

616.988.92:616.24-002.5

VPLYV INFEKČNEJ HEPATITÍDY NA PRIEBEH PŮCNEJ TUBERKULÓZY

Plukovník MUDr. Dušan SKOKŇA, CSc.

Vojenský ústav pre choroby pľúcne, Nová Polianka

Podplukovník MUDr. Štefan SIVÁK

2. okruhový hygienicko-epidemiologický oddiel, Bratislava

Výskyt vírusovej hepatitídy u pacientov tuberkulózných liečební prevyšuje podľa Jedľovského (1) až 9krát výskyt hepatitídy tých istých vekových skupín zdravej populácie. Dôvody pre túto skutočnosť nie sú celkom jasné. Predpokladá sa, že okrem dlhodobého kolektívneho pobytu v úzkom kontakte výskyt ovplyvňuje i protažované podávanie antituberkulotík. Nie je tiež uzavretá otázka priameho vplyvu tuberkulózy na pečeň.

Zaujala nás v týchto súvislostiach otázka, či vírusová hepatitída má tendenciu zhoršovať priebeh hojenia pľúcneho nálezu a ako sa to prejavuje v konečných výsledkoch liečby.

Preto sme zhodnotili skupinu tuberkulózných pacientov, ktorí v našom ústave ochoreli na infekčnú hepatitídu počas epidémie infekčnej hepatitídy v rokoch 1964–1965.

Materiál a metodika

V epidémii sme zaevidovali celkom 36 ochorení, diagnostikovaných ako infekčná hepatitída. Ochorelo 33 pacientov a 3 zamestnanci ústavu (graf 1). Všetky prípady boli ikterické.

Z celkového počtu hodnotíme 30 pacientov

GRAF 1

ROZVRSTVENIE PACIENTOV S HEPATITÍDOU



■ PACIENTI S TBC
▨ PACIENTI BEZ TB
□ ZAMESTNANCI

s tuberkulózou pľúc, 27 mužov a 3 ženy. Priemerný vek bol 31 rokov.

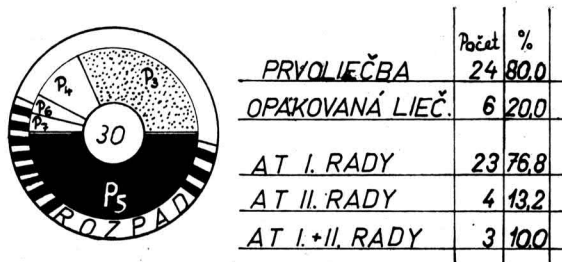
U väčšiny (80 %) z týchto pacientov bola diagnostikovaná infiltratívna a diseminovaná forma tuberkulózy pľúc (graf 2). Rozpad na začiatku liečenia sa vyskytol u 21 pacientov, pozitívny nález Mykobaktérií tbc sme zistili u 9 pacientov. Rozsah tuberkulózného procesu sme zaradili k stredne až menej rozsiahlym nálezom.

Prevažná väčšina pacientov dostávala antituberkulotiká ako prvoliečbu. Z nich AT do 6 me-

siacov užívalo 13 pacientov, do 1 roka 7 pacientov, nad 1 rok boli AT liečení 4 pacienti. U 6 pacientov (20 %) bola antituberkulotická liečba už opakovaná (graf 2).

GRAF 2

FORMA PĽÚCNEJ TBC - ANTITUBERKULOTIKÁ



Od decembra 1964 sme u všetkých pacientov ústavu sledovali okrem bežných hepatálnych testov i transaminázy. Vo výsledkoch hodnotíme výsledky vyšetrenia SGPT.

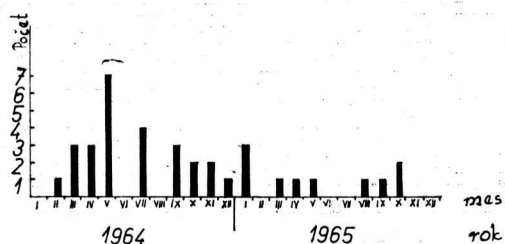
Stav pľúcneho nálezu i výsledky laboratorných vyšetrení sme hodnotili v priebehu ďalších troch mesiacov po ochorení na hepatitídu.

Epidemiologická situácia

Výskyt infekčnej hepatitídy v ústave bol protahovaný s maximom ochorení v máji 1964 (graf 3).

GRAF 3

VÝSKYT INFEKČNEJ HEPATITÍDY PODĽA IZOLÁCIE /36 CHORÝCH/



Rozbor časových a miestnych súvislostí ukázal, že do novembra 1964 prebiehal výskyt v ohniskách súčasne trvajúcich, alebo na seba naväzujúcich po jednotlivých poschodiach ústavu. V tomto období bolo možné určiť s dosť veľkou pravdepodobnosťou prameň nákazy v časovej a miestnej súvislosti. U 4 ochorení bol prameňom nákazy pacient, ležiaci na tej istej izbe. Od novembra 1964, kedy sme pristúpili k hromadnej aplikácii gamaglobulínu, nie sú už časové a miestne súvislosti tak výrazné. Sporadický výskyt ikterických ochorení však i naďalej pretrvával. Nezabránila tomu ani aplikácia gamaglobulínu u všetkých kontaktov a novoprijatých pacientov, ani uzavretie ústavu pre príjem nových pacientov na dobu 50 dní.

Predpokladali sme, že k ďalšiemu premorova-

vaniu medzi pacientami ústavu dochádza vo formách anikterických až inaparentných. Nasvedčujú tomu výsledky vyšetrenia transamináz (tab. 1).

Tab. 1

Proporcia zvýšených hodnôt SGPT u pacientov liečebne

Dátum	Vyšetrených	Pozitívnych	%
XII. 64	145	41	28,3
I. 65	129	39	30,2
III. 65	77	20	25,9
V. 65	77	25	32,4
X. 65	58	12	20,6
III. 67	135	8	5,9
V. 67	111	9	8,1
X. 67	119	11	9,2
XII. 67	69	5	7,2
I. 68	129	2	1,6

V dolnej časti tabuľky uvádzame pre porovnanie výsledky vyšetrenia transamináz i tých istých mesiacov ďalších rokov, kedy sa v ústave nevyšktovali diagnostikované prípady hepatitídy.

Výsledky

Prodrómy hepatitídy udávali pacienti 1–23 dní pred objavením sa ikteru. Sťažovali si hlavne na nechutenstvo, nauzeu, nevoľnosť, bolesti v epigastriu alebo pod pravým rebrným oblúkom. Pri dlhodobom užívaní AT bývajú však takéto príznaky celkom bežné aj u našich pacientov a tak do značnej miery zastierali možný výskyt hepatitídy. Zvýšené teploty pred vznikom ikteru sme zaznamenali u viac ako polovice pacientov.

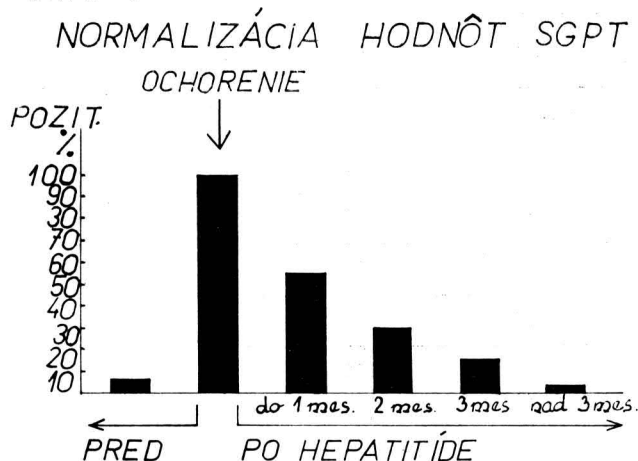
Diagnóza hepatitídy bola potvrdená infekčnými oddeleniami OÚNZ. Priemerná doba hospitalizácie na infekčnú hepatitídu bola 4 týždne.

Prvé pozitívne laboratorne výsledky sme zisťovali vyšetrením transamináz. U dvoch pacientov sme pozorovali dlhodobu (už 4 mesiace pred objavením ikteru) pozitivitu hodnôt SGPT. U ostatných došlo k zisteniu positivity až pri objavení ikteru. V tomto období boli transaminázy zvýšené u všetkých pacientov s diagnostikovanou hepatitídou. Pri vysokom percente zvýšených transamináz u kontaktov (tab. 1) nebolo však možné využiť týchto vyšetrení pre cielený protiepidemický zásah. Krátkodobé či dlhšie trvajúce zvýšenie transamináz, až do hodnôt zisťovaných u ikterických pacientov, sme nachádzali totiž aj u pacientov, ktorí neudávali ani žiadne klinické príznaky, ani sa u nich neobjavil ikterus.

U pacientov s hepatitídou došlo k normalizá-

cii hodnôt SGPT (graf 4) do jedného mesiaca u šiestnástich, do dvoch u deviatich, do troch u troch pacientov a nad tri mesiace pretrvávali zvýšené hodnoty u jedného pacienta.

GRAF 4



Pri vyšetrení bilirubínu v sére, TZR i vyšetrovaní žlčových barvív v moči sme zisťovali bežné hodnoty ako u nekomplikovaných hepatitíd netuberkulózných pacientov.

Antituberkulotická liečba v priebehu infekčnej hepatitídy pozostávala predovšetkým v monoterapii INH a STM (tab. 2). Prekvapujúce je,

TAB. 2

LIEČBA V PRIEBEHU INF. HEPATITÍDY

AT: STM, INH HORMÓNY:

30	MONO. INH	5	3	0
	MONO. STM	3	0	3
	ŽIADNE AT	18	5	2
	STM+INH	4	3	0
		30	11	5

že osemnásť pacientov nedostávalo počas hepatitídy žiadnu AT liečbu, hoci sedem z nich malo nasadenú hormonálnu liečbu.

Pri konečnom hodnotení vplyvu infekčnej hepatitídy na liečebné výsledky pľúcnej tuberkulózy mali sme tieto výsledky (tab. 3): K podstatnej regresii špecifického procesu došlo u viac ako troch štvrtín pacientov (80 %). Nález sa nezmenil u 10 % (3 pacienti). U troch pacientov došlo ku prechodnej progresii procesu. Dvaja boli pred hepatitídou liečení konzervatívne a u jedného pacienta bola robená čiastočná resekcia pľúc. Pri bližšej analýze sme zistili, že prví dvaja pacienti nemali v priebehu hepatitídy žiadnu antituberkulotickú liečbu i napriek hormonálnej liečbe. Tretí pacient s bakteriologickou recidívou užíval okrem hormonálnej liečby STM, na ktorý bol však už dlhšiu dobu rezistentný. Považujeme za nutné upozorniť, že i keď na jednej strane došlo k prechodnej progresii tuberkulózneho procesu u troch pacientov, u ktorých hormonálna liečba alebo nebola krytá AT, alebo krytá AT neúčinným (STM), na druhej strane u 5 chorých s infekčnou hepatitídou počas hormonálnej liečby nedošlo k progresii choroby, i keď nedostávali počas tejto doby antituberkulotiká.

TAB. 3

VÝSLEDKY LIEČBY TBC. NÁLEZU

REGRESIA PROCESU	24	80,0%
NÁLEZ NEZMENENÝ	3	10,0%
PROGRESIA PROCESU	3	10,0%
DEKAVERNIZÁCIA	17	81,0%
DEBACILIZÁCIA	8	88,0%

Regresiu sme videli hlavne pri čerstvých procesoch tam, kde prevládala čerstvá infiltrácia či diseminácia. U chronickej kavitárnej tbc ústup nebol taký markantný. I napriek tomu podarilo sa dekavernizovať 81 % pacientov a 88 % pacientov debacilizovať.

Keď sme zrovnávali tieto výsledky liečby s našimi celoročnými priemermi pri nekomplikovanom priebehu pľúcnej tuberkulózy, nenachádzali sme vo výsledkoch podstatných rozdielov.

Diskusia

Diagnostický význam vyšetrovania transamináz u infekčnej hepatitídy je všeobecne známy (3, 4, 5). Musil a Stiksa (4) tvrdia, že u pľúcnej tuberkulózy nedochádza ku zvýšeniu transamináz. K rovnakému záveru došli Wagner, Novák a Kürti (6) pri sledovaní 200 chorých s rôznymi formami pľúcnej tuberkulózy v rôznom štádiu. Vyššie aktivity transamináz boli zistené u nemocných, u ktorých došlo v priebehu liečby k toxickému poškodeniu pečene, k ochoreniu na vírusovú hepatitídu alebo k aktivácii chronického pečeneového procesu.

Napriek tomu iní autori popisujú ikterus, alebo citujú zprávy o zmenách hepatálnych testov u pacientov liečených antituberkulotikami (8, 9, 10), prípadne upozorňujú (11), že biochemické zmeny je nutné predpokladať vždy, keď je liek podávaný vo väčšom množstve. Klinické kritéria na odlíšenie toxického poškodenia pečene a vírusovej hepatitídy neexistujú. Zdôrazňuje sa len chýbanie febrilnej fázy u toxických hepatitíd. Procházka (7) udáva, že vo väčšine prípadov ide o infekčnú hepatitídu. Podľa našich vyšetrení sa tiež zdá, že zo zvýšenia hodnôt SGPT a ostatných bežných klinických vyšetrení nie je možné usúdiť, či ide o toxické poškodenie pečene počas liečby, či o vírusovú hepatitídu alebo o aktiváciu chronického pečeneového procesu.

V poslednom čase viacerí autori zaoberali sa vplyvom infekčnej hepatitídy na tuberkulózu

pľúc. Naši autori Kuklovský, Vašečka [12], Jedlovský [1], z cudzích Nagyová, Alexy, Kovács [13] nepozorovali zrejmy vplyv infekčnej hepatitídy na priebeh tbc procesu. Trautwein, Dzinisch, Nagy (cit. Seri — 16) tvrdia, že infekčná hepatitída má nepriaznivý vplyv na priebeh tbc procesu.

Niektorí považujú zhoršenie súčasne prebiehajúceho tbc procesu za anergiu organizmu počas ikteru. Táto anergia je údajne podobná anergii pri liečbe kortizonom. V našej štúdii sme venovali pozornosť hlavne otázke vplyvu hepatitídy na priebeh liečby špecifického pľúcneho procesu. Pri zrovnaní výsledkov liečby u ostatných pacientov v našom ústave nemožno jednoznačne vysloviť názor, že táto pridružená choroba by znamenala podstatné zhoršenie priebehu tbc nálezu. V hojení tuberkulózneho procesu, zvlášť u čerstvých infiltratívnych a diseminovaných foriem, nevidno podstatného rozdielu ani pri koincidencii oboch týchto chorôb. U chronickej fibrokavitárnej pľúcnej tuberkulózy regresívne pochody bývajú pozvoľné a nedá sa vylúčiť možnosť bakteriologickej recidívy. U všetkých pacientov sme sledovali vývojovú tendenciu procesu od začiatku liečby až ku hepatitíde, aby sme vylúčili vplyv iných činiteľov. U infiltratívnych foriem i čerstvých diseminovaných procesov bola vcelku tendencia zlepšovať sa, u fibrokavitárnej tbc proces sa v priebehu liečby nemenil. Tieto názory potvrdzujú i niektorí iní autori (Kuklovský, Vašečka).

V priebehu infekčnej hepatitídy väčšia polovica pacientov dostávala hormonálnu liečbu. Jej krytie antituberkulotikami nebolo však dostatočné. V literatúre sú známe prípady aktivácie, recidívy či progresie špecifického procesu po terapii steroidnými hormónami [14].

V našom súbore došlo u 3 pacientov k prechodnej progresii procesu. Všetci dostávali v priebehu pridruženého ochorenia hormonálnu liečbu (Prednison + ACTH). Dvaja neužívali AT vôbec, jeden pacient dostával STM, na ktorý bola vyvinutá rezistencia.

Ťažko povedať, či príčina progresie bola v pridruženej chorobe, alebo v hormonálnej liečbe nedostatočne krytej AT. Skorej možno sa prikloniť k druhej domnienke. Chyba malých čísel nedovoľuje túto hypotézu štatisticky doložiť.

Pretože u tbc pacientov býva reštitúcia pečenej funkcie pozvoľnejšia, treba voliť opatrne ďalšiu AT liečbu a častejšie robiť funkčné skúšky pečene [15].

Záver

V práci hodnotíme vplyv infekčnej hepatitídy na priebeh pľúcnej tbc. Z rozboru našich 30 pacientov i z rozboru iných autorov, ktorí sa zaoberali touto problematikou, usudzujeme, že infekčná hepatitída nemá tendenciu zhoršovať priebeh hojenia tbc procesu. Predpokladom je, že i počas tejto pridruženej choroby pacient užíva niektoré z účinných, ale nie hepatotoxických

antituberkulotík. Obzvlášť to platí u pacientov, ktorým treba nasadiť hormonálnu liečbu.

Súhrn

V práci sa hodnotí vplyv infekčnej hepatitídy na priebeh pľúcnej tuberkulózy u 30 pacientov.

V súbore boli prevažne pacienti s infiltratívnou a diseminovanou tbc pľúc. Tuberkulózný nález bolo možno zaradiť k stredne rozsiahlym až menej rozsiahlym procesom. U prevažnej väčšiny pacientov sa jednalo o prvoliečbu AT s liečebnou dobou do 1 roku. 75 % pacientov užívalo antituberkulotiká I. radu.

Z obligátnych laboratórnych vyšetrení najpresvedčivejšie hovoria o priebehu infekčnej hepatitídy transaminázy, hlavne SGPT. Hodnoty SGPT počas výskytu hepatitídy boli v porovnaní s obdobím bez výskytu hepatitídy zvýšené vo vysoko významnom procente. Zdá sa, že normalizácia transamináz u tbc pacientov je po pridruženej infekčnej hepatitíde protiahovanejšia ako u bežnej populácie.

Počas infekčnej hepatitídy boli pacienti liečení prevažne monoterapiou INH. Hormóny užívalo 16 pacientov (u 7 pacientov bez akéhokoľvek krytia AT).

K podstatnej regresii špecifického procesu došlo u 80 % pacientov. Nález sa nezmenil u 10 %. V takom istom počte došlo ku prechodnej progresii procesu. U dvoch pacientov hormonálna liečba nebola krytá AT, jeden pacient dostával STM, na ktorý bol necitlivý. U piatich pacientov, u ktorých bola aplikovaná hormonálna liečba, nedošlo k progresii procesu, i keď liečba Prednisonom nebola krytá AT.

Pri porovnaní týchto výsledkov liečby s celoročnými priemerami u pľúcnej tbc nekomplikovanej inou chorobou, nevideli sme vo výsledkoch podstatných rozdielov. U tuberkulózných pacientov, kde treba nasadiť hormonálnu liečbu, treba ju prekryť antituberkulotikami, ktoré nemajú hepatotoxický vplyv.

Literatúra

1. Jedlovský, A., Sabín, J., Ungerová, A.: Štúdia o priebehu akútnej hepatitídy u tuberkulózných pacientov. Lek. Obzor 15, 1966, 681—685.
2. Pickroth, G., Henkel, G., H.: Ergebnisse der Perthorakalen Leberbiopsie bei Lungentuberkulose vor und nach Tuberkulostatischer Therapie. Prednáška v Berlíne 6. 5. 1965.
3. Pojer, J. et al.: Enzymologie jaterních nemocí, SZN 1965.
4. Musil, J., Stiksa, J.: Transaminázy v lékařství, Čas. Lék. čes. 105, 1966, 34:161—172.
5. Ritis, de F. et al.: Biochemical laboratory tests in viral hepatitis and other hepatic diseases, Bull. Wld. Hlth. Org. 1965, 32:59—72.
6. Wagner, J., Novák, O., Kúrti, V.: Autoproteolytická katepsínová aktivita séra a aktivita transamináz v sére tuberkulózných nemocných. Rozhl. Tuberk. 24, 1964, 4:273.
7. Procházka, J., Vaništa, J., Seidler, L., Kúrti, V., Engliš, M.: Die infektiöse Hepatitis und die Problematik der Lebergewebsschädigung verursacht durch Antituberkulotik. Z. Ärtzl. Fortbild. 58, 1964, 15:859—862.
8. Jančík, E., Toušek, J., Mátová, M., Zelenka, M.: Výzkum účinku INH s heterocyklickým thiosemicarbazonom ve srovnání s INH — PAS u nemocných tuberkulózu dosud AT neléčených. Rozhl. Tuberk. 23, 1963, 8:523—534.
9. Virsík, K.: Súčasný problémy v liečbe pľúcnej tuberkulózy. Lek. Obzor 14, 1965, 4:233—228.
10. Šošovec, V., Mayer, J.: Sérové transaminázy GPT a GOT u čerstvých foriem pľúcnej tuberkulózy. Rozhl. Tuberk., 22, 1962, 8:578—580.

11. Zpráva z XI. celoštátneho zjazdu gastroenterologického v Luhačoviciach 14—15. 5. 1964. Vn. lék., 11. 1965, 2:195.
12. Kuklovský, J., Vašečka, J.: Hepatitis epidemica a tbc pľúc dospelých. Rozhl. Tuberk., 19, 1959, 10:810—816.
13. Nagy, M., Alexy, M., Kovacs, M.: Hepatitis es tuberkulosis. Tuberkulosis, X, 1957, 279—82.
14. Rabuchin, A. E., Prokofjev, E., P.: Aktivácia tuberkulózy počas liečby steroidnými hormónami. Probl. Tuberk., 46, 1968, 1:23—29.
15. Bodarev, V. Ch.: K voprosu o toksičeskom i epidemičeskom gepatitide u boľnyh tuberkulezom vo vremja ich lečeniya antibakterialnymi preparatmi. Probl. Tuberk., 42, 1964, 10:85—87.
16. Serl, S.: Hepatitis epidemica und Lungentuberkulose Beitr. z Klin. der Tbc, 105, 1951, 384—387.