та ВДТБЛ встановлено одночасно при обстеженні в стаціонарі. До моменту встановлення діагнозу ВДТБЛ у жодному випадку у пацієнтів із супутніми ВГ не проводилася етіотропна противірусна терапія.

2.2 Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності і переносимості стандартної АМБТ у хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С

Розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного оформлення. Дане дослідження було паралельним двогруповим з розподіленням пацієнтів в групи порівняння у співвідношенні 1:1.

Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [19, 20]

Обґрунтування розміру вибірки для кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до ефективності і переносимості стандартної АМБТ у хворих на хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С виконано за узагальненим критерієм відмінності з урахуванням того, що метою даного дослідження є встановлення відмінності за значеними показниками ефективності лікування між хворими основної групи та контрольної групи.

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – застосування у патогенетичній терапії гепатопротекторів двох різних типів. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу [246]:

$$n_{\text{групи}} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

де: α – вірогідність здійснення помилки першого роду (рівень значимості);

β – вірогідність здійснення помилки другого роду, що визначає потужність дослідження;

z_{α} и z_{β} – відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

p_1 – доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі;

p_2 – доля відхилення показника від нормальних значень в групі порівняння;

δ – границя зони міжгрупової різниці показників;

$\varepsilon = p_1 - p_2$ – припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень.

На думку експертів границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може дорівнювати 7 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95%, а в контрольній (p_2) — 65% [100].

Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.11.

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути по 29 осіб. Таким, чином обрана кількість хворих в підгрупах щодо дослідження ефективності ін'єкційних форм окремих протитуберкульозних препаратів та їх поєднання є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати.

Таблиця 2.11

Вихідні дані та результати розрахунку кількості пацієнтів в кожній групі

Статистичний показник	Значення
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приємна доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	8
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування вибірки на вибування, осіб	2
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	29

2.3 Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались наступні методи дослідження:

а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування;

б) клінічні: вивчення скарг, температурної реакції; огляд хворих, їх фізикальне обстеження;

в) лабораторні методи включають традиційні методи: загальний аналіз крові методом поточної цитофлуометрії; визначення ШОЕ методом Панченкова; визначення активності амінотрансфераз в сироватці крові методом Райтмана Френкеля, визначення білірубину в крові по Ван ден Бергу, визначення загального білку крові методом рефрактометрії, визначення гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази та креатиніну фотометричним методом, визначення рівня сечовини крові методом титрування, визначення електролітів крові колориметричним методом визначення загального білку в сечі сульфо-саліциловим методом. Біохімічне дослідження крові з визначенням білірубину, аланін амінотрансферази (АлАТ) і аспартат амінотрансферази (АсАТ), білірубину, γ -глутамілтранспептидази (γ -ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну, загального холестерину. Усі пацієнти були обстежені до початку та протягом ІФ АМБТ (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Дослідження проводились в клініко-біохімічній лабораторії Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною;

г) мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка при фарбуванні за Цилем-Нільсеном і культуральним методом). Посів мокротиння хворих на туберкульоз із метою для виділення резистентних

штамів МБТ проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕК-960». Дослідження проводили в лабораторії мікробіології Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об’єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід’ємною його складовою частиною.

д) променеві методи діагностики: рентгенографія легень в прямій (за показаннями в боковій) проекціях; лінійна томографія легень – при вступі та кожні 2 місяці лікування на протязі основного курсу лікування; прицільна рентгенографія або рентгеноскопія грудної клітини, спіральна комп’ютерна томографія легень – за показаннями.

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

з) УЗД гепатобіліарної системи проводили за допомогою апарату 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 загальновизнаним критеріям.

Усі дослідження виконували в ході і в кінці лікування. Загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз у місяць та за показаннями. Рентгенівське дослідження легень та УЗД гепатобіліарної системи повторювали кожні 2 місяці. Дослідження харкотиння на КСБ та МБТ проводилось в терміни, передбаченими УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [34].

Клінічну ефективність лікування на момент завершення ІФ оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників за такими критеріями: зникнення клінічних симптомів хвороби; припинення бактеріовиділення (методом мікроскопії та посіву); регресія каверн, інфільтративних змін у легенях, рідини в плевральній порожнині, зменшення та ущільнення лімфатичних вузлів; стан без змін; погіршення.

2.4. Методика лікування хворих

Лікування хворих на ВДТБ туберкульоз проводили за стандартними схемами протитуберкульозної терапії за 1 категорією згідно УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) (табл. 2.12) [34].

ІФ лікування проводили із застосуванням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла, рифампіцин 10 мг/кг, піразинамід 30 мг/кг, етамбутол 20 мг/кг. Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався протягом ІФ лікування в середньому $2,0 \pm 0,2$ міс. Після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування в диспансерне відділення за місцем проживання.

Таблиця 2.12

Препарати, які застосовували у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С в стандартному режимі антимікобактеріальної терапії за 1 категорією та їх дозування

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого	
		мг/кг	г
Маса хворого			
Інтенсивна фаза:	2 міс	Щоденно	Щоденно
Ізоніазид (H)	2 міс	5	0,3 – 0,45
Рифампіцин (R)	2 міс	10	0,45–0,6
Піразинамід (Z)	2 міс	30	1,5 –2,0
Етамбутол (E)	2 міс	20	1,2-1,6 г

У процесі лікування кожний хворий проходив клініко-лабораторне обстеження згідно схеми, представленої в таблиці 2.13.

Таблиця 2.13

Реєстрація даних обстеження хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГВ та/або С

Вид обстеження	До початку	У процесі лікування	Через 2 (3) міс
1.	2.	3.	4.
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	*		
Отримання письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні	*		
Реєстрація даних об'єктивного обстеження	*	Два рази на тиждень	*
Оцінка суб'єктивних скарг	*	Два рази на тиждень	*
Аналіз мокротиння методом мікроскопії	*	1 раз на міс	*
Аналіз мокротиння методом посіву	*	1 раз на 2 місяці	*
Тест медикаментозної чутливості	*		*
Аналіз крові	*	1 раз на міс	*
Рентгенологічне дослідження легень	*	1 раз на 2 місяці	*
УЗД органів черевної порожнини	*		*
Б/х аналіз крові (білірубін, АЛТ/АСТ, ГГТП, ЛФ, холестерин, альбумін, ПТІ)	*	1 раз на міс	*
Маркери вірусних гепатитів (сумарні АТ до HCV, HBsAg, DNA HBV, RNA HCV)	*		
Антитіла до ВІЛ	*		
Виявлення та реєстрація побічних		*	*
Контроль дотримання режиму лікування		*	*

Продовж. табл. 2.13

1.	2.	3.	4.
Оцінка ефективності лікування			*
Оцінка переносимості лікування			*

В основній групі застосовували гепатопротектори глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію 30 мг/добу внутрішньом'язово 3% 1,0 мл, або сілімарин 105 мг на добу (по 35 мг 3 рази на день).

У контрольній групі гепатопротектори не застосовували, оскільки їх призначення не регламентоване УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) в комплексній терапії хворих без вірусних гепатитів.

2.5. Статистична обробка результатів дослідження

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення. Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи не має місця.

Оцінку наявності зв'язку між прийомом протитуберкульозних препаратів і ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій проводили за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирипольною таблицею, побудованою за

принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається (ті чи інші побічні реакції). Якщо значення ВШ дорівнювало 1, це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення ВШ для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення ВШ приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення ВШ більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається [3, 17, 18].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДАНИМИ БІОХІМІЧНИХ ТА УЛЬТРАЗВУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ВДТБЛ ІЗ СУПУТНІМИ ВГ В ТА /АБО С

3. 1 Особливості ураження печінки за даними біохімічних досліджень печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Функціональний стан печінки за біохімічними показниками крові вивчали у 58 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) у поєднанні з вірусними гепатитами В та С (ВГ). Пацієнти було обстежені до початку АМБТ. Біохімічні показники цих пацієнтів порівнювались з показниками 58 хворих на ВДТБЛ без ВГ.

З дослідження були виключені пацієнти, в яких могли бути інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем, хворі на цукровий діабет.

Прояви гепатиту (вірусного або медикаментозного) супроводжуються синдромом цитолізу гепатоцитів, при якому підвищується рівень трансаміназ аланін та аспартат амінотрансфераз, холестатичним синдром з підвищенням концентрації білірубіну, холестерину, бета-ліпопротеїну, активації лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (γ -ГТП). Для більш тяжкого ураження печінки характерно зниження рівня показника альбуміну крові, протромбінового індексу. Всі ці показники характеризують функцію печінки.

Функціональний стан печінки за основними біохімічними показниками крові наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Функціональний стан печінки за показниками біохімічного дослідження крові на початку антимікобактеріальної терапії у хворих на ВДТБЛ залежно від наявності супутніх ВГ В та/або С ($M \pm m$)

Показник	Референтні значення	Контрольна група, n=58	Основна група, n=58
АлАТ, од/л	до 31 у жінок – 41 у чоловіків	36,8 $\pm$ 2,1	81,2 $\pm$ 5,5*#
АсАТ, од/л	до 31 у жінок – 37 у чоловіків	18,5 $\pm$ 3,1	55,2 $\pm$ 3,2*#
γ - ГТП, од/л	до 32 у жінок - 49 у чоловіків	28,4 $\pm$ 2,1	82,4 $\pm$ 2,6*#
ЛФ, од/л	до 240 у жінок – 270 у чоловіків	117,5 $\pm$ 3,4	356,7 $\pm$ 5,7*#
Загальний білірубін, мкмоль/л	8,6 – 20,5	10,5 $\pm$ 2,1	25,5 $\pm$ 2,7*#
Тимолова проба, S-H	до 5	3,4 $\pm$ 1,5	7,2 $\pm$ 1,2*#
Холестерин, ммоль/л	3,16 -4,18	2,4 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 1,8
Альбумін, г/л	>40	42,7 $\pm$ 0,5	36,1 $\pm$ 0,7
Протромбіновий індекс, %	80-142	113,5 $\pm$ 4,2	97,5 $\pm$ 6,9

Примітки:

1) * – значення показника достовірно відрізняється від контрольного рівня, $p < 0,05$.

2) # – міжгрупове значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

За середніми значеннями достовірно відхилення від контрольних значень в групі пацієнтів без вірусних гепатитів не було. У хворих з вірусними

гепатитами було зареєстровано достовірне підвищення рівня АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, лужної фосфатази, загального білірубину і тимолової проби. Інші показники за середніми значеннями були на рівні контрольних значень.

В таблиці 3.2 наведено кількість хворих, у яких біохімічні показники функції печінки були достовірно зрушеними.

Таблиця 3.2

Кількість хворих на ВДТБЛ, у яких визначені суттєві зрушення показників функціонального стану печінки залежно від наявності супутніх ВГ В та/або С

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

Примітка. * – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Як свідчать дані табл. 3.2 в групі пацієнтів з ВГ були суттєві зрушення майже усіх біохімічних показників функції печінки. Найбільш часто визначали холестатичний синдром з підвищенням рівня γ -ГТП і ЛФ – відповідно у 50 % і 29,3 % хворих.

У групі без ВГ ці показники також були підвищеними частіше, ніж інші, проте кількість таких випадків було достовірно меншою, ніж в групі з вірусними гепатитами.

У 46,5 % хворих з ВГ визначали підвищені рівні показника АлАТ на початку лікування, у 25,9 % – одночасне підвищення рівнів показників АлАТ і загального білірубіну. Більш тяжкі порушення зі зниженням рівнів показників альбуміну крові і протромбінового індексу визначали в поодиноких випадках. У групі без вірусних гепатитів таких порушень не визначали.

У хворих з ВГ не визначали клінічних ознак гепатиту таких як жовтяниця, нудота, блювота. 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 визначати порушення функції печінки лише у 46,5 % випадку, хоча суттєве підвищення γ -ГТП, яке свідчить про холестатичний синдром, визначають у більшості пацієнтів – у 50 %.

Функціональний стан печінки за основними біохімічними показниками крові у пацієнтів з ВДТБЛ із супутніми ВГ наведено в табл. 3.3.

У групі пацієнтів з ВГ були суттєві зрушення майже усіх біохімічних показників функції печінки незалежно від етіології, однак достовірних зрушень між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Таким чином, проведене дослідження функціонального стану печінки у хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С на початку лікування дозволило заключити, що у 46,5 % хворих визначають підвищений рівень показника АлАТ, у 25,9 % були одночасно підвищені рівні АлАТ і загального білірубіну, у

переважної більшості пацієнтів визначали холестатичний синдром із підвищеним рівнем γ -ГТП і ЛФ – у 50 %.

Таблиця 3.3

Функціональний стан печінки за показниками біохімічного дослідження крові на початку АМБТ у хворих на ВДТБЛ залежно від етіології супутніх гепатитів
($M \pm m$)

Показник, од. вимірювання, референтні значення	ВДТБ + ВГС n= 20	ВДТБ + ВГВ n=28	ВДТБ + ВГ В+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
γ - 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
Загальний 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
Протромбіновий індекс, % (80– 142)	98,6 $\pm$ 6,6	97,7 $\pm$ 6,8	96,8 $\pm$ 7,4

3.2 Особливості ураження печінки за даними ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Ультразвукові (УЗ) особливості ураження печінки вивчали у 58 хворих на ВДТБЛ із супутніми з ВГ В та/або С. Всі пацієнти були обстежені до початку антимікобактеріальної терапії. Результати ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ із супутніми порівнювали з результатами УЗД гепатобіліарної системи хворих на ВДТБЛ без гепатитів на початку та в процесі АМБТ (через 2 місяці ІФ лікування) з метою оцінки

впливу інтенсивної антимікобактеріальної терапії на морфологічну структуру печінки.

Комплексне УЗД проводили на апараті ультразвукової діагностики TOSHIBA XAR-310 з використанням конвексних датчиків з частотою 3,5 МГц для двомірного і тривимірного зображень. На першому етапі дослідження паренхіми печінки всім хворим виконували стандартне УЗД в сірошкальному двомірному режимі для визначення розмірів органу, його структури, однорідності паренхіми, діаметру основних судин черевної порожнини (портальної і селезінкової вен). Далі дослідження проводили у 3D-режимі із застосуванням енергетичного доплерівського режиму (PD) з наступною обробкою даних.

Дослідження проводили в кілька етапів:

1) визначення зони дослідження тканини печінки (найчастіше досліджена зона відповідала 4 – 6 сегментам печінки) у режимі сірої шкали та енергетичного доплера (рис. 3.1);

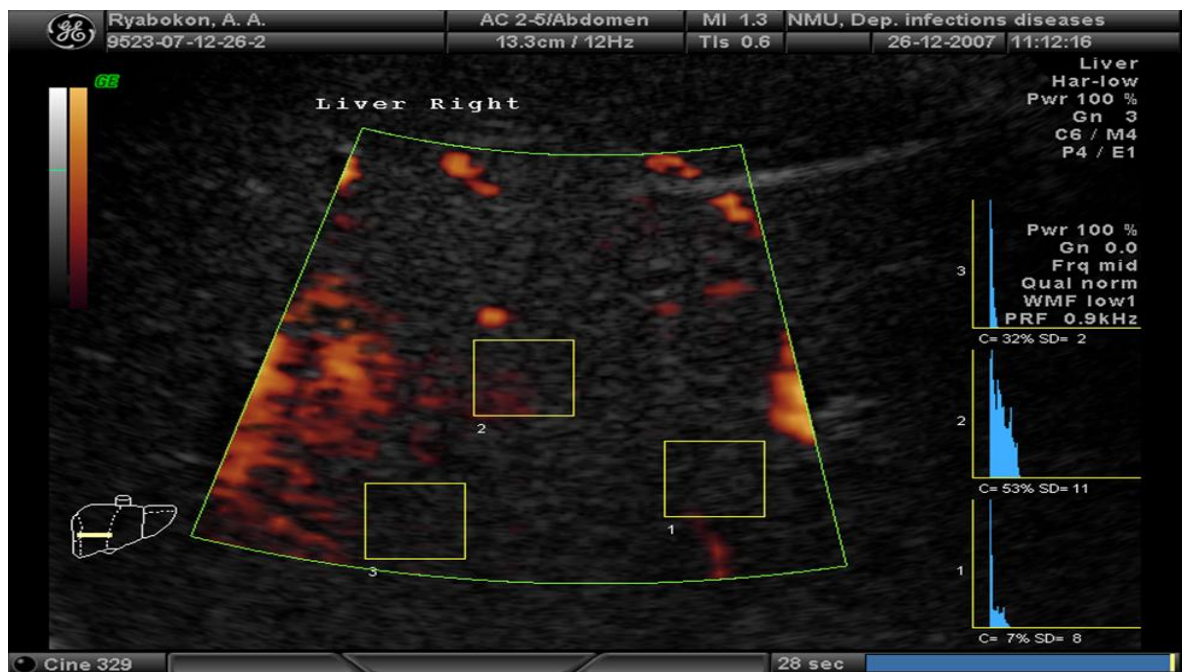


Рис. 3.1. 2D- ехографія печінки хворого на ВДТБЛ із супутніми з ВГ С. Змінена акустична щільність (SD).

2) побудова області зображення судинної мережі за допомогою програмного забезпечення апарату для УЗД (проводили у фазу затримки дихання хворим);

3) побудова пробного об'єму, який вибирали так аби у досліджувану ділянку не потрапляли судини середнього калібру (більше 0,3 см в діаметрі). Побудова об'єму здійснювали за допомогою функції VOCAL™ (Virtual Organ Computer Aided AnaLysis) – програми обчислення об'ємів структур складної форми в трьохвимірному режимі. Програма заснована на алгоритмі автоматичного позначення контурів структур при трьохвимірній реконструкції, що дозволяє з максимальною точністю обчислити їх об'єм будь-якої форми;

4) вибір частоти зрізів (для всіх досліджень обрана частота, відповідна товщині зрізів 1,5-2 мм, що достатньо для отримання достовірних результатів);

5) побудова гістограми судинного компонента в заданому об'ємі печінкової паренхіми (рис. 3.2).

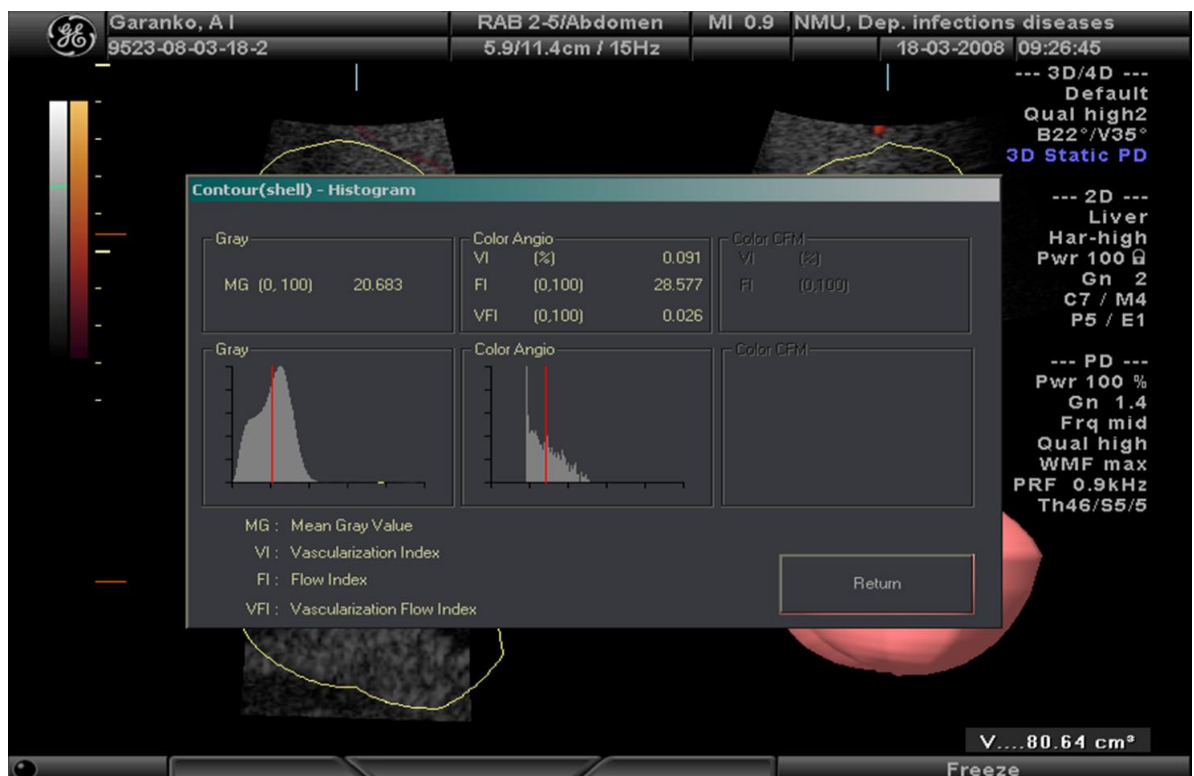


Рис. 3.2. 3D+PD - гістограма. Визначені основні параметри периферичного кровотоку хворого на ВДТБЛ із супутніми з ВГ.

При комп'ютерній обробці гістограми печінки в даному режимі за допомогою програмного забезпечення апарату УЗД отримували наступні показники:

1) індекс васкуляризації (VI), який відображає відсотковий вміст судинних елементів в досліджуємому об'ємі печінкової тканини;

2) індекс кровотоку, який відображає кількість клітин крові, що транспортуються в момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку (FI);

3) васкуляризаційно - потоковий індекс (індекс кровопостачання), який дає інформацію про судинний компонент і загальний кровотік (VFI) [165].

Ехографічні показники були зіставлені з клініко-лабораторними показниками. У табл. 3.4 наведені УЗ ознаки ураження печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С та без ВГ у процесі антимікобактеріальної терапії.

Таблиця 3.4.

УЗ ознаки ураження печінки у хворих на ВДТБЛ у процесі лікування антимікобактеріальними препаратами

УЗ ознаки ураження печінки	Групи хворих						P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Основна група на початку лікування (n=58)		Контрольна група на початку лікування (n=58)		Контрольна група по завершенню ІФ лікування (n=58)				
	1		2		3				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Гепатомегалія	25	43,1	0	0,0	0	0,0	<0,05	>0,05	<0,05
Спленомегалія	11	18,9	0	0,0	0	0,0	<0,05	>0,05	<0,05
Зміна акустичної щільності печінки	32	55,2	3	1,7	11	18,9	<0,05	<0,05	<0,05
Поява неоднорідності паренхіми	34	58,6	8	13,8	22	37,9	<0,05	<0,05	<0,05
Зміни параметрів портального кровотоку	33	56,9	1	1,7	15	25,8	<0,05	<0,05	<0,05

У більшості хворих з супутніми вірусними гепатитами визначали УЗ ознаки ураження печінки, які проявлялись гепатомегалією і спленомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми, неоднорідністю її структури та параметрів портального кровотоку.

У хворих на ВДТБЛ без ВГ на початку лікування УЗД ознаки ураження печінки були в поодиноких випадках, проявлялись переважно зміною акустичної щільності печінки, появою її неоднорідності.

По завершенню ІФ лікування УЗД ознаки ураження печінки реєстрували у більшій кількості хворих, які проявлялись переважно зміною ехогенності паренхіми печінки, появою її неоднорідності та зміною середньої швидкості портального кровотоку.

При біохімічному обстеженні цих пацієнтів у 10 з 15 осіб (66,7 %), в яких відмічали вищезазначені зміни при УЗД печінки, були незначно підвищені рівні показників АлАТ, АсАТ (у чоловіків АлАТ більше 65 од./л, у жінок – 55 од./л; АсАТ у чоловіків більше 56 од./л, у жінок – од./л). У всіх 15 хворих (100 %) визначали підвищений рівень γ -ГТП понад 50 од./л.

На початку лікування у цих пацієнтів параметри АлАТ, АсАТ були на контрольному рівні. У 2-х пацієнтів (13,3 %) відмічали суттєве збільшення АлАТ понад 200 од./л, що розцінили як гепатотоксичну реакцію.

Отже, виявлені УЗ зміни разом зі збільшенням рівня ферментів цитолізу можна розцінювати як токсичне ураження печінки. Клінічні симптоми ураження печінки – нудота, блювота, слабкість, втрата апетиту були відсутніми. Підвищення рівня показника білірубіну в сироватці крові не визначали.

У хворих з супутніми ВГ УЗ ознаки ураження печінки були різнонаправленими, що обумовлено різними стадіями ураження печінки. Це проявлялось насамперед нерівномірною щільністю тканини, ділянками підвищеної та зниженої ехогенності печінки, її збільшенням за рахунок як правої, так і лівої частки, а також збільшенням селезінки. При біохімічному

обстеженні цих пацієнтів незначне підвищення рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ) було 11 з 35 хворих (31,5 %) зі зміненими параметрами портального кровотоку, що достовірно менше, ніж у пацієнтів з токсичним ураженням печінки ($p < 0,05$).

В табл. 3.5 наведені ультразвукові особливості ураження печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С та без ВГ.

Таблиця 3.5

Ультразвукові особливості ураження печінки у хворих на ВДТБЛ ($M \pm m$)

Ультразвукові характеристики	Основна група, n= 58	Контрольна група, n=58
Передньо-задній розмір правої частки (норма до 13,5 см)	16,4±1,2	14,3 ±0,7*
Вертикальний розмір лівої долі (норма до 6,8 см)	10,6±1,3	7,6±1,2*
Акустична щільність, SD, од.	56,6 ± 6,5	42,3 ±4,9
Середня лінійна швидкість портального кровотоку (MnV) см/с	14,4 ±2,1	18,7 ± 1,6*
Вертикальний розмір селезінки (см)	13,4±2,1	10,4±2,3
Товщина селезінки (см)	5,8±1,3	4,2±1,5
Об'єм селезінки ($V \text{ см}^3$)	480,2±18,5	250,4 ±10,6*
Площа селезінки ($S \text{ max см}^2$)	82,6±14,2	52,8±6,1*

Примітка. * – міжгрупове значення показників достовірно розрізняється, $p < 0,05$.

У групі хворих з ВГ визначали збільшення передньо - заднього розміру печінки та вертикального розміру лівої частки, а також площі та об'єму селезінки у порівнянні з групою хворих з токсичним ураженням печінки по завершенню ІФ специфічної терапії.

Акустична щільність печінки була дещо меншою у групі з токсичним ураженням печінки, проте міжгрупове значення показників достовірно не розрізнялось. У групі хворих з токсичним ураженням печінки визначали достовірне збільшення середньої лінійної швидкості портального кровотоку на відміну від хворих з вірусними гепатитами. При токсичних ураженнях печінки

також частіше спостерігали «розмитість» паренхіми печінки, збіднення її судинного малюнку. Але неоднорідність паренхіми відмічали у меншій кількості хворих й вона була менш виразною, ніж у хворих на ВГ. Розміри, об'єм та площа селезінки була також достовірно більшою в групі хворих з ВГ.

В табл. 3.6 наведені ультразвукові особливості ураження печінки у хворих на туберкульоз легень та супутні вірусні гепатити в залежності від маркерів вірусних гепатитів.

Таблиця 3.6

Ультразвукові параметри печінки у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

Ультразвукові характеристики	ВДТБ + ВГС n= 20	ВДТБ + ВГВ n=28	ВДТБ + ВГ В+С n=10
Передньо-задній розмір правої долі (норма до 13,5 см)	16,4±1,1	16,2±1,3	16,5±1,2
Вертикальний розмір лівої долі (норма до 6,8 см)	10,5±1,3	10,4±1,2	10,8±1,4
Акустична щільність, SD, од.	51,9 ± 6,3	53,8 ± 6,4	62,8±6,8
Середня лінійна швидкість портального кровотоку (MnV) см/с	14,7 ± 1,9	15,4 ± 2,4	13,2± 1,8
Вертикальний розмір селезінки (см)	13,5±2,5	12,8±1,7	14,0±2,1
Товщина селезінки (см)	5,9±1,3	5,5±1,1	6,2±1,5
Об'єм селезінки (V см ³)	478,9±18,6	476,8 ± 18,2	484,8±18,8
Площа селезінки (S max см ²)	82,1±14,1	80,1±13,8	85,8±14,8

У хворих з супутніми ВГ різної етіології УЗ ознаки ураження печінки проявлялись нерівномірною щільністю тканини, ділянками підвищеної та зниженої ехогенності, збільшенням її розмірів, спленомегалією. Однак, достовірних відмінностей за УЗ ознаками стану паренхіми печінки у групах пацієнтів з ВДТБЛ з супутніми ВГ різної етіології не виявлено, $p > 0,05$.

Зазначені УЗ ознаки ураження печінки обумовлені гострим або хронічним запаленням її паренхіми, що є несприятливим фактором для проведення фармакотерапії особливо із застосуванням препаратів, які

метаболізуються в печінці та мають ГПР. Токсичні реакції на лікарські засоби у хворих з ВГ були зазвичай у пацієнтів з УЗ ураження паренхіми печінки.

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у 18,9 % хворих на ВДТБЛ без ВГ по завершенню ІФ лікування 4-х компонентної стандартної АМБТ виникають зміни в паренхімі печінки, які за ехогенними ознаками проявлялись підвищенням її акустичної щільності та збільшенням портального кровотоку, з яких у 66,7 % визначалось підвищення рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ), у 100 % визначали підвищений рівень γ -ГТП, у 13,3 % – виразна ГПР. Набуті порушення стану печінки є проявами гепатотоксичної дії АМБП.

Більше ніж у 50 % пацієнтів з ВГ відмічалось ураження паренхіми печінки та порушення портального кровотоку, які за УЗ ознаками проявляються більш суттєвим підвищенням акустичної щільності паренхіми, її неоднорідністю, зменшенням середньої швидкості портального кровотоку, частішим збільшенням середньої площі та об'єму селезінки. У 68,5 % випадків дані порушення перебігають безсимптомно та без підвищення рівнів показників трансаміназ. Достовірних відмінностей за УЗ ознаками стану паренхіми печінки у хворих на ВДТБЛ, залежно від етіології супутніх ВГ, не виявлено ($p > 0,05$).

Отже, 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, проявлялись порівняно з контрольною групою гепато- та спленомегалією, 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. Таким чином, УЗД дозволяє додатково до лабораторних методів діагностувати зміни стану печінки та

виділити групу підвищеного ризику щодо виникнення побічних реакцій внаслідок дії АБМП.

3.3 Чинники ризику розвитку гепатотоксичних реакцій внаслідок дії АБМП у хворих на ВДТБЛ із супутнім ВГ В та/або С

Зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком ГПР протягом ІФ лікування вивчали у проспективному дослідженні, яке включало 58 хворих ВДТБЛ із супутнім ВГ В та/або С.

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом ІФ АМБТ (1 раз на місяць і при наявності показань, тобто при виникненні симптомів ГПР). Функціональні показники гепатобіліарної системи були зміненими майже у половини хворих і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), загального білірубіну (прямого і непрямого), ферментів холестази (γ -ГТП і ЛФ), зниження рівня показника альбуміну (табл. 3.7). УЗ ураження печінки, проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку.

Таблиця 3.7

Функціональний стан гепатобіліарної системи на початку лікування у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Показники функціонального стану печінки	Кількість хворих	
	абс.	%
Підвищення рівня АлАТ, АсАТ понад 40 од.	27	46,6
Підвищення рівня білірубіну понад 20 ммоль/л	22	37,9
Підвищення рівня АлАТ, АсАТ і білірубіну	15	25,9
Підвищення рівня ЛФ понад 300 од/л	17	29,3
Підвищення рівня γ -ГТП понад 50 од/л	29	50,0
Зниження рівня альбуміну < 35 г/л	9	15,5
УЗД ознаки ураження печінки	34	58,6

Серед функціональних показників найчастіше визначали підвищення рівня АлАТ, АсАТ на початку лікування – у 27 (46,5 %) хворих, з них незначне

підвищення рівня АлАТ було у 23 (85,2 %) хворих у 4 (14,8 %) – визначали більш ніж 2-х разове підвищення АлАТ. Оцінку наявності зв'язку між прийомом АМБП і ризиком виникнення побічних реакцій проводили за допомогою відношення шансів. Протягом ІФ АМБТ гепатотоксичні реакції виникли у 34 (53,4 %) хворих, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни АМБТ – у 13 (22,4 %).

У табл. 3.8 наведено зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком ГПР протягом ІФ АМБТ у хворих на ВДТБЛ з ВГВ та/або ВГС.

Таблиця 3.8

Зв'язок між показниками функціонального стану печінки та розвитком ГПР протягом ІФ АМБТ у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Показники функціонального стану печінки на початку лікування	Кількість пацієнтів		ВШ (95 % CI)	ДІ
	Гепатотоксичні реакції (n=31)	Задовільна переносимість (n=27)		
АлАТ, АсАТ підвищення < 2 рази	12	3	5,05	1,24-20,5*
АлАТ, АсАТ підвищення > 2 рази	11	1	14,3	1,7-120,1*
Білірубін підвищення понад 20 ммоль/л	18	4	7,96	2,22-26,6*
Підвищення АлАТ і білірубіну	15	1	24,38	2,93-202,6*
ЛФ підвищення рівня понад 300 од/л	9	8	0,97	0,31-3,0
ГТП підвищення рівня понад 50 од/л	17	12	1,52	0,54-4,28
Альбумін крові зниження <35 г/л	8	1	8,67	2,58-27,6*
УЗД ознаки ураження печінки	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 ГПР встановлено у пацієнтів із вихідним підвищенням рівня АлАТ, АсАТ понад 2 рази від референтного значення, підвищенням білірубіну або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ, АсАТ та білірубіну. Сильний зв'язок з виникненням ГПР встановлено у разі зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л або УЗД ознаки ураження печінки. Не встановлений зв'язок між виникненням ГПР та вихідним підвищенням рівня γ -ГТП та ЛФ. γ -ГТП була підвищеною на початку лікування у половини хворих, проте, це не вплинуло на розвиток побічних реакцій. У хворих на ВГ активність γ -ГТП визначали у 2–5 разів вище норми. Підвищення γ -ГТП в цих випадках спостерігалось довше, ніж інших печінкових ферментів.

Отже, серед контингенту хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ можна виділити наступні фактори ризику виникнення ГПР: підвищення рівня АлАТ, АсАТ у понад 2 рази від референтного значення, підвищення білірубіну або одночасне будь-яке підвищення АлАТ, АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л, УЗД ознаки ураження печінки. Наявність цих факторів вимагає більш частого моніторингу зрушених показників в процесі лікування, призначення гепатопротекторів, призначення індивідуалізованих режимів АМБТ (за рахунок заміни найбільш гепатотоксичних АМБП на менш гепатотоксичні) у разі визначення негативної динаміки цих показників.

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у 53,4 % хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В або/та С протягом ІФ специфічної терапії виникали ГПР, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни АМБТ – у 22,4 % випадків. ГПР достовірно частіше виникали у пацієнтів, у яких визначали вихідне підвищення рівня АлАТ, АсАТ у понад 2 рази від референтного значення, підвищення білірубіну або одночасне будь-яке підвищення АлАТ, АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л, УЗД ознаки ураження печінки. Між підвищеними показниками ферментів холестази та виникненням ГПР достовірного зв'язку не встановлено.

РОЗДІЛ 4

ЧАСТОТА ГЕПАТОТОКСИЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЇХ РОЗВИТКУ У ХВОРИХ ВДТБЛ ІЗ СУПУТНІМИ ВГ В ТА С

4.1 Частота і характер побічних реакцій внаслідок дії АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Переносимість специфічної терапії вивчалась у 116 хворих на ВДТБЛ, які розподілені на 2 групи залежно від наявності вірусних гепатитів: Порівнювалась частота клініко-лабораторних проявів побічних реакцій від специфічної терапії.

Частота побічних реакцій у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С та без ВГ протягом інтенсивної фази лікування наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Переносимість АМБТ на ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С

Групи хворих	Всього хворих	Кількість хворих з побічними реакціями			
		Всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		абс.	%	абс.	%
Основна група	58	35	60,3*	13	22,4*
Контрольна група	58	12	20,7	2	3,4

Примітка. * – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється, $p \leq 0,05$.

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

В табл. 4.2. наведено характер побічних реакцій. У одного хворого могло бути декілька побічних реакцій.

Таблиця 4.2

Частота та вид побічних реакцій від АМБТ у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Вид побічних реакцій	Групи хворих			
	Основна		Порівняння	
	абс.	%	абс.	%
Гепатотоксичні	31	53,5*	8	13,8*
Диспепсичні	5	8,6	2	3,4
Неврологічні	3	5,2	5	8,6
Алергічні	6	10,3	2	3,4

Примітка. * – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється, $p \leq 0,05$.

Серед побічних реакцій на протитуберкульозну терапію у хворих основної і контрольних груп зустрічались наступні: гепатотоксичні, диспепсичні (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея без підвищення рівня АлАТ, АсАТ); неврологічні (запаморочення, пар астазії біль в кінцівках), алергічні (свербіж шкіри, дерматит, кропив'янка).

Із 35 пацієнтів на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С, у яких реєструвались побічні реакції, у 25 пацієнтів визначались лише гепатотоксичні, у 3 – лише неврологічні, у 1 – диспепсичні, у 4 пацієнтів одночасно реєструвались гепатотоксичні, алергічні та диспепсичні реакції, у 2 пацієнтів – одночасно гепатотоксичні та алергічні реакції.

Найчастіше у хворих на ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С виникали гепатотоксичні реакції. Інші побічні реакції були в поодиноких випадках. У хворих на ВДТБЛ без супутніх вірусних гепатитів В та/або С усі побічні реакції, у тому числі гепатотоксичні були в поодиноких випадках.

Алергічні реакції усувались призначенням антигістамінних препаратів, в двох випадках – відміною піразинаміду. Неврологічні реакції усували

підвищенням дози піридоксину до 200 мг на добу. Випадків відміни протитуберкульозної терапії через цю побічну реакцію не було.

Гепатотоксичні реакції усувались призначенням гепатотропної та дезінтоксикаційної терапії, в 13 випадках відміною специфічної терапії до їх усунення. У 9 (69,2 %) не вдалось відновити винний у їх виникненні препарат.

В таблиці 4.3 наведені протитуберкульозні препарати, які викликали побічну реакцію.

Таблиця 4.3

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

Препарат	Побічні явища			
	Всього		в т.ч. з різкими 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

При виникненні гепатотоксичної реакції до гепатотропної терапії приєднували дезінтоксикаційну терапію під щотижневим контролем показників функції печінки. При виникненні тяжкої гепатотоксичної реакції (п'ятиразове та більше підвищення АлАТ) відміняли увесь режим протитуберкульозної терапії до покращення функціональних показників печінки. Специфічне лікування відновлювали від менш підозрюємого препарату до більш підозрюваного. Винний препарат визначали за негативною динамікою АлАТ при відновленні схеми АМБТ. Якщо не вдавалось відновити схему протитуберкульозної терапії гепатотоксичний препарат заміняли на фторхінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин).

Найчастіше ГПР викликав піразинамід, рідше рифампіцин, рідко – ізоніазид.

На рисунку 4.1 показана динаміка розвитку гепатотоксичних реакцій під час ІФ лікування у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

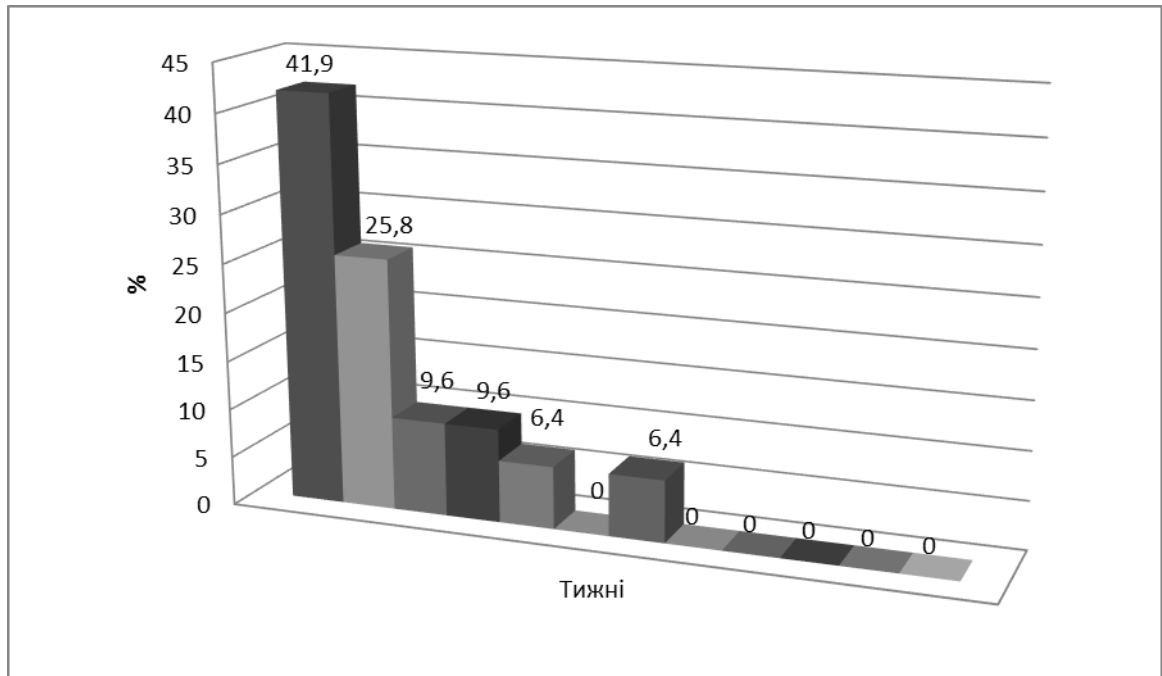


Рис. 4.1. Динаміка виникнення гепатотоксичних реакцій під час інтенсивної фази АМБТ у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

Гепатотоксичні побічні реакції виникали в більшості випадків в перші 2 тижні від призначення АМБТ – у 67,7 % хворих. Лише у 32,3 % після 2-х тижнів – на 3-7 тижнях. Після 7 тижнів ми не спостерігали випадків гепатотоксичних реакцій. Відсутність гепатотоксичних реакцій в більш пізні терміни не спостерігали через те, що в більшості випадків винуватий у їх виникненні препарат було усунено зі схеми лікування, або інтенсивна фаза була завершена. Піразинамід найчастіше викликав побічні реакції, тому його відміна призводила до покращення переносимості специфічної терапії. Згідно УКПМД «Туберкульоз» моніторинг функціональних показників печінки проводиться 1 раз на місяць, що означає що підвищення рівня АлАт, АсАт ми не зможемо зафіксувати до розгорнутої картини токсичного гепатиту – блювоти, нудоти,

втрати апетиту і жовтяниці, що призведе до більш тривалої перерви у лікуванні та гіршим наслідкам.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

У хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної терапії – в 60,3 % випадках переважно за рахунок гепатотоксичних побічних реакцій (у 53,4 %), у тому числі тяжкі реакції. Які вимагають відміни антимікобактеріальної терапії у 22,4 % хворих. У переважній більшості хворих з гепатотоксичними реакціями (67,7 %) вони виникають на 1–2 тижні від початку протитуберкульозної терапії. Найчастіше гепатотоксичні реакції викликає піразинамід – у 36,2 % хворих, рідше рифампіцин (у 12,1 % хворих), рідко ізоніазид (у 5,2 % хворих).

4.2 Чинники ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом ІФ вивчали у проспективному дослідженні, яке включало 58 хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

Таблиця 4.4

Функціональний стан гепатобіліарної системи на початку лікування у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Показники функціонального стану печінки	Кількість хворих	
	Абс.	%
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 40 од.	27	46,6
Підвищення рівня білірубіну понад 20 ммоль/л	22	37,9
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ і білірубіну	15	25,9
Підвищення рівня ЛФ понад 300 од/л	17	29,3
Підвищення рівня γ - ГТП понад 50 од/л	29	50,0
Зниження рівня альбуміну < 35 г/л	9	15,5
УЗД ознаки ураження печінки	34	58,6

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом ІФ антимікобактеріальної терапії (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій).

Функціональні показники гепатобіліарної системи були зміненими майже у половини хворих і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), загального білірубіну (прямого і непрямого), ферментів холестазу (ГГТ і ЛФ), зниження рівня альбуміну.

Серед функціональних показників найчастіше визначали підвищення рівня АлАТ, АсАТ на початку лікування – у 27 (46,5 %) хворих, з них незначне підвищення рівня АлАТ було у 23 (85,2 %) хворих у 4 (14,8 %) – визначали більш ніж 2-х разове підвищення АлАТ.

Ультразвукові ознаки ураження печінки, проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку.

Оцінку наявності зв'язку між прийомом АМБП і ризиком виникнення побічних реакцій проводили за допомогою відношення шансів.

Протягом ІФ антимікобактеріальної терапії гепатотоксичні реакції виникли у 34 (53,4 %) хворих, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної терапії – у 13 (22,4 %).

В табл. 4.5. наведено зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом ІФ специфічної терапії у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С. Найбільш сильний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із вихідним підвищенням рівня АлАТ, АсАТ понад 2 рази від референтного значення, підвищенні білірубіну або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ, АсАТ та білірубіну. Сильний зв'язок з виникненням гепатотоксичних реакцій встановлено у разі зниження рівня альбуміну крові понад 35 г/л або УЗД ознаки ураження печінки. Не встановлений зв'язок між виникненням гепатотоксичних побічних реакцій та вихідним підвищенням рівня γ -ГТП та

ЛФ. γ -ГТП була підвищеною на початку лікування у половини хворих, проте, це не вплинуло на розвиток побічних реакцій. У хворих на інфекційні гепатити активність γ -ГТП визначали у 2–5 разів вище норми. Підвищення γ -ГТП в цих випадках спостерігалось довше, ніж інших печінкових ферментів.

Таблиця 4.5

Зв'язок між показниками функціонального стану печінки, на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази АМБТ у хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С

Показники функціонального стану печінки на початку лікування	Кількість пацієнтів		Відношення шансів (ВШ) (95 % CI)	Конфіденційний інтервал (КІ)
	Гепатотоксичні реакції (n=31)	Задовільна переносимість (n=27)		
АлАТ, АсАТ підвищення < 2рази	12	3	5,05	1,24-20,5*
АлАТ, АсАТ підвищення > 2 раза	11	1	14,3	1,7-120,1*
Білірубін підвищення понад 20 ммоль/л	15	4	7,96	2,22-26,6*
Підвищення АлАТ і білірубину	11	4	7,38	2,93-22,6*
ЛФ підвищення рівня понад 300 од/л	9	8	0,97	0,31-3,0
γ -ГТП підвищення рівня понад 50 од/л	17	12	1,52	0,54-4,28
Альбумін крові зниження <35 г/л	8	1	8,67	2,58-27,6*
УЗД ознаки ураження печінки	25	9	8,33	2,58-27,6*

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

Отже серед контингенту хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ можна виділити наступні фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій: підвищення рівня АлАТ, АсАТ понад 2 рази від референтного значення,

підвищення білірубіну або одночасне будь-яке підвищення АлАТ, АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л, УЗД ознаки ураження печінки. Наявність цих факторів вимагає більш частого моніторингу зрушених показників в процесі специфічної терапії, призначення гепатопротекторів, призначення індивідуалізованих режимів АМБТ (за рахунок заміни найбільш гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів на менш гепатотоксичні) у разі визначення негативної динаміки цих показників.

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у 53,4 % хворих на хворих ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С протягом ІФ лікування виникали ГПР, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної терапії – у 22,4 % випадків. Гепатотоксичні реакції достовірно частіше виникали у пацієнтів, у яких визначали вихідне підвищення рівня АлАТ, АсАТ у понад 2 рази від референтного значення, підвищенні білірубіну або одночасне будь-яке підвищення АлАТ, АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 35 г/л, УЗД ознаки ураження печінки. Між підвищеними показниками ферментів холестазу та виникненням гепатотоксичних реакцій достовірного зв'язку не встановлено.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВДТБЛ З СУПУТНІМИ ВГ В ТА/АБО С ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

5.1 Ефективність застосування гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію як патогенетичного засобу для покращення переносимості АМБТ у хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С

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. 5.1).

Таблиця 5.1

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.

На початку інтенсивної фази АМБТ рівень показника АлАТ був підвищеним у 20,6 % хворих 1 підгрупа, у 17,2 % – 2 підгрупа. Після інтенсивної фази специфічної терапії підвищення АлАТ було у частини хворих в усіх групах, проте в 1 підгрупі кількість таких осіб не достовірно збільшилась порівняно з початком лікування. У 2 підгрупі було достовірно більше осіб, в яких визначали підвищення АлАТ після інтенсивної фази лікування, включаючи 5 разове підвищення, яке вимагає відміни АМБТ. Після інтенсивної фази специфічної терапії в 1 підгрупі було 20,6 % хворих з підвищеною активністю АлАТ, в 2 підгрупі – 55,1 % хворих ($p < 0,05$). Отже, застосування у якості гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію достовірно ($p < 0,05$) знижує ризик виникнення під час ІФ лікування АМБТ гепатотоксичних реакцій, у тому числі і важких, у хворих на ВДТБЛ легень із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

В табл. 5.2 наведені результати УЗД органів гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С.

До початку лікування у більшості хворих з супутніми вірусними гепатитами визначали УЗД ознаки ураження печінки, які проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку. Після інтенсивної фази специфічної терапії УЗД ознаки ураження печінки реєстрували у більшій кількості хворих, які проявлялись переважно підвищенням ехогенності паренхіми печінки та її кровотоку, проте кількість таких хворих в 1 групі достовірно не збільшилась порівняно з початком лікування, на відміну від 2 групи, в якій кількість осіб з УЗД ознаками ураження печінки достовірно збільшилась з 48,3 % до 82,7 %.

Таблиця 5.2

УЗД ознаки ураження печінки у хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С у процесі до і після інтенсивної фази лікування

УЗД зміни	До лікування		Після інтенсивної фази лікування	
	Кількість хворих			
	1 підгрупа n=29	2 підгрупа n=29	1 підгрупа n=29	2 підгрупа n=29
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Гепатомегалія	13 (44,8)	12 (41,4)	13 (44,8)	14 (48,3)
Зміна ехогенності печінки	18 (62,1)	16 (55,2)	17 (58,2)	24 (82,7)*
Зміни параметрів печінкового кровотоку	19 (65,2)	16 (55,2)	19 (65,2)	23 (79,3)

Примітка. * – показник достовірно відрізняється порівняно з вихідним рівнем на початку лікування, $p < 0,05$.

При біохімічному обстеженні цих пацієнтів у 11 з 19 осіб 1 групи (57,9 %) та у 16 з 23 осіб (69,6 %), в яких відмічали змінені параметри печінкового кровотоку, були підвищені показники АлАТ. До початку АМБТ відмічали підвищення АлАТ у 7 з 19 (36,9 %) таких осіб 1 групи та у 5 з 16 осіб 2 групи (31,3 %), що достовірно збільшилось з вихідним рівнем у хворих 2 групи ($p < 0,05$).

Отже, виявлені УЗД зміни разом зі збільшенням рівня ферментів цитолізу можна розцінювати як токсичне ураження печінки. Клінічні симптоми ураження печінки – нудота, блювота, слабкість, втрата апетиту були відсутніми. В осіб без УЗД ознак ураження печінки підвищення рівня АЛТ не визначали.

У 53,4 % хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С під час інтенсивної фази розвиваються гепатотоксичні реакції, у тому числі тяжкі, які

вимагали відміни протитуберкульозної терапії – у 22,4 % хворих. Частота гепатотоксичних реакцій від протитуберкульозних препаратів I ряду серед цього контингенту хворих в 3,8 раза більша, тяжких реакцій – у 6,6 рази, ніж у хворих без вірусних гепатитів.

У більшості випадків у хворих на туберкульоз із супутніми ВГ В та/або С визначають УЗД ознаки ураження печінки, які проявляються гепатомегалією (у 41,4–44,8 % хворих), зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми (у 55,2–62,1 % хворих) та параметрів портального кровотоку (у 55,2–65,2 % хворих), з яких у третини хворих відмічають підвищення рівня АлАТ. Кількість хворих з вище зазначеними порушеннями збільшується на 40 % після проведення ІФ терапії.

Гепатопротектор глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію достовірно покращує переносимість АМБТ та запобігає виникненню токсичного ураження печінки за даними УЗД та біохімічних показників та розвитку гепатотоксичних побічних реакцій. Кількість хворих з УЗД ознаками ураження печінки, підвищеним рівнем АЛТ та гепатотоксичними реакціями достовірно не збільшилась в кінці інтенсивної фази специфічної терапії.

5.2 Ефективність та доцільність застосування комплексного лікування у хворих на ВДТБЛ з супутніми ВГ В та/або С

Ефективність та переносимість лікування на кінець ІФ антимікобактеріальної терапії наведено у таблиці 5.3. У результаті комплексного лікування із застосуванням гепатопротектору глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію у достовірно більшій кількості хворих на ВДТБ досягнуто значного покращення за 2 місяці, що проявлялось припиненням бактеріовиділенням за мазком, зникненням клінічних симптомів, виразним розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях, загоєнням і регресією каверн (рис. 5.1-5.2).

Таблиця 5.3

Ефективність та переносимість терапії хворих з ВДТБЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С по завершенню ІФ лікування (через 2 міс.)

Показник ефективності лікування		Групи хворих			
		1 підгрупа (n=29)		2 підгрупа (n=29)	
		абс.	%	абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		23	79,3*	15	51,72
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	22	75,9*	14	48,27
	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
Гепатотоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів		9	31,0*	16	55,17
Тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни протитуберкульозної терапії		1	3,4*	9	31,0

Примітка. * — міжгрупове значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

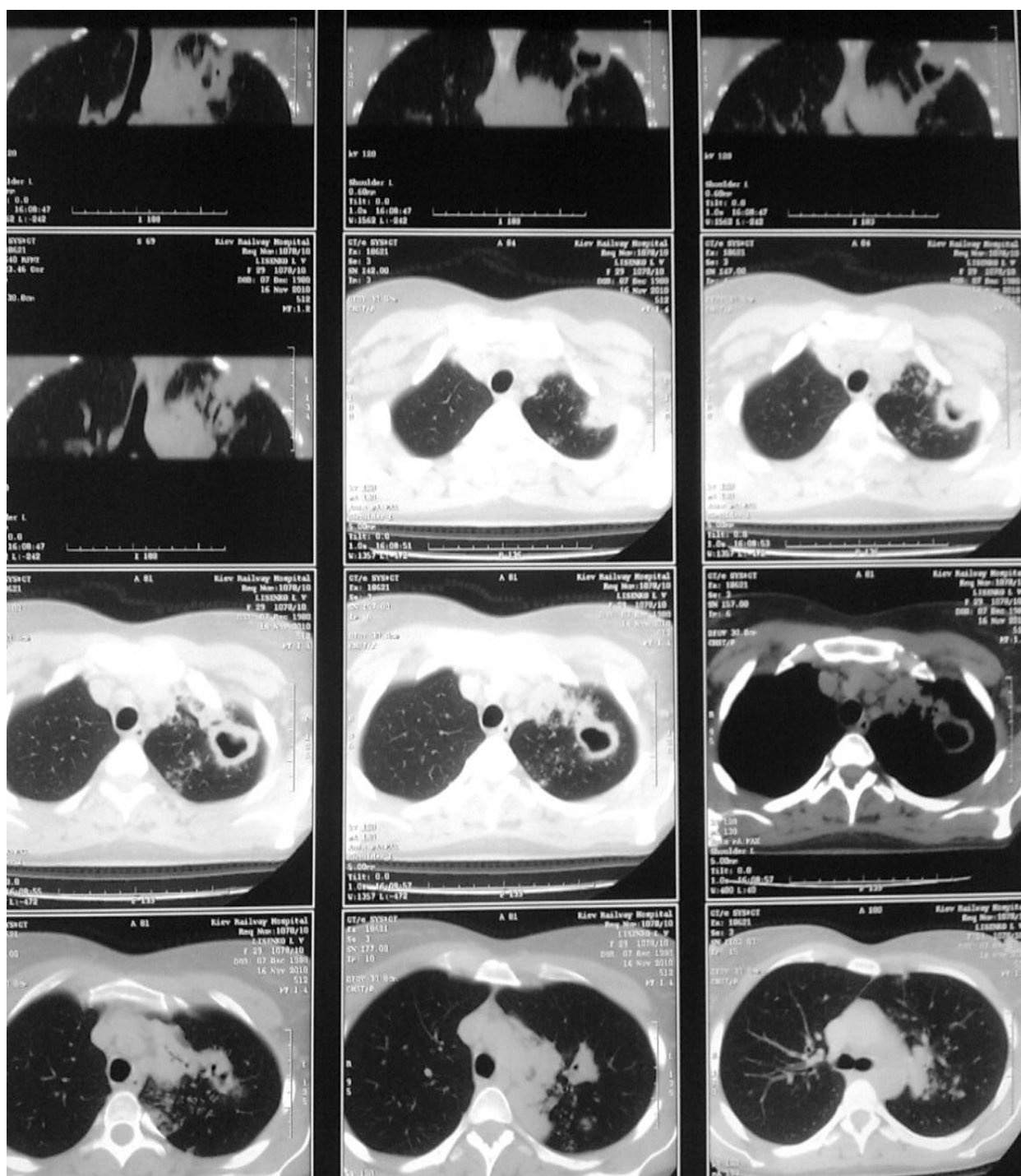


Рис. 5.1. КТ томограма хворого на момент призначення гепатопротекторуглутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію: визначають каверну з товстими стінками в оточенні інфільтративних і вогнищевих уражень легеневої тканини.

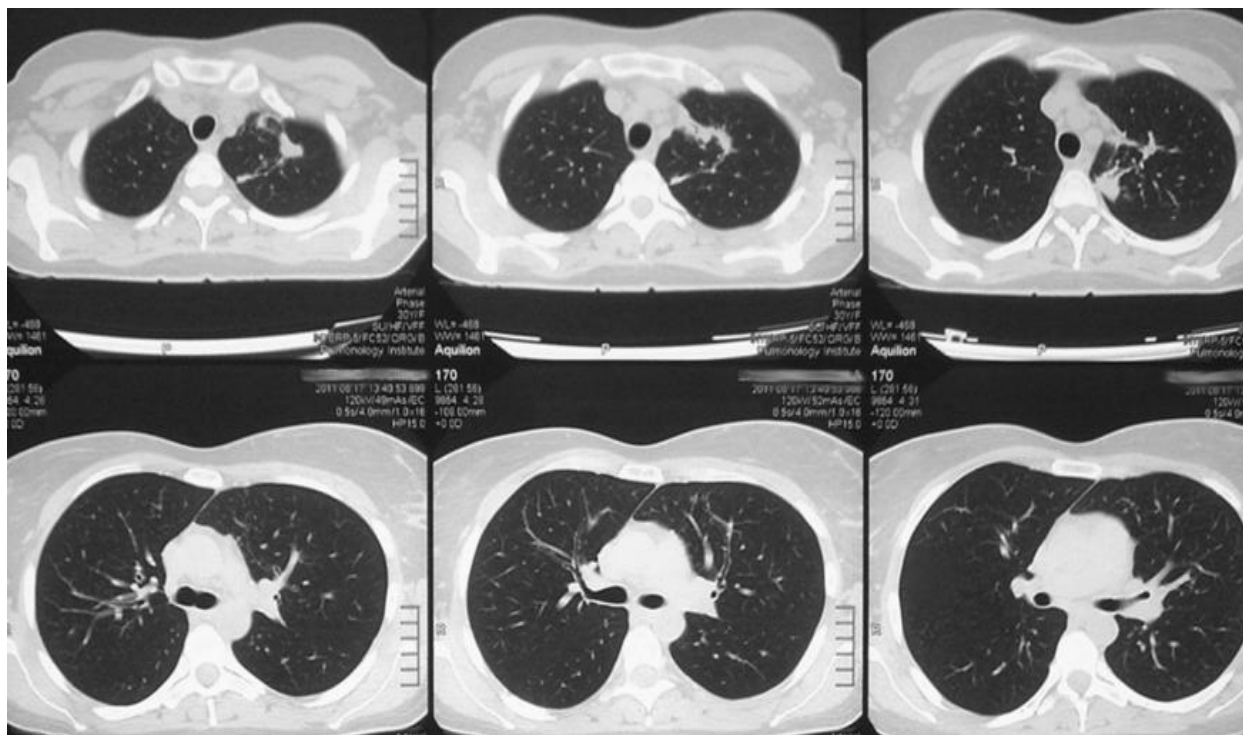


Рис. 5.2. КТ томограма хворого після курсу гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію: відмічається виразне розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях, загоснення каверни.

Вивчення впливу гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на ефективність стандартної АМБТ в ІФ лікування (табл. 8) 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 (79,3 % проти 51,7 %). Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях у 1 підгрупі було 1,6 разу достовірно частішим (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 (27,6 % проти 3,4 %; $p < 0,05$). Зникнення клініко-лабораторних симптомів захворювання у 1 підгрупі відбулося у 80 % випадків, що достовірно частіше у 1,6 разу.

Гепатопротектор глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію мав добру переносимість і не викликав будь-яких побічних реакцій протягом курсу застосування.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

У хворих на туберкульоз із супутніми ВГ В та/або С глютаміл-цистеїніл-гліцин динатрію підвищує ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення та ступенем розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях відповідно в 1,5 і 1,6 рази, зменшує частоту побічних реакцій від протитуберкульозної терапії в 1,5 рази.

Таблиця 5.4

Кількість хворих, яким відмінили протитуберкульозні препарати через тяжкі побічні реакції

Кількість відмінених ПТП	Кількість хворих, яким відмінили ПТП			
	1 підгрупа (n=29)		2 підгрупа (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
1	9	31	10	34,5
2	2	6,9	8	27,6*
3	0	0,0	2	6,9*
Всього	11	34,44	20	68,9*

Примітка. * – міжгрупове значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Як свідчить табл. 5.4, у 2 підгрупі було достовірно більше хворих, яким в режимі хіміотерапії відмінили 2 і 3 протитуберкульозних препарати та загалом більше хворих, яким відмінили ПТП через тяжкі побічні реакції. Загалом в 2 підгрупі відмінили 1 та більше препаратів в режимі антимікобактеріальної терапії у 68,9 % хворих, що в 2 рази частіше, ніж у хворих 1 підгрупи і достовірно відрізняється.

Як свідчать дані таблиці 5.3, в результаті застосування удосконаленого режиму АМБТ ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникненням клініко-лабораторних симптомів захворювання, розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях ніж при використанні стандартного режиму АМБТ. Частота визначення гепатотоксичних реакцій, у тому числі тяжких, які привели до відміни

протитуберкульозних препаратів, достовірно нижча ($p < 0,05$). Гепатотоксичні побічні реакції виникали в будь-який період ІФ від 1 до 8 тижня. Негативні результати лікування (збільшення) були у достовірно меншого числа хворих при застосуванні удосконаленого режиму специфічної терапії. Так у 27,6 % хворих контрольної групи відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом ІФ на відміну від 3,4 % хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$).

Підвищення ефективності лікування відбулось за рахунок безперервного лікування без відміни АМБТ внаслідок тяжких гепатотоксичних реакцій. 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, протягом яких лікували токсичний гепатит до зниження рівня АЛТ і білірубіну.

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. Припинення бактеріовиділення підвищено у 1,5 рази у порівнянні з хворими, які отримували у комплексному лікуванні гепатопротектор силімарин (79,3 % проти 51,7 %), розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях підвищено 1,6 разу (75,9 % проти 48,2 %), усунення клініко-лабораторних симптомів захворювання підвищено у 1,6 разу (80 % проти 50 %), що 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 цього розроблено алгоритм ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С (рис. 5.3).

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

Обов'язкове обстеження згідно УКПМД «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.)

УЗД органів черевної порожнини + біохімічний аналіз крові



Рисунок 5.3 Алгоритм ведення хворих на ВДТБ із супутніми ВГ В та/або С

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми поєднаного 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 разу (Мельник В. П. з співав., 2011; Назаров В. Ю. с соавт., 2013). За даними ВООЗ, Україна належить до країн із середнім рівнем поширення ВГС. Вітчизняні експерти вказують на те, що у нашій 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 антимікобактеріальних 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 ГПР, що, в свою чергу, ускладнює процес лікування та обумовлює несприятливий прогноз захворювання (Zheng Y., 2014; Oprea C., 2014). У хворих на туберкульоз ВГ 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 до обстеженні цих пацієнтів виявляються значні порушення функції печінки, що потребує особливих підходів до лікування таких хворих (Титюхина М. В., 2011).

Лікування 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 АМБТ через тяжкі ГПР буде причиною зниження ефективності лікування даного контингенту пацієнтів (Фещенко Ю. И., 2008).

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 даної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

Тому метою нашого дослідження стало підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБЛ із супутніми ВГ В та/або С шляхом удосконалення схем патогенетичної терапії залежно від функціонального стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій і забезпечення безперервності лікування.

Для досягнення поставленої мети у дисертаційному дослідженні послідовно вирішувались задачі, спрямовані на вирішення наступних завдань:

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 глютаміл-цистеїніл-гліцин 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.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічно-анамнестичних, лабораторних (мікробіологічні, біохімічні, ІФА, ПЛР з визначенням РНК та ДНК вірусів гепатитів В і С), рентгенологічних, інструментальних (УЗД гепатобіліарної системи) та статистичних методів 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: лікарська 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 зіставлені за віком та статтю.

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 ВГ 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.

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 встановлено, що у половини хворих основної групи були достовірні зрушення рівнів усіх біохімічних показників функції печінки: підвищення рівнів трансаміназ у 13,7 разу, білірубину – у 9,6 разу, одночасного підвищення рівнів показників трансаміназ і білірубину – у 15,2 разу, γ -ГТП – у 2,6 разу, ЛФ – у 2,8 разу, та зниженням рівнів показників альбуміну і ПТІ порівняно з контрольною групою. У контрольній групі рівні показників γ -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.

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

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 усіх досліджуваних показників порівняно з групою хворих без ВГ (підвищення рівнів трансаміназ у 13,7 разу, білірубину – у 9,6 разу, одночасного підвищення рівнів показників трансаміназ і білірубину – у 15,2 разу, γ -ГТП – у 2,6 разу, ЛФ – у 2,8 разу, та зниженням рівнів показників альбуміну і ПТІ) та не супроводжувалось клінічними симптомами гепатиту.

Дослідження стану паренхіми печінки та кровотоку в ній за допомогою УЗД гепатобіліарної системи у хворих на ВДТБЛ дозволила 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 %;

$p < 0,05$). Гепато- та спленомегалія діагностувалися лише у хворих основної групи (43,1 % і 18,9 %, відповідно). 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 та у 68,5 % випадків були без підвищення рівня показників трансаміназ, проявлялися гепато- та спленомегалією, 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 підвищенням ехогенності печінки і зниженням середньої швидкості портального кровотоку.

Проведено вивчення частоти та характеру побічних реакцій внаслідок дії АМБП в процесі ІФ лікування у хворих на ВДТБЛ.

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.

Встановлено, що в основній групі із 53,4 % у 39,2 % ГПР виникали переважно на 1–2 тижні ІФ АМБП. Найчастіше ГПР викликав Z – у 21 хворого (36,2 %), із них у 10 (17,2 %) з тяжкими проявами, рідше R – у 7 (12,1 %) і 2 (5,2 %), відповідно, та більш рідко H – у 3 (5,2 %) 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 разу (60,3 % проти 20,7 %), з переважанням у 6,5 разу ГПР (53,4 % проти 13,8 %), із яких у 6,5 разу частішими тяжкими проявами (22,4 % проти 3,4 %). ГПР виникали на прийом Z у 36,2 %, R – у 12,1 % та H – у 5,2 %, а у 39,2 % на 1–2 тижні ІФ АМБП.

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. Встановлено, що на фоні прийому АМБП, ГПР виникали достовірно частіше у осіб з підвищеним рівнем показників трансаміназ у понад 2 рази, підвищенням білірубіну або одночасним будь-яким підвищеним рівнем показників трансаміназ та білірубіну, рівнем альбуміну нижче 35 г/л, з ознаками ураження паренхіми печінки і кровотоку в ній за даними УЗД.

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 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 зрушених показників в 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-глїцин 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-глїцин динатрію, 2 підгрупа – 29 хворих (50 %), які отримували додатково силімарин. Переносимість АМБТ оцінювали за частотою виникнення ГПР на протязі ІФ АМБТ.

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.

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 гепатопротектору глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію на ефективність стандартної АМБТ в ІФ лікування 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 (79,3 % проти 51,7 %). Розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях у 1 підгрупі було 1,6 разу достовірно частішим (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 (27,6 % проти 3,4 %; $p < 0,05$). Зникнення клініко-лабораторних симптомів захворювання у 1 підгрупі відбулося у 80 % випадків, що достовірно частіше у 1,6 разу.

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 разу, що забезпечило безперервність лікування. Припиненням бактеріовиділення підвищено у 1,5 разу у порівнянні з хворими, які отримували у комплексному лікуванні гепатопротектор силімарин (79,3 % проти 51,7 %), розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях підвищено 1,6 разу (75,9 % проти 48,2 %), усунення клініко-лабораторних симптомів захворювання підвищено у

1,6 разу (80 % проти 50 %), що 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 цього розроблено алгоритм ведення хворих на ВДТБЛ у поєднанні з ВГ В та/або С.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене 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, γ -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 разу акустичної щільності паренхіми та у 4,2 разу частішою її неоднорідністю зі зменшенням середньої швидкості портального кровотоку у 33,5 разу.

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-гліцин 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-гліцин 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 ВГ В та/або С на початку ІФ АМБТ доцільно включати біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ), білірубіну, γ -ГТП, ЛФ, альбуміну, ПТІ та УЗД гепатобіліарної системи.

2. При підвищенні рівнів показників трансаміназ (АлАТ, АсАТ) у понад 2 рази 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 гепатобіліарної системи на початку ІФ АМБТ є доцільним включення у комплексне лікування на весь період ІФ (2 місяці) гепатопротектору **глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію**: внутрішньом'язово один раз на добу по 1 мл 3 % розчина (30 мг) щоденно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Активность глутатион-S-трансферазы у больных лекарственным гепатитом на фоне стандартного лечения и комбинированной терапии с мелаксеном [Текст] / С. С. Попов [и др.] // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 5. – С. 121.
2. Александріна, Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
3. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация [Текст] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – №4. – С. 113–119.
4. Безопасность лекарственных средств [Текст]: руководство по фармаконадзору / А.П. Викторов [и др.]; международный фонд клинических исследований. – К. : МОРИОН, 2007. – 240 с.
5. ВІЛ-інфекція в Україні [Текст] / під. ред. Н. М. Низовой // Інформ. бюлет. – 2015. – № 43. – 112 с.
6. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему [Текст] / В. Ю. Назаров [и др.] // Журн. инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 90–95.
7. Возианова Ж. И. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С [Текст] / Ж. И. Возианова, О. А. Голубовская // Журн. Акад. мед. наук України. – 2007. – 13, № 4. – С. 750–760.
8. Галицкий, Л.А. Вирусный гепатит в фтизиатрической практике [Электронный ресурс] / Л. А. Галицкий, Б. В. Зарецкий, А. И. Лебединец // Режим доступа : <http://medi.ru/doc/9590408.htm>.

9. Глутаксим в комплексной терапия туберкулеза: пособие для врачей [Текст] / Г.Б. Соколова [и др.] // ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. – М. : Гелла-принт. – 2007. – 17 с.
10. «Глутаксим» как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp [Текст] / Т.А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, № 5–6. – С. 18–23.
11. Голубовская О. А. Изменение васкуляризации паренхимы печени у больных вирусным гепатитом С, по данным ультразвукового исследования [Текст] / О. А. Голубовская // Сучас. гастроентерологія. – 2008. – № 5. – С. 54–56.
12. Дадашева, А. Э. Распространение вирусов гепатитов В и С среди больных туберкулезом легких и онкологическими заболеваниями [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Дадашева Айбениз Эльмар; Дальневосточный государственный медицинский университет — Москва, 2006. –148 с.
13. Диференціація мікобактерій комплексу «Mycobacterium tuberculosis» [Текст]: метод. рекомендації; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України», МОЗ України. – Киев, 2006. – 48 с.
14. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій [Текст] : методичні рекомендації / МОЗ України та НАМН України. – Київ, 2007. – 75 с.
15. Эффективность и безопасность гептрала (адеметионина) у больных с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени [Текст] / А.В. Коломоец, Л.В. Усенко, Ю.Ю. Кобеляцкий, Н.Ф. Мосенцев // Український журнал експериментальної медицини. – 2008. – № 4. – С. 39–43.
16. Иванова, Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом [Текст] / Д. А. Иванова // Пробл. туберкулёза. – 2011. – № 6. – С. 60–69.

17. Карачунский, М. А. Переносимость интенсивной химиотерапии больными старческим туберкулезом [Текст] / М. А. Карачунский, Г. О. Каминская, Т. Е. Уварова // Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 9. – С. 25–28.
18. Конева, Е.А. Гепатопротекторы растительного происхождения в лечении хронических диффузных заболеваний печени [Текст] / Е.А. Конева // Клиническая геронтология. – 2003. – № 9. – С. 46–48.
19. Лапач, С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич — К. : МОРИОН. – 2002. – 160с.
20. Лапач, С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : МОРИОН. – 2002. – 640 с.
21. Лукьянчук, В. Д. Противотуберкулезные средства: побочные реакции и осложнения фармакотерапии [Текст] / В. Д. Лукьянчук, М. А. Внукова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11. ; № 3. – С. 205–207.
22. Маслаускене, Т. П. Побочное действие противотуберкулезных препаратов [Текст] / Т. П. Маслаускене, С. В. Николаева // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 52. – № 3. – С. 13–18.
23. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 2. – С. 59–61.
24. Мельник, В. П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією [Текст] / В. П. Мельник, Т. Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 34–36.
25. Мельник, В. П. Інфекційний контроль у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ (проблеми та перспективи) [Текст] / В. П. Мельник, Л. В. Гутинська, Г. В. Гончарова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Випуск 20. Книга 2. – Київ, 2011. – С. 184–187.
26. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике [Текст] / В.В. Митьков; – М. : Видар, 1996. – 212 с.

27. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких [Текст] / В. Ю. Мишин. – М. : МИА, 2007. – 250 с.
28. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии [Текст] / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев // М., 2004. – 120 с.
29. Мониторинг состояния печеночных проб у больных с мультирезистентными формами туберкулеза в процессе лечения [Текст] / Л. П. Алиева [и др.] // Сборник материалов V международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Баку, 2011. – С. 28–29.
30. Мордык, А. В. Влияние неблагоприятных побочных реакций химиотерапии на показатели качества жизни больных инфильтративным туберкулезом легких [Текст] / А. В. Мордык, В. В. Антропова // Пробл. туберкулёза. – 2008. – № 9. – С. 44–46.
31. Некрасова, Т.П. Морфологическая оценка активности хронических гепатитов [Текст] / Т.П. Некрасова // Гепатологический форум. – 2008. – №3. – С. 19–22.
32. Мубаракшина, О.А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования [Текст] / О.А. Мубаракшина // Медицинский вестник. – 2008. – № 34. – С. 26–30.
33. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 року № 45 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». – Київ, 2002. – 92 с.
34. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» [Текст]. – 183 с.
35. Нечаев, В.В. Вирусные гепатиты и туберкулез: проблемы, перспективы изучения и профилактики / В.В. Нечаев, Т.В. Соломай, М.И. Михайлов // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1–2. – С. 164–167.

36. Нечаев, В.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом / В.В. Нечаев // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 2. – С. 125–128.
37. Нечаев, В.В. Эволюция эпидемического процесса хронических гепатитов в Санкт-Петербурге / В.В. Нечаев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 1. – С. 21–24.
38. Основные направления повышения эффективности и диагностики и лечения туберкулеза [Текст] / В.М. Хаккенен [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 11. – С. 24–28.
39. Оськин, Д. Н. Комплексная характеристика функции печени у больных туберкулезом и вирусными гепатитами [Текст] // Д.Н. Оськин, В.Л. Добин, В.А. Мартынов // Аллергология-иммунология. – 2009. – № 2. – С. 23–25.
40. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю.И. Фещенко, С.А. Черенько, В.И. Мальцев // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3 (65). – С. 117–125.
41. Оценка функционального состояния печени у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при использовании I и II Б режимов химиотерапии [Текст] / Р. Ю. Абдулаев [и др.] // Пробл. туберкулёза. – 2009. – № 2. – С. 57–59.
42. Передерий, В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени [Текст] / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81–83.
43. Петренко, В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.

44. Петренко, В. І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Петренко, Р.Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
45. Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонологічний журн. – 2010. – № 4. – С. 5–10.
46. Побочное действие антимикобактериальных препаратов у больных туберкулезом легких [Текст] / С. И. Кельманская [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Т. 1; № 13. – Донецьк: ДонНМУ. – 2009. – С. 52–55.
47. Полунина, Т.Е. Алгоритм диагностики ятрогенных поражений печени и тактика их ведения [Текст] / Т. Е. Полунина, И.В. Маев // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2007. – №2. – С. 113–119.
48. Полунина, Т. Е. Место гепатопротекторов в практике интерниста [Текст] / Т. Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 95–101.
49. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени [Текст]: методические рекомендации / под ред. А.Л. Ракова. – М., 2006. – 22 с.
50. Просветов, Ю. В. Ретроспективний аналіз факторів виникнення ускладнень хіміотерапії та їх вплив на ефективність лікування туберкульозу легень [Текст] / Ю. В. Просветов // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 46–49.
51. Пунга, В.В. Причины неудач стандартных режимов химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких [Текст] / В.В. Пунга, Л.П. Капков // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 444–445.
52. Рациональная фармакотерапия в гепатологии [Текст] / под ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. – М. : Литература, 2009. – 304 с.

53. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 4. – С. 8–13.
54. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы [Текст] / Ф.И. Комаров, А.И. Гребнева, А.И. Хазанова. – М. : Медицина, 1995. – 508 с.
55. Сафронов, А.Е. Проблема сочетанных инфекций туберкулеза и вирусных гепатитов [Text] / А.Е. Сафронов // Медицинские науки. – 2006. – № 6. – С. 85–86.
56. Скрыпник, И.Н. Медикаментозные гепатиты: современные аспекты диагностики и лечения [Text] / И.Н. Скрыпник // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 48–52.
57. Соловьев, Д. В. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом легких и тактика их профилактики [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Соловьев Дмитрий Владимирович; Федеральное государственное бюджетное учреждение ФГПУ НИИЭСМ им. Н.Ф. Гамалеи. – Москва, 2012. – 20 с.
58. Сологуб, Т.В. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом: учебно-методическое пособие / Т.В. Сологуб. – СПб., Екатеринбург. – 2009. – 72 с.
59. Супрунець, О. П. Побічні реакції на основні протитуберкульозні препарати у хворих похилого віку при лікуванні ВДТБ легень [Текст] / О.П. Супрунець // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2008. – С. 215–216.
60. Титюхина, М. В. Комплексное лечение больных туберкулезом органов дыхания при токсическом лекарственном гепатите [Текст] / М. В. Титюхина, Ф. А. Батыров, З. Х. Корнилова // Пробл. туберкулёза. – 2011. – № 3. – С. 29–33.

61. Ткач, С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины [Текст] / С.М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.
62. Туберкулез в Україні [Текст] / під ред. Н. М. Нізової, М. В. Голубчикова. Аналітично-статистичний довідник. – 2015. – 68 с.
63. Фещенко, Ю. І. Менеджмент у фтизіатрії [Текст] Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, А. В. Лірник. – К. : Здоров'я, 2007. – 680 с. – ISBN 978–966–463–001–3.
64. Фещенко, Ю.І. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии [Текст] / Ю.І. Фещенко, С. Г. Ищук, Ю. А. Матвиенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 3. – С. 50–54.
65. Фещенко, Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом [Текст] Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2013. – 703 с. – ISBN 978–966–463–040–3.
66. Фещенко, Ю. І. Організація лікування хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К. : Здоров'я, 2009. – 487 с. – ISBN 978-966-463-025-9.
67. Фещенко, Ю. І. Реорганізація, реструктуризація та реформування протитуберкульозної служби в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, М. С. Опанасенко. – Київ, 2015. – 172 с.
68. Шахгильдян, И. В. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
69. Шляхтенко, Л. И. Социально-значимые преобразования эпидемического процесса гепатитов В и С в конце XX – начале XXI веков. Прогноз и задачи / Л. И. Шляхтенко // Материалы 1X съезда Всеросс. научно-практического общества ЭМП. – М., 2007. – С. 283–284.
70. Хакимов, М. А. Частота патологии печени и желчного пузыря при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких [Текст] / М. А. Хакимова, З.Р.

Рашидов // Туберкулез и болезни легких: материалы науч. трудов IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 5. – С. 207.

71. Харченко, Н. В. Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных с различными заболеваниями печени и желчевыводящих путей [Текст] / Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 1. – С. 36–38.
72. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной сосудистой хирургии [Текст] / под ред. Г. И. Кунцевич. – Минск: Кавальер Паблишере, 1999. – 321 с.
73. Яковенко, Э. П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени [Електронний ресурс] / Э. П. Яковенко // Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/2626/sovremennye-podxody-k-vyboru-gepatoprotektorov-pri-xronicheskix-zabolevaniyax-pecheni>
74. A case of isoniazid-induced liver injury diagnosed by use of the DLTS, and successful reintroduction of isoniazid for pleural tuberculosis [Text] / S. Ikegame, K. Wakamatsu, M. Fujita [et al.] // J. Infect. Chemoter. – 2011. – V. 17, № 4. – P. 530–533.
75. A comparative study on the adverse effects of two antituberculosis drugs regimen in initial two-month treatment period [Text] / B. L. Nahar [et al.] // Bangladesh J. Pharmacol. – 2006. – №1. – P. 51 – 57.
76. A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy [Text] / A. Singanayagam [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – №6. – P. 653 – 659.
77. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens [Text] / F. Marra [et al] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, N 8. – P. 868 – 875.
78. Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management [Text] / K. Aouam, A. Chaabane, C. Loussaïef [et al.] // Med. Mal. Infect. – 2007. – Vol. 37. – №5. – P. 253 – 261.

79. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis [Text] / T. Papastavros [et al.] // JAMS. – 2002. – Vol. 167. – № 2. – P. 131–136.
80. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection [Text] / R. A. Breen, T. Gorusch, R. F. C. J Miller [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 791–794.
81. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population [Text] / B. M. Smith [et al.] // CMAJ. – 2011. – № 183. – P. E173–E179.
82. A meta-analysis of liver lesions in hepatitis B patients undergoing anti-tuberculosis therapy [Text] / Y. Zheng, S. Ma, D. Tan, M. Lu // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2014. – Vol. 22, № 8. – P. 585–589.
83. Alarming increase in tuberculosis and hepatitis C virus (HCV) among HIV infected intravenous drug users [Text] / C. Oprea [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2014. – Vol. 17, № 4, suppl. 3. – P. 912–920.
84. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease [Text] / R.K. Dhiman [et al.] // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 260–270.
85. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy [Text] / J. J. Saukkonen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935–952.
86. Antituberculosis drug induced liver injury in chronic hepatitis and cirrhosis [Text] / W. B. Park [et al.] // J. Infect. – 2010. – № 61. – P. 323–329.
87. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus [Text] / J. R. Ungo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 157. – P. 1871–1876.
88. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity [Text] / N.S. Coca, M.S. Oliveira, I. Voietta [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2010. – Vol. 43, № 6. – P. 624–628.

89. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis [Text] / Y. M., Y. J. Cheng, Y. L. Li [et al.] // Lung. – 2014. – Vol. 192, №1. – P. 205–210.
90. Aires, R. S. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiania City, Brazil [Text] / R. S. Aires, M. A. Matos, C. L. Lopes [et al.] // J. Clin. Virol. – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 327–331.
91. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options [Text] / K. Naveen, K. K. Chandan, K. Sachin [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 19. – P. 5760–5772.
92. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis [Text] / WHO. – 2012. – 124 p.
93. A prospective study of hepatitis during antituberculosis treatment in Taiwanese patients and a review of the literature [Text] / Hsin-Yun Sun [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2009. – Vol. 108; № 22. – P. 102–111.
94. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients [Text] / T Sotsuka [et al.] // In Vivo. – 2011. – Vol. 25. – №5. – P. 803–812.
95. Awofeso, N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment [Text] / N. Awofeso // Bull. World Health Organ. – 2008. – V. 86, № 3. – P. B–D.
96. Babudieri, S. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons [Text] / S. Babudieri, A. Soddu, M. Murino [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 4. – P. 48–54.
97. Belkahla, N. Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C [Text] / N. Belkahla, H. Kchir, N. Maamouri [et al.] // Rev. Med. Interne. – 2010. – Vol. 31. – P. 89–96.
98. Bliven, E. E. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection [Text] / E. E. Bliven, L. J. Podewils // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13. – №9. – P. 1054 – 1060.

99. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000–2010 [Text] / G. Bushnell, N.L. Stennis, A.M. Drobnik [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2015. – Vol. 143, № 9. – P. 972–1981.
100. Chow, S. C. *Sample Size Calculations in Clinical Research* [Text] / S. C. Chow, J. Shao, H. Wang. — London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
101. Donald, P. R. Pyrazinamide pharmacokinetics and efficacy in adults and children [Text] / P. R. Donald, J .S. Maritz, A .H. Diacon // *Tuberculosis.* – 2012. – Vol. 92. – P. 1–8.
102. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis [Text] / Y. Kaneko, N. Nagayama, Y. Kawabe [et al.] // *Kekkaku.* – 2008. – Vol. 83, № 1ю – P. 13–19.
103. Effect of chitosan supplementation on antitubercular drugs-induced hepatotoxicity in rats [Text] / S. Santhosh [et al.] // *Toxicology.* – 2006. – № 219. – P. 53–59.
104. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment [Text] / S.K. Sharma, P.K. Saha, A. Balamurugan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 916–919.
105. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity [Text] / Singla [et al] // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – № 132. – P. 81–86.
106. Forget, E. J. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs [Text] / E. J. Forget, D Menzies // *Expert Opin. Drug. Saf.* – 2006. – Vol. 5. – №2. – P. 231-249.
107. Frequency of anti-tuberculous therapy-induced hepatotoxicity in patients and their outcome [Text] / S. Tariq [et al.] // *Journal of Ayub Medical College Abbottabad.* – 2009. – Vol. 21. – №4. – P. 50–52.
108. Glaziou, Ph. Global burden and epidemiology of tuberculosis [Text] / Ph. Glaziou, K. Floyd, M. Raviglione // *Clin. Chest Med.* – 2012. – V. 30. – P. 621–636.

109. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005 [Electronic recourse] / <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
110. Gulbau, B. E. The side effects of anti-tuberculosis treatment: a retrospective analysis [Text] / B. E. Gulbau, O. U. Gurkan, T. Acican // *Eur. Respir. J.* – 2003. – V. 20, suppl. 38. – P. 2282.
111. Gunawan, B.K. Mechanism of drug-induced liver disease [Text] / B.K. Gunawan, N. Kaplowitz // *Clin. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 11. – P. 459–475.
112. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre [Text] / C.-C. Shu [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 934–939.
113. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome [Text] / S. Keshavjee [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 596–603.
114. Hepatotoxicity of rifampicin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment [Text] / R. Van Hest, S. Kik, P. van Gerven [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 488–496.
115. Hepatitis C virus infection in patients with tuberculosis in Central Brazil [Text] / N. R. Reis, C. L. Lopes, S. A. Teles [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 10. – P. 1397–1402.
116. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function [Text] / C. Padmapriyadarsini [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – V. 52. – P. 92–96.
117. Hui, S. Intervention efficacy of lamivudine on liver dysfunction in patients undergoing anti-tuberculosis treatment for pulmonary tuberculosis complicated with chronic hepatitis B: a Meta-analysis [Text] / S. Hui, L. Chen, Z. Li // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015. – Vol. 40, № 8. – P. 912–920.
118. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy [Text] / H. L. Byoung [et al.] // *Chest.* – 2005. –

Vol.127. – P. 1304–1311.

119. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment [Text] / E. Pukenyte [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol.11 – №1. – P. 78–84.
120. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis [Text] / Yee [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1472–1477.
121. Isoniazid-induced severe hepatotoxicity: an infrequent but preventable cause of liver failure in children treated for latent tuberculosis infection [Text] / D. Desrochers [et al.] // Clinical Medicine Insights: Pediatrics. – 2011. – Vol.5. – P. 9–13.
122. Isoniazid preventive treatment: predictors of adverse events and treatment completion [Text] / N. Codecasa [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – Vol.17. – P. 903–908.
123. Keshavjee, S. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome [Text] / Keshavjee , S. Gelmanova I. Y., Shin, S. S., Mishustin, S. P., Andreev, Y. G., Atwood, S., Furin, J. J., Miller, A. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16. – №5 – P. 596–603.
124. Kunst, H. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review [Text] / H. Kunst, K. S. Khan // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2010. – Vol. 11. – №4. – P. 1374–1381.
125. Lima, M. F. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis [Text] / M. F. Lima, H. R. Melo // Cadernos de Saude Publica. – 2012. – Vol. 28. – №4. – P. 698–708.
126. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 year study [Text] / Dossing, M. [et. al] // Tuber. Lung. Dis. – 1996. – Vol.77. – P. 335 – 340.
127. Liver damage in treatment of latent tuberculosis infection by isoniazid / K. Ito [et all.] // Kekkaku. – 2006 – Vol.81 – №11. – P. 651–660.
128. Marino, G. Management of drug-induced liver disease [Text] / Marino G., Limmerman H. // J. Cur. Gastr. Reports. – 2012. – № 3. – P. 38–48.

129. Matching HIV, tuberculosis, viral hepatitis, and sexually transmitted diseases surveillance data, 2000-2010: identification of infectious disease syndemics in New York City [Text] / A. Drobnik [et al.] // J. Public Health Manag. Pract. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 506–512.
130. Monitoring liver function among patients who initiated anti-tuberculosis drugs in Taiwan, 2000-2011 [Text] / H. C. Chou, S. W. Lin, W. W. Ke [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1245–1251.
131. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis [Text] / P.-Y. Wang [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol.16. – P. 589–595.
132. National Institutes of Health. Consensus statement on management of hepatitis C. NIH Consens State Sci Statements (cited 2012 Jan.) [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>
133. Ormerod, L.P. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs [Text] / L. P. Ormerod, C. Skinner // Thorax. – 1996. – № 51. – P. 111–113.
134. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients / R. Ruslami [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2007. – Vol. 51. – N7. – P. 2546–2551.
135. Philip LoBue People aged above 65 treated for latent tuberculosis are at increased risk of admission for a hepatic event compared with untreated controls [Text] / Philip LoBue // Evidence-Based Medicine. – 2011. – Vol. 16. ; № 6. – P. 169–170.
136. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia [Text] / O. A. Marzuki, A. R. M. Fauzi, S. Ayoub, M. Kamarul Imran // Singapore Med. – 2008. – Vol. 46. – № 9. – P. 688–692.
137. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil [Text] / R. S. Aires, M. A. Matos, C. L. Lopes [et al.] // J. Clin. Virol. – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 327–331.

138. Primary hepatic tuberculosis presenting as acute liver failure [Text] D. / Jain, H. K. Aggarwal, P. Jain, S. Pawar // *Oxf. Med. Case Reports.* – 2014. – № 9. – P. 153–155.
139. Puoti, M. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C: a side effect of pegylation? [Text] / M. Puoti, S. Babudieri, G. Rezza [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2004. – Vol. 9. – P. 627–630.
140. Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C [Text] / N. Belkahla, H. Kchir, N. Maamouri [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 1–3.
141. Riedl, M. A. Adverse drug reactions: types and treatment options [Text] / M. A. Riedl, A. M. Casillas // *Am. Pham. Physician.* – 2003. – Vol.68. – P. 1781–1790.
142. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load [Text] / J.-Y. Wang [et al.] // *J. Infect.* – 2011. – V. 62. – P. 448–455.
143. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment [Text] / / A. C. Col [et al.] // *MJAFI.* – 2006. – Vol. 62. – № 1. – P. 45–49.
144. Sabbatani, S. Reactivation of severe acute pulmonary tuberculosis during treatment with pegylatedinterferon-alpha and ribavirin for chronic HCV Hepatitis [Text] / S. Sabbatani, R. Manfred, G. Marinacci [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 38. – P. 205–208.
145. Sbrana, E. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series [Text] / E. Sbrana, C. Stout, J. Aronson // *Tuberculosis (Edinb).* – 2011. – Vol. 91, suppl. № 1. – P. 38–42.
146. Schaberg, T. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis [Text] / T. Schaberg, K. Rebhan, H. Lode // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 2026–2030.

147. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain [Text] / J. R. Tost, R. Vidal, J. Cayla [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 534–540.
148. Shah, I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with antituberculous therapy [Text] / I. Shah, S. Mansukhani // *Annals of Hepatology.* – 2012. – Vol. 11. – № 1. – P. 96–99.
149. Shakya, R. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors [Text] / R. Shakya, B. S. Rao, B. Shrestha // *Ann. Pharmakother.* – 2004. – Vol. 38. – №6. – P. 1074–1079.
150. Sharma, S. K. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [Text] / S. K. Sharma // *Infection, genetic and evolution.* – 2004. – № 4. – P. 167–170.
151. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs [Text] / A. J. Lenaerts [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2005. – V. 26. – P. 152–158.
152. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? [Text] / K. C. Chang, C. C. Leung, W. W. Yew, C. M. Tam // *Eur. Respir. J.* – 2007. – V. 29, № 2. – P. 347–351.
153. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity [Text] / J. Ozer [et al.] // *Toxicology.* – 2008. – Vol. 245. – P. 194–205.
154. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus [Text] / F. Lanternier, C. Dalban, L. Perez L. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11. – № 11. – P. 1203–1209.
155. Tsuyuguchi, K. Management of adverse effects with antituberculosis chemotherapy [Text] / K. Tsuyuguchi, M. Wada // *Kekkaku* – 2011. – Vol. 86. – № 2. – P. 87–99.
156. Tuberculosis screening before anti-hepatitis C virus therapy in prisons [Text] / S. Babudieri S, A. Soddu, M. Murino [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 689–691.
157. Understanding of latent tuberculosis, its treatment and treatment side effects

- in immigrant and refugee patients [Text] / K. Butcher [et al.] // BMC Research Notes. – 2013. – Vol. 6. – P. 342.
158. Vescio, M. F. Correlates of HCV seropositivity in prison inmates: a meta-analysis [Text] / M. F. Vescio, B. Longo, S. Babudieri [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 2008. – Vol. 62. – P. 10–13.
 159. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis [Text] / H.A. Nooredinvand, M. Asgheddi, M. O'Donoghue [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 29. – P. 8920–8926.
 160. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand [Text] / C. Sirinak [et al.] // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 245–249.
 161. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy [Text] / S. Gaiani [et al.] // J. Hepatology. – 1997. – V. 27. – P. 979–985.
 162. WHO. Global tuberculosis report 2013 [Text] / WHO. – Geneva : WHO, 2006. – 306 p.
 163. World Health Organization. Global tuberculosis control [Text] / WHO: Geneva, 2014. – 204 p.
 164. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Text] / WHO. – Geneva : WHO, 2006. – 361 p.
 165. WHO. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis [Text] / WHO. – Geneva : WHO, 2013. – 220 p.
 166. Wong, J.B. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States [Text] / J. B. Wong, G. M. Mc Quillan, J. G. Mc Hutchinson // Am. J. Public. Health. – 2000. – V. 90. – P. 1562–1569.
 167. Wada, M. Effectiveness and problems of PZA-containing 6-month regimen for the treatment of new pulmonary tuberculosis patients [Text] / M. Wada // Kekkaku. – 2001. – Vol., № 1. – P. 33–43.