

Ефективність лікування хворого на вперше діагностований туберкульоз легень із супутньою патологією в залежності від способу введення антимікобактеріальних препаратів

Кужко М. М., Гульчук Н. М., Аврамчук О. В., Тлустова Т. В.

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Застосування антимікобактеріальної терапії у своїй більшості призводить до позитивної динаміки захворювання, негативації мазка та посіву мокротиння та вилікування від туберкульозу. Відсутність очікуваної позитивної відповіді на терапію, що застосовується, ми визначаємо у обмеженої кількості пацієнтів. Однією з найбільш частих причин відсутності позитивної відповіді, за умов призначення лікувальних засобів відповідно до визначеної чутливості та контрольованого прийому хіміопрепаратів, може бути наявність супутньої патології та синдрому мальабсорбції/мальдигестії.

До вашої уваги представлено клінічний випадок прогресування туберкульозу легень на тлі перорального застосування антимікобактеріальних препаратів. В ході лікування була підтверджена наявність хронічного панкреатиту та синдрому мальабсорбції пероральних форм препаратів, що дозволило змінити тактику лікування та досягти вилікування пацієнта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вперше діагностований туберкульоз легень, мальабсорбція, хронічний панкреатит.

Effectiveness of treatment of a patient for the first time diagnosed pulmonary tuberculosis with concomitant pathology depending on the method of administration of antimycobacterial drugs

Kuzhko M. M., Gulchuk N. M., Avramchuk O. V., Tlustova T. V.

State Enterprise "National Institute for Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

The use of antimycobacterial therapy in its majority leads to a positive dynamics of the TB disease, smear and sputum cultures conversion and cure of the patient. The lack of an expected positive response to the therapy happens in a limited number of patients. One of the most common reason for the lack of a positive response, in the conditions of the appointment of therapeutic agents in accordance with the identified sensitivity and controlled use of chemotherapy, may be the presence of concomitant pathology and malabsorption / maldigestia syndrome.

Your attention is given to the clinical case of the progression of pulmonary tuberculosis on the background of oral administration of antimycobacterial drugs. During the treatment, the presence of chronic pancreatitis and malabsorption syndrome of oral forms of drugs was confirmed, which allowed changing the treatment tactics and reaching the patient's cure.

KEY WORDS: malabsorption, chronic pancreatitis, first time diagnosed pulmonary, TB.

Эффективность лечения больного с впервые диагностированным туберкулезом легких с сопутствующей патологией в зависимости от способа введения антимикобактериальных препаратов

Кужко М. М., Гульчук Н. М., Аврамчук О. В., Тлустова Т. В.

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины».

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Применение антимикобактериальной терапии в большинстве приводит к положительной динамике заболевания, негативации мазка и посева мокроты и излечению от туберкулеза. Отсутствие ожидаемого положительного ответа на терапию, определяется у ограниченного количества пациентов. Одной из наиболее частых причин отсутствия положительного ответа, в условиях назначения лекарственных средств в соответствии с определенной чувствительностью и контролируемого приема химиопрепаратов, может быть наличие сопутствующей патологии и синдрома мальабсорбции/мальдигестии.

Вашему вниманию представлен клинический случай прогрессирования туберкулеза легких на фоне перорального применения антимикобактериальных препаратов. В ходе лечения было подтверждено наличие хронического панкреатита и синдрома мальабсорбции пероральных форм препаратов, что позволило изменить тактику лечения и достичь излечения пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: впервые диагностированный туберкулез легких, мальабсорбция, хронический панкреатит.

Хворий, 47 років. Туберкульоз легень виявлено при рентгенологічному обстеженні (Рис.1.) з приводу скарг на кашель з виділенням скудного мокротиння, підвищення температури тіла до 37,1–37,3 °С, слабкість, пітливість, схуднення на 12 кг протягом 1 року, випорожнення до 2–3 разів на добу (об'ємне, зловонне, сіруватого кольору, з блискучою поверхнею). В анамнезі зловживання алкоголем протягом 8 років. Останні 3 місяці алкоголь не вживає. Супутню патологію діагностовано при дообстеженні, виявлено хронічний панкреатит з помірно вираженою зовнішньо-секреторною недостатністю. Інші захворювання, в тому числі ВІЛ, захворювання нирок, ендокринні та паразитарні захворювання виявлені не були.

З приводу вперше діагностованого туберкульозу легень госпіталізовано в РПТД (районний протитуберкульозний диспансер) за місцем проживання.

Дані обстежень при госпіталізації до РПТД.

За даними дослідження мокротиння (молекулярно-генетичним методом, скопічно, Вастес, а згодом і в посіві) у пацієнта були виявлені мікобактерії туберкульозу. В молекулярно-генетичному тесті визначено чутливість до R, в тесті медикаментозної чутливості визначена чутливість до всіх препаратів I ряду.

УЗД: підшлункова залоза дещо збільшена в розмірах: головка 27 мм, тіло 25–26 мм, хвіст 22–23 мм. Ширина головного протоку 3–4 мм, ехогенність стінки підвищена, просвіт нерівномірний. Контур залози нечіткий, нерівний за рахунок локальних збільшень. Структура паренхіми неоднорідна, з ділянками підвищеної та зниженої ехогенності.

α амілаза крові – 180 г/л; α амілаза сечі – 250 мг/л;

ліпаза крові – 350 ммоль/л; еластаза в калі – 120 мкг/г.

Копрологічне дослідження: колір – сіруватий; реакція – лужна; м'язові волокна незмінні – +; м'язові волокна змінені +++; ніжноволокниста сполучна тканина +; нейтраль-

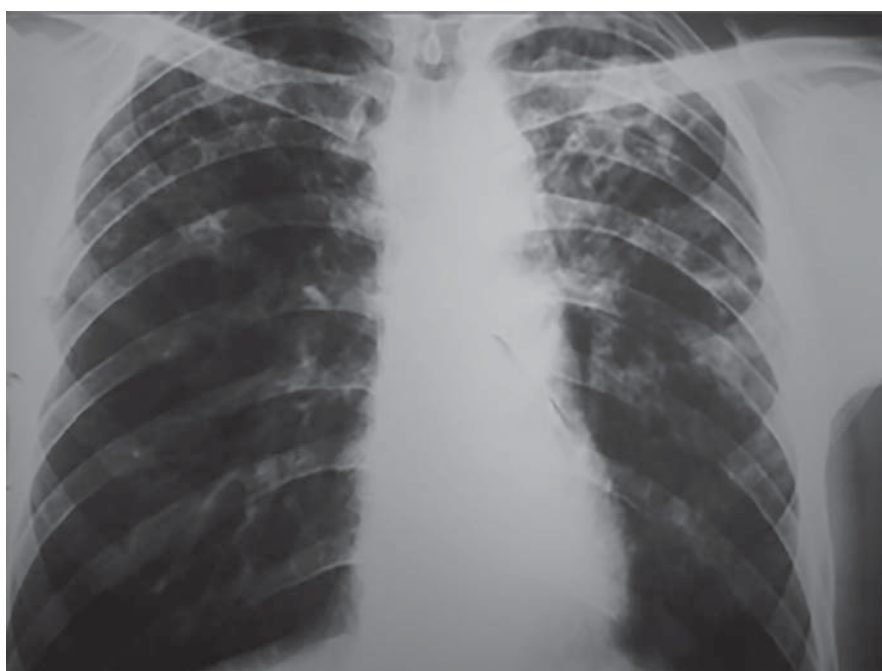


Рис. 1. Рентгенографія органів грудної клітки при надходженні до РПТД: білатерально в легенях, переважно в верхніх долях - вогнищево-інфільтративні зміни, декілька порожнин розпаду різних розмірів.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ний жир +++++; жирні кислоти-; мила жирних кислот-; крохмаль в/клітинний++; клітковина перетравлена+++; клітковина неперетравлена++; детрит++; йодофільна флора+++; виявляються неперетравлені інгредієнти їжі – жири (стеаторея) та білки (креаторея).

Пацієнту призначено:

- стандартну антимікобактеріальну терапію Н – 0,3; R – 0,6; Z – 2,0; E – 1,6;
- замісну ферментну терапію: креон 10 000 ОД 3 р/добу, домперидон 10 мг 3 р/день, омепразол 20 мг 2 р/добу.

На тлі застосування лікування, що включало стандартну антимікобактеріальну терапію та замісну терапію, через 2 місяці – клінічно росли явища інтоксикації, прогресування процесу у вигляді наростання вогнищево – інфільтративних змін в середньо-верхньому відділі лівої легені (рис. 2).

На тлі застосування замісної ферментної терапії, визначено компенсацію зовнішньосекреторної недостатності: дефекація – 1 раз/добу, кал оформлений; α амілаза крові – 60 г/л; α амілаза сечі – 50 мг/л;

ліпаза крові – 7,2 ммоль/л; еластаза в калі – 180 мкг/г. Копрологічне дослідження: колір – звичайний; реакція – слабо лужна; м'язові волокна незмінені -; м'язові волокна змінені +; ніжноволокниста сполучна тканина +; нейтральний жир ++; жирні кислоти-; мила жирних кислот-; крохмаль в/клітинний++; клітковина перетравлена++; клітковина неперетравлена++; детрит++; йодофільна флора++; виявляються неперетравлені інгредієнти їжі – жири (стеаторея) та білки (креаторея).

Хворий був направлений до Інституту на консультацію та для подальшого лікування.

При поступленні до Інституту загальний стан пацієнта задовільний. Скарги на кашель з виділенням мокротиння, слабкість, пітливість.

З огляду проведення хіміотерапії під безпосереднім спостереженням медичного персоналу, відсутності у пацієнта діареї (на тлі застосування замісної терапії) та блювоти подальшу тактику лікування було вирішено розглянути після визначення концентрації деяких антимікобактеріальних препаратів в крові, дані представлені в табл. 1.



Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки 2 місяць лікування.

Таблиця 1. Дослідження концентрації препаратів в крові

	Препарат та метод введення			
	рифампіцин (0,6 г) перорально	рифаміцин натрієва сіль (0,6 г) в/в	етамбутолу гідрохлорид (1,2 г) перорально	в/в
10 хвилин	0	26,54	0	8,36
1 година	0	16,32	0	3,3
3 години	0,34	9,31	0,43	1,1
4 годин	0,28	2,58	0,19	0,48
5 годин	0,1	0,93	0	0,3

Таблиця 2. Результати дослідження мокротиння

	Місяць	Скопія		Посів		Чутливість				
		N	результат	N	результат	H	R	S	E	інші
I*	0 ТБ	110	позит	5709	позит	ч	ч	ч	ч	-
I	2 міс.	258	позит.	5844	позит					
II**	2 міс.	14	позит.	5844	позит	ч	ч	ч	ч	-
II	3 міс.	11	негат	-	-					
II	4 міс.	5	негат	6175	негат					
I	6 міс.	161	негат		негат					
I	8 міс.	273	негат							

Примітки: * – I – лікування в РТД; ** – II – лікування в НІФП; I – 0 ТБ / Xpert MBT/RIF: ДНК МБТ виявлено, RIF «-»; II – 2 міс./ Xpert MBT/RIF: ДНК МБТ виявлено, RIF «-».

Враховуючи тривале застосування антимікобактеріальних препаратів, які створювали низькі їх концентрації в крові, ми повторно провели молекулярно – генетичний тест, який показав збереження чутливості до R. Також нами повторно було проведено культуральне дослідження з наступною постановкою тесту медикаментозної чутливості, який підтвердив чутливість до препаратів I ряду. Проте, враховуючи тривалість отримання результатів дослідження, при виробленні тактики лікування ми орієнтувались на молекулярно-генетичний тест.

Лікування: враховуючи низьке значення рівня концентрацій рифампіцину та етамбутолу при застосуванні препаратів per os, пацієнт був переведений на комбіноване введення антимікобактеріальних препаратів. Внутрішньовенно застосовували: ізоніазид, рифаміцин натрієву сіль, етамбутолу гідрохлорид; перорально – піразинамід. Всі препарати застосовували у фармакопейно допустимих дозах.

Інтенсивну фазу лікування було продовжено на 60 доз (сумарна тривалість інтенсивної фази склала 60 доз, отриманих в РПТД до рентгенологічного прогресування та 60 доз комбінованої терапії із переважним застосуванням антимікобактеріальних препаратів внутрішньовенно).

Враховуючи наявність у хворого патологічного стану, що супроводжувався явищами мальабсорбції/мальдігестії, підтримуючий етап хіміотерапії проводився в РПТД за місцем проживання із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину натрієвої солі внутрішньовенно. Тривале застосування антимікобактеріальних препаратів внутрішньовенно обумовило їх введення через постійний катетер.

Результат лікування та наступне спостереження

Протягом 1 тижня від початку лікування із застосуванням внутрішньовенної хіміотерапії стан пацієнта суттєво покращився: температура тіла нормалізувалась, з'явився апетит. На 1 міс. спостереження було визначено збільшення ваги пацієнта на 2 кг, при дослідженні мокротиння скопічно КСП (кислото стійкі палички) перестали визначатись. Враховуючи виражену позитивну клініку – рентгенологічну динаміку, відсутність у мокротинні КСП при дослідженні в контрольні терміни, після отримання 60 доз хіміопрепаратів пацієнта було переведено на підтримуючий етап хіміотерапії із продовженням застосування внутрішньовенно ізоніазиду та рифаміцину натрієвої солі.

Негативація мокротиння була підтверджена на 2 місяці від початку інфузійного введення препаратів за результатами культурального дослідження, дані представлені в табл. 2.

Переносимість, як інтенсивної так і підтримуючої фази лікування, була задовільною, показники загального аналізу крові та біохімічного дослідження протягом спостереження не виходили за межі контрольних значень, дані представлені в табл. 3, 4.

Застосування внутрішньовенного введення антимікобактеріальних препаратів призвело до позитивної рентгенологічної динаміки, що демонструють рис. 3, 4, 5.

Загальна тривалість лікування становила 8 місяців. Ефективність лікування за національними стандартами була розцінена як "вилікуваний".

Тривалість спостереження після застосування повного курсу лікування становить 6 місяців. Протягом вказаного

Таблиця 3. Показники загального аналізу крові

Показник місяць	WBC *10 ⁹ /L	RBC *10 ¹² /L	HGB g/l	PLT *10 ⁹ /L	LYM %	MON %	GRA %	Шое мм/год
0 ТБ /I	11,4	5,14	127	294	17,1	8,0	74,9	6
2 міс./I	11,8	5,35	116	378	16,4	7,0	76,6	15
2 міс./II	12,4	5,38	118	360	16,4	6,4	77,2	11
4 міс./II	8,7	5,36	144	291	19,5	4,3	76,2	6
6 міс./I	9,3	5,26	168	287	16,4	7,0	76,6	3
8 міс./I	8,2	5,7	143	269	12,7	8,7	78,6	3

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Таблиця 4. Показники біохімічного дослідження крові

Показник місяць	Білірубін нмоль/л	Прямий білірубін, нмоль/л	АЛТ до 40од/л	Сечовина 2,5-8,3 ммоль/л	Креатинін 53-115 мкмоль/л	Сечова к-та 155-428 мкмоль/л	ГГП 5-45 ммоль/л	фосфатаза лужна од/л	білок г/л	глюкоза крові ммоль/л
0 ТБ./I	17,5	10,4	11,8	3,76	82,7	-	29,8	-	76,3	6,5
2 міс./I	11,7	3,0	18,1	3,31	74,8	-	27,1	-	73,1	5,7
2 міс./II	11,1	3,2	19,1	3,28	68,4	280,1	27,8	235,7	79,1	5,8
4 міс./II	10,5	3,0	15,8	3,44	81,3	335,7	26,2	136,9	79,3	6,3
6 міс./I	14,5	3,2	22,3	4,9	84,4	-	31,2	-	78,2	6,2
8 міс./I	13,2	3,1	21,7	5,11	90,5	-	30,4	-	76,8	6,0

часу спостереження хворому проведено клініко-лабораторні та рентгенологічне дослідження, ознак рецидиву захворювання не виявлено.

Розгляд клінічного випадку.

Навіть за умов адекватної хіміотерапії (з урахуванням тесту медикаментозної чутливості із застосуванням препаратів в необхідній кількості і дозах, контрольованістю виконання режиму лікування) - наявність у хворого супутньої патології, неможливість створення в крові і тканинах оптимальної концентрації препаратів в результаті порушення їх всмоктування в шлунково-кишковому тракті або швидкої їх інактивації, призводять до зменшення ефективності лікування [1].

Застосування контрольованої терапії та відповідних клінічному випадку схем лікування, у своїй більшості призводить до позитивної динаміки захворювання, абаціювання мокротиння та вилікування даної патології. Існує обмежена кількість пацієнтів у яких відсутня очікувана позитивна відповідь на терапію, що застосовується. Можлива

відсутність позитивної відповіді може бути пов'язана з синдромом мальабсорбції [2, 3]. Як одну з причин неефективності також слід розглядати різницю отриманої чутливості до антимікобактеріальних препаратів в мокротинні пацієнта та у вогнищі ураження - «прихована» медикаментозна стійкість, діагностування якої має великі складності і можливе лише за умови культурального дослідження післяопераційного матеріалу [4].

Несвоєчасне виявлення в тому числі і «прихованої» стійкості МБТ до препаратів, що застосовуються у лікуванні туберкульозу, призводить до неухильного розмноження резистентних популяцій, а низька концентрація антимікобактеріальних препаратів в крові хворого внаслідок мальабсорбції призводить до формування великої кількості «мутантних» штамів, наростання медикаментозної стійкості, прогресування захворювання [5, 6, 7].

Таким чином, у хворих з відсутністю «позитивної відповіді» на лікування слід виявляти клінічні ознаки, або ста-



Рис. 3. Рентгенографія органів грудної клітки 4 місяць лікування: визначається динаміка в бік розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях, зменшення в розмірах порожнини розпаду, стоншення її стінки.

■ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

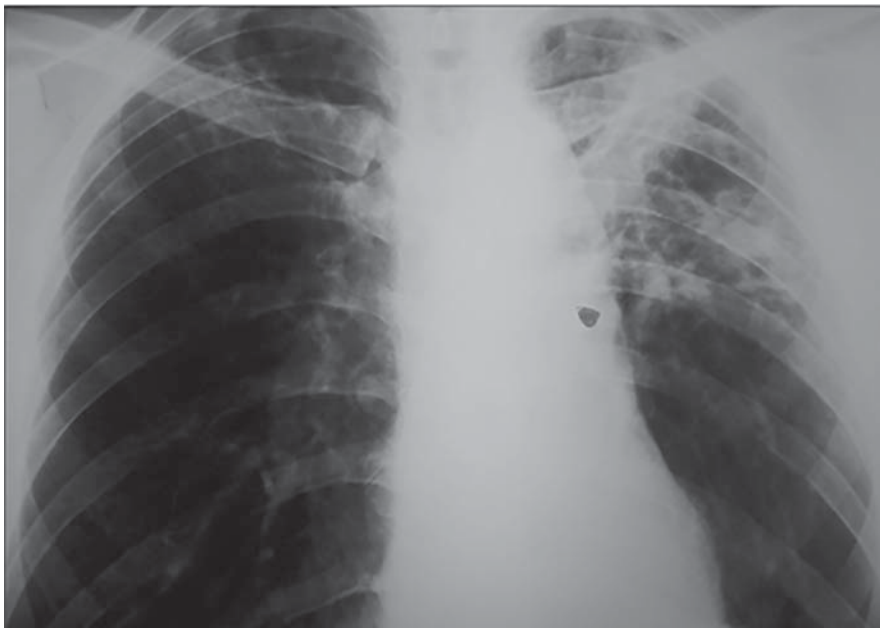


Рис. 4. Рентгенографія органів грудної клітки 6 місяць лікування: подальша позитивна динаміка - розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях.

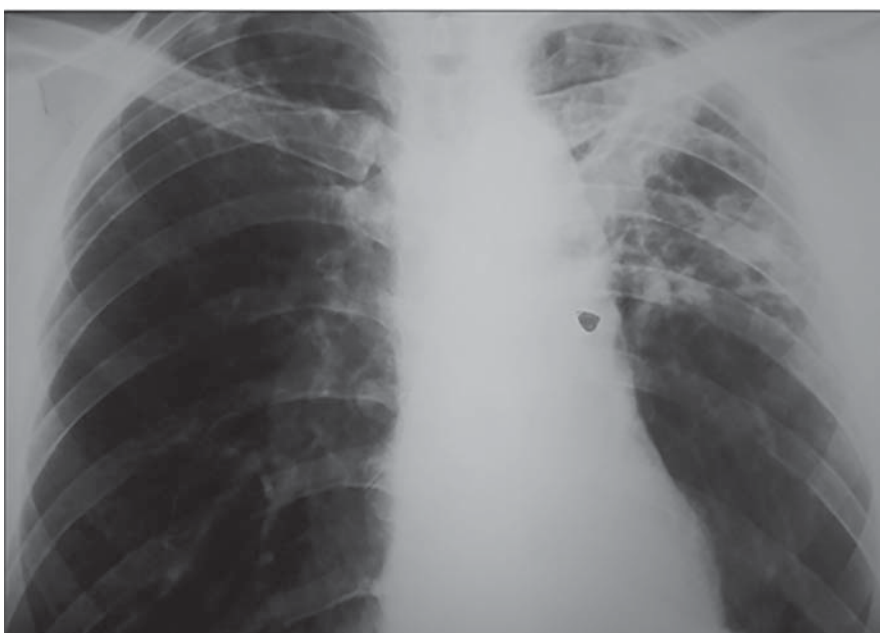


Рис. 5. Рентгенографія органів грудної клітки 8 місяць лікування: на фоні метатуберкульозного пневмофіброзу, переважно в верхніх відділах вогнищево-інфільтративні зміни, які продовжують розсмоктуватись та ущільнюватись, порожнини розпаду в розмірах зменшились, стінки їх стоншались.

ни, що можуть призвести до синдрому мальабсорбції, а їх поєднання з низькою концентрацією протитуберкульозних препаратів в крові може слугувати критерієм зміни тактики лікування.

В ряді випадків застосування пероральної терапії не дозволяє врахувати ряд факторів, які знижують біодоступність (блювота, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний і морфологічний стан шлунково-кишкового тракту, ефект індукції ферментів кишківника

та ін.), проте внутрішньовенне введення препаратів нівелює зазначені фактори, приносячи до 100 % біодоступності.

В клінічних та експериментальних дослідженнях було встановлено, що лікувальна дія антимікобактеріальних препаратів знаходиться у прямій залежності від рівня концентрації препаратів в крові, а відтак і у вогнищі специфічного запалення [8, 9].

Доведено, що навіть включення одного з антимікобактеріальних препаратів у режим антимікобактеріальної те-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

рапії шляхом парентерального застосування в інтенсивну фазу дозволяє підвищити ефективність лікування за частотою та термінами зникнення клінічних симптомів та припиненням бактеріовиділення, а підвищення ефективності лікування відбувається на фоні покращення переносимості хіміотерапії в інтенсивну фазу [10, 11, 12].

І хоча національний протокол лікування хворих на туберкульоз легень не передбачає визначення створюваних антимікобактеріальними препаратами концентрацій в крові, даний клінічний випадок показує необхідність індивідуалізованого підходу у вирішенні тактики лікування пацієнтів з відсутністю позитивної відповіді.

Оскільки виявлення причинного фактору може не призвести до ліквідації синдрому мальабсорбції навіть за умови зменшення або повного нівелювання клінічних ознак даної патології на тлі замісної терапії, як варіант вибору може стати застосування ін'єкційних препаратів. Представлений клінічний випадок описує можливість тривалого застосування внутрішньовенної хіміотерапії у хворого на вперше

діагностований туберкульоз легень із синдромом мальабсорбції.

Висновки:

Відсутність позитивної відповіді при застосуванні адекватної антимікобактеріальної терапії може бути пов'язана з синдромом мальабсорбції.

Компенсація функції підшлункової залози після застосування замісної терапії не завжди призводить до підвищення біодоступності препаратів, що застосовуються перорально.

Оскільки до мальабсорбції призводить багато захворювань, оптимальним для досягнення терапевтичної мети є визначення у хворих з відсутністю позитивної відповіді на лікування найбільш розповсюджених причин мальабсорбції з одночасним визначенням рівня препаратів в крові пацієнта.

Застосування парентерального введення антимікобактеріальних препаратів протягом всього курсу лікування при супутній мальабсорбції є терапією вибору.

Література:

1. Lienhardt, C. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes [Text] / C. Lienhardt, A. Vernon, M. C. Raviglione // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 6.1. – № 3. – P. 186–193.
2. Owens, S. R. The pathology of malabsorption: current concepts. [Text] / S. R. Owens, J. K. Greenson // Histopathology. – 2007. – № 50 (1) : P. 64–82.
3. Othman, M. Alterations in intestinal microbial flora and human disease [Text] // M. Othman, R. Agüero, H. Lin // January 2008. – Vol. 24. – P. 11–16.
4. В.И.Чуканов. Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы. М. – 2001. – С. 117 – 122.
5. Rattan, A. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives [Text] / A. Rattan, A. Kalia, N. Ahmad // Emerging Infectious Diseases. – 1998. – Vol. 4. – № 2. – P. 195 – 209.
6. Sterling, T. R. Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis [Text] / T. R. Sterling, H. P. Lehmann, T. R. Frieden // BMJ. – 2003. – Vol. 15. – P. 326 – 374.
7. Musser, J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights [Text] / J. M. Musser // Curr. Opin. Immunol. 1995. – Vol.8. – P. 496–514.
8. Nuermberger, E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of Mycobacterium infection [Text] / E. Nuermberger, J. Grosset // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23. – № 4. – P. 243–255.
9. Concentration-dependent Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin [Text] / T. Gumbo [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51. – P. 3781–3788.
10. Эфферентная терапия в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий [Текст] / Н. Л. Карпина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 28 – 33.
11. Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких при парентеральном и пероральном применении противотуберкулезных препаратов [Текст] / В. Ю. Мишин [и др.] // Пульмонология. – 2011. – Вып. 1. – С. 55–59.; Boff, D. F.
12. Initial combination of injectable and oral anti-tuberculosis agents for the treatment of severe disseminated tuberculosis [Text] / D. F. Boff, L. Z. Goldani // Trop. Doct. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 381–401.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Кужко М. М

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Президент ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань». Академік НАМН України, професор.
10, вул. М.Амосова, 03038, Київ, Україна, info@incure.info

Kuzhko M. M.

National Institute of phtisiology and pulmonology named after F.G. Yanovskii
National Academy of Medical sciences of Ukraine.
03038, Ukraine, Kyiv, 10, M.Amosova str. info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-19-1-35-41