



С.О. Черенько, Л.Я. Манів

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Чинники ризику гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В і/або С

Мета роботи — встановити чинники ризику гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С.

Матеріали та методи. Зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії вивчали у проспективному дослідженні, в якому взяли участь 58 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С. Біохімічне дослідження крові з визначенням аланін- і аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), білірубину, γ -глутамілтранспептидази (ГТП), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну проводили до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (раз на місяць і, за показаннями, після виникнення симптомів гепатотоксичних реакцій).

Результати та обговорення. Протягом інтенсивної фази хіміотерапії гепатотоксичні реакції виникли у 27 (46,6 %) хворих, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії, — у 16 (27,6%). Високий ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із початковим підвищенням рівня АЛТ/АСТ, зниженням вмісту альбуміну в крові або з УЗД-ознаками ураження печінки. Не встановлено вірогідного зв'язку між виникненням гепатотоксичних реакцій та початковим підвищенням рівня ГТП і ЛФ, прийомом антиретровірусних препаратів, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4⁺-лімфоцитів.

Висновки. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С реєструють високу частоту гепатотоксичних побічних реакцій за наявності одного та більше несприятливих чинників (початкового підвищення рівнів АЛТ/АСТ, білірубину; зниження вмісту альбуміну в крові, УЗД-ознаках ураження печінки).

Ключові слова

Нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, вірусні гепатити В і/або С, гепатотоксичні побічні реакції.

На сьогодні удосконалення лікування хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ є актуальним, оскільки кількість пацієнтів із такою патологією збільшується, а ефективність лікування за основним показником — «виліковування» — залишається низькою. Майже половина хворих помирають протягом першого року від моменту виявлення недуги. Одним із важливих чинників

неефективності хіміотерапії є побічні реакції на протитуберкульозні препарати та антиретровірусні препарати, частота яких суттєво збільшується у хворих з вірусними гепатитами В і С [1, 2, 5, 6, 9, 10]. За даними літератури [1, 4, 8], частота гепатотоксичних реакцій становить від 2,4 до 26%. Більшість протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин та піразинамід) мають гепатотоксичну дію, і водночас вони є найефективнішими, які забезпечують бактерицидний вплив на МБТ [4, 11]. Тому вилучення цих

препаратів або одного з них з режиму хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні реакції — велика втрата для ефективного лікування. Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (етамбутол + стрептоміцин) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії в 3 рази (до 18 міс), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує бажаних наслідків [4, 7]. Серед протитуберкульозних препаратів I ряду найбільшу кількість побічних реакцій спостерігали від піразинаміду та рифампіцину, за досвідом проведення хіміопрофілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих [2].

Схильні до гепатотоксичних реакцій хворі на туберкульоз і вірусні гепатити В та С мали медикаментозний гепатит в анамнезі, зловживають алкоголем, а також вагітні [3, 5, 6, 8, 9]. У цих пацієнтів, згідно з Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз, проводять регулярний моніторинг ферментів печінки (АЛТ, білірубину) з метою своєчасної діагностики гепатотоксичних реакцій та своєчасної їх корекції [1]. У разі п'ятиразового підвищення рівня АЛТ протитуберкульозне лікування відмінюють до нормалізації біохімічних показників, а потім поступово відновлюють [1]. Така тактика виправдовує себе стосовно запобігання тяжким медикаментозним гепатитам, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною щодо лікування туберкульозу, коли через його перерви прогресує туберкульозний процес і розвивається резистентність збудника до основних протитуберкульозних препаратів [7]. У зв'язку з цим є доцільною профілактика гепатотоксичних реакцій у осіб із високим ризиком виникнення їх шляхом призначення гепатопротекторів або заміни найбільш гепатотоксичного препарату піразинаміду на фторхінолон. Важливо встановити найвагоміші чинники ризику побічних реакцій для призначення від самого початку індивідуалізованих схем протитуберкульозної хіміотерапії та гепатопротекторів.

Ми визначили зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С задля встановлення чинників високого ризику виникнення їх.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Матеріали та методи

Зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатоток-

сичних реакцій протягом інтенсивної фази вивчали у проспективному дослідженні, яке охоплювало 58 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С (ГВ, ГС). З дослідження вилучено пацієнтів, у яких могли бути інші причини ураження печінки: зловживання алкоголем, цукровий діабет. Частоту гепатотоксичних реакцій порівнювали з такою у групи хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів (39 осіб).

Усіх пацієнтів обстежено до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (раз на місяць і за показаннями в разі появи симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводили біохімічне дослідження крові з визначенням таких показників: рівнів аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), білірубину, γ -глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну. Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи проводили за допомогою апарата TOSHIBA XAR-310. Усіх хворих обстежено на маркери вірусних гепатитів В і С: сумарні антитіла класу G до структурного (core HBV) і неструктурних білків вірусу ГС (антитіла HCV) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та виділення ДНК вірусу ГВ і РНК вірусу ГС за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). ГС чи ГВ діагностували за загально-визнаними критеріями. Маркери гепатиту В і С визначено у 51 (87,9 %) пацієнта, гепатиту С — у 5 (8,6 %) хворих ($p < 0,05$), рідко гепатиту В — у 2 (3,5 %) хворих.

У групі хворих з вірусними гепатитами чоловіків було 31 (53,4 %), жінок — 27 (46,6 %), середній вік становив ($32 \pm 2,7$) року, в групі без вірусних гепатитів — відповідно 22 (56,4 %) і 17 (43,6 %), середній вік — ($30 \pm 1,9$) року ($p > 0,05$). Усі пацієнти були з новими випадками туберкульозу (1-ша клінічна категорія) і раніше протитуберкульозні препарати не отримували. У переважної кількості хворих обох груп — відповідно у 45 (77,5 %) і 30 (76,9 %) — був поширеним процес з ураженням понад одного сегмента, у 41 (70,7 %) і 26 (66,7 %) у легенях виявили ділянки деструкції ($p > 0,05$).

Функціональні показники гепатобіліарної системи були зміненими майже у половини хворих і виявлялися тими чи тими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АЛТ/АСТ), загального білірубину (прямого і непрямого), ферментів холестази (ГГТ і ЛФ), зниженням рівня альбуміну (табл. 1). Ультразвукові ознаки ураження печінки виявлялися гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності парен-

Таблиця 1. Функціональний стан гепатобіліарної системи на початку лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С

Показник	Кількість хворих	
	Абс.	%
Підвищення рівня АЛТ/АСТ понад 40 од.	28	48,3
Підвищення рівня білірубину понад 20 ммоль/л	18	31,0
Підвищення рівня АЛТ/АСТ і білірубину	17	29,3
Підвищення рівня лужної фосфатази понад 300 од./л	17	29,3
Підвищення рівня γ -ГТП понад 50 од./л	29	50,0
Зниження рівня альбуміну < 3,5 мг/моль	9	15,5
УЗД-ознаки ураження печінки	34	58,6

хімі та параметрів портального кровотоку. Серед функціональних показників найчастіше встановлювали підвищення рівня АЛТ/АСТ на початку лікування – у 27 (46,5 %) хворих, з них незначне підвищення вмісту АЛТ – у 23 (85,2 %), у 4 (14,8 %) зафіксовано збільшення концентрації АЛТ у понад двічі.

Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду (5 мг/кг), рифампіцину (10 мг/кг), піразинаміду (20 мг/кг), етамбутолу (15 мг/кг).

Гепатотоксичними вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався як мінімум удвічі [2], тяжкими – такі, які виявлялися клінічними симптомами (нудота, блювання, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ у понад 5 разів, збіль-

шенням вмісту прямого і загального білірубину, що вимагало відміни режиму хіміотерапії [7].

Оцінку наявності зв'язку між прийомом протитуберкульозних препаратів і ризиком побічних реакцій проводили за допомогою відношення шансів (OR – odds Ratio) за чотирибальною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю певної ознаки (ті чи ті побічні реакції). Якщо відношення шансів дорівнює 1, це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо цей показник був меншим за 1, це вказувало на позитивний вплив даного чинника, спрямований на зниження його ризику. За низької частоти події відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Відношення шансів більше за 1 свідчило про високий ризик впливу згаданого чинника на ознаку, що вивчається.

Результати та обговорення

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії гепатотоксичні реакції виникли у 27 (46,6 %) хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами, в тому числі тяжкі, які у 16 (27,6 %) хворих призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії. Із 39 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без супутніх вірусних гепатитів В і/або С гепатотоксичні реакції виникли у 4 (10,3 %).

У табл. 2 наведено зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування, прийомом антиретровірусних препаратів та кількістю CD4⁺-лімфоцитів і ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у хворих

Таблиця 2. Зв'язок між показниками функціонального стану печінки на початку лікування, прийомом антиретровірусних препаратів, кількістю CD4⁺-лімфоцитів та ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С

Чинники	Гепатотоксичні реакції (n = 27)	Задовільна переносність (n = 31)	Відношення шансів (95 % CI)	Конфіденційний інтервал
АЛТ/АСТ (підвищення в 2 та більше разів)	23	5	29,9	7,16–124,8*
Білірубін (підвищення понад 20 ммоль/л)	14	4	7,21	1,99–26,5*
Підвищення вмісту АЛТ і білірубину	13	4	6,21	1,72–22,8*
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 < 3,5 мг/моль	8	1	8,67	2,58–27,6*
УЗД-ознаки ураження печінки	25	9	8,33	2,58–27,6*
Прийом антиретровірусних препаратів	18	19	1,26	0,43–3,71
CD4 ⁺ -лімфоцити > 50 клітин/мл	7	7	1,2	0,36–4,0
CD4 ⁺ -лімфоцити < 50 клітин/мл	18	26	0,38	0,11–1,3

Примітка. * Значення показника вірогідно асоціюється з ризиком побічних реакцій (p < 0,01).

з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С.

Найбільший ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із початковим підвищенням рівня АЛТ/АСТ у понад 2 рази від референтного значення або одночасним будь-яким підвищенням вмісту АЛТ/АСТ та білірубину. Сильний зв'язок з виникненням гепатотоксичних реакцій встановлено в разі підвищення рівня білірубину, зниження вмісту альбуміну в крові понад 3,5 мг/моль або УЗД-ознаках ураження печінки. Не встановлено зв'язку між виникненням гепатотоксичних побічних реакцій та початковим підвищенням рівнів ГГТ та ЛФ. ГГТ була підвищеною на початку лікування у половини хворих, проте це не вплинуло на розвиток побічних реакцій. У хворих на інфекційні гепатити активність ГГТ була у 2–5 разів вищою від норми. Підвищення вмісту ГГТ у цих випадках спостерігалось довше, ніж інших печінкових ферментів.

Не встановлено вірогідного зв'язку між виникненням гепатотоксичних реакцій та прийомом антиретровірусних препаратів, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4⁺-лімфоцитів.

Отже, для контингенту хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та супутніми вірусними гепатитами В і/або С можна виділити такі чинники ризику гепатотоксичних

реакцій: підвищення рівня АЛТ/АСТ у понад 2 рази від референтного значення або одночасне будь-яке підвищення вмісту АЛТ/АСТ та білірубину; зниження рівня альбуміну крові понад 3,5 мг/моль; УЗД-ознаки ураження печінки.

Висновки

У 46,6 % хворих з уперше діагностованим туберкульозом із супутніми вірусними гепатитами В і/або С протягом інтенсивної фази хіміотерапії виникали гепатотоксичні побічні реакції, в тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії (27,6 %). Гепатотоксичні реакції вірогідно частіше виникали у пацієнтів, у яких початковий рівень АЛТ/АСТ був у понад 2 рази вищим від референтного або одночасно спостерігалось будь-яке підвищення показників АЛТ/АСТ та білірубину; спостерігалися зниження рівня альбуміну в крові понад 3,5 мг/моль та УЗД-ознаки ураження печінки. Між підвищеними показниками ферментів холестази та виникненням гепатотоксичних реакцій вірогідного зв'язку не встановлено.

Наявність цих чинників вимагає частішого моніторингу показників у процесі хіміотерапії, призначення гепатопротекторів, індивідуалізованих режимів хіміотерапії (за рахунок заміни найбільш гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів на менш гепатотоксичні).

Список літератури

1. Agal S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— Vol. 37.— P. 924–930.
2. Breen R.A. et al. Adverse events and treatment in interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection // *Thorax.*— 2006.— Vol. 61.— P. 791–794.
3. Fernandez-Villar A. et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2004.— Vol. 8.— P. 1499–1505.
4. Gulbay B.E. et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis // *Respir. Med.*— 2006.— Vol. 100.— P. 1834–1842.
5. Kwon Y.S. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy // *Chest.*— 2007.— Vol. 131.— P. 803–808.
6. Lee B.H. et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy // *Chest.*— 2005.— Vol. 127.— P. 1304–1311.
7. Saukkonen J.J. et al. An official ATS statement: hepatotoxicity antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2006.— Vol. 174.— P. 935–952.
8. Shakaya R., Balamurugan A., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors // *Ann. Pharmacother.*— 2004.— Vol. 38.— P. 1074–1079.
9. Sun H-Y. et al. A prospective study of hepatitis during anti tuberculosis treatment in Taiwanese patients and review of literature // *J. Formos Med. Assoc.*— 2009.— Vol. 108, N 2.— P. 102–110.
10. Ungo J.R. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 157.— P. 1871–1876.
11. Yee D. et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 167.— P. 1472–1477.

С.А. Черенко, Л.Я. Манів

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Факторы риска гепатотоксических реакций у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами В и/или С

Цель работы — определить факторы риска гепатотоксических реакций в течение интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами В и/или С.

Материалы и методы. Связь между функциональным состоянием печени в начале лечения и развитием гепатотоксических реакций в течение интенсивной фазы антимикобактериальной терапии изучали в проспективном исследовании, которое включало 58 больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами В и/или С. Биохимическое исследование крови с определением аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ), билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина проводилось до начала и в течение интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии (раз в месяц и, по показаниям, при возникновении симптомов гепатотоксических реакций).

Результаты и обсуждение. В течение интенсивной фазы химиотерапии гепатотоксические реакции возникли у 27 (46,6 %) больных, в том числе тяжелые, которые привели к отмене противотуберкулезной химиотерапии, — в 16 (27,6 %). Высокий риск гепатотоксических реакций установлен у пациентов с исходным повышением уровня АЛТ/АСТ, снижением уровня альбумина в крови или УЗИ-признаках поражения печени. Не установлена достоверная связь между возникновением гепатотоксических реакций и исходным повышением уровней ГТП и ЩФ, антиретровирусной терапией, а также степенью иммунодефицита по количеству CD4⁺-лимфоцитов.

Выводы. У больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в сочетании с вирусными гепатитами В и/или С регистрируют высокую частоту гепатотоксических побочных реакций при наличии одного и более неблагоприятных факторов (начального повышения уровня АЛТ/АСТ, билирубина, снижения содержания альбумина в крови, УЗИ-признаках поражения печени).

Ключевые слова: новые случаи ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, вирусные гепатиты В и/или С, гепатотоксические побочные реакции.

S.O. Cherenko, L.Ya. Maniv

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Risk factors of hepatotoxic side reactions in patients with new cases co-infection tuberculosis/HIV in combination with viral hepatitis B and/or C

Objective — to determine the risk factors of hepatotoxicity during the intensive phase of TB chemotherapy in patients with new cases co-infection tuberculosis/HIV in combination with viral hepatitis B and/or C.

Materials and methods. The association between the functional state of the liver at the beginning of the treatment and the development of hepatotoxic reactions during the intensive phase of TB chemotherapy was studied in a prospective study that included 58 patients with with new cases of co-infection tuberculosis/HIV in combination with viral hepatitis B and/or C. The biochemical blood tests defined the level alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALT/AST), bilirubin, γ -glutamyltranspeptidase (GPT), alkaline phosphatase (ALP), albumin was measured out before and during the intensive phase of TB treatment (for 1 time per month and according to indications of symptoms hepatotoxic reactions).

Results and discussion. During the intensive phase of chemotherapy hepatotoxic reactions occurred in 27 (46.6 %) patients, including severe that led to the interruption of anti-TB treatment — in 16 (27.6 %) cases. High risk of hepatotoxic reactions occurs in patients with initially elevated ALT/AST more than 2 times or any simultaneous increase of ALT/AST and bilirubin, decreased blood levels of albumin, or ultrasound signs of liver damage. There was no significant association between the occurrences of

hepatotoxic adverse reactions and increase the output level of GPT and ALP, beginning of ART, degree of immune deficiency.

Conclusions. Risk factors of hepatotoxicity of antituberculosis drugs in patients with new cases of co-infection tuberculosis/HIV in combination with viral hepatitis B and C are the baseline increasing of ALT/AST level more than 2 times the reference value, or any increasing of simultaneous ALT/AST and bilirubin; reduction of blood albumin, ultrasound signs of liver damage.

Key words: new cases co-infection tuberculosis/HIV, viral hepatitis B and C, hepatotoxic side effects of anti-TB drugs.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 466-66-92
E-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 5 березня 2015 р.