

УДК 616.24-002.5-036.13-085.2/3:616.32-002-036.8

М.М. Корчинська

ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ В І С

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Ефективність і переносимість стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С вивчали в контрольованому дослідженні, яке включало 116 осіб. В основну, 1-шу групу входили 58 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С (ВГ). Контрольна, 2-га група – хворі на вперше діагностований туберкульоз легень без вірусних гепатитів В і С.

Ефективність лікування хворих на ВДТБ із супутніми ВГ В та/або С є достовірно нижчою, ніж у хворих без гепатитів – невдале лікування після прийому 90 доз реєструють відповідно у 22,4 % і 8,6 % осіб із розвитком мультирезистентності в переважній більшості цих випадків. У пацієнтів із ВГ відбувається уповільнена

регресія патологічних змін у легенях за розсмоктуванням інфільтративних змін та загоєнням каверн – за 90 доз прийому протитуберкульозних препаратів зникнення інфільтративних змін у легенях не було в жодному випадку (у контрольній групі – у 18,9 % пацієнтів), загоєння каверн було у 2 пацієнтів (4,4 %) (у контрольній групі в 35,4 % осіб). У хворих на туберкульоз із супутніми ВГ В і С достовірно частіше реєстрували гепатотоксичні реакції, у тому числі тяжкі, які призводили до відміни протитуберкульозних препаратів – у 53,4 % та у 22,4 % пацієнтів проти 13,8 % і 1,7 % осіб контрольної групи. Середній термін перерваного лікування становив $22 \pm 2,1$ дня.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз, вірусні гепатити, переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

Вступ. Актуальність проблеми поєднання туберкульозу та вірусних гепатитів набула глобального значення у зв'язку з неухильним підвищенням захворюваності на вірусні гепатити В і С [1, 8]. Стрімке поширення вірусних гепатитів є серйозною проблемою для України. Унаслідок надзвичайної контагіозності вірусів гепатитів В і С рівень інфікованості ними вже зараз перевищує показники інфікованості ВІЛ. За кількістю хворих і темпами поширення гепатит у 4-5 разів випереджає ВІЛ-інфекцію. За даними ВООЗ, Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С, яким інфіковано близько 3 % громадян. За даними українських експертів, у країні 7 % населення хворі на гепатит, більшість із них – особи працездатного і репродуктивного віку [1]. Хворі на туберкульоз із супутніми ураженнями печінки є групою ризику щодо виникнення гепатотоксичних реакцій і медикаментозного гепатиту [2-6]. Незадовільна переносимість протитуберкульозних препаратів є найбільш поширеною причиною неповноцінного лікування за кількістю препаратів у режимі хіміотерапії та їх дозуванням або перериванням лікування на різні терміни, що призводить до зниження ефективності лікування та до розвитку медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів [4, 7].

Мета дослідження. Вивчити ефективність і переносимість стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

Матеріал і методи. Ефективність і переносимість стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або

С вивчали в контрольованому дослідженні, яке включало 116 пацієнтів. В основну, 1-шу групу входили 58 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С (ВГ). Контрольна, 2-га група – хворі на ВДТБ легень без ВГ В і С. Ефективність і переносимість протитуберкульозної хіміотерапії оцінювали після завершення інтенсивної фази хіміотерапії (після прийому 90 доз).

У групі 1 чоловіків було 31 (53,4 %), жінок – 27 (46,6 %), середній вік становив $31 \pm 2,8$ року; у групі 2 – відповідно 30 (51,7 %) і 28 (49,3 %), середній вік – $34 \pm 1,8$ року; $p > 0,05$. Отже, у групах переважали особи молодого віку, чоловіки і жінки розподілені з однаковою частотою. У всіх хворих визначали бактеріовиділення на початку лікування і чутливість до протитуберкульозних препаратів I ряду. Деструкції в легенях визначали в 45 (77,6 %) пацієнтів 1-ї групи і у 48 (85,7 %) осіб 2-ї групи, $p > 0,05$. У пацієнтів обох груп переважала інфільтративна форма туберкульозу – відповідно у 42 (72,4 %) і 45 (77,6 %), $p > 0,05$.

З дослідження були виключені пацієнти, в яких могли бути інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем, хворі на цукровий діабет.

Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла, рифампіцину – 1 мг/кг, піразинаміду – 20 мг/кг, етамбутолу – 15 мг/кг. У групі 1 застосовували глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію 30 мг/добу внутрішньом'язово 3% 1,0 мл, або силімарин 105 мг на добу (по 35 мг 3 рази на день). У групі 2 гепатопротекторів не застосовували, оскільки їх призначення не регламентоване клінічним протоколом «Туберкульоз» у комплексній терапії хворих без вірусних гепатитів.

Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався, як мінімум, удвічі. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялися клінічними симптомами (нудота, блювання, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ понад п'ять разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубину, що вимагало відміни режиму хіміотерапії.

Результати лікування оцінювали на момент завершення хіміотерапії (через 2 міс.) за наступними показниками: частотою припинення бактеріовиділення, динамікою клінічно-лабораторних симптомів, розсмоктування інфільтративних змін у легенях, загоєння каверн, частотою гепатотоксичних побічних реакцій.

Усі пацієнти були обстежені до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (1 раз на місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням наступних показників: аланін амінотрансферази і аспартат амінотрансферази (АЛТ/АСТ), білірубину, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, альбуміну.

Всі результати представляли у вигляді n – кількості обстежених пацієнтів у групі, середньоарифметичного значення (M), похибки середньоарифметичного значення (m). Для оцінки статистично значимої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовувався критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ефективність та переносимість стандартної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С на кінець основного курсу наведено в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, результати лікування пацієнтів 1-ї групи достовірно нижчі за усіма показниками – припиненням бактеріовиділення, зникненням інфільтративних змін у легенях, загоєнням каверн порівняно з хворими групи порівняння 2. Припинення бактеріовиділення у пацієнтів основної групи після прийому 90 доз протитуберкульозних препаратів відбулось у 45 (77,6 %) осіб. У решті 13 пацієнтів (22,4 %) реєстрували невдале лікування, вони переведені в 2-гу категорію для повторного лікування. За результатами тесту медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду, від дати реєстрації «невдачі лікування», після прийому 90 доз серед 13 осіб 1-ї групи встановлена мультирезистентність у 7 (53,8 %) пацієнтів, моно-, полірезистентність – у 2 (15,4 %) осіб. Лише в чотирьох пацієнтів з невдалим лікуванням була збережена чутливість до протитуберкульозних препаратів. Серед п'яти осіб 2-ї групи з «невдалим лікуванням» мультирезистентність після прийому 90 доз виникла у 3 (60,0 %), у двох пацієнтів продовжували визначати чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів.

У пацієнтів групи 1 достовірно рідше реєстрували регресію патологічних змін у легенях – зникнення інфільтративних змін у легенях не було в жодному випадку (у контрольній групі – у 18,9 % осіб), загоєння каверн за 90 доз прийому

Таблиця

Ефективність та переносимість хіміотерапії у хворих на ВДТБ із супутніми ВГ В та/або С після завершення інтенсивної фази (після прийому 90 доз)

Показник ефективності лікування		Групи хворих			
		Група 1 (основна) n= 58		Група 2 (порівняння), n=58	
		Абс.	%	Абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		45	77,6*	53	91,4
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	0	0,0*	11	18,9
	Зменшення	47	81,1	46	79,3
	Збільшення	1	1,7	0	0,0
	Без змін	10	17,2*	1	1,7
Деструктивні зміни (1-ша група – 45 осіб) 2-га група – 48 осіб)	Зникнення	2	4,4*	17	35,4
	Зменшення	24	53,3	26	44,8
	Збільшення	1	2,2	0	0,0
	Без змін	18	40,0*	5	10,4
Гепатотоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів		31	53,4*	6	13,8
у т.ч. тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії		13	22,4*	1	1,7

Примітка. * — міжгрупове значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,05$

протитуберкульозних препаратів було у 2 пацієнтів (4,4 %) 1-ї групи і в 17 (35,4 %) осіб групи порівняння.

Частота визначення гепатотоксичних реакцій, у тому числі тяжких, які призвели до відміни протитуберкульозних препаратів, була достовірно вищою в групі 1. Гепатотоксичні побічні реакції виникали протягом інтенсивної фази від 1-го до 4-го тижня, переважно в перші два тижні від початку лікування у 25 (80,6 %) осіб 1-ї групи і 4 (66,7 %) осіб 2-ї групи.

Зниження ефективності лікування відбулося за рахунок перерви в лікуванні під час виникнення тяжких гепатотоксичних реакцій і вірогідно негативного впливу супутніх вірусних гепатитів на регресію патологічних змін у легенях. В основній групі лікування через гепатотоксичну реакцію перервали 13 пацієнтів (22,4 %), середній термін перерваного лікування становив $22 \pm 2,1$ дня, протягом яких лікували токсичний гепатит до зниження рівня АЛТ і білірубину. У пацієнтів групи порівняння лікування перервали через гепатотоксичну реакцію лише в одному випадку на 14 днів.

Висновки

1. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С є достовірно гіршою, ніж у хворих без гепатитів – невіддале лікування після прийому 90 доз рееструють відповідно у 22,4 % і 8,6 % осіб із розвитком мультирезистентності в переважній більшості цих випадків.

2. У пацієнтів із вірусними гепатитами відбувається уповільнена регресія патологічних змін у легенях за розсмоктуванням інфільтративних змін та загоєнням каверн – за 90 доз прийому протитуберкульозних препаратів зникнення інфільтративних змін у легенях не було в жодному випадку (у контрольній групі – у 18,9 % осіб), загоєння каверн було у 2 пацієнтів (4,4 %) (у контрольній групі – у 35,4 % осіб).

3. У хворих на туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В і С достовірно частіше реестрували гепатотоксичні реакції, у тому числі тяжкі, які призводили до відміни протитуберкульозних препаратів – у 53,4 % та у 22,4 % проти 13,8 % і 1,7 % осіб контрольної групи. Середній термін перерваного лікування становив $22 \pm 2,1$ дня.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити ефективність і переносимість модифікованих режимів хіміотерапії для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами В та/або С.

Література

1. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С / В.І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5-11.
2. Bliven E.E. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection / E.E. Bliven, L.J. Podewils // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 9. – P. 1054-1060.
3. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus / L. Pan, Z.S. Jia, L. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 2518-2521.
4. Forget E.J. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs / E.J. Forget, D. Menzies // Expert Opin. Drug. Saf. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 231-249.
5. Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia / O.A. Marzuki, A.R.M. Fauzi, S. Ayoub, M. Kamarul Imran // Singapore Med. – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 688-690.
6. Shakya R. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors / R. Shakya, B. S. Rao, B. Shrestha // Ann. Pharmakother. – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 1074-1079.
7. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? / K.C. Chang, C.C. Leung, W.W. Yew, C.M. Tam // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 347-351.
8. Wong J.B. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States / J.B. Wong, G.M. McQuillan, J.G. McHutchinson // Am. J. Public. Health. – 2000. – Vol. 90, № 11. – P. 1562-1569.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

М.Н. Корчинская

Резюме. Эффективность и переносимость стандартной противотуберкулезной химиотерапии у больных с впервые диагностированным туберкулезом с сопутствующими вирусными гепатитами В и/или С изучали в контролируемом исследовании, которое включало 116 больных. В основную, 1-ую группу входили 58 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ) в сочетании с вирусными гепатитами В и/или С (ВГ). Контрольная, 2-ая группа – больные с впервые диагностированным туберкулезом легких без вирусных гепатитов В и С.

Эффективность лечения больных ВДТБ с сопутствующими ВГ В и/или С достоверно ниже, чем у больных без гепатитов – неудачное лечение после приема 90 доз регистрируют соответственно у 22,4 % и 8,6 % больных с развитием мультирезистентности в подавляющем большинстве этих случаев. У пациентов с ВГ происходит замедленная регрессия патологических изменений в легких по рассасыванию инфильтративных изменений и заживлению каверн – после приема 90 доз противотуберкулезных препаратов исчезновения инфильтративных изменений в легких не было ни в одном случае (в контрольной группе – у 18,9 % больных), заживление каверн было у двух больных (4,4 %) (в контрольной группе – у 35,4 % больных). У больных туберкулезом с сопутствующими ВГ В и С достоверно чаще регистрировали гепатотоксичные реакции, в том числе тяжелые, которые приводили к отмене противотуберкулезных препаратов – у 53,4 % и в 22,4 % больных против 13,8 % и 1,7 % больных контрольной группы. Средний срок прерванного лечения составлял ($22 \pm 2,1$) дня.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез, вирусные гепатиты, переносимость противотуберкулезной химиотерапии.

**EFFICACY AND TOLERANCE OF STANDARD CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS WITH CONCOMITANT
VIRAL HEPATITIS B AND/OR C**

M.M. Korchynska

Abstract. Efficacy and tolerance of standard anti-TB chemotherapy in patients with newly diagnosed tuberculosis with concomitant viral hepatitis B and/or C were studied in a controlled trial that included 116 patients. The main group 1 consisted of 58 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in combination with viral hepatitis B and/or C. Control group 2 – patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis without viral hepatitis B and C.

The effectiveness of the treatment of patients with concomitant viral hepatitis B and/or C was significantly lower than that in patients without hepatitis – treatment failure after taking 90 doses were recorded in 22,4 % and 8,6 % of patients respectively, with multidrug development in the majority of these cases. Patients with viral hepatitis B and/or C underwent a slow regression of pathological changes in the lungs – resorption infiltrative changes and wound cavities – after receiving 90 doses of anti-TB drugs there was no disappearance of infiltrative changes in the lungs at all (in the control group – in 18,9 % of patients), wound cavities were in 2 patients (4,4 %) (control group – 35,4 % of patients). TB patients with concomitant viral hepatitis B and/or C were recorded significantly more hepatotoxic reactions, including severe ones that led to the abolition of anti-TB drugs – at 53,4 % and 22,4 % of patients compared to 13,8 % and 1,7 % of patients in the control group. The average time of the interrupted treatment was (22±2,1) days.

Key words: newly diagnosed tuberculosis, viral hepatitis, tolerance of TB treatment.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 89-92

Надійшла до редакції 16.11.2015 року