

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ ІЗОНІАЗИДУ І РИФАМПІЦИНУ
В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЧУТЛИВОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗИ
З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ
ФОРМЫ ИЗОНИАЗИДА И РИФАМПИЦИНА В ИНТЕНСИВНУЮ
ФАЗУ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТО-ПАНКРЕАТО-
БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

Л. Д. Тодорико, И. А. Семьянив

Резюме

Цель работы — совершенствование комплексной программы противотуберкулезной терапии с применением инъекционных форм изониазида и рифампицина у больных с впервые диагностированным распространенным туберкулезом легких и сопутствующей патологией гепато-панкреато-билиарной системы.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных с впервые диагностированным чувствительным туберкулезом (ВДТБ) легких и сопутствующим поражением гепато-панкреато-билиарной (Г-П-Б) системы, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 30 больных ВДТБ с поражением Г-П-Б системы, получали таблетированные противотуберкулезные препараты первого ряда в интенсивную фазу химиотерапии. Вторую группу составили 30 больных ВДТБ с поражением Г-П-Б системы, получавшие инъекционные формы рифампицина и изониазида в интенсивную фазу химиотерапии. Поражения гепато-панкреато-билиарной системы устанавливались по данным ультразвукового обследования органов брюшной полости и результатам лабораторного исследования (общий белок, билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, тимоловая проба). Все пациенты были бактериовыделителями с признаками деструкции в легких.

Результаты. У больных первой группы после приема 60 доз препаратов по общепринятой схеме бактериовыделение прекратилось в 36,7 % случаев, в то время как у пациентов, получавших инъекционные формы противотуберкулезных препаратов, бактериовыделение на 60 дозе интенсивной фазы (ИФ) прекратилось в 60 % случаев ($p < 0,05$).

Рентгенконтроль на 60 дозе ИФ продемонстрировал, что у больных, получавших инъекционные формы изониазида и рифампицина, рассасывание очагово-инфильтративных изменений наблюдалось достоверно чаще, чем у больных первой группы.

Достоверно установлено, что у больных, получивших таблетированные формы препаратов, нарушения биохимических показателей крови были значительно более выражены и возрастали до завершения основного курса химиотерапии в случае продолжения интенсивной фазы до 90 и 120 доз. Установлено, что после получения 120 доз в ИФ у больных первой группы показатель общего белка был на 12,4 % ниже, а билирубина на 16,3 % выше, чем у больных второй группы ($p < 0,05$); сроки пребывания в ИФ лечения превышали аналогичные во второй группе.

Выводы. Проведенное исследование подтвердило более высокую эффективность применения инъекционных форм изониазида и рифампицина относительно таблетированных форм в программах химиотерапии интенсивной фазы у больных деструктивным ВДТБ с бактериовыделением и сопутствующей патологией гепато-панкреато-билиарной системы.

Ключевые слова: туберкулез легких, гепато-панкреато-билиарная система, инъекционные противотуберкулезные препараты.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 1, С. 43–48.

Тодоріко Лілія Дмитрівна
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології
Доктор мед. наук, професор,
25, вул. Українська, м. Чернівці, 58000, Україна
Тел.: 0506607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

**EFFICACY OF PARENTERAL ISONIAZID AND RIFAMPICIN
IN THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY
OF SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS AND
HEPATO-PANCREATIC-BILIARY SYSTEM
CO-MORBIDITY**

L. D. Todoriko, I. O. Semianiv

Abstract

Aim — to improve complex program of tuberculosis therapy, using parenteral isoniazid and rifampicin in newly diagnosed patients with advanced lung tuberculosis and hepato-pancreatic-biliary system comorbidity

Materials and methods. 60 patients with newly diagnosed susceptible tuberculosis and concomitant hepato-pancreatic-biliary system disorders have been examined. Patients were divided into 2 groups in 1:1 ratio. The first group received oral first-line anti-tuberculosis drugs in the intensive phase of chemotherapy. The second group received parenteral rifampicin and isoniazid. Liver and pancreas disorders were diagnosed using abdominal ultrasonography and laboratory tests (total protein, bilirubin, AST, ALT, urea, creatinine, thymol test). All patients were smear-positive with radiological signs of lung destruction.

Results. After 60 doses (group 1 — oral, group 2 — injections) a conversion of the sputum was registered in 36.7% and in 60 % of cases in group 1 and 2 respectively ($p < 0.05$).

At the same time point X-ray examination revealed more frequent resolution of focal and infiltrative lung lesions in patients on parenteral medications.

Blood chemistry indices were out of range significantly more often in patients on oral drugs with a trend to further increase if continued to 90–120 doses. After 120 doses it was established that level of total protein was 12,4 % lower, and bilirubin 16,3 % higher in patients from group 1 in comparison with group 2 ($p < 0.05$).

Conclusions. Current study confirmed higher efficacy of parenteral formulations of isoniazid and rifampicin in comparison with oral forms in patients with smear-positive destructive newly diagnosed pulmonary tuberculosis and hepato-pancreatic-biliary comorbidity.

Key words: tuberculosis, hepato-pancreatic-biliary system, parenteral anti-tuberculosis drugs.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:43–48.

Lilia D. Todoriko
HSEI of Ukraine "Bucovinian state medical university"
Chief of Department of tuberculosis and pulmonology
D.M., PhD, professor
58000, Ukraine, Chernivtsi, Ukrainian str., 25
Tel.: +38 050 6607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

Одним із головних чинників контролю за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу є ефективне лікування хворих, оскільки, крімвилікування конкретного випадку, відбувається розрив епідемічного ланцюжка, що сприяє поліпшенню епідеміологічної ситуації у цілому [1, 8]. За даними ряду авторів, проведення повноцінної хіміотерапії, особливо при використанні стандартних методик, може обмежуватися розвитком побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази хіміотерапії [3]. Очевидно, це зумовлено адаптацією організму до ліків, а також тим, що інфільтративна фаза туберкульозного процесу є стадією алергійного налаштування організму і сприяє посиленню неспецифічної алергії до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [1, 3]. За даними Центру моніторингу ПТП ВООЗ серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій (ПР) у світі домінують препарати ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду [5]. Частота побічних реакцій при застосуванні стандартних режимів протитуберкульозної терапії становить 10–15 %. У 4 % випадків від подальшого застосування ПТП доводиться відмовитись. Наступна корекція стандартного режиму хіміотерапії внаслідок ПР часто супроводжується подовженням основного курсу лікування, що негативно впливає на прихильність до лікування з боку хворих [4].

ПР токсичного характеру зумовлюються власне, як ПТП, так і продуктами їхнього розпаду. Ці реакції мають, зазвичай, органний характер і виникають внаслідок подразнювального або некротизувального впливу на органи і системи. Такі реакції частіше спостерігаються з боку органів травлення, зокрема гепато-панкреато-біліарної системи (ГПБ) [5].

Для нормального функціонування печінки, повноцінної та своєчасної регенерації її тканин необхідно створити сприятливі умови. Для цього слід уникати надходження в організм токсинів (алкоголю, медикаментів, продуктів, що містять консерванти та барвники, газованих напоїв), своєчасно проводити лікування закрепів та кишечного дисбактеріозу [5]. Важливе значення має повноцінне харчування, багате на білок, передусім тваринний, що містить усі необхідні для регенерації печінки амінокислоти.

Печінка відіграє основну роль у метаболізмі, біотрансформації більшості речовин, які надходять в організм із зовнішнього середовища, зокрема й медикаментів [6]. Ці процеси проходять в гепатоцитах і супроводжуються накопиченням у них вільних форм ліків, внаслідок чого можуть виникати токсичні пошкодження паренхіми печінки [7].

Про пошкодження гепатоцитів свідчить підвищення аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, а зростання трансаміназ у межах подвоєної норми — про розгорнену картину паренхіматозного гепатиту [7]. Це свідчить про те, що в процесі хіміотерапії у хворих розвивається ураження гепатоцитів.

Мета роботи — удосконалення комплексної програми протитуберкульозної терапії із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи.

Матеріали та методи

Обстежено 60 хворих з вперше діагностованим чутливим туберкульозом (ВДТБ) легень та супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи, які були розподілені на 2 групи. До першої групи увійшло 30 хворих на ВДТБ із ураженням ГПБ системи, які отримували таблетовані протитуберкульозні препарати першого ряду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Другу групу склали 30 хворих на ВДТБ із ураженням ГПБ системи, які отримували ін'єкційні форми рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії. Чоловіків було 45 (75 %), жінок — 15 (25 %). Середній вік становив $(39,6 \pm 1,3)$ роки. Ураження гепато-панкреато-біліарної системи встановлювались за даними ультразвукового обстеження органів черевної порожнини та результатами лабораторного дослідження (загальний білок, білірубін, АсАЛ, АлАТ, сечовина, креатинін, тимолова проба). Бактеріовидлювачі становили 100 % від усіх випадків, деструкції в легенях виявлені в 100 % обстежуваних, що визначалися за зально-прийнятими методиками дослідження.

Ступінь ендотоксикозу оцінювали згідно з розрахунком індексів інтоксикації. Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Каль-Каліфом (ЛІІ), вираховували за формулою:

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / \text{Лф} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б} \quad (\text{норма ЛІІ} = 0,3 - 1,5 \text{ ум.од.})$$

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) по М. І. Ябучанському вираховували за формулою:

$$\text{ІЗЛК} = \text{Е} + \text{Б} + \text{П} + \text{С} / \text{лімфоцити} + \text{моноцити}$$

де С — сегментоядерні, П — палочкоядерні, Ю — юні форми, Мі — мієлоцити, Пл.кл. — плазматичні клітини, Лф — лімфоцити, М — моноцити, Е — еозинофіли, Б — базофіли.

Значення показника у здорових людей у середньому складає 1,5–2,2 ум. од., рівень його при інтоксикації підвищується.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) визначали за формулою:

$$\text{ГПІ} = \text{ЛІІ} \times \text{Кшое} \times \text{Кл}$$

де Кшое — поправковий коефіцієнт, який визначається за показаннями ШОЕ (Кшое дорівнює 0,9 при ШОЕ до 5 мм/год, при підвищенні ШОЕ від 5 мм/год до 30 мм/год коефіцієнт зростає на 0,1 при збільшенні ШОЕ на кожні 5 мм/год, а при ШОЕ більше від 30 мм/год — на 0,2 на кожні 5 мм/год); Кл — поправковий коефіцієнт, що розраховується за кількістю лейкоцитів (Кл при кількості лейкоцитів 5–8·10⁹/л дорівнює 1, при підвищенні лейкоцитів на одиницю вище від 8·10⁹/л Кл збільшується на 0,1, а при кількості лейкоцитів більше від 20·10⁹/л — на 0,2 при підвищенні лейкоцитів на одиницю). Підвищення рівня ГПІ відбувається аналогічно до підвищення рівня ЛІІ.

Лімфоцитарний індекс (ЛІІМ) визначали із співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів:

$$\text{ЛІІМ} = \text{Л} / \text{Н}$$

де Л і Н — процентний вміст лімфоцитів і нейтрофілів у лейкоцитарній формулі. У здорових людей цей

показник складає 0,5-0,65 ум.од., а при ендотоксикозі має тенденцію до зниження.

Статистичну обробку матеріалів проводили із використанням пакета програмного забезпечення IBM SPSS Statistics для Windows. Вірогідними вважали результати із похибкою $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Тривалий і безперервний прийом ПТП, окрім лікувального ефекту, нерідко чинить негативний вплив на організм людини в цілому. Це ускладнює лікування, змушує переривати його, подовжувати терміни перебування хворих у стаціонарі, а часом, відмовлятися від нього.

Отримані нами результати, за проведенням ретроспективним аналізом 400 медичних карт стаціонарного хворого з ВДТБ, які перебували на стаціонарному етапі лікування у Чернівецькому обласному клінічному протитуберкульозному диспансері показали, що патологія з боку ГПБ системи діагностується у 58 % випадків хворих на ТБ. За нозологіями щодо патології травної системи нами зафіксований наступний розподіл: хронічний некалькульозний холецистит визначався у 36,5 % обстежених, дифузні зміни печінки у 27,8 % хворих на ТБ та хронічний панкреатит діагностовано відповідно у 22,3 % пацієнтів.

При невчасній діагностиці супутньої патології у хворих на ВДТБ і належному програмному лікуванні туберкульозу, у пацієнтів з коморбідністю часто розвивається непереносимість до ПТП і розвиток побічних реакцій, як наслідок, це призводить до неефективного лікування та рецидивам туберкульозу, що узгоджується з результатами інших дослідників [1].

Пацієнтам 2 гр. в інтенсивну фазу (ІФ) хіміотерапії, що включала прийом 4-х протитуберкульозних препаратів, замість таблетованих форм ізоніазиду та рифампіцину вводили внутрішньовенно крапельно рифампіцин (Ріфонат, «Юрія-Фарм», Україна) 30 мг/мл (600 мг) на 100 мл фізіологічного розчину NaCl та ізоніазид (Бітуб, «Юрія-Фарм», Україна) внутрішньовенно 100 мг/мл (300 мг), також, хворі отримували таблетовані форми етамбутолу (1200 мг) та піразинаміду (2000 мг). У відповідь на застосування ін'єкційних форм препаратів у обстежуваних пацієнтів 2 гр. побічних реакцій у жодному з випадків не спостерігалось.

За даними М. М. Кужко [1], середнє значення максимальної концентрації рифампіцину після внутрішньовенного введення в дозі 450–600 мг становить ($22,9 \pm 2,3$) мкг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищує концентрацію рифампіцину в разі прийому у капсулах у дозі 450–600 мг ($8,9 \pm 1,3$) мкг/мл у 2,5 рази. Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація внутрішньовенного рифампіцину у 10 разів менша за аналогічний показник таблетованої форми — 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно.

Загальний стан пацієнтів після отримання 60 доз в ІФ лікування оцінювали за такими показниками, як стан свідомості, положення пацієнта в ліжку, функцією життєвоважливих органів за результатами об'єктивного обстеження. Для визначення вираженості інтоксикаційного (ІС) та бронхолегеневого синдромів (БЛС) зібрані скарги пацієнта систематизувались за спеціально розробленими шкалами, які дозволили кількісно охарактеризувати кожну скаргу та стан пацієнта у цілому.

Для оцінки інтоксикаційного синдрому ми враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість, а для оцінки бронхолегеневого синдрому — кашель сухий чи з харкотинням, біль у грудній клітці, пов'язаний з диханням, кровохаркання, легенева кровотеча.

Таблиця 1

Оцінка вираженості інтоксикаційного синдрому через 2 місяці ІФ за різними схемами лікування

Вираженість інтоксикаційного синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	
Відсутній	56,7	73,3*
Легкий	33,3	26,7
Помірний	10	–
Виражений	–	–
Середня температура тіла, °C	$37,4 \pm 1,1$	$37,1 \pm 0,4$

Примітка: * — показник достовірно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$), n — число спостережень.

У результаті аналізу оцінки інтоксикаційного синдрому (табл. 1) було встановлено, що у хворих гр. 2 у 73,3 % хворих спостерігався легкий ІС, що вірогідно відрізняється від даного показника у 1-й групі (56,7 %). Середня температура тіла пацієнтів гр. 1 була ($37,4 \pm 1,1$) °C проти ($37,1 \pm 0,4$) у хворих 2-ї групи. Таким чином, було встановлено, що у хворих 1-ї групи інтоксикаційний синдром був у 1,7 рази більш вираженим ($p < 0,05$), ніж у обстежуваних хворих гр. 2 на кінець інтенсивної фази лікування.

Таблиця 2

Характеристика вираженості бронхолегеневого синдрому в обстежуваних хворих через 2 місяці ІФ за різними схемами лікування

Вираженість бронхолегеневого синдрому	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)
	%	
Відсутній	50	80*
Легкий	36,7	13,3*
Помірний	10	6,7
Виражений	3,3	–

Примітка: * — показник достовірно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$), n — число спостережень.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 2, після отримання 60 доз в ІФ бронхолегеневий синдром у хворих, які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів у переважній більшості випадків був відсутнім або легким, проте, у половини пацієнтів 1-ї групи відмічався легко та помірно виражений БЛС.

Основним критерієм ефективності лікування хворих на туберкульоз згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги хворим на туберкульоз № 620 є припинення бактеріовиділення [2]. Після 60 доз інтенсивної фази усім хворим було проведено мікроскопічне дослідження мокротиння.

Таблиця 3

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ВДТБ на кінець ІФ за різними схемами лікування

Груп хворих	60 доз (n=60)	90 доз (n=31)	120 доз (n=6)	Неефективне лікування
	%			
1-група	36,7	73,7	75	6,7
2-група	60*	91*	100	–

Примітка: * — показник достовірно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$), n — число спостережень.

Як видно з результатів наведених у таблиці 3, у гр. 1 після прийому 60 доз препаратів за загальноприйнятою схемою, бактеріовиділення припинилось у 36,7 % хворих, натомість, у пацієнтів які отримували ін'єкційні форми протитуберкульозних препаратів бактеріовиділення на 60 дозі ІФ припинилося у 60 % випадків ($p < 0,05$). У 31 хворого рішенням центральної лікарської консультативної комісії (ЦЛКК) інтенсивну фазу було продовжено до 90 доз. Після проведення моніторингу мокротиння на 90 дозі, встановлено, що у 16,7 % випадків, у пацієнтів, які отримували стандартну схему лікування продовжилася бактеріовиділення, що вказує на недостатню ефективність перорального шляху введення протитуберкульозних препаратів. У хворих 2-ї групи після 90 доз у інтенсивну фазу спостерігалася значно краща динаміка показників, бактеріовиділення продовжилось лише у 3,3 % пацієнтів.

У 3,3 % пацієнтів констатовано неефективне лікування на 90 дозі інтенсивної фази та рекомендовано перевід у 2-гу категорію лікування, оскільки не відмічалось зменшення масивності бактеріовиділення. У 16,7 % випадках, за рішенням ЦЛКК, інтенсивну фазу продовжено до 120 доз. Після мікроскопії мокротиння на 120 дозі, 10 % хворих 1-ї групи були переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії та у 3,3 %, за рішенням ЦЛКК, встановлено діагноз неефективного лікування та переведено у 2-гу категорію лікування. Усі пацієнти 2-ї групи, яким було продовжено схему лікування до 120 дози, були обезбацилені та переведені у підтримуючу фазу хіміотерапії.

Значно кращі показники обезбацилення у хворих, які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину, можна пояснити перевагою парентерального шляху введення препаратів, який має психологічну складову, що є невід'ємною у довготривалому лікуванні хворих на туберкульоз.

Економічна обґрунтованість є одним із основних показників у формуванні режимів для лікування хворих на ВДТБ. Проведене нами дослідження продемонструвало, що при використанні ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину термін перебування хворих у стаціонарі становив 2190 ліжок/днів, що на 420 ліжок/днів менше, ніж у хворих, які отримували стандартну схему з використанням таблетованих форм ПТП. Зменшення терміну перебування хворих у стаціонарі призводить до заощаджень на державному рівні, покращання психологічної складової та якості життя пацієнтів та прискорює переривання епідеміологічного ланцюга.

Вагомим критерієм ефективності лікування хворих на поширені, деструктивні процеси у легенях є позитив-

на рентгенологічна динаміка. Згідно Наказу МОЗ України № 620, рентгенологічний контроль проводиться під час поступлення, на кінець інтенсивної фази лікування та при завершенні основного курсу лікування.

Таблиця 4

Ефективність програми хіміотерапії із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину за результатами динаміки рентгенологічного дослідження

Групи пацієнтів	60 доз (n=60)		90 доз (n=31)		120 доз (n=6)	
	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду	Позитивна динаміка	Загоєння порожнин розпаду
%						
1-група	23,3	3,3	50	21,4	50	25
2-група	47,3*	13,3*	72,7*	45,4*	100	100

Примітка: * — показник достовірно відрізняється від такого у групі 1 ($p < 0,05$), n — число спостережень.

Рентгенконтроль на 60 дозі ІФ продемонстрував, що у хворих які отримували ін'єкційні форми ізоніазиду та рифампіцину розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін спостерігалось на 50,7 % частіше, ніж у гр. 1 (табл. 4) ($p < 0,05$). Загоєння порожнин розпаду відмічалось у 13,3 % 2-ї групи проти 3,3 % 1-ї групи ($p < 0,05$). За результатами рентгенологічного дослідження (через 3 місяці), розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 31,2 % зустрічалось частіше у гр. 2, ніж у пацієнтів 1-ї групи. Загоєння порожнин розпаду спостерігалось у гр.1 — у 21,4 % пацієнтів та у гр.2 — у 45,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами комплексного обстеження згідно протоколу, проведене дослідження підтвердило вірогідно вищу ефективність при застосуванні у програмах ХТ інтенсивної фази у хворих на деструктивний ВДТБ із бактеріовиділенням та супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину відносно таблетованих їх форм, міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється ($p < 0,05$).

Отримані дані доводять, що бактеріостатична та бактерицидна дія проти мікобактерії туберкульозу (МБТ) залежить від концентрації препаратів і тривалості їх контакту з МБТ, чим більша концентрація в крові, тим довше вона зберігається на високих рівнях і вища бактерицидна дія, що і пояснює вищу ефективність ін'єкційних форм введення, та узгоджується з результатами інших досліджень М. М. Кушко.

Важливою складовою є визначення синдрому ендотоксикації (ЕІ) у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням ГПБ системи, оскільки ЕІ є одним із найбільш важливих критеріїв, які визначають не тільки важкість загального стану пацієнта, але й поширеність специфічної запальної реакції та її системні ефекти. ЕІ — це отруєння організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин, внаслідок їх накопичення вище норми у зв'язку з/або підвищенням катаболізмом, або з блокадою

детоксикаційних систем організму, зокрема, печінки, з наступним формуванням системного пошкодження. Непрямим критерієм важкості загального стану хворих з різними патологічними процесами є важкість ендогенної інтоксикації.

Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації є невід'ємною частиною патогенезу туберкульозу [1]. Використовуючи сучасні обчислювальні технології, ми значно полегшуємо проведення розрахунків інтегративних показників інтоксикації, які є об'єктивними критеріями тяжкості захворювання та ефективності лікування (табл. 5).

Таблиця 5

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням гепато-біліарної системи у динаміці лікування за різними схемами (M ± m)

Показник	ПЗО (n=20)	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=30)	
		до початку лікування	у кінці ІФ хіміо-терапії	до початку лікування	у кінці ІФ хіміо-терапії
ЛІІ (ум.од.)	1,3±0,5	1,6±0,05	1,8±0,07	1,55±0,07	1,5±0,05*
ГПІ (ум.од.)	1,9±0,46	2,1±0,06	2,99±0,07#	2,13±0,07	2,3 ±0,07*
ІЗЛК (ум.од.)	1,8±0,05	2,1±0,06	2,83±0,05#	1,95±0,05	2,1±0,05*
Ілім (ум.од.)	0,6±0,76	0,55±0,06	0,38±0,05	0,46±0,06	0,43±0,05

Примітка: ЛІІ — лейкоцитарний індекс інтоксикації, ГПІ — гематологічний показник інтоксикації, ІЗЛК — індекс зсуву лейкоцитів крові, Ілім — лімфоцитарний індекс, # — показник достовірно відрізняється від такого до лікування (p<0,05); * — показник достовірно відрізняється від такого у групі 1 (p<0,05).

Аналіз показника ЛІІ у гр.2, показує, що він є вірогідно нижчим (у 1,2 раза (p<0,05)) відносно гр.1, однак, констатовано незначний приріст даного показника у гр.2 відносно початку лікування (у 1,1 раза, p>0,05).

Установлено, що показник ГПІ в гр.1 є вірогідно вищим відносно гр. 2 (у 1,3 раза (p<0,05)) та відмічається підвищення даного показника в 1,4 раза відносно такого до початку лікування (p<0,05).

Доведено, що показник ІЗЛК у гр.2 є нижчим відносно відповідного показника в гр. 1 (у 1,3 раза (p<0,05)). Показник лімфоцитарного індексу в обох групах вірогідно не відрізнявся.

Оцінка значень ЕІ у хворих на поширені, деструктивні форми туберкульозу, ймовірно, вказує на стан пацієнтів з середнім ступенем тяжкості інтоксикаційного синдрому. Вірогідне підвищення показників ЛІІ, ГПІ та ІЗЛК свідчить на користь розвитку синдрому системної ендогенної інтоксикації та наявності у даних пацієнтів вторинного імунодефіцитного стану.

Після закінчення ІФ лікування у переважній більшості хворих на ТБ легень та коморбідністю з патологією ГПБ системи спостерігалися поліпшення загального стану, позитивна динаміка з боку легеневого процесу. Проте, відмічається тенденція до погіршення окремих біохімічних показників крові, зокрема, має місце зростання рівня білірубину, показників АлАТ, АсАТ, креатиніну, тимолової проби, що свідчить про токсичний вплив хіміотерапії на метаболічні процеси у печінці (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-панкреато-біліарної системи на кінець ІФ хіміотерапії залежно від схеми лікування (M ± m)

Біохімічний показник	Групи хворих (n=30)	До лікування	В кінці ІФ лікування
Загальний білок, (г/л)	Група 1	72,1 ± 0,59	64,8 ± 0,41
	Група 2	72,4 ± 0,81	71,7 ± 0,67*
Білірубін, (мкмоль/л)	Група 1	15,1 ± 0,46	20,3 ± 0,91#
	Група 2	14,9 ± 0,44	16,8 ± 0,48
АсАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,41 ± 0,015	0,58 ± 0,016#
	Група 2	0,40 ± 0,011	0,45 ± 0,013
АлАТ, ммоль/(год·л)	Група 1	0,48 ± 0,014	0,63 ± 0,019
	Група 2	0,45 ± 0,012	0,51 ± 0,018
Сечовина, (ммоль/л)	Група 1	5,2 ± 0,22	5,4 ± 0,11
	Група 2	5,1 ± 0,18	5,2 ± 0,15
Креатинін, (кмоль/л)	Група 1	83,5 ± 0,85	91,8 ± 1,23
	Група 2	81,4 ± 0,53	89,1 ± 1,02
Тимолова проба, (од.)	Група 1	3,45 ± 0,22	5,10 ± 0,21#
	Група 2	3,7 ± 0,29	4,31 ± 0,32*#

Примітка: # — показник достовірно відрізняється від такого до лікування (p<0,05); * — показник достовірно від такого у групі 1 (p<0,05).

Як видно з даних таблиці 6, у гр. 1 відмічається достовірно нижчий рівень загального білка — на 9,6 %, ніж у пацієнтів 2 гр. (p<0,05). Також, у гр. 1 встановлено достовірно вищі показники білірубину — на 17,2 %, АлАТ — на 19 %, АсАТ — на 22,4 % та тимолової проби — на 15,5 % у порівнянні з 2 гр. (p<0,05), що свідчить про розвиток медикаментозного гепатиту.

Достовірно встановлено, що у хворих, які отримували таблетовані форми ПТП, зміни у біохімічному аналізі крові були значно виразнішими та зростали до завершення основного курсу ХТ у випадку продовження інтенсивної фази до 90 та 120 доз. Установлено, що після отримання 120 доз в ІФ у хворих гр.1 показник загального білка був на 12,4 % нижчим, а білірубину на 16,3 % вищим ніж у гр.2 (p<0,05), вагомий внесок має те, що у пацієнтів гр. 1 терміни перебування в ІФ лікування були подовженими, порівняно з гр. 2.

Одним із вагомих синдромів порушення функціонального стану печінки є цитолітичний. Результатами нашого аналізу встановлено, що синдром цитолізу зустрічався у 23,3 % серед пацієнтів 1-ї групи та у 10 % гр. 2.

Через 2 місяці антимікобактеріальної терапії при проведенні ультразвукового обстеження гепатобіліарної системи в обох групах, відмічались наступні зміни: гепатомегалія — збільшення максимального косоого розміру правої долі печінки у 80,0 % хворих на (0,7 ± 0,71) мм і становив (15,1 ± 1,21) см (p<0,05); довжина лівої долі у 73,3 % хворих — на (0,82 ± 0,12) см і становила (11,2 ± 2,7) см (p<0,05); ознаки дифузного ураження структури печінкової паренхіми за рахунок мілких ехосигналів різної щільності, зниження звукопровідності та підвищення ехогенності паренхіми печінки, збільшення діаметру просвіту портальної вени у 68,3 % хворого.

У цілому, як продемонстрували результати нашого дослідження, застосування парентеральних форм уве-

дення ПТП має клінічне та епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар інфекції, запобігає розвитку токсичного ураження печінки та формуванню побічних реакцій на хіміотерапію.

Установлено, що у хворих на поширений туберкульоз легень з вираженими симптомами інтоксикації мають місце порушення білкового обміну і функції гепатобілярної системи, а саме, зниження рівня загального білку, підвищення показників АлАТ, АсАТ, тимолової проби. Порушення циркуляції крові в печінці виникають вже на ранніх стадіях токсичного пошкодження органа та передують біохімічним та клінічним зсувам. Зміна показників біохімічних тестів та патологічні ознаки при ультразвуковому дослідженні гепатобілярної системи, свідчать про наявність гепатотоксичної, холестатичної або змішаної побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

Таким чином, в основі запропонованої нами схеми із застосуванням в інтенсивну фазу ін'єкційних форм рифампіцину та ізоніазиду для лікування хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень із супутнім ураженням гепато-білярної системи лежить можливість швидкого створення високих концентрацій медикаментів в легеневій артерії, оминаючи печінку (яка є, основним органом інактивації антимікобактеріальних препаратів) та уникаючи пресистемного метаболізму. При внутрішньовенному введенні концентрація препаратів значно перевищує бактеріостатичний рівень, який дає прийом препаратів всередину і навіть внутрішньом'язево. Висока, хоча і нетривала, концентрація препаратів у крові сприяє посиленню їх дифузії у вогнища ураження. Такий метод дозволяє створити достатню бактеріостатичну концентрацію навіть у малодоступних для препаратів казеозних вогнищах.

Висновок

Результати проведеного аналізу засвідчили про необхідність диференційованого підходу у призначен-

ні програмної хіміотерапії при поширеному туберкульозі легень та коморбідністю з патологією гепато-панкреато-білярної системи із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду та рифампіцину в інтенсивну фазу лікування.

Результати дослідження довели, що застосування в ІФ лікування ін'єкційних форм рифампіцину та ізоніазиду у хворих на вперше діагностований поширений туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до ПТП та супутнім ураженням гепато-панкреато-білярної системи сприяє досягненню значного клінічно-рентгенологічного ефекту, а саме: інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми через 2 місяці ІФ були вірогідно відсутніми або легко вираженими в основній групі відносно контролю, а розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин розпаду спостерігались на 50 % частіше ($p < 0,05$); припинення бактеріовиділення після отримання 60 доз в інтенсивну фазу відмічалось на 38,8 % вірогідно частіше, що суттєво скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі (ліжко-дні), покращує комплаєнтність та є економічно обґрунтованим.

При вперше діагностованому поширеному туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та супутнім ураженням гепато-панкреато-білярної системи у динаміці оптимізованого лікування відмічалися достовірне покращення показників ендогенної інтоксикації відносно гр.1 (лейкоцитарний індекс інтоксикації у гр. 2 нижчий у 1,2 раза ($p < 0,05$) відносно гр. 1, гематологічний показник інтоксикації в гр.1 є вірогідно вищим відносно гр.2 у 1,3 раза, індекс зсуву лейкоцитів крові у гр. 2 є нижчим відносно відповідного показника в гр. 1 у 1,3 раза ($p < 0,05$)). Динаміка окремих біохімічних показників крові була наступною (рівень загального білку у гр. 1 нижчий на 9,6 % ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів 2 гр., білірубін у гр.1 вищий — на 17,2 %, АлАТ — на 19 %, АсАТ — на 22,4 % та тимолова проба — на 15,5 % у порівнянні з 2 гр. ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 4. — С. 57–64.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих / Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.
3. Тодоріко, Л. Д. Синдром системної запальної відповіді при поширених формах туберкульозу легень [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Український пульмонологічний журнал — 2013. — № 3. — С. 229.
4. Тодоріко, Л. Д. Assessment modes antimycobacterial therapy in newly diagnosed patients who are at risk of forming himiorezystetnoho tuberculosis [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальні питання медичної науки та практики : Збірник наукових праць ЗМАПО. — Запоріжжя, 2011. — Т. 1, К. 2, Вип. 78. — С. 95–100.
5. Фещенко, Ю. І. Синдром мальабсорбції у хворих на туберкульоз як причина неефективного лікування та шляхи подолання [Текст] / Ю. І. Фещенко // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2014. — № 1. — С. 5–8.
6. П'ятночка, І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії [Текст] / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 46–49.
7. Verma, P. K. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques [Text] / P. K. Verma // MolPharm. — 2012. — Vol. 9. — P. 1011–1016.
8. Kuzhko, M. M. Clinical case of using intravenous forms of anti-tuberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome [Text] / M. M. Kuzhko, D. O. Butov, N. M. Hulchuk, et al. // J. Pulmonary respiratory medicine. — 2015. — No 5. — P. 4.

REFERENCES

1. Kuzhko MM, et al. *Mozhlyvosti farmakoterapiji tuberkulozu legen* (Opportunities of pharmacotherapy of tuberculosis). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2012;No 4:57–64.
2. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy. Tuberkuloz u doroslykh. Nakaz MOZ Ukrainy № 620 vid 04.09.2014* (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Tuberculosis in adults. Decree of MOH of Ukraine № 620 from 04.09.2014).
3. Todoriko LD. *Syndrom systemnoyi zapalnoyi vidpovidi pry poshyrennykh formakh tuberkulozu legen* (Systemic inflammatory response syndrome with common forms of pulmonary tuberculosis). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2013;No 3:229.
4. Todoriko LD, Yeremenchuk IV. *Otsinka rezhytiv antimikobakterialnoyi terapiji u vpershe diagnostovanykh khvorykh, yakі vkhodyat do grupy ryzyku formuvannya khimiorezystentnoho tuberkulozu legen* (Assessment modes antimycobacterial therapy in newly diagnosed patients who are at risk of forming drugresistant tuberculosis). *Aktualni pytannya medychnoyi nauky ta praktyky*: Zbirnyk naukovykh prats ZMAPO. Zaporizhzhya. 2011;78(1):95–100.
5. Feshchenko Yul. *Syndrom malabsorbtsiji u khvorykh na tuberkuloz yak prychna neefektyvnoho likuvannya ta shlyakhy podolannya* (Malabsorption syndrome in patients with tuberculosis as a cause of ineffective treatments and remedies). *Ukrayinskyy khimioterapevtichnyy zhurnal*. 2014;No 1:5–8.
6. Pyatnochka IT, Kornaga SI, Pyatnochka VI. *Biokhimichni pokaznyky krovi u khvorykh na tuberkuloz legen u protsesi khimioterapiji* (Biochemical parameters of blood in patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2012;No 2:46–49.
7. Verma PK. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques. *MolPharm*. 2012;9:1011–1016.
8. Kuzhko MM, Butov DO, Hulchuk NM, et al. Clinical case of using intravenous forms of anti-tuberculosis drugs to improve the treatment efficiency of tuberculosis in patients with malabsorption syndrome. *J. Pulmonary respiratory medicine*. 2015;5:4.