



УДК 616.36+616.37]-06-085.38-036.8:616.24-002.5



ГУБЕРГРІЦ Н.Б., КЛОЧКОВ О.Є., ФОМЕНКО П.Г.  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## ЕФЕКТИВНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ЛІКАРСЬКИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

**Резюме.** Автори обстежили 328 хворих з туберкульозом легень, у яких внаслідок поліхіміотерапії розвинулися лікарський гепатит і лікарський панкреатит. У пацієнтів сформувався синдром метаболічної інтоксикації, що супроводжувалося підвищенням рівня «середніх молекул» у крові. Під впливом лікування з використанням для інфузійної терапії препарату янтарної кислоти вдалося досягти не лише вірогідного зниження цього показника, але і його нормалізації.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, лікарський гепатит, лікарський панкреатит, метаболічна інтоксикація, препарат янтарної кислоти.

У теперішній час туберкульоз (ТБ) залишається актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. Згідно зі світовою статистикою, щороку в усьому світі від туберкульозу гине 2 млн людей. Останніми роками в Україні проведено цілу низку заходів щодо боротьби з цим захворюванням [1].

У той же час в Україні залишається невирішеною низка проблем, розв'язання яких потребує значних, у тому числі фінансових зусиль з боку держави, органів місцевої влади, громадських організацій та суспільства в цілому: наявність одночасно епідемій ТБ та ВІЛ-інфекції, що призводить до зростання захворюваності на більш тяжку для виліковування коінфекцію ТБ/ВІЛ (з 2006 року рівень захворюваності на неї зріс з 11,5 до 18,3 на 100 тисяч населення у 2011 році, а її питома вага серед нових випадків ТБ — з 11,6 до 25,1 %); неповне та несвоєчасне залучення до лікування хворих на мультирезистентний ТБ (питома вага серед нових випадків ТБ у 2011 році становила 19 %) внаслідок обмеженого доступу хворих до сучасних засобів прискореної діагностики; недостатня ефективність лікування хворих на заразні форми ТБ (50,2 %), у тому числі через перебої держав-

них поставок протитуберкульозних препаратів, відсутність людських ресурсів для проведення контрольованого (у присутності медпрацівника) лікування хворих на амбулаторному етапі, негативне ставлення частини хворих до лікування; недосяжність рекомендованого ВООЗ показника вилікування (85 %), який розраховано для територій з низькою поширеністю коінфекції ТБ/ВІЛ та мультирезистентного ТБ; недостатній обсяг фінансування заходів з протидії ТБ, що не дає змоги забезпечити створення належних умов для перебування хворих та дотримання вимог інфекційного контролю в усіх протитуберкульозних закладах. Проте на державному рівні регламентовані деякі малоефективні та затратні протитуберкульозні заходи (профілактична флюорографія в окремих групах населення, масова туберкулінодіагностика, ревакцинації проти ТБ) [2].

Однією з проблем, що заважають повноцінному лікуванню ТБ, є розвиток побічних ефектів протиту-

© Губергріч Н.Б., Клочков О.Є., Фоменко П.Г., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

беркульозних препаратів. Зокрема, лікарські гепатити, викликані цими засобами, мають різні клініко-морфологічні варіанти, часто перебігають тяжко, що призводить до необхідності повного припинення протитуберкульозного лікування або вимагає значної перерви в лікуванні [1, 3].

Захворювання печінки є одним з провідних видів патології внутрішніх органів як у всьому світі, так і в Україні. Серед лікарських засобів, що викликають ураження печінки, протитуберкульозні препарати займають одне з перших місць [4, 5].

Менш відомо лікарське ураження підшлункової залози, яке також може бути викликане поліхімотерапією ТБ [6].

При ТБ розвивається загальна інтоксикація. Відомо, що суттєву роль у механізмах взаємообтяжуючого впливу патологічних процесів відіграє клініко-біохімічний синдром метаболічної інтоксикації (СМІ) [7], одним з лабораторних критеріїв якого є збільшення концентрації «середніх молекул» (СМ) у крові та інших біологічних рідинах організму [8]. СМ — це речовини середньої молекулярної маси (від 300–500 до 5000 D), що виникають внаслідок порушеного метаболізму у хворих та мають значну токсичність [8]. Виходячи з вищезазначеного, можна припустити, що застосування у комплексі лікування хворих на хронічний гепатит на тлі ТБ сучасних препаратів, що можуть позитивно впливати на показники метаболічного гомеостазу, зокрема на концентрацію СМ у сироватці крові, є перспективним.

Одним із таких препаратів (антигіпоксантив) ми вважаємо препарат янтарної кислоти. Він має не тільки дезінтоксикаційну, але й антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату обумовлено наявністю в його складі активної речовини — солі янтарної кислоти. Янтарна кислота активує антиоксидантну систему і пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів, вона спроможна підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу. Активація сукцинатдегідрогенази в мітохондріях гепатоцитів під впливом янтарної кислоти усуває печінковий холестаз,

перешкоджає жировій дистрофії печінки та її фіброзу, стимулює метаболічні процеси в печінці, синтез білка, глікогену [9].

**Мета дослідження:** оцінити ефективність інфузійної терапії препаратом янтарної кислоти в комплексному лікуванні хворих на ТБ легень, у яких внаслідок поліхімотерапії розвинулись гепатит та панкреатит.

## Матеріали і методи

Обстежено 328 хворих на лікарський гепатит у поєднанні з лікарським панкреатитом віком від 28 до 62 років, в яких було діагностовано наявність ТБ легень.

Діагноз лікарського гепатиту та лікарського панкреатиту був встановлений відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [10] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження, з обов'язковим урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) — ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Діагноз лікарського панкреатиту встановлювали також за стандартами, регламентованими вищезазначеними протоколами. Із роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Усі обстежені хворі мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, що негативно впливало на стан їх здоров'я та показники метаболічного гомеостазу.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, які були під наглядом, вивчали біохімічні показники СМІ, а саме рівень СМ у сироватці крові [7].

Хворі були розподілені на 3 лікувальні групи. До групи порівняння було віднесено 98 пацієнтів, які отримували лікування згідно з Наказами МОЗ України

**Таблиця 1 — Рівень СМ у хворих на хронічний гепатит та панкреатит на тлі ТБ до початку лікування (M ± m)**

Показник	Норма	Лікувальні групи обстежених хворих		
		1-ша основна (n = 116)	2-га основна (n = 114)	Група порівняння (n = 98)
СМ, г/л	0,52 ± 0,02	2,29 ± 0,05*	2,32 ± 0,06*	2,25 ± 0,14*

**Примітка.** У таблиці вірогідність розбіжностей порівняно з нормою: \* — при  $p < 0,001$ .

**Таблиця 2 — Рівень СМ у хворих на хронічний гепатит та панкреатит на тлі ТБ після завершення лікування (M ± m)**

Показник	Норма	Лікувальні групи обстежених хворих		
		1-ша основна (n = 116)	2-га основна (n = 114)	Група порівняння (n = 98)
СМ, г/л	0,52 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,53 ± 0,03	1,27 ± 0,14*

**Примітка.** У таблиці вірогідність розбіжностей порівняно з нормою: \* — при  $p < 0,001$ .

№ 271 та 384 [1, 10]. У 1-шу основну групу увійшли 116 хворих, які отримували загальноприйнятну терапію ТБ та як гепатопротектори — препарати урсодезоксихолевої кислоти та екстракту артишоку. Для інфузійної терапії використовували кристалоїдний плазмозамісник. Хворі 2-ї основної групи (114 пацієнтів) також отримували стандартне лікування ТБ, а як гепатопротектор — препарат комбінованої біоактивної сироватки, що містить білок, кверцетин, вітаміни С і А, для інфузійної терапії — препарат янтарної кислоти, 1,5% розчин 400,0 мл на добу протягом 10–2 діб.

Обстежені 50 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою однієї багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6.0), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів.

## Результати

До початку лікування у хворих з медикаментозними ураженнями печінки та підшлункової залози на фоні ТБ було виявлено підвищення вмісту СМ у сироватці крові, що свідчить про розвиток в таких пацієнтів клініко-біохімічного СМІ. Так, до початку лікування рівень СМ у сироватці крові осіб 1-ї основної лікувальної групи збільшувався в середньому до  $(2,29 \pm 0,05)$  г/л, що було вище відповідного показника норми в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). У пацієнтів, які становили 2-гу основну лікувальну групу, даний показник до початку терапевтичних заходів був збільшений в середньому до  $(2,32 \pm 0,06)$  г/л, що було вище норми в 4,46 раза ( $p < 0,001$ ). У хворих з хронічним гепатитом та панкреатитом на тлі ТБ, які становили групу порівняння, концентрація СМ у сироватці крові була в середньому  $(2,25 \pm 0,14)$  г/л, що перевищувало норму в середньому в 4,33 раза ( $p < 0,001$ ).

При вивченні концентрації СМ на момент завершення курсу терапії було встановлено, що в осіб 1-ї основної лікувальної групи вміст СМ у сироватці крові зменшувався в динаміці лікування в середньому в 4,0 раза та становив  $(0,57 \pm 0,02)$  г/л, що дорівнювало верхній межі норми ( $p > 0,1$ ) (табл. 2). У пацієнтів, які становили 2-гу основну лікувальну групу, даний показник під час лікування знизився в середньому в 4,38 раза порівняно з початковим значенням та становив на момент завершення лікування  $(0,53 \pm 0,03)$  г/л, що вірогідно не відрізнялося від норми ( $p > 0,1$ ). У хворих на хронічний гепатит та панкреатит на тлі ТБ, які становили групу порівняння, вміст СМ знижувався в 1,77 раза та був у середньому  $(1,27 \pm 0,14)$  г/л, що перевищувало норму в середньому в 2,44 раза ( $p < 0,001$ ).

Отже, встановлено, що при використанні додатково до загальноприйнятого лікування комбінації запропонованих препаратів у хворих на хронічний гепатит та панкреатит на тлі ТБ, які становили 1-шу та 2-гу

лікувальні групи, відмічається вірогідне зниження рівня СМ у крові хворих, причому на момент завершення лікування даний показник досягає верхньої межі норми (рис. 1). У той же час у хворих групи порівняння, які отримували лише загальноприйняті препарати, при проведенні лікування тенденція до зниження СМ менш значуща та на момент завершення лікування зберігається вірогідно підвищений вміст СМ у крові. Відомо, що концентрація СМ у крові та інших біологічних рідинах є одним з найбільш важливих біохімічних показників, що характеризують наявність та вираженість (інтенсивність) так званого синдрому метаболічної інтоксикації.

Цей клініко-біохімічний синдром пов'язаний з порушеннями нормального перебігу обмінних процесів в організмі та особливо часто зустрічається при хронічних захворюваннях, що тривало перебігають. Нормалізація вмісту СМ у крові хворих 1-ї та 2-ї групи, які отримували лікування з використанням запропонованої комбінації препаратів, свідчить про ліквідацію або суттєве зменшення інтенсивності СМІ у пацієнтів із поєднаною патологією підшлункової залози та печінки на тлі ТБ, що може вважатися патогенетичним обґрунтуванням доцільності використання вказаної комбінації препаратів при лікуванні пацієнтів з даною патологією. Слід відзначити, що при цьому більш значна позитивна динаміка відмічалась у пацієнтів 2-ї лікувальної групи.

## Висновки

У хворих на ТБ легень із лікарськими гепатитом та панкреатитом розвивається СМІ, що характеризується суттєвим підвищенням вмісту СМ у крові. При застосуванні для інфузійної терапії препарату янтарної кислоти досягається не тільки суттєве зниження показника СМ, але й його нормалізація.

Перспективи дослідження полягають у розробці диференційованої тактики інфузійної дезінтоксикаційної терапії у хворих на ТБ легень із лікарськими гепатитом та панкреатитом.

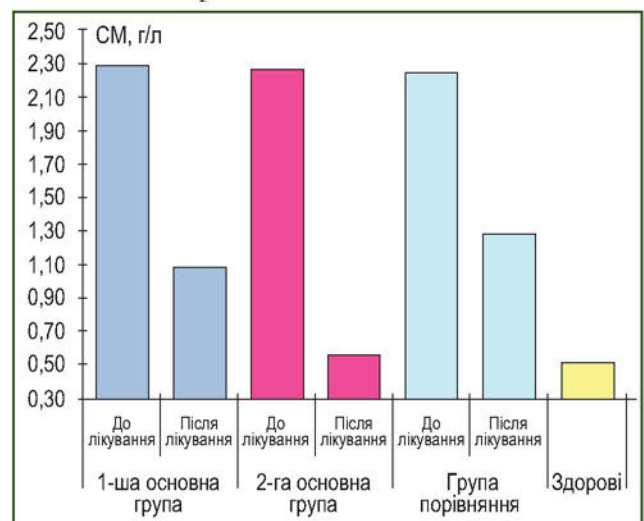


Рисунок 1 — Динаміка рівня СМ у крові обстежених хворих

## Список літератури

1. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 : норматив.-директив. правові док. — К., 2006. — 64 с.
2. Обласна програма протидії захворюванню на туберкульоз у Донецькій області на 2012–2016 роки. — Донецьк: Головне управління охорони здоров'я облдержадміністрації, 2012. — 46 с.
3. Про затвердження Інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 385 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 : норматив.-директив. правові док. — К., 2006. — 64 с.
4. Степанов Ю.М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Д. : Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3–12.
5. Болезни печени по Шиффу / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей ; пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.З. Бурневича [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
6. Губергриц Н.Б. Лекарственный панкреатит: патогенез, классификация, диагностика, лечение / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков // Вестник Клуба панкреатологов. — 2011. — № 3. — С. 16–20.
7. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 2006. — № 1. — С. 3–13.
8. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 1997. — № 1. — С. 11–16.
9. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции-недостаточности : [метод. рекомендации] / Авт. : Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев, А.В. Коломоец, Н.Н. Мосенцев. — Д., 2011. — 36 с.
10. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» : Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. — Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050613\\_271.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html).

Получено 02.11.13 □

Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., Фоменко П.Г.  
Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

Gubergripts N.B., Klochkov O.Ye., Fomenko P.G.  
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,  
Donetsk, Ukraine

### ЭФФЕКТИВНАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Авторы обследовали 328 больных с туберкулезом легких, у которых вследствие полихимиотерапии развились лекарственный гепатит и лекарственный панкреатит. У пациентов сформировался синдром метаболической интоксикации, что сопровождалось повышением уровня «средних молекул» в крови. Под влиянием лечения с использованием для инфузионной терапии препарата янтарной кислоты удалось достичь не только достоверного снижения этого показателя, но и его нормализации.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственный гепатит, лекарственный панкреатит, метаболическая интоксикация, препарат янтарной кислоты.

### EFFECTIVE INFUSION THERAPY OF DRUG-INDUCED LIVER AND PANCREAS INJURIES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

**Summary.** The authors examined 328 patients with pulmonary tuberculosis who had drug-induced hepatitis and drug-induced pancreatitis due to polychemotherapy. Patients had metabolic intoxication syndrome associated with increasing level of «average molecules» in the blood. Not only reliable decrease of this indicator but also its normalization was achieved under the influence of treatment with a usage of succinic acid preparation for infusion therapy.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, drug-induced hepatitis, drug-induced pancreatitis, metabolic intoxication, succinic acid preparation.