

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ»

МАРЧЕНКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.24-002.5:616.98:578.828 ВІЛ-085:615.281.8

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ НА ФОНІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
З НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ**

14.01.26 – фтизіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук



Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Крижановський Дмитро Георгійович,

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», професор кафедри фтизіатрії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василій Іванович,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Шевченко Олена Станіславівна,

Харківський Національний медичний університет,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології.

Захист дисертації відбудеться “30” листопада 2015 р. об 11-00 год.

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий “29” жовтня 2015 р.



Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зміни, що відбулися у бік погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлені поширенням ВІЛ-інфекції серед населення України (Фещенко Ю.І., 2012; WHO, 2013). За узагальненими літературними даними понад 30,0 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30,0 – 40,0 % захворівших помирає від туберкульозу. У багатьох хворих ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ поєднується з вірусними гепатитами В і С, що ускладнює перебіг захворювання, проведення хіміотерапії (ХТ) та антиретровірусної терапії (АРТ), а також обумовлює несприятливий прогноз (Петренко В.І., 2012; 2015). Серед померлих майже 55,0 % становлять особи віком 20-49 років (Мельник В.П., 2014). Висока смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ пов'язана з більш тяжким перебігом захворювання у пацієнтів із виразним імунodefіцитом, тяжкими проявами синдрому відновлення імунної системи (СВІС) при призначенні АРТ, побічними реакціями від поєднаної терапії. Для уникнення цих ускладнень необхідно зменшити період одночасного прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів в інтенсивному режимі. Аналіз літератури щодо впливу АРТ на перебіг туберкульозу та результати його лікування у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ показав, що на сьогодні усі дослідники однозначно вважають, що АРТ підвищує виживання хворих, покращує прогноз щодо виліковування (Черенко С.О., 2013). Встановлено, що АРТ призначають усім хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, незалежно від кількості CD4+-лімфоцитів. У медичній літературі йде активна дискусія про те, у який момент слід ініціювати АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих (Процюк Р.Г., 2012). Національні й міжнародні рекомендації беруть до уваги такі фактори як токсичність АРТ препаратів, зниження якості життя ВІЛ-інфікованих хворих, змушених приймати препарати кілька разів на день. Відтермінування призначення АРТ у хворих на туберкульоз є поганою альтернативою, що знижує ефективність лікування туберкульозу та сприяє поглибленню імунodefіциту, приєднанню інших опортуністичних захворювань (Мельник В.П., 2011). Кращим варіантом є інтенсифікація протитуберкульозної хіміотерапії, зменшення її тривалості для підвищення ефективності та безпечного приєднання антиретровірусної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії для хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ», (№ держреєстрації 0111U003249), яка виконувалась в рамках «Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки» та науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Удосконалення системи діагностики, профілактики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з туберкульозом, ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ та мультирезистентним туберкульозом» (№

держреєстрації 0111U0098600).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом удосконалення антимікобактеріальної хіміотерапії для подолання та профілактики побічних реакцій від поєднаної терапії при призначенні антиретровірусної терапії в інтенсивну фазу хіміотерапії.

Завдання дослідження. 1. Вивчити шляхи виявлення та структуру нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за клінічною формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням, профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу (МБТ) залежно від ступеня імунодефіциту.

2. Встановити ефективність стандартної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та встановити причини невдалого лікування.

3. Дослідити вплив АРТ на перебіг туберкульозу та визначити частоту та прояви синдрому відновлення імунної системи в осіб з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ залежно від терміну призначення АРТ та ступеня імунодефіциту.

4. Встановити ефективність та переносимість поєднаної антимікобактеріальної та антиретровірусної терапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

5. Удосконалити стандартний режим антимікобактеріальної хіміотерапії для 1 категорії хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ шляхом включення фторхінолонів 4 покоління (моксифлоксацину) та вивчити його ефективність та переносимість.

Об'єкт дослідження: нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Предмет дослідження: частота бактеріовиділення, профіль медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів, вплив АРТ на перебіг туберкульозу та результати лікування хворих із ко-інфекцією, частота та прояви синдрому відновлення імунної системи у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, розробка схеми лікування.

Методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні (визначення кількості CD4+-лімфоцитів), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що переважну більшість нових випадків (66,0 %) ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ діагностують при пасивному зверненні пацієнтів за медичної допомоги при їх обстеженні в протитуберкульозних закладах. Активним шляхом (при флюорографічному обстеженні ВІЛ-інфікованих осіб) виявляють лише 1,7 % нових випадків туберкульозу.

Уперше встановлена частота та структура медикаментозної резистентності МБТ серед хворих з новими випадками туберкульоз/ВІЛ, яка становить 42,1 %, у тому числі мультирезистентність – 11,3 %, полірезистентність – 18,0 %, монорезистентність – 12,8 % в осіб з виразним імунодефіцитом (CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл). Серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ бактеріовиділення культуральним методом визначають лише у 53,6 % осіб.

Доведено, що стандартні режими протитуберкульозної терапії (5-компонентний 8-місячний та 4-компонентний 6-місячний) мають низьку

ефективність у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (ефективного лікування досягають у 51,7 %, у 15,7 % – невдале лікування, у 7,8 % – летальний наслідок) через високу частоту генералізованих форм туберкульозу (28,9 %), медикаментозну резистентність мікобактерій туберкульозу (46,4 %), виразний імунодефіцит (72,5 %), наявність супутнього вірусного гепатиту (85,5 %), неадекватну хіміотерапію внаслідок розвитку побічних реакцій (55,1 %) при проведенні антимикобактеріальної хіміотерапії.

Встановлені кращі результати лікування в осіб з виразним імунодефіцитом при ранньому призначенні АРТ (після 2-х тижнів протитуберкульозної хіміотерапії) – виживання в 4,5 рази більше, ніж без антиретровірусної терапії, не зважаючи на розвиток синдрому відновлення імунної системи у 61,3 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Встановлена безпечність поєднаної терапії – антиретровірусна терапія не суттєво збільшує кількість побічних реакцій (на 8,0 %) та не призводить до відміни лікування.

Уперше доведено, що включення моксифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії замість етамбутолу та стрептоміцину дозволяє підвищити ефективність лікування в 1,6 разу за рахунок прискорення темпів розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, припинення бактеріовиділення та загоєння каверн, підвищити безпечність призначення антиретровірусної терапії під час інтенсивної фази хіміотерапії у 1,8 разу.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано застосування антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, що дозволяє підвищити виживання хворих, покращити результати протитуберкульозної хіміотерапії, суттєво не впливаючи на переносимість лікування.

Розроблена схема лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, яка передбачає застосування режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину в інтенсивну фазу замість етамбутолу та стрептоміцину і призначення антиретровірусної терапії наприкінці інтенсивної фази, що дозволяє підвищити ефективність протитуберкульозної хіміотерапії (отримано патент України на корисну модель).

На підставі вивчення частоти та профілю медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу та чутливості культурального дослідження мокротиння запропонована тактика лікування осіб з виразним імунодефіцитом та відсутністю бактеріовиділення, яка полягає в корекції схеми лікування після неефективної інтенсивної фази або переведення пацієнтів в 4 категорію, як ризик мультирезистентного туберкульозу, з призначенням відповідного лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджені у практичну діяльність легенево-туберкульозного відділення №1 Комунального закладу «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради», відділення фтизіатрії та у відділення туберкульозу в осіб похилого та старечого віку Державної установи „Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України”, в навчальний процес

кафедри фтизіатрії Державного закладу «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України».

За матеріалами опубліковано інформаційний лист «Використання моксифлоксацину для лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із виразним імунodefіцитом» (2013).

Особистий внесок здобувача. Здобувач проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, особисто проводила відбір та клінічне обстеження хворих. Здобувачем складена комп'ютерна база клінічного матеріалу, проведено його статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів, їх зіставлення з літературними даними. Дисертантка самостійно написала всі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації. Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на II Національній науково-практичній конференції з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу з міжнародною участю «За кожне життя разом» (Київ, 2013), V з'їзді фтизіатрів та пульмонологів України (Київ, 2013).

Структура дисертації. Дисертація обсягом 150 сторінок, ілюстрована 37 таблицями, 2 рисунками, 4 клінічними випадками. Складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 277 найменувань, 76 кирилицею та 201 латиницею.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць у фахових виданнях (із них 5 – у виданнях, що зареєстровані в міжнародних наукометричних базах, 1 – самостійна), 3 тезів у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їзду.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дослідження складалося з наступних 3 фрагментів:

1. Вивчення шляхів виявлення та структури нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за клінічною формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням залежно від ступеня імунodefіциту та ефективності стандартних схем протитуберкульозної хіміотерапії у цих хворих. Фрагмент включав ретроспективний аналіз результатів спостереження за пацієнтами з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались у Комунальному закладі «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради», Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» у 2008-2013 роках.

В дослідження включені тільки ті пацієнти, у яких зареєстрований результат

лікування туберкульозу за когортним аналізом, та у яких визначали кількість CD4+-лімфоцитів під час лікування туберкульозу та при його завершенні. Із дослідження виключали пацієнтів, у яких не визначали імунний статус протягом періоду спостереження. Усього за цей період спостерігали 294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

2. Вивчення впливу антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ залежно від стану клітинного імунітету та періоду її призначення відносно основного курсу хіміотерапії та результати лікування хворих. Цей фрагмент включав ретроспективний аналіз результатів обстеження та лікування 150 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які були відібрані з числа 294 хворих та відповідали критеріям включення (у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу та у яких визначали кількість CD4+-лімфоцитів під час лікування туберкульозу та при його завершенні, 75 з них отримували АРТ).

Група 1, яка становила 75 осіб, формували з пацієнтів, які отримували АРТ протягом основного курсу хіміотерапії або після його завершення. Групу порівняння (група 2), відбирали методом підбору пар до пацієнтів групи 1 за формою туберкульозу, профілем медикаментозної резистентності МБТ та ступенем імунодефіциту.

3. Розробка та вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Ефективність розробленого способу лікування було вивчено у контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 70 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із бактеріовиділенням.

Група 3, що становила 70 осіб, хворим якої призначали удосконалений режим хіміотерапії, формували з числа пацієнтів, що лікувались у Комунальному закладі «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради», Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» у 2012-2013 роках, мали зареєстрований результат лікування туберкульозу. У цих хворих визначали кількість CD4+-лімфоцитів під час лікування туберкульозу та при його завершенні. Групу порівняння (група 4), відбирали методом підбору пари до пацієнтів групи 3 за формою туберкульозу, профілем медикаментозної резистентності МБТ та ступенем імунодефіциту із числа хворих із ретроспективної групи (294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, з яких у 248 осіб була легенева форма захворювання).

У хворих групи 3 застосовували удосконалений короткостроковий режим хіміотерапії, який включав у інтенсивну фазу моксифлоксацин – 2HRZMfx 4HR, у хворих групи 4 – стандартний 5-компонентний режим хіміотерапії для 1 категорії – 2HRSEZ 1HREZ 3HRE/Z 2HR.

Використовувались наступні методи дослідження: клінічні (збір скарг, анамнез, огляд пацієнтів, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення мікобактерій туберкульозу методом

мікроскопії й посіву, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I та II ряду); імунологічні (визначення кількості CD4+-лімфоцитів: при кількості CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл імунодефіцит визначався як виразний, при кількості CD4+-лімфоцитів > 200 клітин/мкл – як помірний); статистичні.

Дані результатів дослідження оброблялися за допомогою ліцензійного програмного продукту Microsoft Excel 2003® в Державній установі "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України" та Statistica v 6.1 (Statsoft Inc.США) (ліц.№AGAR 909 E415822FA) на кафедрі фтизіатрії Державного закладу «Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України». Оцінка достовірності відмінностей вивчались за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (Лапач С.М, 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. Переважну більшість нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ виявляли за симптомами туберкульозу – 98,3 % (з 294 хворих). Пацієнти скаржились на підвищення температури тіла, кашель з виділенням мокротиння (при легеновому процесі), втрату маси тіла, збільшення периферичних лімфатичних вузлів (при туберкульозі периферичних лімфатичних вузлів). В усіх випадках захворювання було підвищення температури тіла, яка спонукала їх до звернення за медичною допомогою. Активним шляхом за допомогою профілактичної флюорографії захворювання виявили лише в 1,7 % випадків. При пасивному виявленні захворювання майже в половини хворих визначали кислото-стійкі бактерії (КСБ) методом мікроскопії мокротиння (45,2 %).

Серед 294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у переважної більшості пацієнтів (61,9 %) був виразний імунодефіцит з кількістю CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл. У решти (38,1 %) пацієнтів рівень CD4+-лімфоцитів перевищував 200 клітин/мкл ($p < 0,05$), серед них у 62 осіб (55,4 %) кількість CD4+-лімфоцитів була вищою за 300 клітин/мкл. В групі пацієнтів з виразним імунодефіцитом було в 4 рази більше осіб на позалегеневий туберкульоз, в тому числі у 8,2 разу з міліарною формою захворювання.

Майже в усіх хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ визначали поширений туберкульозний процес, у половини з них – двобічну локалізацію, у понад 50,0 % деструктивний процес та бактеріовиділення – у 53,6 % (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика туберкульозного процесу залежно від ступеня імунодефіциту

Характеристика туберкульозного процесу	Кількість хворих з вмістом CD4+-лімфоцитів:				Всього n = 248	
	> 200 клітин/мкл (n = 106)		< 200 клітин/мкл (n = 142)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7

1	2	3	4	5	6	7
Поширений процес	85	82,6	142	100,0*	227	91,5
Двобічний процес	59	55,7	57	40,1*	97	46,8
Деструкція	64	60,4	66	46,5*	130	52,4
Бактеріовиділення	67	63,2	66	46,5*	133	53,6

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Проте, у пацієнтів з виразним імунодефіцитом в 1,3 разу рідше визначали деструкцію легеневої паренхіми, в 1,4 разу рідше – бактеріовиділення.

У 53,5 % хворих з виразним імунодефіцитом і у 36,8 % хворих з помірним імунодефіцитом не визначали бактеріовиділення, що не дозволило у них проводити тест медикаментозної чутливості. В абсолютній кількості це становило 115 осіб, що складало 46,4 % від загальної кількості хворих.

У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ загальний рівень первинної медикаментозної резистентності МБТ становив 42,1 %, у тому числі мультирезистентності – 11,3 %, полірезистентності – 18,0 %, монорезистентності – 12,8 % (табл. 2).

Таблиця 2

Частота і профіль медикаментозної чутливості у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Вид резистентності	Кількість хворих	
	абс.	%
Монорезистентність	17	12,8
Полірезистентність	24	18,0
Мультирезистентність	15	11,3
Разом резистентність	56	42,1
Резистентність до Н з будь яких комбінацій	42	31,6
Монорезистентність до R	1	0,7
Всього резистентність до R з будь яких комбінацій	19	14,3

Серед 248 хворих з туберкульозом легень бактеріовиділення визначили лише у 133 осіб, що становило 53,6 %. Це означає, що 46,4 % хворих лікуватиметься стандартними схемами без врахування медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду, рівень якої сягає 42,1 %. Резистентність до ізоніазиду визначали у третини хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, що загрожує ефективності лікування у хворих без бактеріовиділення, яким не проводять тест медикаментозної чутливості. Резистентність до рифампіцину відмічено у вірогідно меншій кількості хворих (у 14,3 %), у тому числі без мультирезистентності у 0,7 % хворих. Отже, при визначенні резистентності МБТ до рифампіцину в 10,5 % випадку визначали моно- або полірезистентність до рифампіцину і відповідно у 89,5 % - мультирезистентність.

У табл. 3 наведені безпосередні результати лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ на кінець основного курсу хіміотерапії, які

лікувались за 1 клінічною категорією із застосуванням стандартних режимів хіміотерапії. На кінець основного курсу ХТ не досягли високих результатів лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ - ефективне лікування було у 51,7 % хворих, що набагато нижче критерію, встановленого ВООЗ (85,0 %), чверть хворих перервали лікування і виписані із стаціонару через порушення режиму або за власним бажанням, у 15,6 % було прогресування туберкульозного процесу або стан без змін, 7,8 % померли від туберкульозу.

Таблиця 3

Безпосередні результати лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ на кінець основного курсу ХТ

Показники ефективності лікування	Кількість хворих	
	абс.	%
Ефективне лікування (виліковування + завершене лікування)	152	51,7
Невдача лікування	46	15,7
Перерване лікування	73	24,8
Летальний наслідок	23	7,8

При аналізі причин недостатньої ефективності режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень встановлено, що у 56 (42,1 %), хворих була первинна медикаментозна резистентність МБТ, у тому числі мультирезистентність – 11,3 %, полірезистентність – 18,0 %, монорезистентність – 12,8 %. Найчастіше МБТ були резистентні до стрептоміцину (з усіх комбінацій) – у 45 хворих (33,8 %), до ізоніазиду – у 42 (31,6 %), до рифампіцину – у 19 (14,3 %), рідше до етамбутолу – у 5 (3,7 %).

Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих обох груп зустрічались наступні: гепатотоксичні – у 96 (32,4 %), неврологічні – у 41 (13,9 %), алергічні – у 28 (9,5 %), шлунково-кишкові – у 21 (7,1 %), вестибуло-ототоксичні – у 9 (3,1 %), серцево-судинні – у 14 (4,7 %). У одного хворого могло виникати декілька видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічалися комбінації наступних побічних реакцій: шлунково-кишкові + неврологічні або шлунково-кишкові + гепатотоксичні. Гепатотоксичні побічні реакції достовірно частіше спостерігали у хворих з вірусними гепатитами В та/або С, у яких були підвищені функціональні показники печінки на початку протитуберкульозної ХТ. У більшості випадків гепатотоксичні побічні реакції були тяжкі і призводили до відміни препаратів, які мають гепатотоксичний вплив (піразинамід, ізоніазид, рифампіцин). У більшості випадків препарати відмінялись на декілька днів (від 5 до 20) і їх прийом відновлювався знову після зниження АЛТ та білірубіну до контрольних значень.

Серед 69 пацієнтів із неефективним лікуванням на кінець основного курсу хіміотерапії стандартної тривалості достовірно визначали поширений та генералізований туберкульозний процес, ніж серед 152 осіб з ефективним лікуванням — відповідно у 69 (100,0 %) і 20 (28,9 %) хворих проти 141 (92,7 %) і 5 (3,3 %) хворих, медикаментозну резистентність МБТ – у 32 (46,4 %) хворих проти 13

(8,5 %) хворих, виразний імунодефіцит – у 50 (72,5 %) хворих проти 78 (51,3 %) хворих, супутній вірусний гепатит В та/або С – у 59 (85,5 %) хворих проти 99 (65,1 %) хворих, відсутність АРТ – у 48 (69,6 %) хворих проти 45 (29,6 %) хворих, неадекватну хіміотерапію внаслідок побічних реакцій – у 38 (55,1 %) хворих проти 34 (22,4 %) хворих, $p < 0,05$.

Вплив АРТ на перебіг ТБ у хворих на ко-інфекцію залежно від стану імунітету та періоду її призначення відносно основного курсу ХТ вивчали при ретроспективному аналізі результатів обстеження та лікування 150 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які були відібрані з числа 294 хворих та відповідали критеріям включення (у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу та у яких визначали кількість CD4+-лімфоцитів під час лікування туберкульозу та при його завершенні, 75 з них отримували АРТ).

Група 1, яка становила 75 осіб, формували з пацієнтів, які отримували АРТ протягом основного курсу хіміотерапії або після його завершення. Методом підбору пар за статтю, віком, характером туберкульозного процесу та ступенем імунодефіциту була сформована група порівняння: хворі, які не отримували АРТ (група 2) (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив АРТ на перебіг туберкульозу у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Перебіг туберкульозу	Кількість хворих			
	група 1 (n = 75)		група 2 (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
Покращення	29	38,7	33	44,0
Погіршення/без суттєвих змін, у т.ч.:	31	41,3	15	20,0*
поява симптомів туберкульозу/ продовжують визначатись	20	26,7	15	20,0*
рентгенологічне погіршення / без змін	23	30,7	15	20,0*
відновлення бактеріовиділення / продовжується	5	6,7	14	18,7*
Рецидив туберкульозу	9	12,0	0	0,0*
Померли	6	8,0	27	36,0*

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

В групі порівняння стан хворих під час лікування у значної кількості осіб не зазнав позитивних змін у 20,0 %. Значна кількість хворих померла протягом проведення основного курсу ХТ (36,0 %). Не зважаючи на те, що у пацієнтів групи 1 спостерігали погіршення перебігу ТБ під впливом АРТ, серед них померло лише 8,0 % пацієнтів, що достовірно менше ніж в групі 2, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4+-лімфоцитів була 1-50 клітин/мкл): у 45 (60,0 %) осіб в групі 1 та у 39 (52,0 %) осіб в групі 2.

Отже, при призначенні АРТ хворим з виразним імунодефіцитом, не зважаючи на розвиток СВІС, виживання було в 4,5 разу більшим, ніж без АРТ. СВІС

спостерігали з 2 тижня від початку АРТ до 3-х місяців її проведення. Усі випадки смерті внаслідок розвитку СВІС були у пацієнтів з низьким рівнем CD4+-лімфоцитів, переважно нижче 20 клітин/мкл (4 випадки), у двох пацієнтів – нижче 50 клітин/мкл. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, в яких не розвинувся СВІС, рівень CD4+-лімфоцитів перевищував 200 клітин/мкл, не було генералізованих форм туберкульозу.

АРТ призначили до 2-х міс від початку ХТ (з 3-го по 8 тиждень) – 16 особам, через 2-4 міс інтенсивної фази (ІФ) ХТ – 20 хворим, протягом підтримуючої фази (ПФ) ХТ – 22 особам, після основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) – 17 особам. СВІС розвинувся відповідно у 13 (81,3 %), 11 (50,0 %), 13 (59,0 %), 9 (52,9 %) хворих, що достовірно не відрізнялось ($p > 0,05$).

Протягом інтенсивної фази ХТ у хворих групи 1 досягли більш високих результатів лікування порівняно із пацієнтами групи порівняння (табл. 5). Припинення бактеріовиділення в групі 1 було досягнуто майже удвічі частіше, ніж у хворих групи порівняння (64,6 % проти 38,2 %), що в 1,7 разу більше і достовірно відрізнялось. За частотою загоєння деструкцій в легенях також було досягнуто міжгрупової достовірної різниці.

Таблиця 5

Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 3 міс)

Групи	Кількість бактеріовиділювачів	Припинення бактеріовиділення		Кількість хворих з деструкцією	Загоєння деструкцій	
		абс. число	%		абс. число	%
Група 1	65	42	64,6*	55	30	53,6*
Група 2	68	26	38,2	60	14	23,3

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

В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції: відповідно в 64,0 % та 56,0 % випадках ($p > 0,05$), проте, ця різниця не була достовірною, $p > 0,05$ (табл. 6).

Таблиця 6

Переносимість хіміотерапії хворими з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які отримували АРТ

Групи хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		Всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		абс. число	%	абс. число	%
Група 1	75	48	64,0	2	2,7
Група 2	75	42	56,0	0	0,0

Хоча АРТ суттєво підвищувала результати лікування (в 1,7 разу), проте припинення бактеріовиділення було досягнуто на кінець інтенсивної фази стандартної тривалості (через 3 міс) лише у 64,6 % хворих, у 61,3 % хворих розвинувся СВІС, від якого померли 8,0 % протягом основного курсу ХТ. Для підвищення ефективності лікування нами була удосконалена схема протитуберкульозної ХТ хворих з новими випадками легеневого ТБ з метою більш раннього та безпечного призначення АРТ пацієнтам з виразним імунодефіцитом.

Поставлене завдання щодо удосконалення схеми лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ вирішувалось таким чином, що замість етамбутолу та стрептоміцину в інтенсивну фазу застосували моксифлоксацин і скоротили тривалість інтенсивної фази до 2-х місяців. Отже, для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ протягом 2 міс інтенсивної фази хіміотерапії призначали щоденно ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та моксифлоксацин. Після чого розпочинали підтримуючу фазу тривалістю 4 місяці, протягом якої застосовували ізоніазид і рифампіцин. АРТ призначали на фоні протитуберкульозної терапії наприкінці або після інтенсивної фази. Запропонований спосіб лікування було застосовано у 70 пацієнтів з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (група 3). Контролем ефективності удосконаленого режиму ХТ були 70 пацієнтів з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, яких лікували за стандартним 5-ти компонентним режимом хіміотерапії для 1 категорії (група 4), (табл.7).

Таблиця 7

Ефективність та переносимість лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при одночасному застосуванні ХТ і АРТ після 2-х місяців інтенсивної фази

Показник ефективності лікування, переносимість ХТ		Групи хворих			
		група 3 (n = 70)		група 4 (n = 70)	
		абс.	%	абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		56	80,0*	35	50,0
Інфільтративні зміни у легенях	зникнення	52	74,3*	40	57,1
	зменшення	11	15,7	7	10,0
	збільшення	2	2,9*	21	30,0
	без змін	5	7,1	2	2,9
Клініко-лабораторні симптоми захворювання	зникнення	61	87,1*	40	57,1
	зменшення	7	10,0	7	10,0
	збільшення	2	2,9*	21	30,0
	без змін	0	0	2	2,9
Побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії та АРТ		18	25,7*	35	50,0

Примітка. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

В результаті удосконаленого режиму ХТ із застосуванням моксифлоксацину ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникненням клінічних симптомів захворювання, розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях, ніж при стандартному лікуванні за 1 клінічною категорією. Так, у хворих групи 3 припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази було досягнуто у 80,0 % випадках проти 50,0 % в групі порівняння, що у 1,6 разу більше ($p < 0,05$).

Частота побічних реакцій внаслідок застосування протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою: 25,7 % проти 50,0 % хворих 3-ої та 4-ої групи відповідно ($p < 0,05$). Зниження частоти побічних реакцій відбулось за рахунок прийому меншої кількості препаратів (не призначався стрептоміцин та етамбутол) та зменшення тривалості інтенсивної фази з 3-х місяців до 2-х, коли застосовувався найбільш гепатотоксичний препарат при супутньому вірусному гепатиті – піразинамід, а також за рахунок меншої кількості протитуберкульозних препаратів у підтримуючу фазу – з 3-х до 2-х препаратів. У хворих 3-ї групи протягом основного курсу хіміотерапії АРТ була призначена в 65 (92,9 %) випадках (5 пацієнтів відмовились від АРТ). У 4-й групі АРТ призначили лише 44 (62,5 %) особам через недостатню ефективність лікування туберкульозу, що вірогідно відрізнялось ($p < 0,05$). АРТ не призначали, оскільки у пацієнтів продовжувалось бактеріовиділення та була відсутня позитивна рентгенологічна динаміка. Після призначення АРТ у більшості пацієнтів 4-ї групи (68,2 %) відзначали СВІС, що проявлялось збільшенням клінічних симптомів (підвищення температури тіла та збільшення кашлю) та збільшенням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, загостренням опортуністичних інфекцій. З них 4 (9,1 %) пацієнти померли від генералізації туберкульозного процесу та загострення вірусного гепатиту С. У хворих, які отримували удосконалений режим хіміотерапії, СВІС виник у достовірно меншій кількості хворих (38,5 %), $p < 0,05$, летальних випадків не було.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі сучасної фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в 1,6 разу шляхом удосконалення антимікобактеріальної хіміотерапії для подолання та профілактики побічних реакцій від поєднаної терапії при призначенні антиретровірусної терапії в інтенсивну фазу хіміотерапії.

1. Нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в переважній більшості (98,3 %) виявляють за зверненням пацієнтів у заклади загально-лікарняної мережі, протитуберкульозні диспансери, Центри профілактики і боротьби зі СНІДом, при цьому у 66,0 % випадках ВІЛ-інфекцію діагностують одночасно при обстеженні хворих у фтизіатричних відділеннях. У 45,2 % випадках діагноз туберкульозу підтверджується позитивними результатами обстеження мокротиння на кислото-стійкі бактерії, в 53,6 % – культуральним методом, переважно у хворих з помірним імунodefіцитом – у 63,2 % випадках. Питома вага активного виявлення туберкульозу легень у структурі ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ невелика і становить 1,7 %.

2. У переважної більшості хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (в 61,9 %) визначають виразний імунодефіцит зі зниженням рівня CD4+-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ бактеріовиділення визначають у 53,6 % хворих на туберкульоз легень, загальний рівень первинної медикаментозної резистентності МБТ становить 42,1 %, у тому числі мультирезистентності – 11,3 %, полірезистентності – 18,0 %, монорезистентності – 12,8 %. Резистентність МБТ до ізоніазиду визначають у 31,6 % хворих, до рифампіцину – у 14,3 % хворих.

3. Стандартні режими хіміотерапії (5-компонентний 8-місячний і 4-компонентний 6-місячний) мають низьку ефективність у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ: ефективне лікування реєструють у 51,7 % хворих, невдачу лікування – у 15,6 % хворих, летальні наслідки – у 7,8 % хворих, перерване лікування – у 24,8 %. Припинення бактеріовиділення відбувається у середньому через $(2,8 \pm 0,1)$ міс. За перші 3 міс (стандартна тривалість інтенсивної фази хіміотерапії) бактеріовиділення припиняється в 49,4 % пацієнтів.

4. У хворих із неефективним лікуванням на кінець стандартного курсу хіміотерапії більш часто діагностують генералізований туберкульозний процес (у 28,9 % проти 3,3 % пацієнтів з ефективним лікуванням), медикаментозну резистентність МБТ (46,4 % проти 8,5 %), виразний імунодефіцит (72,5 % проти 51,3 %), супутній вірусний гепатит (85,5 % проти 65,1 %), визначають неадекватну хіміотерапію внаслідок побічних реакцій (55,1 % проти 22,4 %).

5. У 61,3 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ під час призначення АРТ на фоні протитуберкульозного лікування або після його завершення у середньому через $(4,1 \pm 0,1)$ тижня після призначення АРТ розвивається синдром відновлення імунної системи, від якого помирає 8,0 % хворих. При призначенні АРТ хворим з виразним імунодефіцитом, не зважаючи на розвиток СВІС, виживання в 4,5 разу більша, ніж без АРТ.

6. АРТ в 1,7 разу підвищує ефективність стандартного режиму хіміотерапії для 1 категорії лікування хворих за частотою припинення бактеріовиділення і в 2,3 разу за частотою загоєння каверн. При призначенні АРТ протягом інтенсивної фази припинення бактеріовиділення при її завершенні досягають у 64,7 % хворих проти 38,2 % хворих без АРТ; загоєння каверн — у 54,5 % проти 23,2 % хворих.

7. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії (56,0 % випадків) переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій. В більшості випадків побічні реакції нетяжкі та не вимагають зміни або відміни протитуберкульозної терапії. При поєднанні антимікобактеріальної і антиретровірусної терапії кількість побічних реакцій не суттєво збільшується – до 64,0 % проти 56,0 % хворих.

8. Включення моксифлоксацину в стандартний 6-місячний режим хіміотерапії в інтенсивну фазу замість етамбутолу та стрептоміцину дозволяє через 2 місяці лікування досягти зникнення клінічних симптомів захворювання у 87,1 % хворих з новими випадками туберкульоз/ВІЛ, розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях – у 74,3 %, припинення бактеріовиділення – у 80,0 % хворих, що відповідно на 20,0 %, 17,2 % та 30,0 % більше, ніж при застосуванні стандартного 5-

ти компонентного режиму хіміотерапії, що надає можливість призначення АРТ більшій кількості пацієнтів із виразним імунодефіцитом після завершення інтенсивної фази (93,3 % проти 63,3 %) та вдвічі зменшити частоту та тяжкість проявів СВІС (38,5 % проти 68,2 %). При цьому відбувається зниження частоти побічних реакцій на 24,3 % від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії (25,7 % проти 50,0 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При неефективності стандартного курсу хіміотерапії для 1 категорії хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ після інтенсивної фази в осіб без бактеріовиділення і виразним імунодефіцитом доцільно проводити корекцію лікування з приєднанням фторхінолонів і аміноглікозидів або переводити пацієнтів на лікування за стандартним режимом хіміотерапії за 4 категорією як ризик мультирезистентного туберкульозу (РМРТБ) через високу частоту резистентності МБТ до ПТП I ряду (42,1 %) та відсутність бактеріовиділення у 46,5 % хворих.

2. Хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із генералізованими формами захворювання та виразним імунодефіцитом для підвищення ефективності лікування, раннього та безпечного призначення АРТ рекомендується застосування удосконаленого режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину замість етамбутолу та стрептоміцину в інтенсивну фазу хіміотерапії. Протягом 2-х місяців застосовують ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і моксифлоксацин, після чого розпочинають підтримуючу фазу тривалістю 4 місяці, протягом якої застосовують ізоніазид та рифампіцин.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крижановський Д.Г. Сприйнятливість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз ВІЛ [Текст] / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т XIX, №1. – С. 21–25.

Здобувачем здійснено набір і обробку матеріалів написання тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Index Copernicus».

2. Крижановський Д.Г. Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих з ко-інфекцією туберкульоз /ВІЛ [Текст] / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Медичні перспективи – 2013. – VIII, №1. – С. 15–18.

Здобувачем здійснено набір і обробку матеріалів написання тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Index Copernicus».

3. Марченко Н. А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи [Текст] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2013. – №2 (13) – С. 59–65.

Здобувачем здійснено набір і обробку матеріалів написання тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Science Index».

4. Черенько С.О. Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду призначення її відносно основного курсу хіміотерапії [Текст] / С.О. Черенько, Н.А. Марченко, Л.Я. Манів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2013. – №3 (14) – С. 14–20.

Здобувачем здійснено підбір 50 % клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Science Index».

5. Застосування моксифлоксацину для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С.О. Черенько, Г.М. Роєнко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Н.А. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2013. – №4 (15) – С. 24–31.

Здобувачем здійснено підбір 50 % клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar».

6. Частота первинної медикаментозної резистентності у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С.О.Черенько, Н.А.Марченко, М.В. Погребна , А.І. Барбова // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. – 2013. – Вип. 22., кн. 2. – С. 422– 427.

Здобувачем здійснено набір 50 % клінічного матеріалу, обробку матеріалів та написання окремих фрагментів тексту.

7. Роєнко Г. М. Частота та тяжкість синдрому відновлення імунної системи під впливом антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Г.М. Роєнко, С. О. Черенько, Н. А. Марченко // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3. – С. 211.

8. Ефективність моксифлоксацину при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульозу/ВІЛ [Текст] / С.О. Черенько, Г.М. Роєнко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Н.А. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ – інфекція. – 2013. – Додаток №2 – С. 40.

9. Первинна медикаментозна резистентність МБТ у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С.О. Черенько, М.В. Погребна, А.І. Барбова, Н.А. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – Додаток №2 – С. 39.

АНОТАЦІЯ

Марченко Н.А. Ефективність та переносимість антимикобактеріальної хіміотерапії на фоні антиретровірусної терапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом удосконалення антимікобактеріальної хіміотерапії для подолання та профілактики побічних реакцій від поєднаної терапії при призначенні антиретровірусної терапії в інтенсивну фазу хіміотерапії. Включення моксифлоксацину в стандартний 6-ти місячний режим хіміотерапії в інтенсивну фазу замість етамбутолу і стрептоміцину дозволяє через 2 місяці лікування досягти припинення бактеріовиділення у 80,0 % хворих, що відповідно у 1,6 разу більше, ніж при застосуванні стандартного 5-ти компонентного режиму хіміотерапії, що дає змогу призначити АРТ більшій кількості пацієнтів із виразним імунодефіцитом після завершення інтенсивної фази (93,3 % проти 63,3 %) та вдвічі зменшити частоту та тяжкість проявів синдрому відновлення імунної системи. При цьому відбувається зниження частоти побічних реакцій на 24,3 % від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії (25,7 % проти 50,0 %).

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, моксифлоксацин, побічні реакції, протитуберкульозна хіміотерапія, антиретровірусна терапія.

ABSTRACT

Marchenko N.A. Efficacy and tolerability of antimycobacterial chemotherapy on antiretroviral therapy in patients with new cases of co-infection of TB/HIV. – The Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 01.14.26 - phthysiology . – State organization "NATIONAL INSTITUTE OF PHTHYSIOLOGY AND PULMONOLOGY named by F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv , 2015.

The dissertation is devoted to solving the urgent problem of phthysiology – increasing of effectiveness of treatment of patients with new cases of co-infection tuberculosis/HIV through improved antimycobacterial chemotherapy for overcoming and prevention of adverse reactions from combined therapy in the appointment antiretroviral therapy during the intensive phase of chemotherapy. The inclusion of moxifloxacin in the standard 6-month chemotherapy regimen in the intensive phase instead of ethambutol and streptomycin allows after 2 months of treatment to achieve sputum conversion in 80,0 % of patients, respectively in 1.6 times more than in the application standard 5- components of the chemotherapy regimen that provides and apply ART a greater number of patients with severe immunodeficiency after completion of the intensive phase (93,3 % versus 63.3%), and decrease the frequency and severity of manifestations of immune reconstitution in two times. Thus there is a decrease in the frequency of adverse reactions by 24.3% from a combination of antituberculosis and antiretroviral therapy (25,7 % vs. 50,0 %).

Key words: co-infection tuberculosis/HIV, moxifloxacin, adverse reactions, antituberculosis chemotherapy, antiretroviral therapy.

АННОТАЦИЯ

Марченко Н.А. Эффективность и переносимость антимикобактериальной химиотерапии на фоне антиретровирусной терапии у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 - фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ путем усовершенствования антимикобактериальной химиотерапии для преодоления и профилактики побочных реакций от сочетанной терапии при назначении антиретровирусной терапии в интенсивную фазу химиотерапии.

Новые случаи ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в подавляющем большинстве случаев (98,3 %) выявляют при обращении пациентов в учреждения общебольничной сети, противотуберкулезные диспансеры, центры профилактики и борьбы со СПИДом, при этом в 66,0 % случаев ВИЧ-инфекцию диагностируют одновременно при обследовании больных во фтизиатрических отделениях. В 45,2 % случаях диагноз туберкулеза подтверждается положительными результатами обследования мокроты на КУБ, в 53,6 % – культуральным методом, преимущественно у больных с умеренным иммунодефицитом (в 63,2 % случаях).

У больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ общий уровень первичной лекарственной устойчивости составляет 42,1 %, в том числе мультирезистентности – 11,3 %, полирезистентности – 18,0 %, монорезистентности – 12,8 %. Только у 53,6 % больных выявляется бактериовыделение, что означает, что 46,4 % больным проводится лечение стандартными схемами химиотерапии без учета лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам I ряда.

Стандартные режимы химиотерапии (5-компонентный 8-месячный и 4-компонентный 6-месячный) имеют низкую эффективность у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ: эффективное лечение наблюдается у 51,7 % больных, неудача лечения – у 15,6 % больных, летальный исход – у 7,8 % больных, прерванное лечение – у 24,8 % больных. Прекращение бактериовыделения происходит в среднем через $(2,8 \pm 0,1)$ мес.

У пациентов с неэффективным лечением на конец стандартного курса химиотерапии при сравнении с пациентами с эффективным лечением более часто наблюдается генерализованный туберкулезный процесс (28,9 % против 3,3%, $p < 0,05$), лекарственная устойчивость МБТ (46,4 % против 8,5 %, $p < 0,05$), выраженный иммунодефицит (72,5 % против 51,3 %, $p < 0,05$), наличие сопутствующего вирусного гепатита (85,5 % против 65,1 %, $p < 0,05$), неадекватная химиотерапия вследствие побочных реакций (55,1 % против 22,4 %, $p < 0,05$).

При назначении АРТ больным с выраженным иммунодефицитом, несмотря на развитие СВИС у 61,3 % больных, выживаемость в 4,5 раза больше, чем без АРТ. Развитие СВИС и тяжесть его течения обусловлены низким количеством (менее 50

клеток/мкл) CD4+-лимфоцитов и генерализованной формой туберкулеза с поражением легких, внутригрудных и брюшных лимфатических узлов и не зависит от срока назначения АРТ относительно основного курса химиотерапии.

При назначении АРТ в течение интенсивной фазы прекращения бактериовыделения при ее завершении достигают в 1,7 раза чаще у 64,7 % против 38,2 % больных, $p < 0,05$), заживления каверн – у 53,6 % против 23,2 % больных, $p < 0,05$.

У больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с высокой частотой возникают побочные реакции от противотуберкулезной химиотерапии (56,0 %), преимущественно за счет гепатотоксических и диспепсических побочных реакций. При сочетании антимикобактериальной и антиретровирусной терапии количество побочных реакций не существенно увеличивается – до 64,0 % (на 8,0 %), $p > 0,05$.

Включение моксифлоксацина в стандартный 6-ти месячный режим химиотерапии в интенсивную фазу вместо этамбутола и стрептомицина позволяет через 2 месяца лечения добиться исчезновения клинических симптомов заболевания и рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в легких у 87,1 % больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, прекращение бактериовыделения – у 80,0 % больных, что соответственно на 20,0 % и 30,0 % больше, чем при применении стандартного 5-ти компонентного режима химиотерапии ($p < 0,05$), что позволяет назначить АРТ большему количеству пациентов с выраженным иммунодефицитом после завершения интенсивной фазы (93,3 % против 63,3 % больных, $p < 0,05$) и вдвое уменьшить частоту и тяжесть проявлений синдрома восстановления иммунной системы. При этом происходит снижение частоты побочных реакций на 24,3 % от сочетания противотуберкулезной и антиретровирусной терапии (25,7 % против 50,0%, $p < 0,05$).

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, моксифлоксацин, побочные реакции, противотуберкулезная химиотерапия, антиретровирусная терапия.