

Державний заклад
«Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Науковий керівник
Крижановський Дмитро
Георгійович
доктор медичних наук,
професор

Київ — 2015

З М І С Т

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	16
1.1. Поширення мультирезистентності МБТ серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ	18
1.2. Виявлення ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ	21
1.3. Особливості клінічного перебігу ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.....	24
1.4. Ефективність та переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	27
1.5. Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та результати лікування хворих	31
1.6. Удосконалення хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	36
РОЗДІЛ 2 Клінічна характеристика обстежених осіб, матеріали та методи дослідження, оцінка результатів лікування.....	40
2.1. Клінічна характеристика дослідження та групи хворих.....	40
2.2. Клінічна характеристика хворих 1-ї і 2-ї груп.....	42
2.3. Клінічна характеристика хворих 3-ї і 4-ї груп	45
2.4. Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину	48
2.5. Методи обстеження хворих	50
2.6. Методика лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	52
2.7. Оцінка результатів лікування та переносимості хіміотерапії.....	56
2.8. Статистична обробка результатів дослідження	58
РОЗДІЛ 3 Характеристика туберкульозного процесу у хворих на ко- інфекцію туберкульоз/ВІЛ та ефективність стандартних схем лікування	60

нових випадків захворювання залежно від ступеня імунодефіциту

3.1 Шляхи виявлення та структура нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням залежно від ступеня імунодефіциту.....	60
3.2 Ефективність стандартних схем лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.....	68
3.3 Причини неефективного лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ	73
РОЗДІЛ 4 Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	76
4.1. Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду її призначення відносно основного курсу хіміотерапії.....	76
4.2. Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ	84
4.3 Переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ	86
РОЗДІЛ 5 Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ	90
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	101
ВИСНОВКИ.....	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	122

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АРТ – антиретровірусна терапія

ВДТБ — вперше діагностований туберкульоз

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІФ – інтенсивна фаза

КСБ – кислото-стійкі бактерії

МБТ – мікобактерія туберкульозу

міс – місяць

ОКХТ – основний курс хіміотерапії

ПФ – підтримуюча фаза

р. – рік

РТБ – рецидив туберкульозу

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

СВІС – синдром відновлення імунної системи

ТБ – туберкульоз

ХП – хіміопрофілактика

ХТ – хіміотерапія

CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання) – це молекули, які є на поверхні клітин, котрі можуть бути ідентифікованими за допомогою моноклональних антитіл

CD4+ – глікопротеїн, який є на поверхні Т-лімфоцитів хелперів

ВСТУП

Зміни, що відбулися у бік погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлені поширенням вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) серед населення України [1, 72, 273]. 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 щодо виживання [51]. Серед померлих майже 55,0 % становлять особи віком 20-49 років [2, 9, 30, 40]. Висока смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ пов'язана з більш тяжким перебігом захворювання у пацієнтів із виразним імунодефіцитом. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції структура туберкульозу за формою суттєво змінюється в бік дисемінованого та міліарного туберкульозу з ураженням багатьох органів [11, 95, 135, 152].

Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на синдром набутого імунодефіциту (СНІД) в Україні та у світі проводиться за загальними принципами лікування туберкульозу із застосуванням 4-компонентного 6-ти місячного курсу протитуберкульозної терапії. Проте, ВІЛ-інфекція негативно впливає на перебіг туберкульозу та результати його лікування у всіх випадках. У більшості випадків туберкульоз у ВІЛ-інфікованих осіб виявляють при виразному імунодефіциті [2, 27, 131, 152]. Хворі помирають від генералізованого туберкульозу або від опортуністичних інфекцій, якщо захворювання виявлено на пізній стадії ВІЛ-інфекції [135, 152, 254] або в них виникає повторне захворювання внаслідок реінфекції або рецидиву [11, 17, 48, 101]. При аналізі 6 досліджень результатів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та 3 досліджень у ВІЛ-негативних хворих W. M. El-Sadr та співавт. повідомляють, що 6-місячна стандартизована хіміотерапія дозволяє досягти ефективного лікування у 34,0 –100,0 % ВІЛ-інфікованих та у 91,0 –

99,0 % ВІЛ-негативних хворих. Рецидиви туберкульозу спостерігали у 0 – 10,0 % ВІЛ-інфікованих та у 0 – 3,0 % ВІЛ-негативних хворих [88]. Такі розбіжності у ефективності лікування обумовлені стадією ВІЛ-інфекції, формою туберкульозу та прийомом антиретровірусної терапії.

Низька ефективність лікування стала підставою для перегляду стандартного режиму хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із застосуванням 8-ми місячних курсів [62, 273]. Проте, у даній рекомендації відсутня доказова база і вона спирається лише на експертну думку.

Лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ на відміну від ВІЛ-негативних пацієнтів ускладнюється трьома проблемами. Перша – це лікарські взаємодії між рифампіцином та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази та інгібіторами протеаз за рахунок активації системи цитохрому-450, що призводять до зниження ефективності антиретровірусної терапії та збільшення кількості побічних реакцій. Друга – це необхідність призначення великої кількості таблеток протягом тривалого часу, що сприяє перериванню лікування за рахунок сумації побічних реакцій від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії та зниженню прихильності до лікування. Третя – це розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС), що ускладнює лікування хворих, є причиною погіршення перебігу туберкульозу та інших опортуністичних захворювань, що в деяких випадках (при загостренні вірусного гепатиту) є причиною відміни гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів [78].

Для уникнення цих ускладнень необхідно зменшити період одночасного прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів в інтенсивному режимі. Аналіз літературних джерел щодо впливу антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу та результати його лікування у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ показав, що на сьогодні усі дослідники однозначно вважають, що антиретровірусна терапія підвищує виживання хворих, покращує прогноз щодо виліковування [67, 97, 117, 149, 151]. Встановлено, що необхідно призначати антиретровірусну терапію всім хворим на ко-інфекцію

туберкульоз/ВІЛ, незалежно від кількості CD4+-лімфоцитів. У медичній літературі йде активна дискусія про те, у який момент слід ініціювати призначення антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих хворих [54, 225]. Національні й міжнародні рекомендації беруть до уваги такі фактори як токсичність антиретровірусних препаратів, зниження якості життя ВІЛ-інфікованих хворих, змушених приймати препарати кілька разів на день.

Відтермінування призначення антиретровірусної терапії у хворих на туберкульоз є поганою альтернативою, що знижує ефективність лікування туберкульозу та сприяє поглибленню імунодефіциту, приєднанню інших опортуністичних захворювань [30]. Кращим варіантом є підвищення, інтенсифікація протитуберкульозної хіміотерапії та зменшення її тривалості.

Ефективність антимікобактеріальної терапії залежить від властивості протитуберкульозних препаратів створювати бактерицидні концентрації у крові та вогнищі ураження. Відомо, що на мікобактерії туберкульозу (МБТ), які активно розмножуються, бактерицидно впливають ізоніазид (H) та рифампіцин (R), бактериостатично — стрептоміцин (S) та етамбутол (E) [81]. Встановлений бактерицидний вплив піразинаміду (Z) на персистуючі, внутрішньоклітинно розташовані мікобактерії туберкульозу. Нещодавно встановлена бактерицидна протитуберкульозна дія моксифлоксацину (Mfx) на мікобактерії туберкульозу, що активно розмножуються та персистують [80]. Для оцінки очікуваної клінічної ефективності антибактеріального препарату дуже важливим є співвідношення величини між мінімальною інгібуючою концентрацією препарату (МІК) та концентрацією препарату в крові і величиною площі під кривою "концентрація час" (AUC). Чим вища величина показника AUC, тим вища клінічна ефективність препарату. Антимікобактеріальна дія ізоніазиду залежить від концентрації препарату й тривалості його контакту з мікобактеріями туберкульозу. Антимікробний ефект рифампіцину залежить тільки від концентрації препарату, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. Дослідження встановили, що для фторхінолонів

бактерицидна дія проти мікобактерій туберкульозу залежить від концентрації і від тривалості цього контакту з МБТ [81].

Стандартні режими хіміотерапії для лікування хворих на туберкульоз, у тому числі на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, включають 3 бактерициднодіючі препарати: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід. За даними рандомізованих контрольованих досліджень серед нових протитуберкульозних препаратів фторхінолони є найбільш перспективними препаратами для посилення режиму хіміотерапії [115, 164]. Нові клінічні та експериментальні дані демонструють, що фторхінолони IV генерації можуть скоротити загальну тривалість лікування хворих на туберкульоз, підвищити ефективність лікування активного та латентного туберкульозу [109].

На тваринних моделях доведена більш висока ефективність режимів хіміотерапії з включенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом лікування [184]. Слід зазначити, що всі клінічні дослідження щодо скорочення основного курсу хіміотерапії стосуються переважно лише ВІЛ-негативних пацієнтів. У ВІЛ-інфікованих такі дослідження не проводились. Головним питанням щодо застосування моксифлоксацину в режимах протитуберкульозної хіміотерапії, як з метою підвищення ефективності лікування, так і з метою скорочення основного курсу хіміотерапії, є тривалість його прийому. Необхідні численні клінічні дослідження для з'ясування цього питання.

В нашому дослідженні планується 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. Визначення ефективності основного курсу хіміотерапії туберкульозу, удосконалення режимів протитуберкульозної хіміотерапії для безпечного призначення антиретровірусної терапії особам із виразним імунодефіцитом є пріоритетною науковою задачею.

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 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 мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, вплив антиретровірусної терапії 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 мікобактерій туберкульозу 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 антиретровірусної терапії (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.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі, є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у проспективному контрольованому дослідженні за 70 хворими з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались удосконаленим режимом хіміотерапії у

Комунальному закладі «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради» та Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» у 2012-2013 роках з приводу вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ), у ретроспективному аналізі результатів спостереження за 294 ВІЛ-інфікованими пацієнтами із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ (ТБ/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 з приводу вперше діагностованого туберкульозу.

Методи досліджень, які в роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Застосовували методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих в групах. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень (більше 30), які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стюдента застосовували при рівномірному розподіленні варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. У-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні ми застосовували через те, що він є найбільш суворим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Порівнювальні два режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчої ймовірності знаходилась у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ зберігались, оброблювалися та обчислювалися 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».

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 імунодефіцитом» (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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

За останні роки 6 років в Україні епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу вступила у фазу стабілізації. Так, за 2005-2011 роки захворюваність на всі форми туберкульозу знизилася з 84,1 на 100 тис. населення до 67,2 на 100 тис. населення, або на 20,1 %. Смертність за цей період зменшилась на 40,0 % з 25,6 на 100 тис. населення до 15,2 на 100 тис. населення [61]. Однак лишається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції, захворюваність на яку неухильно збільшується. За цей період захворюваність на ВІЛ-інфекцію збільшилась на 17,0 % з 29,2 до 46,2 випадків на 100 тис. населення. У зв'язку з цим продовжує зростати захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, рівень якої у 2011 році сягав 9,1 випадків на 100 тис. населення, що в 3 рази більше, ніж у 2005 році (3,3 випадки на 100 тис. населення). На фоні зростання захворюваності неухильно зростає смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. За цей період її рівень збільшився у 2,5 рази: з 2,5 до 6,1 випадків на 100 тис. населення. В 2011 році померло від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ 2765 осіб [1, 61].

Висока смертність хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ обумовлена рядом причин: несвоєчасним діагностуванням туберкульозу на стадії генералізованих процесів, вираженим ступенем імунодефіциту, що супроводжується іншими опортуністичними захворюваннями, окрім туберкульозу, і пов'язана з цим необхідність раннього початку АРТ з високим ризиком розвитку тяжкого синдрому відновлення імунної системи, високою частотою хіміорезистентних форм туберкульозу у раніше лікованих хворих [3, 9, 26, 39, 50, 51, 95, 249]. Серед цих пацієнтів значна кількість осіб, в яких розвинулось повторне захворювання на туберкульоз внаслідок прогресування імунодефіциту під час проведення АРТ, що можна розцінювати як синдром відновлення імунної системи [11, 17, 48, 78, 93, 186, 187]. Питома вага кожного з цих факторів невідома, оскільки подібні дослідження в Україні не проводили.

За даними окремих авторів у ВІЛ-інфікованих відмічається висока частота перерваного лікування від 24,4 % до 36,0 %, що може непрямо свідчити про значний контингент, який потребує повторного лікування [2, 37, 57]. Поширеність хіміорезистентних форм туберкульозу серед нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні невідома, що також негативно впливає на результати стандартної хіміотерапії.

На сьогодні в Україні АРТ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ проводять згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [34]. АРТ починають незалежно від кількості CD4+-лімфоцитів, як тільки досягають задовільної переносимості антимікобактеріальної терапії (від 2 тижнів до 2 місяців). Принципи лікування туберкульозу за тривалістю, інтенсивністю та режимами хіміотерапії лишаються такими, як і хворих на туберкульоз без ВІЛ-інфекції. Вторинна хіміопрофілактика туберкульозу не проводиться. Повторні захворювання лікують за фактом їх виникнення [33].

Незважаючи на існування таких підходів до лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, спостерігається висока смертність серед цього контингенту хворих, що потребує вивчення причин цієї ситуації та розробки і впровадження заходів щодо підвищення ефективності лікування цих хворих.

Основними напрямками підвищення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ мають стати:

а) вивчення поширеності хіміорезистентних форм туберкульозу серед хворих з новими випадками туберкульоз/ВІЛ;

б) комплекс заходів, направлених на своєчасне виявлення туберкульозу [10, 21, 64];

в) комплекс заходів, що забезпечують контрольоване безперервне лікування хворих на туберкульоз за стандартними короткостроковими режимами хіміотерапії [22, 35, 24];

г) удосконалення протитуберкульозної хіміотерапії за рахунок розробки нових препаратів з меншою токсичною дією та відсутністю медикаментозної взаємодії з антиретровірусними препаратами [29, 59, 259];

д) своєчасне призначення антиретровірусної терапії [36, 277];

є) лікування інших опортуністичних захворювань [41, 85].

Дане дослідження присвячене вивченню впливу АРТ на перебіг туберкульозу та результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, удосконаленню режимів хіміотерапії для підвищення ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Саме ці питання будуть розглядатися у даному науковому дослідженні.

1.1. Поширення мультирезистентності МБТ серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу є одним з найважливіших факторів, які обмежують ефективність антибактеріальної терапії. На сьогодні справжній рівень розповсюдженості медикаментозної резистентності МБТ вивчений недостатньо, особливо у країнах з високим рівнем захворюваності на туберкульоз [8, 27, 39, 92, 93, 94, 104]. Частково це пов'язано з методологічними проблемами: відсутністю тривалих досліджень для визначення тенденцій у розвитку стійкості МБТ, наявністю методичних розбіжностей при проведенні досліджень, помилками у визначенні первинної і вторинної медикаментозної резистентності [29, 63, 69, 78, 89, 106, 183].

Спостереження останніх років переконливо свідчать про відсутність позитивного прогнозу туберкульозу у пацієнтів, які виділяють мультирезистентні МБТ, і дають підстави для більш глибокого вивчення цього питання [21, 95, 82, 102, 117, 147, 179].

Крім того, в усьому світі в останні роки спостерігається різке збільшення кількості хворих із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів (extensive drug resistance – XDR), тобто резистентності до ізоніазиду,

рифампіцину та до 2-х груп протитуберкульозних препаратів II ряду – аміноглікозидів та фторхінолонів. Така форма захворювання становить смертельну небезпеку для людства, оскільки із схем лікування вибувають через резистентність найактивніші протитуберкульозні препарати [182].

Стійкість до одного антимікобактеріального препарату (АБП) суттєво не впливає на результати лікування, оскільки до отримання тесту на чутливість призначаються стандартні схеми хіміотерапії, які складають 4-5 протитуберкульозних препаратів. Важливе практичне значення має полірезистентність та мультирезистентність. Окрім мультирезистентності до несприятливих факторів прогнозу відносять давність захворювання (понад 2-х років), великі казеозні зміни у легенях, наявність крупних або гігантських каверн, наявність численних каверн, деструкції частки або цілої легені. Неадекватна хіміотерапія хворих із резистентними МБТ призводить до збільшення кількості пацієнтів, в організмі яких продовжують розмножуватись нові резистентні мутанти. В цьому випадку відбувається селекція саме резистентних штамів (чутливі гинуть під дією ефективних протитуберкульозних препаратів).

В доступній літературі ми не знайшли даних про поширеність медикаментозної резистентності серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні. Враховуючи відсутність таких даних, важко визначити вплив медикаментозної резистентності МБТ, особливо мультирезистентності, на ефективність лікування цих хворих.

Дослідження по встановленню поширеності мультирезистентності серед хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз виконували за кордоном в Азіатській, Тихоокеанській частинах світу, в Африці.

Індійські дослідники вивчали поширеність мультирезистентного туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Вони виявили серед ВІЛ-інфікованих рівень мультирезистентності (первинної та набутої) набагато нижчий, ніж в загальній популяції – відповідно 4,45 % проти 33,9 % [208].

В Азії відзначають зростання числа випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у тому числі смертності від неї. Існують дані про випадки смерті від мультирезистентного туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих, проте дані щодо поширеності мультирезистентного туберкульозу не доступні, оскільки подібні дослідження майже не проводились. Тихоокеанський регіон обіймає 60,0 % випадків мультирезистентного туберкульозу, проте пропорція серед них пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ невідома [273].

В Південній Африці, де кожний третій хворий на туберкульоз має ВІЛ, проводили типування 130 штамів, отриманих від пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом та визначали їх чутливість. Майже 90,0 % штамів належали до добре відомих споліготипів мікобактерій туберкульозу і тільки 10,0 % – до нових або невідомих. Монорезистентність МБТ визначили у 7,2 % штамів, мультирезистентність – 2,7 %, полірезистентність – 0,9 %. Отже, загалом рівень резистентності МБТ у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Південній Африці невисокий, не зважаючи на поширення ВІЛ-інфекції серед хворих на туберкульоз [273].

Деякі автори вважають, що летальність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Південній Африці збільшилась, не зважаючи на доступність антиретровірусної терапії. Автори допускають, що причиною такого становища може бути мультирезистентність та розширена резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду. У 2005 році було обстежено 1539 хворих на туберкульоз. У 14,5 % пацієнтів виявили мультирезистентність МБТ, у 3,4 % пацієнтів – розширену резистентність МБТ. Усі пацієнти були протестовані на ВІЛ. Всі 100,0 % пацієнтів з розширеною резистентністю МБТ були ВІЛ-інфікованими, 42 з них померли. Середня тривалість життя від моменту встановлення діагнозу становила 16 днів. У МБТ з розширеною резистентністю визначили однаковий генотип, що свідчило про одне джерело інфекції. Автори підкреслюють, що випадки смерті від ко-інфекції слід розглядати, як можливе інфікування МБТ з розширеною резистентністю [182].

При обстеженні 271 хворого на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ таїландські автори виявили у пацієнтів, що раніше лікувались, мультирезистентність МБТ в 26,6 % випадків. У цих хворих були поширені дисеміновані форми туберкульозу, значна частина серед них померла [189].

Думку про те, що випадки смерті від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ обумовлені мультирезистентністю МБТ підтримують й американські дослідники. Так 10,0 % померлих від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ мали мультирезистентні МБТ. При цьому всі випадки були з набутою резистентністю МБТ у пацієнтів з попереднім лікуванням [202].

В Таїланді обстежили 225 пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом з вираженим імунодефіцитом. Середній рівень CD4+-лімфоцитів становив 44 клітин/мкл. Медикаментозну монорезистентність виявили у 28,0 % пацієнтів, у 6,2 % – мультирезистентність МБТ. Більшість пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом померли протягом 16 міс спостереження [194].

Аналіз літературних джерел свідчить, що в Україні відсутні дані щодо поширеності медикаментозної резистентності МБТ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. А дані закордонних публікацій суперечливі та свідчать про те, що рівень мультирезистентності МБТ серед цього контингенту коливається в різних країнах: від більш низького, ніж в загальній популяції населення, до більш високого. Однозначно встановлено, що випадки смерті від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ значною мірою обумовлені мультирезистентністю та розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів.

1.2. Виявлення ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Взаємозв'язок між туберкульозом і ВІЛ безумовно впливає на підхід громадського здоров'я до контролю за туберкульозом серед ВІЛ-інфікованих, який полягає, перш за все, в організації якомога раннього виявлення туберкульозу, що в популяціях з високим розповсюдженням ВІЛ є основною

причиною захворюваності та смертності, а ВІЛ – рухомою силою епідемії туберкульозу в багатьох країнах світу [26, 47, 157, 192].

Враховуючи, що у деяких хворих на СНІД, діагноз туберкульозу встановлюється лише при розтині, а у 25,0 % випадків розтин не проводиться, можна зробити висновки, що не всі хворі на туберкульоз виявляються [123, 131, 143, 144, 152]. У зв'язку з цим, особливе значення набуває питання діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих [35, 39, 57].

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) називають декілька причин несвоєчасного виявлення туберкульозу серед ВІЛ-позитивних осіб. Згідно з даними звітів Європейського регіонального бюро ВООЗ, захворюваність на туберкульоз у поєднанні зі СНІДом найбільш розповсюджена серед споживачів ін'єкційних наркотиків (на 20,0 % більше, ніж серед інших контингентів хворих на ВІЛ-інфекцію) [169]. У деяких країнах Європи, де переважає такий шлях передачі ВІЛ, кількість хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ становлять 42,0 – 51,0 % (Іспанія, Португалія) [66, 83, 84, 85, 98]. Розповсюдженість ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ саме серед цієї категорії населення значно ускладнює його своєчасне виявлення через тяжкість залучення цих осіб до профілактичних оглядів та їх звернення за медичною допомогою у термінальних стадіях захворювання.

Друга та найпоширеніша причина несвоєчасної діагностики туберкульозу – це переважання позалегеневих форм у структурі туберкульозу, які не виявляються звичайними методами діагностики: мікроскопією харкотиння та рентгенологічним дослідженням органів грудної клітки. Більшість авторів зосереджують увагу на тому, що туберкульоз приєднується частіше до ВІЛ-інфекції наприкінці, коли клітинний імунітет (рівень CD4+лімфоцитів) знижено до найгіршого ступеня, і у 50,0 – 70,0 % випадків має позалегеневу локалізацію [22, 63, 105, 132, 164]. При цьому туберкульоз має клінічні особливості: атипову локалізацію, невисоку частоту бактеріовиділення та деструкцій та переважання позалегеневої локалізації, що призводить до

затримки діагностики. В країнах Європи ризик розвитку позалегенового туберкульозу на фоні СНІДу збільшено серед іммігрантів з Південної Африки і споживачів ін'єкційних наркотиків [103]. У останніх частіше виявляють менінгіт, в структурі якого наркомани становлять 21,0 %. Прогноз захворювання у таких випадках негативний [35, 36, 39, 68, 165].

Автори зосереджують увагу на важкості діагностики туберкульозу, який перебігає на фоні СНІДу, що значною мірою обумовлено ідентичною клінічною симптоматикою двох захворювань [36, 39, 105, 110, 125].

Основними клінічними проявами туберкульозу на фоні ВІЛ-інфекції є астения, постійна та інтермітуюча лихоманка, тривалий кашель, значне зниження температури тіла, діарея. У 65,0 % випадків під час огляду знаходять збільшені лімфатичні вузли, переважно шийні та пахвинні, рідше пахові [36, 39, 105, 110, 125].

Труднощі діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих також пов'язані з переважною відсутністю мікобактерій туберкульозу в мокротинні та іншому матеріалі. В той же час у цих хворих значно частіше, ніж при туберкульозі без ВІЛ-інфекції, спостерігається бактеріємія. Саме виявлення мікобактерій в крові, при відсутності їх в мокротинні, у 33,0 % випадків є першою ознакою туберкульозу у інфікованих ВІЛ [3, 6, 110, 124].

ВООЗ запропонувала широке впровадження виявлення туберкульозу шляхом скринінгового обстеження мокротиння в осіб з підозрою на туберкульоз за допомогою молекулярно-генетичного тесту Xpert MBT/RIF [226], особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Тест широко застосовується у світі з 2012 року і поки ще доступні окремі публікації щодо його ефективності у загальній популяції хворих на туберкульоз. Щодо ефективності цього методу у ВІЛ-інфікованих ми не знайшли відповідних публікацій. У Південній Африці на публічному заході у Всесвітній день боротьби з туберкульозом у 2012 році було проведено тестування за допомогою Xpert MBT/RIF у осіб, які мали симптоми, що схожі на туберкульоз. Виявлення туберкульозу було дуже низьким серед усіх обстежених осіб, які кашляли та мали мокротиння – 0,7 % [226]. Автори

висловили сумнів щодо доцільності використання цього методу для скринінгового обстеження на туберкульоз.

Іншими Південно-Африканськими дослідниками було проаналізовано вплив молекулярного тесту Xpert MBT/RIF на діагностику туберкульозу в закладах загально-лікувальної мережі. Чутливість мікроскопії мазка склала 53,0 % в порівнянні з 82,0 % для Xpert MBT/RIF, що свідчить про більш високу інформативність цього методу [165].

Ефективність діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежить від ступеня імунодефіциту, що впливає на атиповий перебіг туберкульозу і перешкоджає вчасному встановленню діагнозу та має несприятливі наслідки щодо виліковування.

Нами не знайдено даних щодо структури хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за ступенем імунодефіциту, що потрібно для розробки алгоритмів виявлення та діагностики захворювання, що стало одним із завдань нашого дослідження.

1.3. Особливості клінічного перебігу ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Клінічна картина туберкульозу у хворих на СНІД є різноманітною [14, 16, 20, 52, 111]. На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції туберкульоз легень розвивається так, як у «серонегативних» осіб [16, 19, 111, 147]. При цьому у 75,0 – 100,0 % випадках уражаються легені, виявляються верхньодольові інфільтративні, рідше вогнищеві процеси, у 50,0 % — із розпадом [20]. При помірно вираженому імунодефіциті (кількість CD4+-лімфоцитів більше 200 клітин/мкл) процес є локальний, у вигляді інфільтративного чи вогнищєвого запалення. У разі виникнення значного ураження імунної системи (вміст CD4+-лімфоцитів 100 клітин/мкл та менше) виникає генералізація процесу [4, 8, 14, 45, 50, 58, 62, 171, 182, 230].

В умовах імунодефіциту та відсутності контролю над розмноженням мікобактерій з боку організму людини, як це відбувається у ВІЛ-інфікованих та

хворих на СНІД, туберкульозний процес може набувати атипового перебігу за симптомами, клінічними ознаками, бактеріовиділенням, що значно ускладнює його діагностику [4, 6]. Насамперед атиповість стосується туберкульозної гранульоми, яка є імунологічною реакцією організму на збудник туберкульозу. За деякими даними у 25,0 % хворих на поєднану патологію гранульома взагалі відсутня. Туберкульозний процес можна встановити лише завдяки наявності мікобактерій туберкульозу [50, 273].

Атипові симптоми туберкульозу обумовлені в значній мірі тим, що у більшості хворих туберкульоз має позалегенову локалізацію з ураженням багатьох органів [8, 27, 82, 109]. Таким пацієнтам нерідко діагностують сепсис, а діагноз туберкульозу виставляється посмертно [9, 44, 50, 58, 95]. За даними Badri M. та співавт. у 61,9 % вперше виявлених хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ туберкульоз мав легенову локалізацію, у 45,6 % — позалегенову [90]. Особливо часто уражаються внутрішньогрудні та периферичні лімфатичні вузли. Зокрема, у 99,0 % уражалися шийні лімфатичні вузли, у 82,0 % — пахові, у 54,0 % — пахвинні. Розмір уражених лімфатичних вузлів у 36,0 % випадків не перевищував 3 см [89].

У ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД туберкульоз легень характеризується атиповістю рентгенологічних проявів. Дольові інфільтрати рентгенологічно виражені слабо, не чітко, процес часто здатний до дисемінації в легенову тканину (міліарний туберкульоз) [4, 20]. Нерідко відмічаються інфільтративне ураження нижніх і середніх відділів, рідко утворюються каверни [16]. Нетипова нижньодольова локалізація часто без розпаду й виділення мікобактерій є основною причиною хибної діагностики пневмонії [16, 20, 123].

Putong N.M. та ін. на клінічному матеріалі, який включав 271 хворого на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, вважають, що для поєданого захворювання характерні інфільтрати в легенях [215]. За даними російських авторів найпоширенішою формою туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих осіб є туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, який вони виявили у 61,0 % хворих на поєднану патологію. Висока частота

позалегеневих форм туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів є причиною низької частоти виділення мікобактерій [64]. Фролова О.П. наводить дані, що серед 70 хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз було лише 17,0 % бактеріовиділювачів [73, 74].

На пізніх стадіях інфекції переважали деструктивний процес та ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 62,4 % хворих. У 36,4 % хворих мала місце генералізація туберкульозної інфекції. При цьому в середньому уражалося 6 органів, частіше легені, рідше селезінка, печінка, нирки, периферичні лімфатичні вузли, мозкова речовина і мозкові оболонки [4, 8, 14, 45, 50, 58, 62, 171, 182, 230]. Хаудамова Г.Т. та співавт. повідомляють, що у 69,6 % хворих із поширеним і прогресуючим процесом в легенях визначалась деструкція, у 75,2 % – процес був двобічним, у 87,5 % хворих було бактеріовиділення [43]. За даними Леоненко О. М., яка проводила дослідження серед хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, виявлених в м. Одеса у 2000-2003 роках, бактеріовиділення виявляли у 50,6 % ВІЛ-інфікованих, у 43,4% хворих на СНІД [21, 22]. Згідно з дослідженнями Александріної Т.А., у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, які лікувались в Державній установі «Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» з 2000 по 2005 (пацієнти були з різних областей України), бактеріовиділення визначали у 65,2 % хворих [3].

Аналіз літературних джерел показав, що туберкульоз у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД має особливості. Значно частіше, ніж в загальній популяції хворих на туберкульоз, зустрічаються позалегеневі форми, які складають за різними відомостями 30,0 – 60,0 % від загальної кількості осіб із ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом. У 30,0 – 50,0 % хворих на позалегеневий туберкульоз діагноз встановлюють посмертно через атиповий перебіг захворювання з поліорганним ураженням і симптомами, притаманними сепсису [9, 44, 50, 58, 95].

За думкою багатьох авторів легеневий туберкульоз характеризується невисокою частотою виділення мікобактерій, нетиповою локалізацією

(нижньодольовою) інфільтратів, інфільтратами без розпаду, міліарними формами. Однак в літературі є суперечливі дані відносно бактеріовиділення (від невисокої 17,0 % до високої 87,0 %) та рентгенологічних проявів туберкульозу (немає рентгенологічних особливостей, з різною частотою виникає розпад легеневої тканини), симптомів туберкульозу, що спонукає до вивчення регіональних особливостей перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

У вітчизняній літературі є обмежені відомості на окремих контингентах пацієнтів про частоту бактеріовиділення і деструктивних форм туберкульозу, профіль медикаментозної резистентності МБТ у ВІЛ-інфікованих осіб. Все це потребує проведення таких досліджень з метою розуміння обмеження стандартної хіміотерапії у хворих з негативними результатами культурального дослідження та відсутністю інформації тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів.

1.4. Ефективність та переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Впроваджена у багатьох країнах світу, за ініціативою ВООЗ, стандартна контрольована хіміотерапія туберкульозу препаратами I ряду, є високоефективною для ВІЛ-негативних хворих, що виділяють чутливі до протитуберкульозних препаратів форми збудника [150, 313].

Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД в Україні та у світі проводиться за загальними принципами лікування туберкульозу, які передбачені DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) стратегією із використанням протитуберкульозних препаратів I ряду [61].

Деякі автори вказують на однакову ефективність лікування ВІЛ-негативних і ВІЛ-позитивних хворих при дотриманні стандартних режимів хіміотерапії згідно клінічної категорії хворих. При цьому особливого значення слід надавати лікуванню супутніх опортуністичних інфекцій, які можуть ускладнювати перебіг туберкульозу і перешкоджати його ефективному

лікуванню [111, 148]. Г.Е. Хаудамова та співавт. повідомляють, що супутні хвороби, зокрема, кандидоз і гепатит, були важливою перешкодою для проведення протитуберкульозного лікування у хворих на СНІД [43].

Низькі результати лікування туберкульозу та високу летальність у ВІЛ-позитивних пов'язують із приєднанням до туберкульозу пневмоцистної пневмонії. Автори рекомендують проводити профілактику виникнення пневмоцистної пневмонії ко-тримоксазолом на фоні протитуберкульозного лікування [96, 113, 135]. Найпоширенішою опортуністичною інфекцією у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, крім туберкульозу, є атипова мікоплазма пневмонія та пневмоцистна пневмонія (до 70,0 % серед респіраторних інфекцій) [137].

Більшість авторів вказують на недостатньо високу ефективність лікування туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб. При ранньому виявленні туберкульозу протитуберкульозна терапія давала позитивний ефект у 33,3 % хворих [2, 66]. Г.Е. Хаудамова та співавт. повідомляють, що напередодні закінчення основного курсу хіміотерапії знебацилення було у 37,5 % хворих, закриття порожнин розпаду — у 3,0 %. Погіршення стану виникало при переході ВІЛ-інфікування у СНІД та формуванні медикаментозної резистентності МБТ [43].

Putong та співавт. доповіли результати лікування 271 хворого на туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією. Вони виявилися вірогідно нижчими, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів: відрив від лікування був у 46,7 %, померли 13,3%, туберкульоз прогресував на фоні лікування у 5,9 % і тільки 11,4 % успішно вилікувались [215].

Більш низькі результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при застосуванні стандартних режимів хіміотерапії обумовлені медикаментозною резистентністю до ізоніазиду, яку вони виявляли у 15,0 % раніше нелікованих хворих [131]. Крім того, у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз частота побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії значно вища, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів через часті супутні гепатити [151].

Низькі результати лікування та висока летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом обумовлені значними імунологічними порушеннями. При рівні CD4+-лімфоцитів нижче 50 клітин/мкл летальність від туберкульозу сягає 90,0 % [142]. При поєднанні протитуберкульозної хіміотерапії з антиретровірусною терапією летальність зменшується до 31,2 %, рівень CD4+-лімфоцитів підвищується до 73 – 140 клітин/мкл. Висока летальність, за думкою авторів, обумовлена не тільки імунологічними порушеннями, а й мультирезистентністю [140, 177].

Російські автори вважають, що приєднання туберкульозу до СНІДу є фатальним. Середня тривалість життя таких хворих 188 днів, що значно менше, ніж у хворих більшості європейських країн [2, 25, 44]. Така невелика тривалість життя, на думку авторів, зумовлена пізньою діагностикою туберкульозу, його злорякисним перебігом та приєднанням інших опортуністичних хвороб. Приєднання токсоплазмозу, цитомегаловірусної інфекції, саркоми Капоші були причиною смерті третини померлих від туберкульозу у поєднанні зі СНІДом [63, 98, 147]. У термінальному стані СНІДу терапія туберкульозу неефективна. Хворі вмирають від інфекційних ускладнень СНІДу, найчастіше — пневмоцистної пневмонії [2].

Однією з причин низької ефективності лікування хворих на поєднану патологію є висока частота відриву від лікування внаслідок наркозалежності та часті перерви в лікуванні, які призводять до розвитку медикаментозної резистентності [109].

Великі труднощі в успішному лікуванні спричиняють мультирезистентні штами МБТ. За даними Г.Е. Хаудамової та співавт. у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз медикаментозна резистентність становить 10,0 - 43,0 %, причому питома вага мультирезистентності – 57,0 % [43]. N.J. Hargreaves та співавт. вважають, що стандартні DOTS-режими хіміотерапії у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз малоефективні через високу частоту медикаментозної резистентності МБТ до ізоніазиду [229].

Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз вивчали Н. McIllegon та співавт. в дослідженні, яке включало 372 особи [107]. Супутній вірусний гепатит був у 24,5 % хворих. Відхилення від стандартних режимів хіміотерапії та переривання курсу лікування було у 31,2 % хворих через тяжкі побічні реакції: алергічні (27,8 %), кишково-шлункові (26,7 %), нейротоксичні (24,5 %), гепатотоксичні (28 %).

Петренко В.І. та співавт. встановили, що ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз значною мірою знижують супутні хронічні гепатити В та/або С. У пацієнтів з вірусними гепатитами частіше визначали невдачу лікування, у них рідко загоювались порожнини розпаду [50].

Подібні результати отримали С. Seyler F. та співавтори [224]. Тяжкі побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії вони спостерігали у 45,2 % ВІЛ-інфікованих з супутніми вірусними гепатитами В та С. З них у 30,5 % були гепатотоксичні реакції, у 28,6 % – нейротоксичні. При цьому ефективність лікування була знижена – частіше спостерігали невдачу першого курсу хіміотерапії. Такі ж результати встановили й Е. Rukenyte та співавт. [155] у дослідженні, яке проводили у 144 хворих на СНІД-асоційований туберкульоз легень. Тяжкі гепатотоксичні реакції із значним підвищенням аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину в перші дні призначення протитуберкульозної хіміотерапії вони спостерігали у 11,0 % пацієнтів. В усіх випадках хіміотерапія була відмінена на 25 – 40 днів залежно від тяжкості медикаментозного гепатиту.

Тяжкі побічні гепатотоксичні реакції від піразинаміду, у тому числі з летальними наслідками, спостерігали при проведенні профілактичного лікування латентної туберкульозної інфекції у ВІЛ-інфікованих, які отримували двокомпонентний режим, що включав рифампіцин та піразинамід, протягом 3-х місяців, згідно з рекомендацією Американського торакального товариства [107].

Аналіз літературних джерел, присвячених лікуванню туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на СНІД, показав, що туберкульоз у цієї категорії хворих лікують за загальними стандартними методами, тобто призначають

режими хіміотерапії згідно клінічним категоріям хворих. Ефективність лікування туберкульозу у хворих на поєднану патологію, за думкою більшості авторів, нижча, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів. Причиною низької ефективності лікування є злякисний перебіг туберкульозної інфекції, часті перерви в лікуванні, висока частота медикаментозної резистентності МБТ, у тому числі мультирезистентності, та приєднання інших опортуністичних інфекцій.

При цьому не приділяється увага розробці режимів та схем хіміотерапії. Все це зобов'язує подальше вивчення оптимальних методів лікування туберкульозу у хворих на СНІД.

1.5. Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та результати лікування хворих

Особливістю лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом є необхідність одночасного призначення антиретровірусних препаратів. У сучасних умовах призначення їх вважається необхідною умовою лікування туберкульозу хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. На сучасному етапі контролю над ВІЛ/СНІДом АРТ широко впроваджена в Європейських країнах та Сполучених Штатах Америки. В цих країнах антиретровірусним лікуванням охоплено 80,0 – 95,0 % ВІЛ-позитивних осіб [97, 156]. В країнах, що розвиваються, рівень охоплення АРТ значно нижчий, що обумовлено не тільки вартістю лікування, а й проблемами, пов'язаними з прихильністю до лікування осіб з ризиковою поведінкою. В цих країнах обмежено застосовуються програми замісної терапії для лікування активних споживачів ін'єкційних наркотиків.

При поєднанні протитуберкульозної хіміотерапії з АРТ летальність зменшується на 70,0 %, рівень CD4+-лімфоцитів підвищується вдвічі-втричі [127, 177, 265]. А. Girardi та співавт. наводять дані, що АРТ підвищує результати лікування туберкульозу на 50,0 % [157].

Вплив АРТ на результати лікування хворих на туберкульоз вивчали Dean G.L. та співавт. у 188 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з вираженим імунодефіцитом (середня кількість CD4+-лімфоцитів становила 90 – 106 клітин/мкл) в контрольованому дослідженні. У 45,0 % хворих, які розпочали АРТ, відмічали вірусологічний, клінічний та імунологічний позитивний ефект. У 20,0 % хворих з рівнем CD4+-лімфоцитів менше 100/мкл та у 10,0 % хворих з рівнем CD4+-лімфоцитів більше 100/мкл визначали приєднання інших опортуністичних захворювань. У 54,0 % хворих розвинулись побічні ефекти від АРТ та протитуберкульозної хіміотерапії, які стали причиною перерви в лікуванні в третини з цих хворих. Більшість побічних реакцій розвинулись в перші 2 міс лікування: периферична невропатія – у 21,0 % хворих, висипки на шкірі – у 17,0 %, шлунково-кишкові побічні реакції – у 10,0 %. Автори зробили висновок, що в більшості випадків АРТ відкладають при поєднанні двох захворювань – туберкульозу та ВІЛ через необхідність приймати велику кількість таблеток, медикаментозні взаємодії та сумачію побічних реакцій. Хоча АРТ покращує стан імунітету, у пацієнтів із ко-інфекцією визначають велику кількість побічних реакцій, які стають причиною відміни протитуберкульозної хіміотерапії та АРТ. Тому вони рекомендують призначати АРТ в ранні терміни хворим з рівнем CD4+-лімфоцитів менше 100 клітин/мкл. У решти хворих вони рекомендують розпочинати АРТ після інтенсивної фази хіміотерапії [240].

Girardi E. та співавт. вивчали вплив АРТ на результати лікування хворих на туберкульоз та їх виживання. Середній рівень CD4+-лімфоцитів у вперше діагностованих хворих становив 105 клітин/мкл. Виживання хворих, в яких туберкульоз діагностовано в еру проведення АРТ, становила 80,0 % на рік, тоді як до АРТ – 65,0 %. Високий ризик смерті був пов'язаний з кількістю CD4+-лімфоцитів менше 25 клітин/мкл, наявністю інших опортуністичних захворювань. Ризик смерті вірогідно знижувався у пацієнтів з цими факторами у разі застосування АРТ на фоні протитуберкульозного лікування та лікування опортуністичних захворювань [99].

Вплив АРТ на результати протитуберкульозного лікування у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз вивчали Dheda K. та співавт. серед 96 хворих протягом 4-річного періоду спостереження. За цей період померли або мали прояви СНІДу 49 пацієнтів, з них 43,0 % становили хворі, в яких не проводили АРТ та 22,0 %, яких лікували антиретровірусними препаратами. Більшість пацієнтів, які померли протягом інтенсивної фази, мали виражений імунодефіцит з рівнем CD4+-лімфоцитів менше 100 клітин/мкл. Отже, АРТ вдвічі збільшила виживання хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз [196].

Медикаментозні взаємодії АРТ та протитуберкульозних препаратів часто стають причиною відкладання початку АРТ у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз. Manosuthi W. та співавт. (Таїланд) вивчали рівень ефавіренца в плазмі крові хворих, що лікуються стандартними схемами хіміотерапії із залученням рифампіцину. Хворі отримували стандартну схему I лінії АРТ – ставудин, ламівудін та ефавіренц в дозі 600 та 800 мг. Концентрацію ефавіренца визначали через 18 годин після його прийому на 14 день лікування в двох групах хворих (залежно від дозування ефавіренца), що включали по 42 особи. Середній рівень ефавіренца в групі, яка приймала 600 мг, становила 3,02 мг/л (з коливаннями від 0,07 до 12,21) та 3,39 мг/л (з коливаннями 1,03 – 21,31) в групі, що приймала 800 мг. Рівень ефавіренца в плазмі менше 1 мг/л був у 7,9 % хворих, що приймали 600 мг препарату, та не визначався в жодному випадку в групі хворих, які приймали 800 мг. Автори заключили, що середні концентрації ефавіренца однакові при прийомі як 600 та і 800 мг. Для переважної більшості хворих, які отримують рифампіцин, 600 мг є достатньою дозою для ефавіренца при масі тіла пацієнтів близько 50 кг. Проте, автори застерігають, що ці дослідження можна застосовувати тільки для цієї етнічної популяції населення з масою тіла приблизно 50 кг [116].

Girardi E. та співавт. навели результати лікування 271 хворого на ВІЛ-асоційований туберкульоз, які були виявленими у 1999-2000 роках в Італії та становили 0,7 % від усіх ВІЛ-інфікованих. 20 пацієнтів не завершили основний курс протитуберкульозної хіміотерапії, 39,8 % – не отримували АРТ, 30,3 % –

отримували АРТ, коли захворіли на туберкульоз. У хворих, які отримували АРТ при діагностуванні туберкульозу, відзначали менш виражений імунодефіцит – 220 клітин/мкл проти 100 клітин/мкл. Проте, клінічна презентація туберкульозу була однаковою та не залежала від статусу відносно проведення АРТ [251].

Подібне дослідження по вивченню захворюваності на туберкульоз серед осіб, які отримують АРТ, італійські дослідники проводили разом з американськими вченими. Вони спостерігали протягом 3 років 17142 ВІЛ-інфікованих пацієнтів без СНІДу, які розпочали АРТ. За цей період на туберкульоз захворіли 173 пацієнти, що склало 4,69 випадків на 1000 осіб на рік. Серед цих пацієнтів найвищий рівень захворюваності визначали в активних споживачів наркотиків і в осіб, в яких рівень CD4+-лімфоцитів був нижчим на початку АРТ, а відповідь на АРТ – повільна. Середній термін розвитку туберкульозу становив 6 міс від початку АРТ переважно в осіб, в яких визначали вірусне навантаження через 6 міс проведення АРТ більше 400 РНК копій/мл. Автори заключили, що ризик захворюваності на туберкульоз визначає низький рівень CD4+-лімфоцитів на початку АРТ та повільна відповідь на це лікування. Проте, захворювали на туберкульоз також особи з хорошою відповіддю на АРТ, якщо в них визначали низький рівень CD4+-лімфоцитів на початку лікування [156].

Таїландські вчені вивчали результати АРТ і протитуберкульозної терапії у 29 хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз, в яких розпочали АРТ при рівні CD4+-лімфоцитів менш, ніж 200 клітин/мкл. Середній рівень CD4+-лімфоцитів під час діагностування туберкульозу становив 74 (23 – 178) клітин/мкл, вірусне навантаження – 229 000 (26 100 – 750 000) РНК копій/мл. АРТ призначали після завершення інтенсивної фази стандартної хіміотерапії для 1 категорії. Імунологічна відповідь на АРТ через 72 тижні складала 4-разове збільшення кількості CD4+-лімфоцитів. Від туберкульозу вилікувались 26 хворих, 2 пацієнти перервали лікування, 1 – помер від цитомегаловірусного енцефаліту [161].

Подібне дослідження проводили японські вчені, проте вони встановили достатньо тяжкі запальні реакції під час АРТ у пацієнтів, які успішно лікувались від туберкульозу [141].

Малайзійські вчені спостерігали туберкульоз у 29,0 % ВІЛ-інфікованих, що розпочали АРТ. З них у 11,0 % був генералізований позалегеневий туберкульоз. У цих хворих середній рівень CD4+-лімфоцитів становив 11 клітин/мкл. Захворювання розвивалися у середньому через 10 тижнів (з коливаннями від 4 до 36 тижнів) [78].

Swaminathan S. та співавтори навели результати лікування хворих з міліарним туберкульозом без АРТ. Вчені спостерігали 31 пацієнта протягом 2 років. Вони встановили, що у більшості випадків була хороша відповідь на стандартне протитуберкульозне лікування за 1 клінічною категорією. Проте, згодом відмічалась велика кількість рецидивів туберкульозу, які ставали причиною смерті цих пацієнтів [183].

Вплив туберкульозу, результати АРТ та виживання хворих вивчали Hung C.C. та співавт. серед 125 хворих на ко-інфекцію та 591 ВІЛ-інфікованих без туберкульозу протягом 3 років. У хворих на туберкульоз середня кількість CD4+-лімфоцитів становила 37 клітин/мкл, без туберкульозу – 79 клітин/мкл. За вірусним навантаженням та станом імунітету стежили у пацієнтів з та без туберкульозу під впливом АРТ. Через 4 тижні від початку АРТ кількість CD4+-лімфоцитів збільшилась, а вірусне навантаження вдвічі знизилось однаково, як в групі пацієнтів з так і без туберкульозу. Клінічні результати оцінювали по опортуністичним захворюванням, які приєднувались, та виживанню хворих, як з туберкульозом так і без нього. Ризик прогресування ВІЛ-інфекції та частота опортуністичних захворювань була також однаковою в обох групах хворих. Автори зробили висновок, що клінічні результати АРТ однакові, незалежно від наявності супутнього туберкульозу в цих пацієнтів [152].

Green R.A. та співавт. (Велика Британія) вивчали вплив туберкульозу та протитуберкульозної хіміотерапії на ефективність АРТ у 222 хворих у контрольованому дослідженні. Вони встановили, що клінічна, імунологічна та

вірусологічна відповідь на АРТ однакова, як у пацієнтів з туберкульозом, що отримують протитуберкульозну хіміотерапію з рифампіцином, так і у хворих без туберкульозу. Вони зробили висновок, що лікування туберкульозу не погіршує результати антиретровірусної терапії [199].

Аналіз літературних джерел щодо впливу АРТ на перебіг туберкульозу та результатів 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. Проте, лишаються суперечливими дані щодо періоду її призначення, від якого залежить як виживання так і прогноз захворювання щодо виліковування. Все це потребує вивчення частоти та перебігу синдрому відновлення імунної системи, переносимості сумісної терапії у хворих на туберкульоз.

1.6. Удосконалення хіміотерапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Згідно міжнародних стандартів випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ лікують так само, як і випадки туберкульозу у ВІЛ-негативних осіб. Особливістю хіміотерапії туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб є те, що дві стратегії лікування, які застосовуються для ВІЛ-негативних пацієнтів, неприйнятні для ВІЛ-інфікованих осіб і не рекомендовані для застосування у цій популяції через високу частоту рецидивів туберкульозу і набутої резистентності до рифампіцину [244]: один раз на тиждень Ізоніазид + Рифампентін у підтримуючій фазі; два рази на тиждень Ізоніазид + Рифампіцин або Ізоніазид + Рифабутин у пацієнтів із рівнем CD4⁺-лімфоцитів менше 100 клітин/мкл [277].

Оптимальна тривалість лікування у пацієнтів ко-інфікованих ВІЛ невідома. Деякі дослідження рекомендують терапію коротким курсом, котру не слід продовжувати у ВІЛ-інфікованих осіб [121, 122, 166]. Огляд шести досліджень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і трьох досліджень у ВІЛ-негативних, які лікувалися 6 місяців і довше, показали варіабельність за опублікованим

дизайном дослідження, критеріями включення, локалізацією хвороби, частотою і методикою дозування препаратів і визначенням результатів лікування. В цих дослідженнях ВІЛ-інфіковані пацієнти мали показник виліковування 59,0 - 97,0 %, успішне лікування – 34,0 – 100,0 % і рецидиви 0 – 10,0 %. У пацієнтів без ВІЛ-інфекції показник виліковування був 62,0 – 88,0 %, успішного лікування 91,0 – 99,0 % і рецидиви 0 – 3,0 % [88]. Хоча рецидиви туберкульозу були частіше у ко-інфікованих пацієнтів, інші результати лікування були співставними при шестимісячних режимах лікування.

Дослідження, яке проводилося у Бразилії, показало, що рецидиви туберкульозу були частіше в популяції ВІЛ-інфікованих, але якщо перший курс хіміотерапії був завершений і призначена АРТ з наступним підвищенням кількості CD4+-лімфоцитів, частота рецидивів туберкульозу була нижчою [126].

В нещодавно проведеному ретроспективному огляді в США зазначено, що протягом шестимісячного режиму лікування із залученням рифампіцину не встановлено невдач лікування, проте частота рецидивів туберкульозу у них була вищою, ніж у тих, хто лікувався довше. Однак, ці дані були отримані на підставі спостереження невеликої кількості пацієнтів, з яких 17,0 % були ВІЛ-позитивними і 37,0 % – з невідомим ВІЛ-статусом або ВІЛ-негативні. В цих групах застосовували 6-місячний режим хіміотерапії із включенням рифампіцину, ДОТ (Directly Observed Treatment) застосовували у 57,0 % пацієнтів. Може бути, що низька прихильність до лікування стала причиною недостатньої ефективності лікування, а також в цьому дослідженні не розділені реінфекція від рецидивів [85].

За результатами нещодавно проведеного метааналізу пропонують 8-місячний режим хіміотерапії із включенням рифампіцину. Проте в дослідження були включені пацієнти, які отримували рифампіцин лише 2 місяці і було мало досліджень щодо тривалості лікування довше, ніж 6 місяців і не розглядались випадки реінфекції.

Для визначення оптимальної тривалості лікування необхідні рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням. У британських

рекомендаціях зазначено, що для лікування чутливого туберкульозу без залучення центральної нервової системи (ЦНС) тривалість режимів хіміотерапії має становити 6 місяців. Вони мають включати як мінімум 182 дози рифампіцину та ізоніазиду і 56 доз піразинаміду [277]. Шестимісячний початковий режим із застосуванням чотирьох препаратів (ізоніазиду та рифампіцину протягом шести місяців з додаванням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід застосовувати для лікування активного туберкульозу органів дихання у дорослих, у котрих ВІЛ-статус невідомий та у дорослих з ВІЛ-позитивним статусом [228].

В інших дослідженнях у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в стандартному режимі хіміотерапії додатково застосовували фторхінолони і канаміцин або амікацин (режим 2Б згідно російських протоколів лікування) і отримали більш високі результати лікування, ніж при застосуванні звичайного режиму хіміотерапії [60].

Фторхінолони у режимах хіміотерапії застосовувала також Світлична Т.Г. у хворих з супутнім вірусним гепатитом В або С і отримала також більш високі результати лікування [57]. Є публікації поодиноких клінічних випадків, коли у ВІЛ-інфікованих замість рифампіцину застосовували моксифлоксацин для профілактики лікарських взаємодій [109]. При цьому визначали більш високу ефективність антиретровірусної терапії.

В міжнародних стандартах з'явилися рекомендації щодо застосування фторхінолонів і канаміцину або амікацину з початку лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з повторними випадками туберкульозу. Проте, ця рекомендація ґрунтується лише на експертній думці, яка сформувалась під впливом низької ефективності лікування цих хворих [62].

Згідно сучасним рекомендаціям ВООЗ лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ проводять так само, як і туберкульоз без ВІЛ-інфекції за тривалістю та режимами хіміотерапії. Вторинна хіміопрфілактика туберкульозу не проводиться. Повторне захворювання лікують за фактом його розвитку [272, 273, 275, 276]. Однак, існують значні протиріччя між цими

рекомендаціями та повідомленнями літератури про високу частоту повторних та нових захворювань туберкульозом під час проведення АРТ. Наукові дослідження у цьому напрямку не проводились. Застосування лише стандартних режимів хіміотерапії у ВІЛ-інфікованих хворих, незалежно від тяжкості захворювання та виразності імунодефіциту, також викликає критику, оскільки у хворих з виразним імунодефіцитом визначається високий рівень летальності від туберкульозу. Все це вимагає проведення наукових досліджень у напрямку удосконалення режимів хіміотерапії нових випадків захворювання ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ для підвищення результатів лікування та профілактики виникнення рецидиву туберкульозу завдяки призначенню АРТ на фоні нових випадків захворювання на туберкульоз.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження та групи хворих

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 імунодефіциту 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.

2.2. Клінічна характеристика хворих 1 та 2 груп

У хворих групи 1 та групи 2 проводили вивчення впливу антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду її призначення відносно основного курсу хіміотерапії та результати лікування хворих. Розподіл хворих за статтю в групах наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих за статтю

Групи хворих	Кількість хворих	Стать			
		чоловіча		жіноча	
		абс.	%	абс.	%
Група 1	75	55	73,3	20	26,7
Група 2	75	51	68,0	24	32,0

Як свідчать дані табл. 2.1 хворі в обох групах не відрізнялись за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки.

Характеристика хворих за віком в групах наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих за віком

Групи хворих	Вік хворих					
	18-30		31-40		старше 41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група 1 (n = 75)	28	37,3	37	49,3	10	13,4
Група 2 (n = 75)	24	32,0	35	46,7	16	21,3

Дані табл. 2.2 свідчать про те, що в обох групах хворі не відрізнялись за віком: переважали особи молодого віку від 18 до 40 років. Розподіл хворих за формою туберкульозу наведений в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за формою туберкульозу

Форма туберкульозу та чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП)	Групи хворих			
	група 1 (n = 75)		група 2 (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
Туберкульоз легень	59	78,7	62	82,7
у т. ч. інфільтративна форма	38	64,4	37	59,7
у т. ч. дисемінована форма	21	35,6	25	30,3
у т.ч. деструктивний	55	73,3	60	80,0
Позалегеневий туберкульоз (міліарний – легень та лімфатичної системи)	16	21,3	13	17,3
Бактеріовиділення	65	86,7	68	90,7
Чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів	45	69,2	48	70,6
Резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів	20	30,8	20	29,4
У т.ч. монорезистентність	11	16,9	9	13,2
У т.ч. полірезистентність	9	13,8	11	16,2

Дані табл. 2.3 свідчать про те, що за характером туберкульозного процесу між групової відмінності не визначалось, у переважної більшості хворих відмічалась легенева інфільтративна форма туберкульозу та визначали бактеріовиділення і деструкції. Чутливість та резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів визначали з однаковою частотою, у тому числі моно- та полірезистентність. Випадків мультирезистентності не було, оскільки такі пацієнти були виключені з дослідження. Позалегеневі форми з ураженням легень і лімфатичної системи були в однаковій кількості хворих: відповідно у 21,3 % та 17,3 % хворих. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ обох досліджуваних груп не було вірогідної відмінності за кількістю бактеріовиділювачів та частотою деструктивних форм туберкульозу.

В табл. 2.4 наведена характеристика хворих за стадією ВІЛ-інфекції та наявністю вірусних гепатитів В та/або С.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стадії ВІЛ-інфекції та наявності гепатиту В та/або С

Групи	Кількість хворих						
	разом	стадія ВІЛ-інфекції				супутній вірусний гепатит	
		III		IV			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група 1	75	41	54,7	34	45,3	66	88,0
Група 2	75	40	53,3	35	46,7	64	85,3

Як свідчать дані табл. 2.4 в обох групах була однакова кількість пацієнтів з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. Переважна більшість хворих обох груп мали супутні вірусні гепатити В або С або В і С: відповідно у 88,0 % та 85,3 % випадках, $p > 0,05$.

Кількість CD4+-лімфоцитів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при призначенні АРТ наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Кількість CD4+-лімфоцитів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у досліджуваних групах

Кількість CD4+-лімфоцитів (клітин/мкл)	Кількість хворих			
	група 1 (n = 75)		група 2 (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
1-20	24	32,0	19	25,3
21-50	21	28,0	20	26,7
51-100	25	33,3	27	36,0
> 100 <350	5	6,7	9	12,0

Хворі в досліджуваних групах не відрізнялись за ступенем імунодефіциту. Приблизно у половини хворих в обох групах був значний імунодефіцит і

кількість CD4+-лімфоцитів становила менше або дорівнювала 50 клітин/мкл: у 45 пацієнтів (60,0 %) групи 1 та у 39 (52,0 %) групи 2.

Отже, клінічна характеристика хворих групи 1 та групи порівняння 2п свідчить про те, що переважна більшість пацієнтів була з туберкульозом легень, у всіх групах переважала інфільтративна форма з бактеріовиділенням та деструкціями в легенях, у переважної більшості хворих був виразний імунодефіцит.

2.3. Клінічна характеристика хворих 3-ї та 4-ї груп

Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ вивчали у дослідженні, яке включало 140 хворих на легеневу форму захворювання із бактеріовиділенням. Розподіл хворих за статтю в групах наведений в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Характеристика хворих за статтю

Групи хворих	Кількість хворих	Стать			
		чоловіча		жіноча	
		абс. число	%	абс. число	%
Група 3	70	49	70,0	21	30,0
Група 4	70	44	62,8	26	37,2

Як свідчать дані табл. 2.6 хворі обох груп не відрізнялись за статтю.

Характеристика хворих за віком в групах наведена в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Характеристика хворих за віком

Групи хворих	Вік хворих					
	18-30		31-40		старше 41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 (n = 70)	23	32,8	30	42,8	17	24,4
4 (n = 70)	17	24,3	35	50,0	18	25,7

Дані табл. 2.7 свідчать про те, що хворі в групах порівняння не відрізнялись за віком: переважали особи молодого віку від 18 до 40 років. Серед представлених вікових груп вірогідно більше було осіб віком від 30 до 40 років (майже половина), $p < 0,05$.

Розподіл хворих за формою туберкульозу наведений в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Розподіл хворих за формою туберкульозу

Форма туберкульозу та чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів	Групи хворих			
	група 3 (n = 70)		група 4 (n = 70)	
	абс. число	%	абс. число	%
Туберкульоз легень	70	100,0	70	100,0
у т. ч. інфільтративна форма	42	60,0	37	52,8
у т. ч. дисемінована форма	28	40,0	33	47,1
у т.ч. з бактеріовиділенням	70	100,0	70	100,0
у т.ч. деструктивний	64	91,4	65	92,8
Чутливість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів	70	100,0	70	100,0

Дані табл. 2.8 свідчать про те, що за характером туберкульозного процесу міжгрупової відмінності не було. У хворих з туберкульозом легень визначали бактеріовиділення та з однаковою частотою деструктивний процес, однаково переважала інфільтративна форма. У всіх хворих визначали чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду.

В табл. 2.9. наведена характеристика хворих за стадією ВІЛ-інфекції та наявністю вірусних гепатитів В та/або С.

Таблиця 2.9

Розподіл хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ залежно від стадії ВІЛ-інфекції та наявності гепатиту В та/або С

Групи хворих	Кількість хворих						
	разом	стадія ВІЛ-інфекції				супутній вірусний гепатит	
		III		IV			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група 3	70	36	51,4	34	48,6	61	87,1
Група 4	70	35	50	35	50	64	91,4

Як свідчать дані табл. 2.9 в обох групах була однакова кількість пацієнтів з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. Переважна більшість хворих груп порівняння мали супутні вірусні гепатити В або С або В і С: відповідно у 87,1 % та 91,4% випадках, $p > 0,05$.

Кількість CD4+-лімфоцитів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при призначенні АРТ наведено в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Кількість CD4+-лімфоцитів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у групах

Кількість CD4+-лімфоцитів (клітин/мкл)	Кількість хворих			
	група 3 (n = 70)		група 4 (n =70)	
	абс.	%	абс.	%
1-20	21	30,0	20	28,6
21-50	26	37,1	22	31,4
51-100	20	28,6	19	27,1
> 100 <350	3	4,3	9	12,9

Хворі в досліджуваних групах не відрізнялись за ступенем імунодефіциту. Більше, ніж у половини хворих в обох групах був значний імунодефіцит і кількість CD4+-лімфоцитів становила менше або дорівнювала 50 клітин/мкл: у 47 (67,1 %) пацієнтів 3-ї групи та у 42 (60,0 %) 4-ї групи.

Отже, клінічна характеристика хворих 3-ї та 4-ї груп свідчить про те, що у всіх групах частіше зустрічалася інфільтративна форма з бактеріовиділенням та деструкціями в легенях, у переважної більшості хворих був виразний імунодефіцит.

Таким чином, підсумовуючи дані клінічної характеристики хворих за встановленими критеріями розподілу їх на групи, можна заключити, що хворі в групах порівняння не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками, що дає змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

2.4. Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину

Розмір вибірки залежить від мети дослідження та його методичного оформлення. Дане дослідження було паралельним двогруповим з розподіленням пацієнтів в групи у співвідношенні 1:1.

Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [100]. Головною змінною в даному дослідженні є негативація мокротиння після інтенсивної фази лікування, що являється дихотомічною змінною [130].

Обґрунтування розміру вибірки для кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності ін'єкційних форм окремих протитуберкульозних препаратів та їх поєднання виконано за узагальненим критерієм відмінності з урахуванням того, що метою даного дослідження є встановлення відмінності за значеними показниками ефективності лікування між хворими основної групи та контрольної групи.

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – удосконалений або стандартний режим хіміотерапії протягом

інтенсивної фази (ІФ) лікування. Враховуючи мету дослідження (доведення різниці між групами порівняння) та обраний розподіл в групах у співвідношенні 1:1, розмір вибірки можна оцінити на підставі наступного виразу [206]:

$$n_{\text{групи}} = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)],$$

де: α — вірогідність здійснення помилки першого роду (рівень значимості); β — вірогідність здійснення помилки другого роду, що визначає потужність дослідження;

z_{α} и z_{β} — відповідні верхні відсоткові точки стандартного нормального розподілу (СНР);

p_1 — доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі;

p_2 — доля відхилення показника від нормальних значень в групі порівняння;

δ — границя зони міжгрупової різниці показників;

$\varepsilon = p_1 - p_2$ — припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень.

За думкою експертів границя зони міжгрупової різниці показників (δ) може дорівнювати 7,0 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5,0 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20,0 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80,0 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95,0 %, а в контрольній (p_2) — 65,0 % [240]. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Вихідні дані та результати розрахунку
кількості пацієнтів в кожній групі

Статистичний показник	Значення
1	2
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в основній групі (p_1), %	95

1	2
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна приемна доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	7
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	67
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	67
Коректування вибірки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	70

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути по 70 осіб. Таким чином, обрана кількість хворих в підгрупах щодо дослідження ефективності ін'єкційних форм окремих протитуберкульозних препаратів та їх поєднання є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати.

2.5. Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались рутинні методи дослідження:

а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування;

б) огляд і фізикальне обстеження хворих;

в) рентгенологічне обстеження: оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія (за показаннями);

г) загальні аналізи крові і сечі;

д) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубіну, аланінової трансферази (АЛТ), цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносимістю хіміотерапії;

е) дослідження харкотиння на мікобактерії туберкульозу методом мікроскопії мазка мокротиння за Цілем-Нільсенем на кислото-стійкі бактерії (КСБ) і посіву на МБТ. Посів мокротиння хворих на туберкульоз та тест чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі «ВАСТЕС-960» [31]. Дослідження проводили в лабораторії мікробіології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу Комунального закладу «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради» – Свідоцтво про атестацію № ПТ – 436/09, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2009 р., чинне до 29.12.2013 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог «Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі». Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною;

е) у всіх хворих проводилася електрокардіографія, досліджувалася функція зовнішнього дихання, у значної частини хворих – фібробронхоскопія.

Моніторинг за хворими в процесі лікування проводився згідно «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію» [36]. Усі дослідження виконували на початку, в процесі та у кінці лікування. Дослідження мокротиння на МБТ, загальні аналізи крові і сечі, біохімічне дослідження крові проводилось 1 раз у місяць. Рентгенівське дослідження легень повторювали кожні 2 місяці.

Імунологічне обстеження ВІЛ-інфікованих складалося із методів оцінки Т-системи імунітету. Визначали загальну кількість лейкоцитів крові з підрахуванням відносного та абсолютного вмісту лімфоцитів, моноцитів та нейтрофільних гранулоцитів. Стан лімфоцитів характеризували за допомогою

моноклонального аналізу із визначенням в периферичній крові вмісту клітин, що мають на поверхневій мембрані CD4+-антиген (Т-хелпери).

Визначення кількості CD4+-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих здійснювали на початку протитуберкульозної хіміотерапії та кожні 3 місяці протягом основного курсу хіміотерапії та/або проведення антиретровірусної терапії.

2.6. Методика лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз проводили стандартними режимами хіміотерапії за 1 клінічною категорією (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

Режими стандартної хіміотерапії та дози протитуберкульозних препаратів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування	
		33-50 кг	>50 кг
1. Інтенсивна фаза:	3 міс	щоденно	щоденно
Ізоніазид (H)	3 міс	0,3 г	0,3 г
Рифампіцин (R)	3 міс	0,45 г	0,6 г
Піразинамід (Z)	3 міс	1,5 г	2,0 г
Етамбутол (E)	3 міс	0,8 г	1,2 г
Стрептоміцин (S)	2 міс	0,75 г	1,0 г
2. Фаза продовження		щоденно	щоденно
Ізоніазид	5 міс	0,3 г	0,3 г
Рифампіцин	5 міс	0,45 г	0,6 г
Етамбутол/ Піразинамід	3 міс	0,8 г/ 1,5 г	1,2 г/ 2,0 г

У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ застосовували стандартну технологію ведення випадку туберкульозу із 5-компонентними режимами хіміотерапії для 1 клінічної категорії [36]:

- 2HRSEZ 1HREZ 3HRE/Z 2HR;
- призначення піридоксину в добовій дозі 50 мг;
- лікування гепатотоксичних реакцій у разі їх виникнення за допомогою есенціальних фосфоліпідів;
- післятестове консультування при поступленні пацієнтів у стаціонар;
- пацієнтам з CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл або при наявності III та

IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції одночасно з антимікобактеріальною терапією призначали ко-тримоксазол (бісептол), поки рівень CD4+-лімфоцитів не стабілізувався вище 200 клітин/мкл, щонайменше протягом 3 міс (краще 4-6 міс). Призначали 2 таблетки бісептолу 480 (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметаксазолу) один раз на день.

Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався в середньому (4,3 + 0,4) міс. Після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування. Для підвищення ефективності лікування нами була удосконалена схема лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. В основу удосконалення покладена ідея щодо посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу за рахунок включення моксифлоксацину (табл.2.13).

Таблиця 2.13

Удосконалений режим хіміотерапії та дози протитуберкульозних препаратів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування	
		33-50 кг	>50 кг
1	2	3	4
1. Інтенсивна фаза:	2 міс	щоденно	щоденно
Ізоніазид (H)	2 міс	0,3 г	0,3 г

1	2	3	4
Рифампіцин (R)	2 міс	0,45 г	0,6 г
Піразинамід (Z)	2 міс	1,5 г	2,0 г
Моксифлоксацин (Mfx)	2 міс	0,4 г	0,4 г
2. Фаза продовження		щоденно	щоденно
Ізоніазид	4 міс	0,3 г	0,3 г
Рифампіцин	4 міс	0,45 г	0,6 г

Отже, для лікування хворих на ко-інфекцію 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 та рифампіцин. Антиретровірусну терапію призначали на фоні протитуберкульозної терапії наприкінці інтенсивної фази.

У частини хворих (109 осіб) з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ проводили антитретровірусну терапію (65 осіб в 3-й групі і 44 особи в 4-й групі). Всім пацієнтам призначали режим АРТ першої лінії, який включав 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) та 1 ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ): зидовудин + ламівудин + ефавіренц з урахуванням медикаментозних взаємодій ефавіренца з рифампіцином. При цьому збільшували дозу EFV до 800 мг на добу (якщо вага пацієнта понад 60 кг). Якщо пацієнт не отримував рифампіцин, то ефавіренц застосовували в звичайній дозі (табл. 2.14).

Таблиця 2.14

Дози та форми випуску антитретровірусних препаратів

Препарат	Рекомендована доза
1	2
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	
Ламівудин (ЗТС)	150 мг 2 рази на добу або 300 мг один раз на добу

1	2
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 рази на добу
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	
Ефавіренц (EFV)	600 мг один раз на добу

АРТ призначали на підставі показань згідно з „Клінічним протоколом антиретровірусної терапії дорослих та підлітків” [37]. АРТ частіше за все хворим групи 4 призначали на фоні протитуберкульозного лікування або після завершення основного курсу хіміотерапії. Спостереження за пацієнтами, які отримують АРТ та антимікобактеріальну терапію проводили згідно з «Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання туберкульоз та ВІЛ-інфекцію» [36]. В процесі лікування кожний хворий проходив клініко-лабораторне обстеження згідно схеми, представленої в таблиці 2.15.

Таблиця 2.15

Реєстрація даних обстеження хворих

Вид обстеження	До початку лікування	У процесі лікування	Через 6 міс
1	2	3	4
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення	*		
Отримання письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні	*		
Реєстрація даних об'єктивного обстеження	*	два рази на тиждень	*
Оцінка суб'єктивних скарг	*	Два рази на тиждень	*
Аналіз мокротиння методом мікроскопії	*	1 раз на міс	*
Аналіз мокротиння методом посіву	*	1 раз на 2 місяці	*

1	2	3	4
Тест медикаментозної чутливості на рідкому або твердому середовищі	*		*
Аналіз крові	*	1 раз на міс	*
Рентгенологічне дослідження легень	*	1 раз на 2 місяці	*
Біохімічний аналіз крові (білірубін, АЛТ, АСТ)	*	1 раз на міс	*
Кількість CD4+- лімфоцитів	*	через 3 міс	*
Виявлення та реєстрація побічних явищ		*	*
Контроль дотримання режиму лікування		*	*
Оцінка ефективності			*
Оцінка переносимості			*

Примітка * – дані обстеження зареєстровані

2.7. Оцінка результатів лікування хворих та переносимості хіміотерапії

Ефективність лікування оцінювали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1091 від 21.12.2012 [34]. Відповідно до протоколу дослідження клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників за такими критеріями: зникнення клінічних симптомів хвороби, припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно й бактеріологічно), регресія каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях, рідини в плевральній порожнині, зменшення та ущільнення лімфовузлів, менінгоенцефаліту; загоєння каверн, стан без змін, погіршення, смерть. Ці показники вивчали в динаміці для визначення темпів позитивних змін.

Віддалені результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ оцінювали за станом туберкульозного процесу через 2 роки від початку першого курсу хіміотерапії, кількістю рецидивів туберкульозу та виживанням пацієнтів за цей період.

Крім того проводилась сумарна оцінка результатів лікування:

1) значне покращення (повне зникнення клінічних проявів хвороби: кашлю, мокротиння, нормалізація температури тіла, показників крові, припинення бактеріовиділення, загоєння каверн);

2) покращення (повне зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення при недостатній рентгенологічній динаміці, зменшення розмірів каверн, витончення їх стінок, загоєння частини каверн, повне або часткове розсмоктування інфільтрації і вогнищ дисемінації);

3) часткове покращення (зменшення клінічних проявів хвороби, зменшення масивності бактеріовиділення, часткове розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін, часткова регресія каверн);

4) стан без змін;

5) погіршення;

6) смерть.

Переносимість протитуберкульозних препаратів оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які доповідались пацієнтом у процесі лікування та об'єктивного спостереження за хворим (реєстрація лікарем алергічних та будь-яких проявів та змін на шкірі та слизових оболонках, відхилень в психо-неврологічному стані).

З лабораторних показників, що характеризують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубину та АЛТ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну).

Переносимість препарату, що досліджували, оцінювали за наступною шкалою (табл. 2.16).

Таблиця 2.16

Оцінка переносимості досліджуемого препарату

Оцінка переносимості	Характеристика
Добра	не відмічалися побічні явища
Задовільна	були несерйозні побічні реакції, які не суттєво впливали на стан пацієнта та не вимагали відміни препарату або призначення додаткових препаратів для усунення побічних реакцій
Незадовільна	був небажаний побічний ефект, який незадовільно впливав на стан хворого, та призводив до відміни препарату або вимагав застосування додаткових медичних призначень

Оцінювали наступні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів: шлунково-кишкові (нудота, блювота, втрата апетиту, болі в животі, діарея), гепатотоксичні (підвищення рівня АЛТ, білірубіну), психо-неврологічні (запаморочення, головний біль, безсоння, гострий психоз), вестибуло-ото токсичні, нефротоксичні (протеїнурія, гематурія, циліндрурія, кристалурія) алергічні (кропив'янка, дерматит, підвищення температури тіла), фототоксичність, серцево-судинні (гіпотензія, гіпертензія, серцевий біль), гематологічні (анемія, лейкопенія).

Ефективність АРТ оцінювали згідно з „Клінічним протоколом антиретровірусної терапії дорослих та підлітків” [37] за покращенням клінічного стану та імунітету.

2.8. Статистична обробка результатів дослідження

Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297 та Statistica v6.1 (Statsoft Inc.США) (ліц.№AJAR909E415822FA). Дані показників ефективності лікування туберкульозу оброблялися та обчислювалися за

параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики, зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійного програмного продукту Microsoft Excel 2003® у 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». Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Параметричні методи використовували при обчисленні даних клінічних досліджень і результатів лікування хворих у разі значної кількості однорідних спостережень, які підлягали закону нормального розподілення Гауса. Критерій Стьюдента застосовували при рівномірному розподіленню варіаційного ряду, Фішера — при нерівномірному. U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні ми застосували через те, що він є найбільш суворим з усіх непараметричних критеріїв і аналогом t-критерію для перевірки середніх значень. Два режими хіміотерапії, що порівнювались, вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались [19].

РОЗДІЛ 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА
КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ
СТАНДАРТНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НОВИХ ВИПАДКІВ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ**

3.1. Шляхи виявлення та структура нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням залежно від ступеня імунодефіциту

Шляхи виявлення, структуру нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням залежно від ступеня імунодефіциту, ефективність стандартних схем лікування нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ вивчали у ретроспективному аналізі результатів спостереження за пацієнтами, які лікувались у Комунальному закладі «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради» та у Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» у 2008-2013 роках з приводу вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ). В табл. 3.1 наведено шляхи виявлення ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Таблиця 3.1

Шляхи виявлення ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Шлях виявлення туберкульозу							
пасивний				активний		усього	
симптоми, флюорографія		симптоми, флюорографія, мікроскопія мокротиння					
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
156	53,1	133	45,2	5	1,7 *	294	100,0

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від такого при

пасивному виявленні туберкульозу, $p < 0,05$.

Майже усі випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ виявляли за симптомами – 98,3 %. Пацієнти скаржились на підвищення температури тіла, кашель з виділенням харкотиння (при легеневому 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 (ФГ) захворювання виявили лише у 1,7 % випадках. При пасивному виявленні захворювання майже у половини хворих визначали кислото-стійкі бактерії (КСБ) методом мікроскопії мокротиння (45,2 %). Туберкульоз виявляли за зверненням пацієнтів в заклади загально-лікарняної мережі, протитуберкульозні диспансери, при цьому у 194 хворих (66,0 %) ВІЛ-інфекцію діагностували одночасно при обстеженні хворих у протитуберкульозних закладах. Отже, більшість випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ діагностують в протитуберкульозних закладах одночасно.

В табл. 3.2 наведена структура випадків туберкульозу за формою серед ВІЛ-позитивних осіб залежно від кількості CD4+-лімфоцитів.

Таблиця 3.2

Структура туберкульозу серед ВІЛ-позитивних осіб залежно від кількості CD4+-лімфоцитів за формою

Форма туберкульозу	Кількість хворих з вмістом CD4+-лімфоцитів:			
	> 200 клітин/мкл (n = 112)		< 200 клітин/мкл (n = 182)	
	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5
туберкульоз легень у т. ч.:	106	94,6	142	78,0*

1	2	3	4	5
– вогнищева форма	11	9,8	0	0,0*
– інфільтративна форма	58	51,7	94	51,7
– дисемінована форма	37	33,0	48	26,4
Позалегеневий туберкульоз у т. ч.:	6	5,4	40	22,0*
– міліарний туберкульоз	2	1,8	27	14,8*
– туберкульозний плеврит	4	3,6	3	1,6
– туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	0	0	6	3,3*
– інші форми (туберкульоз кишечнику, нирок)	0	0	4	2,2*

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

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 рази з міліарною формою захворювання. У хворих на туберкульоз легень з виразним імунодефіцитом не зустрічалась вогнищева форма, проте, інфільтративну та дисеміновану форми визначали з однаковою частотою, як і в пацієнтів із помірним імунодефіцитом.

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 %. В табл. 3.3 наведена характеристика процесу у пацієнтів на туберкульоз

легень залежно від ступеня імунодефіциту.

Таблиця 3.3

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	%
Поширений процес	85	82,6	142	100,0*	227	91,5
Однобічний процес	47	44,3	85	59,9*	132	53,2
Двобічний процес	59	55,7	57	40,1*	97	46,8
Деструкція легеневої тканини	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 на інфільтративну форму туберкульозу з виразним імунодефіцитом в 1,6 разу частіше ($p < 0,05$) визначали нижньодольову локалізацію туберкульозного процесу, деструкцію легеневої тканини,

бактеріовиділення, ніж у пацієнтів з помірним імунодефіцитом. В табл. 3.4 наведено характеристику туберкульозного процесу у хворих на інфільтративну форму туберкульозу легень.

Таблиця 3.4

Характеристика туберкульозного процесу у хворих на інфільтративну форму туберкульозу легень

Локалізація туберкульозного процесу	Кількість хворих з вмістом CD4+-лімфоцитів:				p
	> 200 клітин/мкл (n = 58)		< 200 клітин/мкл (n = 94)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Типове розташування вогнищ або інфільтрату (S1-S2)	32	55,2	32	34,0	< 0,05
Нижньодольова локалізація інфільтрату	18	31,0	47	50,0	< 0,05
Ураження всієї легені	8	13,8	15	16,0	> 0,05
Деструкція легеневої тканини	40	69	46	48,9	< 0,05
Бактеріовиділення	42	72,4	46	48,9	< 0,05

Ураження всієї легені визначали з однаковою частотою в обох групах хворих. У 51,1 % хворих з виразним імунодефіцитом не визначали бактеріовиділення, що унеможливує проведення тесту медикаментозної чутливості і означає, що лікування буде проводитись без урахування можливої резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду. Атипове розташування інфільтрату в нижній долі без бактеріовиділення створює діагностичні складнощі, що призводить також до зниження ефективності лікування та несприятливих наслідків.

У пацієнтів на дисеміновану форму туберкульозу з виразним імунодефіцитом, так само як і інфільтративну форму захворювання, в 1,5 разу рідше визначали деструкцію легеневої тканини і бактеріовиділення. В табл. 3.5 представлена характеристика туберкульозного процесу у хворих на дисеміновану форму туберкульозу легень.

Таблиця 3.5

Характеристика туберкульозного процесу у хворих на дисеміновану форму туберкульозу легень

Локалізація туберкульозного процесу	Кількість хворих з вмістом CD4+-лімфоцитів:				p
	> 200 клітин/мкл (n = 37)		< 200 клітин/мкл (n = 48)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Деструкція легеневої тканини	24	78,4	20	41,7	< 0,05
Бактеріовиділення	25	64,8	20	41,7	< 0,05

У пацієнтів з помірним імунодефіцитом з високою частотою визначали як деструкцію легеневої тканини, так і бактеріовиділення. У 58,3 % хворих з виразним імунодефіцитом не визначали бактеріовиділення, що унеможливило проведення тесту медикаментозної чутливості і означає, що лікування було проведено без урахування можливої резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду.

В табл. 3.6 наведені дані щодо частоти та виду медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів серед 133 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у яких визначали бактеріовиділення та проводили тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів.

Таблиця 3.6

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, крім мультирезистентності	1	0,7
Всього резистентність до R з будь яких комбінацій	19	14,3

У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ загальний рівень первинної медикаментозної резистентності МБТ становив 42,1 %, у тому числі мультирезистентності – 11,3 %, полірезистентності – 18,0 %, моно резистентності – 12,8 %.

Серед 248 хворих з туберкульозом легень бактеріовиділення визначили лише у 133 осіб, що становило 53,6 %. Це означає, що 46,4 % хворих лікують 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 ТМЧ. 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.

Отже, проведені дослідження по вивченню структури ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за формою та характером туберкульозного процесу залежно від ступеня імунодефіциту, особливостей шляхів виявлення дозволив заключити наступне.

У переважної більшості хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (61,9 %) визначають виразний імунодефіцит зі зниженням рівня CD4⁺-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. Туберкульоз виявляють за зверненням пацієнтів в заклади загально-лікарняної мережі, протитуберкульозні диспансери, при цьому у 66,0 % випадках ВІЛ-інфекцію діагностують одночасно при обстеженні хворих у протитуберкульозних закладах. У 45,2 % випадках діагноз туберкульозу підтверджується позитивними результатами обстеження мокротиння на кислото-стійкі бактерії.

Питома вага активного виявлення туберкульозу легень у структурі ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ невелика і становить 1,7 %, що ставить під сумнів проведення скринінгового ФГ обстеження ВІЛ-інфікованих осіб на туберкульоз.

Питома вага позалегеневого туберкульозу (міліарного, периферичних лімфатичних вузлів, кишківника) серед пацієнтів з вираженим імунодефіцитом становить 22,0 %, що в 4,2 разу більше ніж у хворих із помірним імунодефіцитом.

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 %. Незалежно від ступеня імунодефіциту переважала інфільтративна форма туберкульозу легень (51,7 %). Проте у пацієнтів із вираженим імунодефіцитом в 1,6 разу частіше визначали нижньодольову локалізацію туберкульозного процесу, в 1,3 разу – деструкцію легеневої тканини та в 1,4 разу бактеріовиділення, ніж у пацієнтів з помірним імунодефіцитом.

У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ загальний рівень первинної медикаментозної резистентності МБТ становить 42,1 %, у

тому числі мультирезистентності – 11,3 %, полірезистентності – 18,0 %.

3.2 Ефективність стандартних схем лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз для лікування ВІЛ-інфікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз із бактеріовиділенням та позалегеневий туберкульоз (1 клінічна категорія) використовують 5-компонентний або 4-компонентний режим ХТ в інтенсивну фазу, який включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та/або стрептоміцин, та 3-компонентний (3 місяці – ізоніазид, рифампіцин, піразинамід або етамбутол та 2 місяці – ізоніазид, рифампіцин) або 2-компонентний режим (ізоніазид та рифампіцин) у підтримуючу фазу.

В даному розділі будуть наведені результати лікування 294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, характеристика яких наведена в попередньому підрозділі 3.1. З числа цих хворих у переважній більшості застосовували 5-компонентний режим (244 хворих – 83,0 %), у решти (50 хворих – 17,0 %) 4-компонентний.

У табл. 3.7 наведені безпосередні результати лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ на кінець основного курсу хіміотерапії із застосуванням стандартних режимів хіміотерапії.

Таблиця 3.7

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

Показники ефективності лікування	Кількість хворих	
	абс.	%
1	2	3
Ефективне лікування (виліковування + завершене лікування)	152	51,7

1	2	3
Невдача лікування	46	15,7
Перерване лікування	73	24,8
Летальний наслідок	23	7,8

На кінець основного курсу хіміотерапії 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 15,7 % було прогресування туберкульозного процесу або стан без змін, 7,8 % померли від туберкульозу.

Окремо проаналізовано результати лікування у хворих з легеневим процесом. Ці дані наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

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

Показники ефективності лікування	Кількість хворих	
	абс.	%
Ефективне лікування (виліковування + завершене лікування):	132	53,2
припинення бактеріовиділення (кількість бактеріовиділювачів – 133)	89	66,9
загоєння каверн (кількість хворих з деструктивним туберкульозом – 130)	78	60,0
Невдача лікування	39	15,7
Перерване лікування	57	23,1
Летальний наслідок	20	8,1

На кінець основного курсу хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень не

досягли високих результатів лікування так само, як і у хворих на легеневі та позалегенові форми – ефективне лікування було в 53,2 % хворих, з них припинення бактеріовиділення у 66,9 %, загоєння каверн – у 60,0 %. У хворих на туберкульоз легень з такою ж частотою спостерігали невдачу лікування або перерване лікування.

Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн наведена на рис. 3.1.

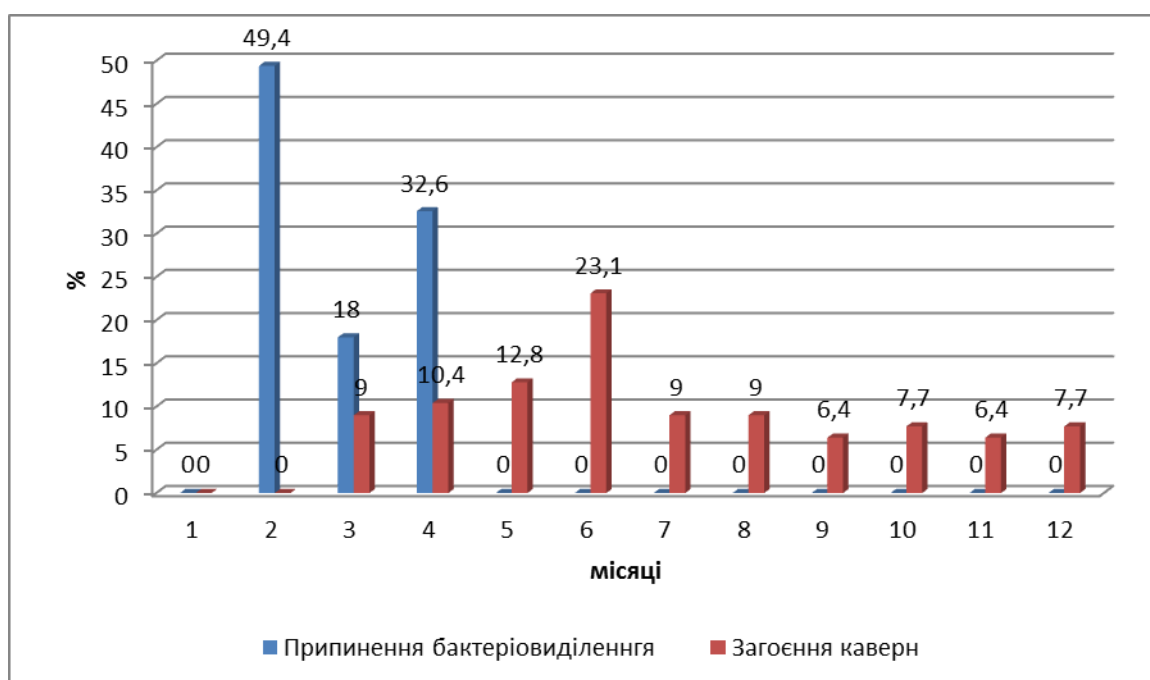


Рисунок 3.1. Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн

Дані рисунку 3.1 свідчать про те, що припинення бактеріовиділення відбувалось у середньому через $(2,8 \pm 0,1)$. За перші 3 місяці (стандартна тривалість інтенсивної фази хіміотерапії) бактеріовиділення припинилось у 44 (49,4 %) пацієнтів, що означає, що стандартний режим протитуберкульозної хіміотерапії дозволяє дотриматись стандартної тривалості інтенсивної фази лише у половини хворих, решта лишаються бактеріовиділювачами. Через 4 місяці припинення бактеріовиділення досягли ще у 45 пацієнта, що разом становило 89 пацієнтів (66,9 %). 44 (33,1 %) хворих лишились бактеріовиділювачами на кінець основного курсу хіміотерапії або при перериванні лікування.

Таким чином, на підтримуючу фазу хіміотерапії через 3 міс було переведено усього 49,4 % пацієнтів, решта хворих продовжували інтенсивну фазу до припинення бактеріовиділення.

Загоєння каверн починалось з перших трьох міс лікування до 12 місяців: у середньому через $(7,0 \pm 0,3)$ міс та піком через 6 міс у 18 хворих (23,1 %). Всього за 6 міс каверни загоїлись у 42 хворих, що становило 53,8 %. Одночасно із загоєнням каверн відбувалось розсмоктування та ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін у легенях. Підтримуючу фазу продовжували до повного розсмоктування та ущільнення запальних явищ у легенях.

Ми проаналізували причини недостатньої ефективності режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень. Тест медикаментозної чутливості МБТ отримували, як правило, через 1-1,5 місяці лікування. Виявилось, що у 56 (42,1 %), хворих була первинна медикаментозна резистентність МБТ, у тому числі мультирезистентність – 11,3 %, полірезистентність – 18,0 %, моно резистентність – 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 %).

При вивченні переносимості хіміотерапії порівнювалась частота клініко-лабораторних проявів побічних реакцій від хіміотерапії (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота та вид побічних реакцій від хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Вид побічних реакцій	Кількість хворих із побічними реакціями	
	абс.	%
1	2	3
Гепатотоксичні	96	32,4
Неврологічні	41	13,9
Алергічні	28	9,5
Шлунково-кишкові	21	7,1

1	2	3
Серцево-судинні	14	4,7
Вестибуло-ототоксичні	9	3,1

Серед побічних реакцій на хіміотерапію у хворих обох груп зустрічались наступні: гепатотоксичні (підвищення АЛТ, білірубину, нудота, блювота, втрата апетиту, жовтяниця) у 96 (32,4 %); неврологічні (головний біль, запаморочення) у 41 (13,9 %); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри) у 28 (9,5 %); шлунково-кишкові (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея) у 21 (7,1 %); вестибуло-ототоксичні (порушення координації рухів, зниження слуху, глухота) у 9 (3,1 %); серцево-судинні (болі в області серця, гіпертензія, гіпотензія) у 14 (4,7 %). У одного хворого могло виникати декілька видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічали 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. В більшості випадків гепатотоксичні побічні реакції були тяжкі і призводили до відміни препаратів, які мають гепатотоксичний вплив (піразинамід, ізоніазид, рифампіцин). В більшості випадків препарати відмінялись на декілька днів від 5 до 20 і відновлювались знову після зниження АЛТ та білірубину до контрольних значень. У 32 пацієнтів (10,9 %) не вдалося відновити прийом рифампіцину і піразинаміду через високі рівні АЛТ при відновленні лікування. Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки: 5- та 4-компонентні стандартні режими хіміотерапії мало ефективні для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та дозволяють досягти виліковування у 51,7 % хворих. У 48,3 % хворих лікування неефективне за рахунок невдачі (15,6 %), летальних наслідків (7,8 %), перерваного лікування (24,8 %). Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії та основного курсу хіміотерапії

перевищує стандартні терміни у 50,6 % хворих із бактеріовиділенням, оскільки середні терміни припинення бактеріовиділення становить $(2,8 \pm 0,1)$ міс.

3.3 Причини неефективного лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Оскільки за даними літератури ми встановили, що найчастіше неефективне лікування (невдача, летальні наслідки) спостерігають за рахунок медикаментозної резистентності МБТ, тяжких побічних реакцій, що перешкоджають проведенню повноцінного курсу хіміотерапії, тяжких поширених процесів, особливо генералізованих, вираженому імунодефіциті, супутніх захворюваннях, то в даному підрозділі будуть розглядатися тільки ті фактори, які були наявними в пацієнтів, включених в дослідження. Ми виключили з даного дослідження пацієнтів, які перервали лікування. Порівняли частоту різних несприятливих факторів та встановили ті, які вірогідно вплинули на ефективність лікування (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Частота різних факторів, що впливають на перебіг ТБ у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із ефективним і неефективним лікуванням на кінець основного курсу хіміотерапії стандартної тривалості

Фактори	Частота різних факторів у хворих з			
	ефективним лікуванням n = 152		неефективним лікуванням n = 69	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Поширений легеневий процес	141	92,7	69	100,0*

1	2	3	4	5
Генералізований туберкульозний процес (міліарний: легеневий та позалегеневий)	5	3,3	20	28,9*
Наявність бактеріовиділення	89	58,6	34	49,3
Деструктивний легеневий процес	78	51,3	35	50,7
Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів	13	8,5	32	46,4*
Рівень CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл	78	51,3	50	72,5*
Рівень CD4+-лімфоцитів > 200 клітин/мкл	74	48,7	19	27,5*
Вірусний гепатит В та/або С	99	65,1	59	85,5*
Неадекватна хіміотерапія через побічні реакції	34	22,4	38	55,1*

Примітка. * — міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

Дані таблиці 3.10 свідчать про те, що у пацієнтів із неефективним лікуванням на кінець основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії стандартної тривалості більш часто був поширений та генералізований туберкульозний процес, медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, виражений імунодефіцит, наявність супутнього вірусного гепатиту, неадекватна хіміотерапія внаслідок побічних реакцій.

У хворих з ефективним та неефективним лікуванням з однаковою частотою було бактеріовиділення, деструктивний процес.

Усе вищенаведене дозволяє заключити, що факторами, які негативно впливають на ефективність лікування є поширений та генералізований туберкульозний процес, медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, виразний імунодефіцит, наявність супутнього вірусного гепатиту, неадекватна хіміотерапія внаслідок

побічних реакцій. Все це свідчить про недостатню ефективність стандартних курсів хіміотерапії і потребує їх удосконалення.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ АРТ НА ПЕРЕБІГ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

4.1 Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду її призначення відносно основного курсу хіміотерапії

В даний розділ включені матеріали ретроспективного аналізу результатів обстеження та лікування 150 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які були відібрані з числа 294 хворих та відповідали наступним критеріям включення: зареєстрований результат лікування туберкульозу, визначена кількість CD4+-лімфоцитів під час лікування туберкульозу та при його завершенні.

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. Термін призначення АРТ хворим першої групи відносно основного курсу хіміотерапії наведено на рис. 4.1.

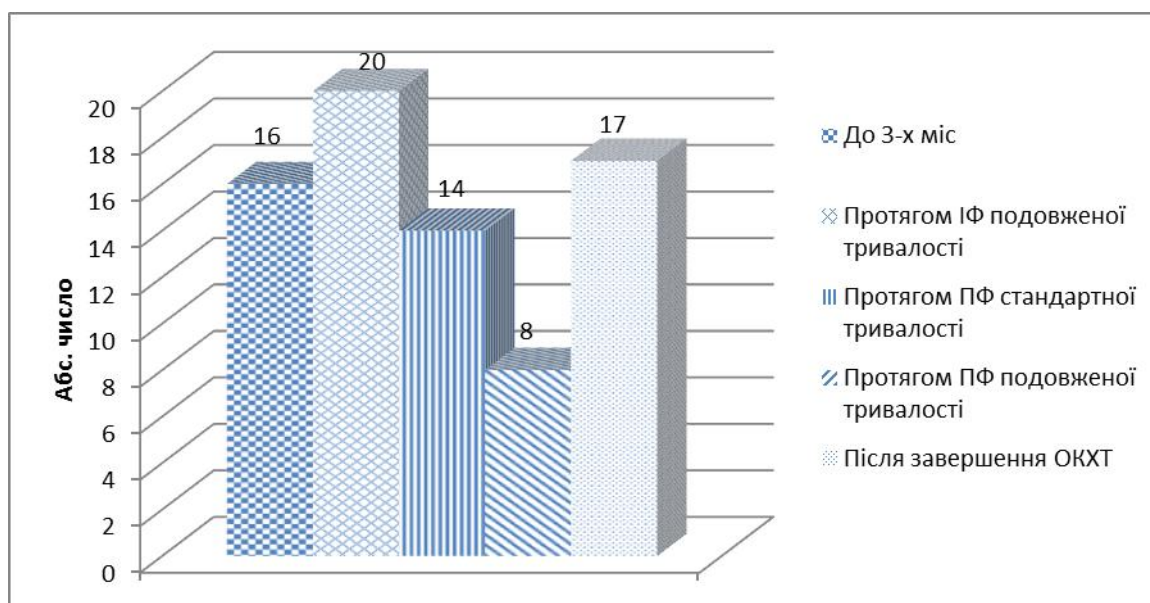


Рис. 4.1 Термін призначення АРТ відносно основного курсу хіміотерапії

Як свідчать дані рис. 4.1 антиретровірусну терапію призначали переважно протягом основного курсу хіміотерапії – 58 особам (77,3 %), серед них у 16 осіб (21,3 %) – під час інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості (до 3-х міс), 17 хворим (22,7 %) – після завершення протитуберкульозного лікування, у решти пацієнтів (у 66,0 %) – АРТ призначали протягом основного курсу хіміотерапії переважно подовженої тривалості.

Крім протитуберкульозної хіміотерапії, пацієнти отримували лікування з приводу опортуністичних захворювань. Під час призначення антиретровірусної терапії у всіх пацієнтів групи 1 були проліковані інші опортуністичні захворювання (окрім вірусних гепатитів). У 57 осіб (76,0 %) під час призначення АРТ на фоні протитуберкульозного лікування досягнуто клініко-рентгенологічне покращення, що проявлялося зменшенням або зникненням клінічних симптомів захворювання, частковим розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, рідини в плевральній порожнині, зменшенням розмірів лімфатичних вузлів, припиненням бактеріовиділення у більшості випадків (у 7 хворих із виразним імунодефіцитом було бактеріовиділення під час призначення антиретровірусної терапії). У 49 (65,3 %) пацієнтів симптоми туберкульозу були не різко виражені – субфебрильна температура (періодично фебрильна), потіння вночі, у решти 8 хворих (10,7 %) симптоми були відсутніми. У 13 пацієнтів (17,3 %) зберігались порожнини розпаду в легенях. У одного хворого (1,3 %) із виразним імунодефіцитом під час призначення антиретровірусної терапії стан був без суттєвих змін порівняно з початком лікування – антиретровірусну терапію призначали через виразний імунодефіцит (кількість CD4+-лімфоцитів – 5 клітин/мкл).

У 17 осіб (22,7 %) антиретровірусну терапію призначали протягом першого року після виліковування туберкульозу. У всіх випадках до призначення АРТ симптомів туберкульозу або ознак загострення захворювання за клінічними та рентгенологічними даними не було.

Вплив АРТ на перебіг туберкульозу наведено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

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

Перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань	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*
поширення туберкульозу на іншу локалізацію процесу (легеневу / позалегеневу)	8	10,7	4	5,3
Рецидив туберкульозу, у т.ч.:	9	12,0	0	0,0*
тієї самої локалізації	6	8,0	0	0,0
іншої локалізації (легеневої/ позалегеневої)	3	4,0	0	0,0
Померли	6	8,0	27	36,0*

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

Після призначення АРТ у більшості пацієнтів відзначали погіршення перебігу туберкульозу або його рецидив, що визначалось як СВІС: у 46 (61,3 %) з 75 пацієнтів, з яких 6 (8,0%) померли від генералізації туберкульозного процесу та приєднання інших опортуністичних захворювань. У 29 (38,7 %) пацієнтів не було будь-яких негативних явищ на фоні призначення та прийому АРТ.

Серед 17 хворих, яким призначили АРТ після завершення основного курсу хіміотерапії, у 9 (52,9 %) був рецидив туберкульозу (ексудативний плеврит – 1, туберкульоз периферичних та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 2, туберкульоз легень – 6). У всіх 46 хворих з погіршенням перебігу туберкульозу або рецидивом захворювання продовжували АРТ та протитуберкульозну терапію (або відновлювали її при рецидивах). Тільки в 3 випадках АРТ та протитуберкульозна терапія була тимчасово відмінена через загострення вірусного гепатиту із значним підвищенням рівня білірубіну та АЛТ.

У групі порівняння 2 стан хворих під час лікування у значної кількості осіб не зазнав суттєвих позитивних змін – у 20,0 %. Значна кількість хворих померла протягом проведення основного курсу хіміотерапії – 36,0 %. Не зважаючи на те, що у пацієнтів групи 1 спостерігали погіршення перебігу туберкульозу під впливом АРТ, серед них померло лише 8,0 % пацієнтів, що вірогідно менше ніж в групі 2, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4+-лімфоцитів була 1-50 клітин/мкл): 45 осіб в групі 1 та 39 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. Термін розвитку синдрому відновлення імунітету після початку АРТ наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Термін розвитку синдрому відновлення імунної системи після початку АРТ

Термін розвитку СВІС (тижні)	Кількість хворих (n = 46)	
	абс.	%
1-4	28	60,9*
5-8	14	30,4
9-12	4	8,7

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від інших термінів, $p < 0,05$.

Дані табл. 4.5 свідчать про те, що СВІС частіше розвивався через 1-4 тижні, ніж в інші терміни. Середній термін розвитку СВІС становив $(4,1 \pm 0,1)$ тижнів. Ми проаналізували терміни розвитку СВІС залежно від стану імунітету (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Терміни розвитку синдрому відновлення імунної системи
залежно від стану імунітету

Кількість CD4+- лімфоцитів під час призначення АРТ (клітин/мкл)	Кіль- кість хворих	Терміни розвитку СВІС (тижні)					
		1-4		5-8		9-12	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-20	24	18	75,0**	6	25,0	0	0,0
21-50	21	9	42,8*	6	28,6	2	9,5
51-100	25	1	4,0*	2	8,0	1	4,0
> 100 < 350	5	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Усього	75	28	37,3	14	18,7	4	5,3

Примітки:

1. * – значення показника вірогідно відрізняється від показників у інші терміни, $p < 0,05$.

2.** – значення показника вірогідно відрізняється від показника за іншими діапазонами кількості CD4+-лімфоцитів, $p < 0,05$.

Як свідчать дані табл. 4.4 СВІС частіше розвивався в терміни 1-4 тижні, коли кількість CD4+-лімфоцитів становило 1-20 клітин/мкл – у 18 (75,0 %) хворих проти 1 (4,0 %) випадку, в яких кількість CD4+-лімфоцитів більша за 50 клітин/мкл, $p < 0,05$ (із 25 випадків). В терміни 5-8 тижнів СВІС розвивався також частіше у пацієнтів з кількістю CD4+-лімфоцитів 1-50 клітин/мкл, хоча значення показників вірогідно не відрізняються від показників у хворих із кількістю CD4+-лімфоцитів більше 50 клітин/мкл через невелику кількість спостережень. В терміни 9-12 тижнів СВІС розвивався рідко, як в осіб з

виразним імунодефіцитом так і з помірним, що можливо обумовлено більш пізньою відповіддю на АРТ.

Було проаналізовано частоту розвитку СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота розвитку СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії

Термін призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії	Кількість хворих	Кількість хворих, у яких розвинувся СВІС		У т.ч. СВІС, що призвів до смерті	
До 2 місяців	16	13	81,3	4	30,8
Через 2-5 місяці інтенсивної фази	20	11	55,0	2	18,2
Протягом підтримуючої фази стандартної тривалості	14	8	57,1	0	0,0
Протягом підтримуючої фази подовженої тривалості	8	5	62,5	0	0,0
Після ОКХТ	17	9	52,9	0	0,0
Усього	75	46	61,3	6	13,0

Як свідчать дані табл. 4.5 СВІС розвивається в будь-який період основного курсу хіміотерапії та після завершення основного курсу хіміотерапії. Достовірної різниці за частотою СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії не виявлено. Дещо частіше визначали СВІС у термін призначення АРТ в інтенсивну фазу до 2-х міс, проте значення показників достовірно не розрізнялись, $p > 0,05$. Летальні випадки при призначенні АРТ були обумовлені тим, що у цих пацієнтів були генералізовані форми туберкульозу і АРТ призначали їм за життєвими показаннями, оскільки кількість CD4+-лімфоцитів була менше 20 клітин/мкл.

Ми проаналізували усі випадки смерті під час проведення АРТ та визначили фактори, які могли ускладнювати перебіг туберкульозного процесу та знижувати ефективність протитуберкульозної хіміотерапії. Частоту обтяжливих факторів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які ускладнюють перебіг туберкульозного процесу та знижують ефективність протитуберкульозної хіміотерапії, наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Частота обтяжливих факторів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які ускладнюють перебіг туберкульозного процесу та знижують ефективність протитуберкульозної хіміотерапії

Обтяжливі фактори	Кількість хворих	СВІС відсутній n = 29		СВІС, що не призвів до смерті пацієнтів n = 40		СВІС, що призвів до смерті пацієнтів n = 6	
		Кількість	Відсоток	Кількість	Відсоток	Кількість	Відсоток
Кількість CD4 лімфоцитів ≤ 20 клітин/мкл	24	0	0,0	20	50,0	4	66,7
Кількість CD4 лімфоцитів $\leq 50 > 20$ клітин/мкл	21	4	13,8	15	37,5*	2	33,3
Кількість CD4 лімфоцитів $\leq 100 > 50$ клітин/мкл	25	21	72,4	4	10,0*	0	0,0
Кількість CD4 лімфоцитів $> 100 \leq 350$ клітин/мкл	5	4	13,8	1	2,5	0	0,0
Наявність опортуністичних захворювань до АРТ	42	13	44,8	24	57,1	5	62,5
Генералізований туберкульоз	29	0	0,0	23	79,3*	6	20,7**
Раннє призначення АРТ (до 2-х міс протитуберкульозної хіміотерапії)	36	12	41,4	20	52,6	4	11,1

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється від такого у пацієнтів без СВІС, $p < 0,05$.

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 з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, в яких не розвинувся СВІС, рівень CD4+-лімфоцитів перевищував 50 клітин/мкл, не було генералізованих форм туберкульозу. Раннє призначення АРТ достовірно не вплинуло на частоту та тяжкість СВІС. У 12 (41,4 %) хворих без синдрому було раннє призначення АРТ, у 20 (52,6 %) – що вижили при СВІС, та у 4 (11,1 %), що померли. В даному випадку на розвиток СВІС та летальність пацієнтів вплинуло не раннє призначення АРТ, а кількість CD4+-лімфоцитів та генералізовані форми туберкульозу: міліарний туберкульоз з ураженням внутрішньогрудних та черевних лімфатичних вузлів.

Серед осіб, яким призначили АРТ в ранні терміни, було більше пацієнтів з низьким числом CD4+-лімфоцитів (менше 20 клітин/мкл), що і було причиною раннього призначення АРТ.

У пацієнта без СВІС раннє призначення АРТ було обумовлено імунодефіцитом з кількістю CD4+-лімфоцитів $\leq 100 > 50$ та дуже швидкою позитивною динамікою туберкульозного процесу з повним розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях після першого місяця протитуберкульозної хіміотерапії.

Проведені дослідження дозволяють заключити наступне. У 61,3 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у середньому через $(4,1 \pm 0,1)$ тижня після призначення АРТ розвивається СВІС, який полягає в клініко-рентгенологічному погіршенні перебігу туберкульозу або його рецидиві, від чого помирає 8,0 % хворих. При призначенні АРТ хворим із виразним імунодефіцитом, не зважаючи на розвиток СВІС, виживання в 4,5 разу більше, ніж без АРТ.

Розвиток СВІС та тяжкість його перебігу обумовлені низькою кількістю (менше 50 клітин/мкл) CD4+-лімфоцитів, та генералізованою формою туберкульозу з ураженням легень, внутрішньогрудних і черевних лімфатичних вузлів і не залежить від терміну призначення АРТ щодо основного курсу

хіміотерапії. Синдром відновлення імунної системи розвивається в будь-який період проведення протитуберкульозної хіміотерапії або після її завершення у пацієнтів з виразним імунодефіцитом, а тяжкість його перебігу з ризиком летального наслідку визначається низьким рівнем CD4+-лімфоцитів (менше 50 клітин/мкл).

4.2 Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Дослідження по встановленню клінічної ефективності та переносимості стандартних режимів хіміотерапії залежно від проведення АРТ вивчали при ретроспективному аналізі результатів обстеження та лікування 150 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (група 1 та група 2). У хворих групи 1 застосовували АРТ на фоні протитуберкульозної хіміотерапії або після її завершення, хворих групи порівняння (група 2) лікували за стандартними схемами без АРТ. Розподіл хворих на групу 1 та групу порівняння (група 2) проводили методом підбору пар з однаковим ступенем імунодефіциту та характером туберкульозного процесу в легенях.

Результати лікування хворих групи 1 та групи 2 за показником припинення бактеріовиділення через 3 міс інтенсивної фази хіміотерапії представлені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

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

Групи	Кількість бактеріо-виділювачів	Припинення бактеріовиділення		Кількість хворих з деструкцією	Загоєння деструкцій	
		абс.	%		абс.	%
1	65	42	64,6*	55	30	54,5*
2	68	26	38,2	60	14	23,3

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

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих групи 1 досягли більш високих результатів лікування порівняно із пацієнтами групи порівняння 2. Як свідчать дані табл. 4.7 припинення бактеріовиділення в основній групі досягли майже удвічі частіше, ніж у хворих групи порівняння – 64,6 % проти 38,2 %, що вірогідно відрізнялось. За частотою загоєння деструкцій в легенях також досягли міжгрупової вірогідної: каверни через 3 місяці загоїлись відповідно у 54,5 % та 23,3 % хворих, $p < 0,05$.

При оцінці сумарної ефективності лікування також встановили вірогідно кращі результати у хворих першої групи (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

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

Групи хворих	Кількість хворих (n = 75)					
	покращення		без змін		погіршення	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група 1	61	81,3	8	10,7	6	8,0
Група 2	44	58,7*	24	32,0*	7	9,3

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

Покращення визначали у випадках припинення бактеріовиділення або розсмоктування інфільтративних змін в легенях у хворих без бактеріовиділення або регресії уражених лімфатичних вузлів. У хворих групи 1 достовірно частіше визначали покращення – 61 (81,3 %) у порівнянні з групою 2 – 44 (58,7 %) та рідше стан без змін – у 8 (10,7 %) пацієнтів порівняно з хворими 2 групи – 24 (32,0 %), $p < 0,05$.

Антиретровірусна терапія суттєво підвищує ефективність лікування, як за частотою припинення бактеріовиділення (в 1,7 разу), так і за сумарними показниками лікування: розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях та регресією уражених лімфатичних вузлів (в 1,4 разу). Антиретровірусну терапію слід призначати під час інтенсивної фази

хіміотерапії, що дозволяє суттєво підвищити результати лікування туберкульозу.

4.3 Переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Побічні реакції від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії виникали у перші 4-8 тижнів лікування переважно від протитуберкульозної хіміотерапії, оскільки розвивались ще до призначення АРТ (у 15 хворих основної групи, що складало 68,2 % від числа хворих, в яких розвинулись побічні реакції). Після приєднання АРТ побічні реакції зареєстрували ще у 7 хворих. Причину побічних реакцій, які виникали на фоні прийому протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, було важко встановити, оскільки вони не були важкими та не призводили до відміни призначеного лікування (переважно диспепсичні та гепатотоксичні). В групі порівняння побічні реакції виникали в такі ж терміни лікування, що і у хворих основної групи, які крім протитуберкульозного лікування отримували ще й антиретровірусну терапію. В більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни терапії в обох групах хворих (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

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

Як свідчать дані таблиці 4.9 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 вірогідною, $p > 0,05$.

В групі 1 у 2-х хворих з вірусним гепатитом С на фоні обох терапій розвинулась тяжка гепатотоксична реакція (підвищення рівня білірубіну відповідно в 1,6 і 1,4 разу та аланінамінотрансферази в 12 та 15 разів порівняно з контрольними значеннями), що могло бути проявом синдрому відновлення імунітету (загострення вірусного гепатиту С), оскільки до прийому антиретровірусних препаратів переносимість протитуберкульозної терапії була задовільною. Хворим були відмінені протитуберкульозні препарати, що мали гепатотоксичну дію: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід. Лікування проводилось стрептоміцином та етамбутолом із додатковим призначенням левофлоксацину. В подальшому після покращення біохімічних показників був відновлений ізоніазид та рифампіцин. Піразинамід не вдалося відновити, оскільки при повторному призначенні препарату підвищувався рівень АЛТ.

Також не було виявлено вірогідної міжгрупової відмінності за характером побічних реакцій (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Частота та вид побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ протягом інтенсивної фази хіміотерапії

Вид побічних реакцій	Групи хворих				Р
	група 1		група 2		
	абс. число	%	абс. число	%	
Диспепсичні	24	32,0	19	25,3	>0,05
Неврологічні	2	2,7	5	6,7	>0,05
Гепатотоксичні	31	41,3	26	34,7	>0,05
Алергічні	13	17,3	7	9,3	>0,05

Найчастіше у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції: в групі 1 – у 41,3 % хворих, в групі порівняння 2 – у 35,5% хворих ($p > 0,05$).

Висока частота гепатотоксичних реакцій, на нашу думку, була пов'язана з супутніми вірусними гепатитами та застосуванням в схемах лікування піразинаміду. На другому місці за частотою були диспепсичні побічні реакції, які проявлялися нудотою і не призводили до зміни режиму хіміотерапії або схеми антиретровірусної терапії: відповідно у 32,0 % та 25,3 % хворих, $p > 0,05$. У хворих групи 1 дещо частіше реєстрували алергічні побічні реакції, проте, вони були пов'язані з прийомом піразинаміду, а не антиретровірусних препаратів. Алергічні реакції усувались призначенням антигістамінних препаратів, у двох випадках – відміною піразинаміду. Гепатотоксичні реакції усувались призначенням гепатотропної та дезінтоксикаційної терапії, в 6-ти випадках – відміною піразинаміду. Найчастіше побічні реакції реєстрували від піразинаміду – гепатотоксичні, диспепсичні, алергічні – у 47 хворих групи 1, що складало 62,7 % від числа пацієнтів, в яких розвинулись побічні реакції. В групі порівняння 2 піразинамід та його сполучення з іншими препаратами викликали побічні реакції у 41 хворого (54,7 %). На другому місці за частотою реєстрували побічні реакції від рифампіцину і ізоніазиду та піразинаміду – диспепсичні, гепатотоксичні та неврологічні побічні реакції – відповідно у 21 (28,0 %) та 19 (25,3 %) хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із числа пацієнтів, в яких виникли побічні реакції.

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії – у 56,0–64,0 % випадках переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій. У більшості випадках побічні реакції були нетяжкими та не потребували відміни протитуберкульозної хіміотерапії або зміни схеми антиретровірусної терапії.

Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує кількість побічних реакцій (на 8,0 %), $p > 0,05$.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

В даному дослідженні при призначенні стандартної хіміотерапії результати лікування були невисокими у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ через виразний імунодефіцит (кількість CD4+-лімфоцитів була менше 200 клітин/мкл) у 51,3 % хворих (розділ 3, табл. 3.10). АРТ суттєво підвищувала результати лікування (в 1,7 разу), проте припинення бактеріовиділення було досягнуто на кінець ІФ стандартної тривалості (через 3 міс) лише у 64,6 % хворих, у 61,3 % хворих розвинувся СВІС, від якого померли 8,0 % протягом основного курсу хіміотерапії (розділ 4).

Тяжкість СВІС залежить від вираженості імунодефіциту (чим гірше стан імунітету, тим тяжче прояви цього синдрому) та ефективності протитуберкульозної терапії на момент призначення АРТ. Якщо лікування туберкульозу відбувається ефективно, то прояви СВІС нетяжкі. Якщо ефективність лікування туберкульозу недостатньо висока (зберігаються симптоми захворювання, бактеріовиділення, поширений процес у легенях), як правило, СВІС має більш тяжкий перебіг і може призвести до смерті хворого внаслідок прогресування туберкульозу. Для підвищення ефективності лікування нами була удосконалена схема протитуберкульозної хіміотерапії хворих з новими випадками легеневого туберкульозу з метою більш раннього та безпечного призначення АРТ пацієнтам із виразним імунодефіцитом.

В основу удосконалення покладена ідея щодо посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу. Ефективність антимікобактеріальної терапії залежить від властивості протитуберкульозних препаратів створювати бактерицидні концентрації у крові та вогнищі ураження. Відомо, що на МБТ, які активно розмножуються, бактерицидно впливають ізоніазид та рифампіцин, бактериостатично – стрептоміцин та етамбутол. Нещодавно встановлена *in vitro*

бактерицидна протитуберкульозна дія моксифлоксацину на МБТ, що активно розмножуються та персистують. На тваринних моделях доведена більш висока ефективність режимів хіміотерапії з включенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом лікування.

Поставлене завдання щодо удосконалення схеми лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ вирішувалось таким чином, що, згідно нового методу, замість етамбутолу та стрептоміцину в ІФ застосували моксифлоксацин і скоротили її тривалість 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 та рифампіцин. АРТ призначали на фоні протитуберкульозної терапії наприкінці або після ІФ.

Запропонований спосіб лікування було застосовано у 70 пацієнтів з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (група 3). Контролем ефективності запропонованого способу були 70 пацієнтів з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, яких лікували за стандартним 5-ти компонентним режимом хіміотерапії для 1 категорії (група 4). Ефективність та переносимість лікування (протитуберкульозного та АРТ у разі її призначення) за основним показниками представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Ефективність та переносимість лікування хворими з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при одночасному застосуванні протитуберкульозної 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.	%
1	2	3	4	5
Частота припинення бактеріовиділення	56	80,0*	35	50,0

1		2	3	4	5
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, $p < 0,05$.

Як свідчать дані таблиці 5.1 в результаті застосування удосконаленого режиму хіміотерапії на основі 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 досягли у 80,0 % випадках проти 50,0 % в групі порівняння, що в 1,6 разу більше.

Частота визначення побічних реакцій від протитуберкульозних та 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 застосовується 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. Негативні результати лікування (збільшення) були у значно меншого числа хворих при застосуванні удосконаленого режиму. Так у 30,0 % хворих 4-ї групи відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 2,9 % хворих 3-ї групи ($p < 0,05$).

АРТ в обох групах хворих призначали протягом основного курсу хіміотерапії залежно від ступеня імунодефіциту та результатів лікування туберкульозу. У хворих 3-ї групи протягом основного курсу хіміотерапії АРТ була призначена у 65 (92,9 %) випадках (5 пацієнтів відмовились від АРТ). У хворих 4-ї групи 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 недостатня позитивна рентгенологічна динаміка.

В табл. 5.2 наведено вплив АРТ на перебіг туберкульозного процесу та інших опортуністичних захворювань у хворих на ко-інфекцію туберкульоз\ВІЛ.

Таблиця 5.2

Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз\ВІЛ

Перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань	Кількість хворих			
	група 3 (n = 65)		група 4 (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Без змін	39	61,5	14	31,8
Погіршення, у т. ч.:	25	38,5	30	68,2*
збільшення клінічних симптомів	25	38,5	30	68,2*
збільшення інфільтративних та вогнищевих змін в легенях	25	38,5	30	68,2*
загострення опортуністичних інфекцій	7	10,7	16	36,4*

1	2	3	4	5
поширення туберкульозу на іншу локалізацію процесу (позалегенову)	0	0,0	4	9,1
померли	0	0,0	4	9,1*

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

Після призначення АРТ у більшості пацієнтів 4-ї групи – 30 хворих (68,2%) відзначали погіршення перебігу туберкульозу, що проявлялось збільшенням клінічних симптомів (підвищення температури тіла та збільшення кашлю) та збільшенням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, загостренням опортуністичних інфекцій (вірусний гепатит В або/та С у 6 хворих, токсоплазмоз у 1 хворого), залученням у туберкульозних процес інших органів (внутрішньо грудних та черевних лімфатичних вузлів), що визначалось як синдром відновлення імунної системи. 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 вірогідно меншій кількості хворих – у 38,5 %. Його прояви не були такими тяжкими, як у пацієнтів 4-ї групи і проявлялись лише збільшенням клінічних симптомів і інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, загостренням вірусного гепатиту у 7-х хворих. Жодний пацієнт не помер від СВІС. У значній кількості хворих 3-ї групи – у 39 (61,5 %) пацієнтів не було будь-яких негативних явищ на фоні призначення та прийому АРТ. СВІС ми спостерігали з 2 тижня від початку АРТ до 3-х місяців її проведення.

Наводимо конкретні приклади лікування за розробленим способом та стандартним режимом хіміотерапії.

Приклад 1 (за стандартним режимом хіміотерапії).

Хворий Р., 27 роки, історія хвороби № 1294, поступив на лікування в І відділення Державного закладу «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної

Ради» з діагнозом: ВДТБ (08.12.10) середньої частки правої легені (інфільтративний), внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Дестр+, МБТ+, М+, К+, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 4 (2010). Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз легень.

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV.

При вступі у хворого скарги на кашель з помірною кількістю харкотиння на протязі 4 тижнів. Рентгенологічно визначали одnobічний процес у вигляді інфільтрації у середній частці правої легені з одною порожниною розпаду середніх розмірів та збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Визначали масивне бактеріовиділення, МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунодефіцит – кількість CD4+-лімфоцитів становила 97 клітин/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або зразу ж після її завершення.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол + стрептоміцин. Переносимість хіміотерапії була незадовільною: визначалися шкірні алергічні реакції на піразинамід, внаслідок чого препарат відмінений. Стан хворого покращився через 2 міс: зменшилися клінічні симптоми захворювання (зник кашель). Зважаючи на позитивну клінічну динаміку, стрептоміцин відмінили, призначили антиретровірусну терапію I лінії через виражений імунодефіцит – ламівудин + зидовудин + ефавіренз. Через 10 днів у пацієнта виникла головна біль, запаморочення, слабкість. Ці прояви пов'язано із сумациєю побічних реакцій АРТ та протитуберкульозних препаратів. У зв'язку з виникненням побічної реакції був відмінений етамбутол та призначений левофлоксацин 1,0. Внаслідок корекції лікування переносимість АРТ та протитуберкульозної терапії стала задовільною. Після 90 доз інтенсивної фази пацієнт переведений на підтримуючу фазу з прийомом наступних препаратів: ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6 + левофлоксацин 1,0 на протязі 3-х місяців та ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6 на протязі 2-х місяців. У пацієнта відмічалось припинення

бактеріовиділення через 3 місяці, порожнина розпаду не визначалася через 6 місяців лікування. Таким чином, незадовільна переносимість стандартної схеми протитуберкульозної терапії призвела до необхідності корекції лікування та до відтермінування призначення АРТ (через 2 місяці після призначення протитуберкульозної терапії) у хворого з вираженим імунодефіцитом.

Приклад 2 (за стандартним режимом хіміотерапії).

Хворий К., 35 років, історія хвороби № 784, поступив на лікування в 1 легеневе відділення ДЗ «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради» з діагнозом: ВДТБ (16.08.2012) легень (дисемінований), внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, Дестр-, МБТ+, М+, К+, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Коґ 3 (2012). Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз легень.

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV. Холецистопанкреатит.

При вступі у хворого скарги на фебрильну температуру тіла, кашель з помірною кількістю харкотиння на протязі 2 місяців. Рентгенологічно визначали двобічний поширений процес у легенях у вигляді вогнищевої дисемінації без порожнин розпаду та збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Визначали масивне бактеріовиділення, МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунодефіцит – кількість CD4+-лімфоцитів становила 36 клітин/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або зразу ж після її завершення.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол + стрептоміцин. Стан хворого покращився через 2 міс: зменшились клінічні симптоми захворювання (нормалізувалась температура тіла, зменшився кашель), відмічалася позитивна рентгенологічна динаміка в легенях у вигляді часткового розсмоктування патологічних вогнищ. Зважаючи на позитивну клінічну та рентгенологічну динаміку, стрептоміцин відмінили, призначили антиретровірусну терапію I лінії через виражений імунодефіцит –

ламівудин + зидовудин + ефавіренз. Через 10 днів у пацієнта виникла гостра біль в епігастральній області, підвищення температури тіла до фебрильних цифр. Ці прояви пов'язані із сумациєю токсичної дії АРТ та протитуберкульозних препаратів на підшлункову залозу. Була додатково призначена дезінтоксикаційна терапія, замісна ферментотерапія. Стан хворого нормалізувався. Після 90 доз інтенсивної фази пацієнт переведений на підтримуючу фазу з прийомом наступних препаратів: ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6 + етамбутол 1,2 на протязі 3-х місяців та ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6 на протязі 2-х місяців. У пацієнта відмічалось припинення бактеріовиділення через 3 місяці. Таким чином, велика кількість протитуберкульозних препаратів в інтенсивній фазі лікування при одночасному прийомі АРТ призводить до сумациї побічних дій цих препаратів на організм пацієнта.

Приклад 3 (за удосконаленим способом).

Хворий Ч., 44 роки, історія хвороби № 308/532, поступив на лікування у легеневе відділення Державної установи "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» з діагнозом: ВДТБ обох легень (дисемінований), правобічний ексудативний плеврит, Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 2 (2012).

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія III, вірусний гепатит В і С.

Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз. При вступі у хворого визначали виражені клінічні прояви, наявний бронхо-легеневий та інтоксикаційний синдроми. Рентгенологічно визначали поширений двобічний процес, одну порожнину розпаду середніх розмірів, плеврит. Визначали масивне бактеріовиділення, МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунодефіцит – кількість CD4+-лімфоцитів становила 42 клітин/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + моксифлоксацин. Переносимість ХТ була задовільною. За 1 місяць лікування відбулось зникнення клінічних проявів захворювання, на 2 місяці відбулось припинення бактеріовиділення. Через 2 міс лікування рентгенологічно визначали розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в обох легенях, зменшення розмірів порожнини деструкції. Пацієнт переведений на підтримуючу фазу – відмінений піразинамід і моксифлоксацин, лікування продовжували із застосуванням ізоніазиду і рифампіцину. Пацієнту призначена АРТ на початку 3-го міс. лікування – зидовудин, ламівудин, ефавіренц. Через 3 тижні у пацієнта підвищилась температура тіла, при контрольній рентгенографії легень виявлення погіршення – збільшення вогнищ дисемінації в обох легенях. Цей стан розцінили як прояв синдрому відновлення імунітету. Був призначений преднізолон 15 мг протягом 2 тижнів, після чого стан пацієнта покращився – температура нормалізувалась, рівень АЛТ лишався в межах норми. Хворий продовжував лікування ізоніазидом та рифампіцином в поєднанні з АРТ протягом наступних 4 міс. Лікування пацієнта від туберкульозу було ефективно завершено. Це відбулося завдяки можливості вчасно призначити АРТ, та відсутності сумачії гепатотоксичної дії протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів за рахунок відсутності в режимі хіміотерапії у ПФ найбільш гепатотоксичного препарату – піразинаміду. СВІС, який розвинувся після призначення АРТ, був нетяжкий, оскільки АРТ призначали на фоні ефективної протитуберкульозної терапії.

Приклад 4 (за удосконаленим способом).

Хворий Б., 26 років, історія хвороби № 520, поступив на лікування в Державній установі "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» з діагнозом: ВДТБ верхніх долей обох легень (дисемінований), Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 4 (2012).

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія III, вірусний гепатит С.

Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз. При вступі у хворого виражені клінічні прояви, наявний бронхо-легеневий та інтоксикаційний синдроми, що проявлялось фебрильною температурою, кашлем, дефіцитом маси тіла на 18 кг, виснаженням. Рентгенологічно визначали односторонній поширений процес у легенях, одну порожнину розпаду середніх розмірів в верхній долі лівої легені, масивне бактеріовиділення. МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунодефіцит – кількість CD4⁺-лімфоцитів становила 106 клітин/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або зразу ж після її завершення.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + моксифлоксацин. Переносимість хіміотерапії задовільна. За 2 місяці лікування досягли зникнення клінічних проявів захворювання, припинення бактеріовиділення, рентгенологічно – розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, регресії порожнини деструкції. Відмінений моксифлоксацин і піразинамід. Протитуберкульозне лікування продовжувалось у режимі підтримуючої фази із застосуванням ізоніазиду і рифампіцину. Пацієнту призначена АРТ I лінії – зидовудин, ламівудин, ефавіренц. Через 10 днів у пацієнта підвищилась температура тіла до фебрильних значень, збільшились шийні лімфатичні вузли до 3-х см. Цей стан розцінили як прояв СВІС. Був призначений преднізолон 15 мг протягом 2 тижнів, стан пацієнта покращився, температура нормалізувалась, зменшились шийні лімфатичні вузли, рівень АЛТ лишався в межах норми. Продовжував лікування ізоніазидом та рифампіцином в поєднанні з АРТ протягом наступних 4 міс.

Лікування пацієнта від туберкульозу було ефективно завершено внаслідок вчасно призначеного АРТ та відсутності сумарної гепатотоксичної дії протитуберкульозних препаратів і антиретровірусних препаратів. Пацієнт отримував найбільш гепатотоксичний піразинамід лише 2 перші місяці лікування, коли ще не було АРТ, тому що в кінці інтенсивної фази вдалося досягти припинення бактеріовиділення та піразинамід був відмінений. Синдром

відновлення імунітету, який розвинувся через 10 днів після призначення АРТ, був нетяжкий, оскільки АРТ призначали на фоні ефективної протитуберкульозної терапії.

Таким чином, на відміну від стандартної методики проведення хіміотерапії хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, запропонований спосіб дозволяє: досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення основного курсу хіміотерапії у 1,6 разу за рахунок посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії шляхом включення моксифлоксацину; підвищення частоти клініко-лабораторного покращення на 20,0% та розсмоктування інфільтративних змін в легенях на 17,2 % за рахунок посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії шляхом включення моксифлоксацину; досягти зниження частоти побічних реакцій на 24,3 % від поєднання протитуберкульозної та антиретровірусної терапії за рахунок зменшення кількості протитуберкульозних препаратів у режимі інтенсивної і підтримуючої фаз хіміотерапії та скорочення їх тривалості; призначити АРТ більшій кількості пацієнтів з вираженим імунодефіцитом після завершення інтенсивної фази завдяки більш ефективному лікуванню туберкульозу; зменшити частоту та тяжкість проявів синдрому відновлення імунної системи.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В Україні з 2006 року епідемія туберкульозу вступила у фазу стабілізації. Так, за 2005-2011 роки захворюваність на всі форми туберкульозу знизилася з 84,1 на 100 тис. населення до 67,2 на 100 тис. населення, або на 20,0 %. Показник смертності від туберкульозу за цей період зменшився на 40,0 %. Поряд з цим з'явилися нові проблеми. Стрімко збільшується захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, оскільки рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію продовжує збільшуватись, а захворюваність на туберкульоз лишається високою [1, 12, 60]. За досвідом країн Африки з високим рівнем розповсюдження туберкульозу навіть широке запровадження антиретровірусної терапії АРТ не знижує захворюваність на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих осіб [54, 78, 88, 89]. Суттєве зниження показника смертності від туберкульозу відбулось через те, що змінилась структура хворих на вперше діагностований туберкульоз. У 2011 році серед хворих з новими випадками було 13,6 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Рівень летальності серед цього контингенту набагато вищий, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнтів. Згідно законодавству усі випадки смерті від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ реєструються як випадки смерті від СНІДу, а не туберкульозу. Для порівняння, в 2005 році, коли рівень смертності був найвищим, питома вага хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ серед пацієнтів з новими випадками туберкульозу становила 8,1 %, що на 40,0 % менше, ніж у 2011 році. При цьому рівень смертності від СНІДу тільки за останній рік збільшився на 17,0 % [60].

Висока смертність хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ обумовлена рядом причин: несвоєчасним діагностуванням туберкульозу на стадії генералізованих процесів, вираженим ступенем імунодефіциту, що супроводжується іншими опортуністичними захворюваннями, окрім туберкульозу, і пов'язана з цим необхідність раннього початку АРТ з високим ризиком розвитку тяжкого синдрому відновлення імунітету, висока частота хіміорезистентних форм туберкульозу у раніше лікованих хворих [3, 9, 26, 39,

50, 51, 95]. Серед цих пацієнтів значна кількість осіб, в яких розвинулось повторне захворювання на туберкульоз внаслідок прогресування ВІЛ та імунодефіциту або під час проведення антиретровірусної терапії [11, 17, 48, 78, 93]. Питома вага кожного з цих факторів невідома, оскільки подібні дослідження в Україні не проводили.

Все це стало підґрунтям для планування нашого дослідження, метою якого стало підвищення 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.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання: вивчити шляхи виявлення та структуру нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за клінічною формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням, профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу залежно від ступеня імунодефіциту; встановити ефективність стандартної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та встановити причини невдалого лікування; 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; встановити ефективність та переносимість поєднаної антимікобактеріальної та антиретровірусної терапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ; 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.

Поставлені завдання вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних, статистичних методів 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 імунодефіциту 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).

Шляхи виявлення та структуру нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за формою, характером туберкульозного процесу та бактеріовиділенням залежно від ступеня імунодефіциту та ефективності стандартних схем протитуберкульозної хіміотерапії у цих хворих вивчали за результатами спостереження за хворими з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались в Комунальному закладі «Дніпропетровському обласному клінічному лікувально-профілактичному об'єднанні «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної Ради», Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» у 2008-2013 роках з приводу вперше діагностованого туберкульозу.

Майже усі випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ виявляли за симптомами – 98,3 %. Пацієнти скаржились на підвищення температури тіла, кашель з виділенням харкотиння (при легеневому 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 % випадках. При пасивному виявленні захворювання майже у половини хворих визначали кислото-стійкі бактерії методом мікроскопії мокротиння – 45,2 %. Туберкульоз виявляли за зверненням пацієнтів в заклади загально-лікарняної мережі, протитуберкульозні диспансери, при цьому у 194 хворих (66,0 %) ВІЛ-інфекцію діагностували одночасно при обстеженні хворих в протитуберкульозних закладах. Отже, більшість випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ діагностують в протитуберкульозних закладах одночасно.

Серед 294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у переважної більшості пацієнтів – 182 (61,9 %) був виразний імунодефіцит з кількістю CD4+-лімфоцитів < 200 клітин/мкл. У решти – 112 (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. Отже, у переважної більшості ВІЛ-інфікованих осіб туберкульоз виявляють при виразному імунодефіциті. В групі пацієнтів з виразним імунодефіцитом було в 4 рази більше осіб на позалегеновий туберкульоз, в тому числі у 8,2 рази – з міліарною формою. Майже в усіх хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ легень визначали поширений туберкульозний процес, майже у половини – двобічну локалізацію, у понад 50,0 % деструктивний процес та у 53,6 % бактеріовиділення. Проте, у пацієнтів з вираженим імунодефіцитом в 1,3 разу частіше визначали одnobічний процес, в 1,3 разу рідше – деструкцію легеневої тканини, в 1,4 разу рідше – бактеріовиділення.

Отже, у 53,5 % хворих з виразним імунодефіцитом та 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 48,4 % від загальної кількості хворих. Отже у майже половини хворих на нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ не буде визначатись чутливість до протитуберкульозних препаратів через відсутність бактерій. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ загальний рівень первинної медикаментозної резистентності МБТ становив 42,1 %, у тому числі

мультирезистентності – 11,3 %, полірезистентності – 18,0 %, монорезистентності – 12,8 %.

Серед 248 хворих з туберкульозом легень бактеріовиділення визначили лише у 133 осіб, що становило 53,6 %. Це означає, що 46,4 % хворих лікують стандартними схемами без врахування медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду, рівень якої сягає понад 40,0 %.

Отримані нами дані пояснюють низьку ефективність лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, що потребує удосконалення стандартних режимів хіміотерапії при лікуванні таких хворих.

Резистентність до ізоніазиду мають третина хворих на нові випадки туберкульозу, що загрожує ефективності лікування у хворих без бактеріовиділення, яким не проводять тест медикаментозної чутливості. Резистентність до рифампіцину відмічають у вірогідно меншій кількості хворих – у 14,3 %, у тому числі без мультирезистентності – у 0,7 % хворих. Отже, при визначенні резистентності МБТ до рифампіцину у 10,5 % випадку визначали моно- або полірезистентність до рифампіцину і відповідно у 89,5 % – мультирезистентність.

Встановлені нами особливості структури ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу за шляхами виявлення, формою та характером туберкульозного процесу залежно від ступеня імунодефіциту дозволив заключити наступне. Питома вага позалегеневого туберкульозу становить 16,8 %, що значно нижче, ніж за даними російських вчених (61,0 %) [60, 79], індійських (45,6 %) [94], що може означати недовиявлення позалегеневого туберкульозу. [1, 3, 67].

Наші дослідження підтвердили дані інших авторів про поширеність інфільтративної форми туберкульозу легень з нижньодольовою локалізацією у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з вираженим імунодефіцитом, більш рідке формування деструкцій та рідше виділення мікобактерій методом мікроскопії мазка мокротиння [3, 22, 23, 88, 161, 201, 222]. Проте, частота бактеріовиділення, яке визначали методом мікроскопії, за нашими даними була набагато вищою [3, 41], ніж наводить О.П. Фролова (Росія) – 17,0 % [74, 75].

Культуральний метод значно збільшує виділення збудника – до 64,9 %. Наші дані є ідентичними з даними італійських дослідників, які визначали МБТ у пацієнтів з виразним імундефіцитом у 67,5 % хворих [82], та Т.А. Александріної, яка доповідала про бактеріовиділення у 65,2 % хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [3]. Російські дослідники Хаудамова Г.Т та співавт. повідомляють, що у 69,6 % хворих з ВІЛ-асоційованим туберкульозом визначалась деструкція, у 87,5 % – бактеріовиділення [43]. У О.М. Леоненко була нижча частота бактеріовиділення у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз – 50,3 % [22], що може бути обумовленим недостатньою якістю лабораторних досліджень з діагностики туберкульозу, які проводились в Одесі на той час.

Ми вважаємо, що такі коливання у частоті бактеріовиділення та визначенні деструкцій в легенях обумовлені різними контингентами хворих, які попадали у розробку авторів. Оскільки наші дані охоплюють велику кількість хворих, які виявлені протягом 5-ти років (294 особи), вони в більшій мірі відповідають генеральній сукупності хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Отже, нижньодольова локалізація процесу в легенях у ВІЛ-інфікованих не може виключати туберкульоз, а мікроскопія мазка мокротиння є малочутливим методом верифікації діагнозу.

При застосуванні 5-компонентного або 4-компонентного режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу, який включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та/або стрептоміцин, та 3-компонентний або 2-компонентний режим (ізоніазид та рифампіцин з/без етамбутолу або піразинаміду протягом трьох місяців, ізоніазид та рифампіцин протягом двох місяців або ізоніазид та рифампіцин протягом чотирьох місяців) у підтримуючу фазу у 294 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ не було досягнуто високих результатів лікування.

На кінець основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії 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.

При аналізі причин недостатньої ефективності режимів хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень виявилось, що у 56 (42,1 %) хворих була первинна медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу, у тому числі мультирезистентність – 11,3 %, полірезистентність – 18,0 %, монорезистентність – 12,8 %. Найчастіше мікобактерії туберкульозу 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 %).

Отримані нами дані про низьку ефективність лікування співпадають з даними Т.А. Александріної, Т.Г. Світличної та інших дослідників, які отримали аналогічні результати лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих на кінець інтенсивної фази хіміотерапії, крім летальних наслідків, яких не було в нашому дослідженні, оскільки ми вивчали ефективність лікування тільки в осіб, що завершили основний курс хіміотерапії [3, 22]. Проте, за нашими даними виживання хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ вища, ніж отримала Т.А. Александріна і співставні з даними закордонних дослідників, які повідомляють, що 18,0 – 20,0 % ВІЛ-інфікованих помирає від туберкульозу протягом року.

Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу ми вивчали в дослідженні, яке включало 150 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із числа 294. Методом підбору пар за статтю, віком, характером туберкульозного процесу та ступенем імунодефіциту, наявністю опортуністичних захворювань пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 (75 осіб) – пацієнти, які отримували антиретровірусну терапію на фоні стандартного протитуберкульозного лікування або після його завершення і група порівняння 2 (75 осіб) – пацієнти, які не отримували антиретровірусну

терапію на фоні стандартного протитуберкульозного лікування або після його завершення.

Антиретровірусну терапію призначали переважно протягом основного курсу хіміотерапії – 58 особам (77,3 %), серед них у 16 осіб (21,3 %) під час інтенсивної фази хіміотерапії стандартної тривалості (до 3-х міс), частині хворих – після завершення протитуберкульозного лікування – 17 осіб (22,7 %).

Після призначення антиретровірусної терапії у більшості пацієнтів відзначали погіршення перебігу туберкульозу або його рецидив, що визначалось як синдром відновлення імунної системи – у 46 (61,3 %) з 75 пацієнтів, з яких 6 (8,0 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та приєднання інших опортуністичних захворювань. У 29 (38,7 %) пацієнтів не було будь-яких негативних явищ на фоні призначення та прийому антиретровірусної терапії.

Серед 17 хворих, яким призначили антиретровірусну терапію після завершення основного курсу хіміотерапії, у 9 (52,9 %) був рецидив туберкульозу (ексудативний плеврит – 1, туберкульоз периферичних та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 2, туберкульоз легень – 6). У всіх 46 хворих з погіршенням перебігу туберкульозу або рецидивом захворювання продовжували антиретровірусну терапію та протитуберкульозну терапію (або відновлювали її при рецидивах). Тільки у 3 випадках антиретровірусна терапія та протитуберкульозна терапія була тимчасово відмінена через загострення вірусного гепатиту із значним підвищенням рівня білірубіну та АЛТ.

В групі порівняння 2 стан хворих під час лікування у значної кількості осіб не зазнав суттєвих позитивних змін – у 20,0 %. Значна кількість хворих померла протягом проведення основного курсу хіміотерапії — 36,0 %. Не зважаючи на те, що у пацієнтів групи 1 спостерігали погіршення перебігу туберкульозу під впливом антиретровірусної терапії, серед них померло лише 8,0 % пацієнтів, що вірогідно менше ніж в групі 2, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4+-лімфоцитів була 1-50 клітин/мкл) – 45 осіб в групі 1 та 39 осіб в групі 2. Отже, при призначенні антиретровірусної терапії хворим з виразним імунодефіцитом,

не зважаючи на розвиток синдрому відновлення імунної системи, виживання було в 4,5 разу більшим, ніж без антиретровірусної терапії.

Синдром відновлення імунної системи частіше розвивався через 1-4 тижні, ніж в інші терміни. Середній термін розвитку синдрому відновлення імунної системи становив $(4,1 \pm 0,1)$ тижнів. СВІС частіше розвивається в терміни 1-4 тижні, коли кількість CD4+-лімфоцитів становить 1-20 клітин/мкл – у 11 (75,0 %) хворих проти 1 (4,0 %) випадку, в яких кількість CD4+-лімфоцитів більша за 50 клітин/мкл, $p < 0,05$ (із 25 випадків). В терміни 5-8 тижнів СВІС розвивається також частіше у пацієнтів з кількістю CD4+-лімфоцитів 1-50 клітин/мкл, хоча значення показників вірогідно не відрізняються від показників у хворих із кількістю CD4+-лімфоцитів більше 50 клітин/мкл через невелику кількість спостережень. В терміни 9-12 тижнів СВІС розвивався рідко, як в осіб з виразним імунодефіцитом так і з помірним, що можливо обумовлено більш пізньою відповіддю на АРТ.

Усі випадки смерті внаслідок розвитку синдрому відновлення імунної системи були у пацієнтів з низьким рівнем CD4+-лімфоцитів, переважно нижче 20 клітин/мкл (4 випадки), у двох пацієнтів – нижче 50 клітин/мкл. У хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, в яких не розвинувся синдром відновлення імунної системи, рівень CD4+-лімфоцитів перевищував 50 клітин/мкл, не було генералізованих форм туберкульозу. Раннє призначення антиретровірусної терапії достовірно не вплинуло на частоту та тяжкість СВІС. У 12 (41,4 %) хворих без синдрому було раннє призначення антиретровірусної терапії, у 20 (52,6 %) – що вижили при синдромі відновлення імунної системи, та у 4 (11,1%), що померли. У даному випадку на розвиток синдрому відновлення імунної системи та летальність пацієнтів вплинуло не раннє призначення, а кількість CD4+-лімфоцитів та генералізовані форми туберкульозу (міліарний туберкульоз з ураженням внутрішньогрудних та черевних лімфатичних вузлів).

Серед осіб, яким призначили антиретровірусну терапію в ранні терміни, було більше пацієнтів з низьким числом CD4+-лімфоцитів (менше

20 клітин/мкл), що і було причиною раннього призначення антиретровірусної терапії.

У пацієнта без синдрому відновлення імунної системи раннє призначення антиретровірусної терапії було обумовлено імунодефіцитом з кількістю CD4+-лімфоцитів $\leq 100 > 50$ та дуже швидкою позитивною динамікою туберкульозного процесу з повним розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях після першого місяця протитуберкульозної хіміотерапії.

Отримані нами дані співзвучні з даними інших авторів, які вважають, що на розвиток синдрому відновлення імунітету та його тяжкість впливає не період призначення антиретровірусної терапії щодо фази протитуберкульозної терапії, а низька кількість CD4+-лімфоцитів [96, 127, 186]. Ми спостерігали випадки смерті від синдрому відновлення імунної системи, коли антиретровірусну терапію призначали не тільки в ранні терміни до 2-х місяців від початку протитуберкульозного лікування (4 випадки з 6), а і після інтенсивної фази (2 з 6). Тому деякі автори рекомендують призначати антиретровірусну терапію хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ в ранні терміни протитуберкульозної терапії для покращення прогнозу туберкульозу. При цьому вони вважають, що навіть у випадку, коли кількість CD4+-лімфоцитів низька (менше 50 клітин/мкл), кількість летальних наслідків на фоні антиретровірусної терапії від синдрому відновлення імунної системи не збільшується [96-98, 117, 149].

Зважаючи на високу частоту розвитку СВІС (61,3 %) у хворих з вираженим імунодефіцитом, наступною задачею нашого дослідження було вивчення впливу антиретровірусної терапії на результати протитуберкульозного лікування.

Дослідження по встановленню клінічної ефективності та переносимості стандартних режимів хіміотерапії залежно від проведення антиретровірусної терапії вивчали в дослідженні, що включало 150 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Хворих розподілили на 2 групи по 75 осіб залежно від застосування антиретровірусної терапії: групу 1 та групу порівняння 2. У

хворих першої групи застосовували антиретровірусну терапію на фоні протитуберкульозної хіміотерапії, хворих групи порівняння лікували за стандартною технологією з 5-ти компонентним режимом хіміотерапії: 2HRSEZ 1HREZ 3HRE/Z 2HR. Розподіл хворих на основну (група 1) та групу порівняння (група 2) проводили методом підбору пар з однаковим ступенем імунодефіциту та характером туберкульозного процесу в легенях.

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної 1-ї групи досягли більш високих результатів лікування порівняно із пацієнтами контрольної групи. Припинення бактеріовиділення в групі 1 досягли майже удвічі частіше, ніж у хворих контрольної групи, 64,6 % проти 38,2 %, що вірогідно відрізнялось. Деструкції через 3 місяці лікування загоїлись відповідно у 54,5 % та 23,3 % хворих ($p < 0,05$).

Отримані нами дані щодо підвищення ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ співпадають з результатами інших дослідників, які наводять підвищення ефективності лікування цих хворих на 50,0 – 70,0 % [97-98]. В нашому дослідженні більше летальних наслідків на фоні антиретровірусної терапії через те, що у значній кількості пацієнтів був виражений імунодефіцит з кількістю CD4+-лімфоцитів менше 50 клітин/мкл. Більшість авторів виявили високу імунологічну ефективність антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [97-98, 117, 196, 275], проте новизна даного дослідження полягає у тому, що порівнювались темпи збільшення кількості CD4+-лімфоцитів залежно від їх початкового рівня, що з одного боку дозволяє пояснити високу частоту розвитку синдрому відновлення імунітету в осіб з вираженим імунодефіцитом, а з другого – прогнозувати його тяжкість залежно від стану імунної системи на початку АРТ.

Отже, ми встановили, що призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії в 1,4 разу підвищує ефективність лікування. Однак на практиці, антиретровірусну терапію в більшості випадків призначають після завершення основного курсу хіміотерапії. Відкладання призначення АРТ хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відбувається за рахунок низької

ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та збільшення частоти побічних реакцій від сумачії токсичної дії антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів. Як показали результати дослідження ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції, припинення бактеріовиділення після 3-х місячної інтенсивної фази досягли лише у 45,5 % хворих. При цьому збільшується частота побічних реакцій на 8,0 %. У цих хворих застосовували стандартну 5-компонентну 8-ми місячну схему лікування. Перші 2 місяці інтенсивної фази застосовували ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин. Потім стрептоміцин відміняли і лікування проводили протягом останнього 3-го місяця інтенсивної фази цими препаратами. Після 3-х місяців у 55,5 % хворих інтенсивну фазу продовжували через бактеріовиділення. Тому в більшості випадків антиретровірусну терапію призначали через 6-8 місяців від початку протитуберкульозної хіміотерапії, що сприяло прогресуванню імунодефіциту та виникненню синдрому відновлення імунної системи.

Тяжкість синдрому відновлення імунної системи залежить від вираженості імунодефіциту (чим гірше стан імунітету, тим тяжче прояви цього синдрому) та ефективності протитуберкульозної терапії на момент призначення антиретровірусної терапії. Якщо лікування туберкульозу відбувається ефективно, то прояви СВІС нетяжкі. Якщо ефективність лікування туберкульозу недостатньо висока (зберігаються симптоми захворювання, бактеріовиділення, поширений процес у легенях), як правило, синдром відновлення імунної системи має більш тяжкий перебіг і може призвести до смерті хворого внаслідок прогресування туберкульозу. Для підвищення ефективності лікування нами була удосконалена схема протитуберкульозної хіміотерапії хворих з новими випадками легеневого туберкульозу з метою більш раннього та безпечного призначення антиретровірусної терапії пацієнтам з виразним імунодефіцитом.

В основу удосконалення покладена ідея щодо посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу. Ефективність антимікобактеріальної

терапії залежить від властивості протитуберкульозних препаратів створювати бактерицидні концентрації у крові та вогнищі ураження. Відомо, що на мікобактерії туберкульозу, які активно розмножуються, бактерицидно впливають ізоніазид і рифампіцин, бактериостатично – стрептоміцин і етамбутол. Нещодавно встановлена *in vitro* бактерицидна протитуберкульозна дія моксифлоксацину на мікобактерії туберкульозу, що активно розмножуються та персистують. На тваринних моделях доведена більш висока ефективність режимів хіміотерапії з включенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом лікування.

Поставлене завдання щодо удосконалення схеми лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ вирішувалось таким чином, що, згідно нового методу, замість етамбутолу та стрептоміцину в інтенсивну фазу застосували моксифлоксацин і скоротили її тривалість 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. Антиретровірусну терапію 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 запропонованого способу були 70 пацієнтів з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, яких лікували за стандартним 5-ти компонентним режимом хіміотерапії для 1 категорії (група 4).

В результаті застосування удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникнення клінічних симптомів захворювання, розсмоктування інфільтративних змін в легенях, ніж при стандартному лікуванні за 1 клінічною категорією. Так у хворих групи 3 припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази досягли в 80,0 %

випадках проти 50,0 % в групі порівняння, що у 1,6 разу більше.

Частота визначення побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою ($p < 0,05$). Зниження частоти побічних реакцій відбулось за рахунок прийому меншої кількості препаратів (не призначався стрептоміцин) та зменшення тривалості інтенсивної фази з 3-х місяців до 2-х, коли застосовується 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. Негативні результати лікування (збільшення) були у значно меншого числа хворих при застосуванні удосконаленого режиму. Так у 30,0 % хворих 4-ї групи відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 2,9 % хворих 3-ї групи, $p < 0,05$.

Антиретровірусну терапію в обох групах хворих призначали протягом основного курсу хіміотерапії залежно від ступеня імунодефіциту та результатів лікування туберкульозу. У хворих 3-ї групи протягом основного курсу хіміотерапії антиретровірусна терапія була призначена у 65 (92,9 %) випадках (5 пацієнтів відмовились від антиретровірусної терапії). У хворих 4-ї групи антиретровірусну терапію призначили лише у 44 (62,5 %) особам, через недостатню ефективність лікування туберкульозу, що вірогідно відрізнялось, $p < 0,05$. Антиретровірусну терапію не призначали, оскільки у пацієнтів продовжувалось бактеріовиділення та була недостатня позитивна рентгенологічна динаміка. У хворих 3-ї групи антиретровірусну терапію призначали переважно після завершення інтенсивної фази хіміотерапії – у 60 з 65 випадках, оскільки у значної частини хворих інтенсивну фазу подовжували до 4-х місяців через продовження бактеріовиділення.

Після призначення антиретровірусної терапії у 30 пацієнтів 4-ї групи (68,2%) відзначали погіршення перебігу туберкульозу, що проявлялось збільшенням клінічних симптомів (підвищення температури тіла та збільшення кашлю) та збільшенням інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, загостренням опортуністичних інфекцій (вірусний гепатит В або/та С у 6

хворих, токсоплазмоз у 1 хворого), залученням у туберкульозних процес інших органів (внутрішньогрудних та черевних лімфатичних вузлів), що визначалось як синдром відновлення імунної системи (СВІС). З них 4 (9,1 %) пацієнти померли від генералізації туберкульозного процесу та загострення вірусного гепатиту С. У хворих, які отримували удосконалений режим хіміотерапії, синдром відновлення імунної системи виник у вірогідно меншій кількості хворих – у 38,5 %.

Таким чином, на відміну від стандартної методики проведення хіміотерапії хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, запропонований спосіб дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення основного курсу хіміотерапії у 1,6 разу за рахунок посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії шляхом включення моксифлоксацину; підвищення частоти клініко-лабораторного покращення на 20,0 % та розсмоктування інфільтративних змін в легенях на 17,2 % за рахунок посилення бактерицидної дії режиму хіміотерапії шляхом включення моксифлоксацину; досягти зниження частоти побічних реакцій на 24,3 % від поєднання протитуберкульозної та АРТ – за рахунок зменшення кількості протитуберкульозних препаратів у режимі інтенсивної і підтримуючої фаз хіміотерапії та скорочення їх тривалості; призначити АРТ більшій кількості з вираженим імунодефіцитом після завершення інтенсивної фази завдяки більш ефективному лікуванню туберкульозу; зменшити частоту та тяжкість проявів синдрому відновлення імунної системи.

Підсумовуючи вищенаведене можна заключити, що робота присвячена актуальній проблемі фтизіатрії, зважаючи на несприятливу епідемічну ситуацію щодо ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні. У результаті проведених досліджень нами отримані положення та висновки, які мають значну наукову та практичну цінність і дозволили досягти поставленої мети – підвищення ефективності лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

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 імунодефіцитом – у 63,2 % випадках. Питома вага активного виявлення туберкульозу легень у структурі ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ невелика і становить 1,7 %.

2. У переважній 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 антиретровірусної терапії 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 (МРТБ) 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.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ

1. Александріна, Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т.А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
2. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции: что, когда, почему? [Текст] / А.Г. Дьяченко, С.Л. Грабовый, П.А. Дьяченко, Е.Н. Горобченко // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 68–77.
3. Александріна, Т.А. Виявлення, облік, лікування та диспансерне спостереження хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 24.06.06 / Александріна Тетяна Андріївна; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – Київ, 2006. – 18 с.
4. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Фальц И.В. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 204.
5. Бабаева, И.Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [Текст] / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демихова // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 45–49.
6. Бабаева, И.Ю. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / И.Ю. Бабаева, О.В. Демихова, А.В. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т.87. – С. 57–61.
7. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация [Текст] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 40, № 2. – С. 113–19.
8. ВІЛ-інфекція в Україні [Текст] / під. ред. О.К. Толстанова // Інформ. бюлет. – 2013. – № 37. – 45 с.

9. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в Армении по данным туберкулезного стационара [Текст] / Сафарян М.Д. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 150.
10. ВИЧ-инфекция среди умерших больных туберкулезом [Текст] / Чернышева Н.С. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 226–227.
11. Выявление, диагностика и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Мишина А.Ю. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 58–59.
12. Гутинська, Л.В. Вплив антиретровірусної терапії на клінічний перебіг та результати лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 28.12.09 / Людмила Володимирівна Гутинська; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. – Київ, 2009. – 15 с.
13. Эффективность та переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / [Текст] С.О. Черенко, М.В. Погребна, Г.М. Роєнко, О.А. Рева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4 (7). – С. 25–30.
14. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии [Текст] / Под. ред. В.Г. Пинчука, Д.Ф. Глузмана. – К.: «Наукова думка», 1990. – 229 с.
15. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области [Текст] / Е.В. Макашева [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 6. – С. 59–62.
16. Клинико-эпидемиологический надзор за туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Ростовской области [Текст] / С.И. Рыжков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 142–143.
17. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией в зависимости от исходного количества CD4⁺ [Текст] / В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35–41.
18. Кренина, Л.В. Рецидив туберкулеза легких после лечения у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / Л.В. Кренина // Рус. мед. журн. – 1997. – Т.

- 5, № 24. – С. 227–232.
19. Лапач, С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. – К. Морион, 2000. – 320 с.
20. Леоненко, О.М. Імунологічні показники у хворих на туберкульоз в процесі лікування, в тому числі й при супутньому ВІЛ-інфікуванні [Текст] / О.М. Леоненко // Збірн. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.А. Шупика. – 2004. – Вип. 13., кн. 1. – С. 288–294.
21. Леоненко, О.М. Рентгенологічні особливості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / О.М. Леоненко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 1. – С. 24–29.
22. Леоненко, О.М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих вірусом імунодефіциту людини осіб та хворих на синдром набутого імунодефіциту [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 24.06.05. / Оксана Михайлівна Леоненко; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. – Київ, 2005. – 20 с.
23. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез [Текст] / Тилляшайхов М.Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 185.
24. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Зимина В.Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3–9.
25. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ [Текст] / ВОЗ, 2007. – 542 с.
26. Мельник, В.М. Профілактика, діагностика та лікування поєднань туберкульозу з ВІЛ/СНІДом [Текст] / В.М. Мельник, Т.А. Александріна, С.О. Черенько // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 1-2 – С. 113–118.
27. Мельник, В.П. Захворюваність та смертність хворих на активний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ/СНІД [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Збірн. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.А. Шупика. – 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 135–139.

28. Мельник, В.П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 34–36.
29. Мельник, В.П. ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз – реалії та перспективи [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні проблеми виявлення, профілактики та лікування туберкульозу”: Тези доповідей. – Київ, 2007. – С. 78–79.
30. Мельник, В.П. Шляхи підвищення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2008, додаток. – С. 12–15.
31. Муратова, Н.В. Особенности клинической картины и иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом [Текст] / Муратова Н.В., Кузьмина Н.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 62.
32. Наказ МОЗ № 45 від 06 лютого 2002 р. „Бактеріологічна діагностика туберкульозу” [Текст]. – 94 с.
33. Наказ МОЗ України від 12.12.2003 р. № 580 “Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД” [Текст]. – 123 с.
34. Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» [Текст]. – 171 с.
35. Наказ МОЗ № 597 від 06.09.2006 р. “Про затвердження методичних рекомендацій “Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД” [Текст]. – 34 с.
36. Наказ МОЗ України № 276 від 28.05.2008 р. ”Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднанні захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію” [Текст]. – 122 с.
37. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. „Клінічний протокол антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків [Текст]. – С.125.

38. Нарышкина, С.Л. Приверженность к лечению больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) [Текст] / Нарышкина С.Л., Хромова Л.В., Кадышев С.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 70.
39. Некоторые социальные и клинические характеристики туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / Панкратовна Л.Э. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 95–96.
40. Низамов, Р.М. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в туберкулезном стационаре [Текст] / Низамов Р.М., Чернышева И.О., Давыдова Р.Р. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 73.
41. Никифорова, Ю.А. Социальные факторы риска заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Никифорова Ю.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 74.
42. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: новые подходы к их лечению (ВОЗ, 2007) [Текст] / Л.Л. Сидорова [и др.] // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2009. – № 2. – С. 46–53.
43. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / Г.Т. Хауадамова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 5. – С. 34–36.
44. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А. И. Щелканова [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 4. – С. 20–25.
45. Особенности клинического течения генерализованного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациента [Текст] / Майорова М.О. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 36–37.
46. Особенности клинико-патоморфологических проявлений туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Новицкая О. Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 77.
47. Охтяркина, В.В. Анализ причин смерти на первом году от начала терапии туберкулеза пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Охтяркина В.В., Новоселов П.Н. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 90–91.

48. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю.И. Фещенко, С.А. Черенко, В.И. Мальцев // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3. – С. 117–125.
49. Пантелеев, А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Пантелеев А.М. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 97–98.
50. Петренко, В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С [Текст] / В.І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.
51. Петренко, В.І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В.І. Петренко, Р.Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 16–29.
52. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Шовкун Л.А. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 239–240.
53. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 4. – С. 9–13.
54. Процюк, Р. Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С. 22–25.
55. Роєнко, Г. М. Частота та терміни виникнення рецидивів туберкульозу ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежно від вираженості імунодефіциту [Текст] / Г.М. Роєнко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 2. – С. 632–636.
56. Роєнко, Г.М. Рецидивы туберкулеза у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежно від прийому антиретровірусної терапії [Текст] / Г.М. Роєнко // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств 04 - 06 жовтня 2012 р., м. Донецьк . – С. 16
57. Світлична, Т.Г. Частота та характер побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований

- туберкульоз [Текст] / Т. Г. Світлична // Матеріали II з'їзду алергологів України – Одеса, 2006. – С. 132–133.
58. Світлична, Т. Г. Епідеміологічний нагляд та ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [Текст] / Т. Г. Світлична, Л. В. Ефименко // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції НМУ ім. О.О. Богомольця “Актуальні проблеми туберкульозу у дітей і підлітків”. – Київ, 2007. С. 128–133.
59. Случай туберкулезного менингомиелита у ВИЧ-инфицированной больной [Текст] / Новикова С.Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 75–76.
60. Сравнительная эффективность ИБ режимов химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных с позиций медицины доказательств [Текст] / Мишина А.Ю. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 51–52.
61. Туберкульоз в Україні [Текст] / під ред. О.К. Толстанова. Аналітично-статистичний довідник. – Кіровоград: Поліум, 2013. – 97 с.
62. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с ко-инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВООЗ (обновленная версия 2013 г.) [Электронный ресурс] / [http:// www.euro.who.int](http://www.euro.who.int).
63. Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб [Текст] / Г.М. Роєнко, С.О. Черенько, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 71–75.
64. Туберкулез при ВИЧ-инфекции [Текст] / М.И. Краснов, О.В. Мотлохова, А.В. Сохань // Медицина сегодня и завтра. – 2006. – № 2. – С. 65–67.
65. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: выявление, диспансерное наблюдение, лечение (по данным Москвы) [Текст] / Л. В. Никитина, П.П. Сельцовский, Е.Я. Кочеткова // Проблемы туберкулеза . – 2007. – № 10. – С. 31–36.
66. Черенько, С.О. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у яких не проводили АРТ

- [Текст] / С.О.Черенько, Г.М. Роєнко // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19, кн. 2. – С. 295–302.
67. Черенько, С.О. Вплив протитуберкульозного лікування на стан імунітету хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С.О.Черенько, Г.М. Роєнко, М. В. Погребна // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 207–211.
68. Чернушенко, Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е.Ф. Чернушенко // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 94–96.
69. Фещенко, Ю.І. Етапи боротьби з туберкульозом та DOTS програма [Текст] // Ю.І. Фещенко // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 6. – С. 3–10.
70. Фещенко, Ю.І. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 2. – С. 6–11.
71. Фещенко, Ю.І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні [Текст] / Ю.І. Фещенко, Л.В. Турченко, В.М. Мельник // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3 – С. 5–10.
72. Фещенко, Ю.І. Отечественная фтизиатрия сегодня: по итогам рабочего совещания [Текст] / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько // Здоров'я України. – 2007 – № 2 – С.11–12.
73. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинимо-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 6. – С. 30–32.
74. Фролова О.П. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики // Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 5.– С. 31–34.
75. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / Парпиева Н.Н. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 101–102.

76. Эффективность лечения туберкулеза при совместном проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ [Текст] / С.А. Черенько, Г.М. Роенко, М.В. Погребна, О. А. Рева // “5 Международная Научно-практическая Конференция по туберкулезу и легочным заболеваниям”: Тези Доп. – Баку, Азербайджанская Республика, 2011. – С. 45–46.
77. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries [Text] / R. Subbaraman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 45, № 8. – P. 1093–1101.
78. Adverse Events in HIV-Infected Persons Receiving Antiretroviral Drug Regimens in a Large Urban Slum in Nairobi, Kenya, 2003-2005 [Text] / A. A. Kim [et al.] // J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care. – 2007. – V. 6, № 3. – P. 206–209.
79. AIDS-defining illnesses: a comparison between before and after commencement of highly active antiretroviral therapy (HAART) [Text] / Y. L. Lian, B. S. Heng, V. Nissapatorn, C. Lee // Curr. HIV Res. – 2007. – V. 5, № 5. – P. 484–489.
80. Aliyu, M.H. Tuberculosis and HIV disease: two decades of a dual epidemic [Text] / M.H. Aliyu, H.M. Salihu // Wien Klin. Wochenschr. – 2003. – V. 115, № 19-20. – P. 625–697.
81. Alivirez-Freites, E. Activity of Moxifloxacin in the treatment of tuberculosis in a murine model [Text] / E. Alivirez-Freites, J. L. Carter, M.H. Cynamon // Antimicrob. Agent Chemother. – 2000. – V. 17, № 9. – P. 40–55
82. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a Slum setting in Mumbai, India [Text] / P. Isaakidis [et al.] // PLoS One. – 2011. – V. 6, № 12. – P. 28066.
83. Antiretroviral therapy uptake among adult tuberculosis patients newly diagnosed with HIV in Nyanza Province, Kenya [Text] / H. Muttai [et al.] // Public Health Action. // – 2014. – V. 3, № 4. – P. 286–293.
84. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya [Text] / C. Hawkins [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2007. – V. 45, № 3. – P. 304–310.

85. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART [Text] / W. Worodria [et al.] // Clin. Develop. Immunol. – 2011. – V. 201. – P. 1–9.
86. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. API Consensus Expert Committee [Text] // J. Assoc. Physicians India. – 2006. – V. 54, № 3. – P. 219–234.
87. A randomized trial of punctuated antiretroviral therapy in Ugandan HIV-seropositive adults with pulmonary tuberculosis and CD4+ T-Cell counts of 350 cells [Text] / M. W. Nanteza [et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – V. 204, № 6. – P. 884–892.
88. A review of efficacy studies of 6-month short course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes [Text] / W. M. El-Sadr [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 32. – P. 623–632.
89. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area [Text] / Badri M. [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – V. 5, № 3. – P. 225–232.
90. Badri, M. Tuberculosis should not be considered an AIDS-defining illness in areas with a high tuberculosis prevalence [Text] / M. Badri, R. Ehrlich, T. Pulerwitz // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2002. – V. 6, № 3. – P. 231–237.
91. Badri, M. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study [Text] / M. Badri, D. Wilson, R. Wood // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 2059–2060.
92. Baker, J.V. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection [Text] / J.V. Baker // AIDS. – 2008. – V. 27. – № 23. – P. 841–848.
93. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection [Electronic resource] / A. L. Pozniak, R. F. Miller, M.C.I. Lipman, et al. // <http://www.bhivaorg/cms1191561.asp/2007>

94. Boix, V. Highly active antiretroviral therapy for patients with tuberculosis: the solution or the problem? [Text] / V. Boix, E. Merino, J. Portilla // AIDS. – 2002. – V. 16, № 10. – P. 1436–1437.
95. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection [Text] // HIV Medicine. – 2011. – V. 12, № 9. – P. 517–524.
96. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study [Text] / N. A. Martinsona [et al.] // AIDS. – 2007. – V. 21. – P. 2043–2050.
97. Changes in causes of death and associated conditions among persons with HIV/AIDS after the introduction of highly active antiretroviral therapy in Taiwan [Text] / T. H. Lu [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2006. – V. 105, № 7. – P. 604–609.
98. Changes in the pattern of respiratory diseases necessitating hospitalization of HIV-infected patients since the advent of highly active antiretroviral therapy [Text] / V. Dufour [et al.] // Lung. – 2004. – V. 182, № 6. – P. 331–341.
99. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy [Text] / E. Girardi [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2001. – V. 26, № 4. – P. 326–331.
100. Chow, S.C. Sample Size Calculations in Clinical Research [Text] / S.C. Chow, J. Shao, H.Wang. — London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
101. Cheng, S.L. Paradoxical Response during Anti-tuberculosis Treatment in HIV-Negative Patients with Pulmonary Tuberculosis [Text] / S. L. Cheng, H .C. Wang, P. C. Yang // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – V. 11, № 12. – P. 1290–1295.
102. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting [Text] / A. C. Pettit [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – V. 15, № 7. – P. 906–911.
103. Chukwuka, P. Treatment Options for HIV-Associated Tuberculosis [Text] / P. Chukwuka, I. Ribeiro, C. Whalen // J. Infect. Dis. – 2007. – V. 196, Suppl. 1. – P. 35.
104. Glaziou, Ph. Global Burden and Epidemiology of Tuberculosis [Text] / Ph. Glaziou, K. Floyd, M. Raviglione // Clin. Chest Med. – 2012. – V. 30. – P. 621–636.

105. Combined therapy for tuberculosis and HIV-1: the challenge for drug discovery [Text] / J. D. Pepper [et al.] // Drug Discovery Today. – 2007. – V. 12, № 21-22. – P. 980–989.
106. Comparative cost and performance of light-emitting diode microscopy in HIV–tuberculosis-co-infected patients [Text] / A. Whitelaw [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – V. 38. – P. 1393–1397.
107. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome [Text] / H. McIlleron, G. Meintjes, W. J. Burman, G. Maartens // J. Infect. Dis. – 2007. – V. 196, suppl. 1. – P. 63–75.
108. De Cock, K.M. The Sound of One Hand Clapping. Tuberculosis and Antiretroviral Therapy in Africa [Text] / K.M. De Cock, B. Marston // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2005. – V. 172. – P. 3–4.
109. Di Perria, G. Moxifloxacin for the treatment of HIV-associated tuberculosis in patients with contraindications or intolerance to rifamycins: case report [Text] / G. Di Perria // J. Infect. – 2008. – V. 57, № 1 – P. 78–81.
110. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients [Text] / A. Kwara, E.J. Carter, J.D. Rich, T.P. Flanigan // AIDS Patient Care STDS. – 2004. – V. 18 № 6. – P. 341–347.
111. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? [Text] / R.A. Breen [et al.] // AIDS. – 2006. – V. 20, № 3. – P. 473–474.
112. Does the HIV infection influence the presentation form of tuberculosis? / F. Marques [et al.] [Text] // Rev. Port. Pneumol. – 2006. – V. 12, № 6. – P. 36–37.
113. Drug-drug interactions in inmates treated for human immunodeficiency virus and *Mycobacterium tuberculosis* infection or disease: an institutional tuberculosis outbreak [Text] / P. Spradling [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 35. – P. 1106–1112.

114. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacilli Calmette-Guerin immune reconstitution adenitis [Text] / H. Rabie [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – V. 15, № 9. – P. 1194–1200.
115. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study [Text] / M. W. Pletz [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48. – P.780–782.
116. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin [Text] / W. Manosuthi [et al.] // *AIDS.* – 2005. – V. 19, № 14. – P. 1481–1486.
117. Effect of highly active antiretroviral therapy on the clinical onset of AIDS defined by clinical episodes [Text] / J. Fernández-Rivera [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* – 2002. – V. 118, № 18. – P. 686–688.
118. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review [Text] / E.L. Korenromp, F. Scano, B.G. Williams // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – V. 37. – P. 101–112.
119. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study [Text] / E. C. Jones-Lopez [et al.] // *PLOSone.* – 2011. – V. 8, № 3. – E. 1000427.
120. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial [Text] / D.W. Fitzgerald [et al.] // *Lancet.* – 2000. – V. 356. – P. 1470–1474.
121. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected South Africans: time to change policy? [Text] / G.J. Churchyard [et al.] // *AIDS.* – 2003. – V. 17. – P. 2063–2070.
122. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trail [Text] / S. Swaminathan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010/ – V. 181. – P. 743–751.

123. Estimating the global burden of HIV/AIDS: what do we really know about the HIV pandemic? [Text] / N. Walker [et al.] // *Lancet*. – 2004. – V. 363. – P. 2180–2185.
124. Etiology of pulmonary infections in predominantly HIV-infected adults with suspected tuberculosis, Botswana [Text] / S. Lockman, N. Hone, T.A. Kenyon, M. Mwasekaga // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – V. 7, № 8. – P. 714–723.
125. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa [Text] / N.R. Gandhi, A. Moll, A.W. Sturm // *Lancet*. – 2006. – V. 368, № 10. – P. 1575–1580.
126. Factors that complicate the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients / M. S. Dworkin [et al.] [Text] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – V. 39, № 4. – P. 464–470.
127. Fátima, J.L. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control [Text] / J.L. Fátima, F. Moherdau // *Revista de saúde pública*. – 2007. – V. 41, suppl. – P. 104–110.
128. Factors that complicate the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients / M.S. Dworkin, M.R. Adams, D.L. et all. [Text] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – V. 39, № 4. – P. 464–470.
129. Gadd, C. Six and none-month courses of TB treatment equivalent in India HIV-positive patients [Text] / C. Gadd, K. Acorn // *Tuberculosis and HIV*. – 2005. – № 5. – P. 36–39.
130. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005 [Electronic recourse] / <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
131. Harries, A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings [Text] / A. D. Harries, R. Chimzizi, R. Zachariah // *Lancet*. – 2006. – V. 367, № 9514. – P. 944–945.

132. Health Related Quality of Life among Patients with Tuberculosis and HIV in Thailand [Text] / W. Kittikraisak [et al.] // PLoS One. – 2012. – V. 7, № 1. – P. 29775.
133. Hernández, B. N. Infectious pulmonary complications in HIV-infected patients in the high by active antiretroviral therapy era in Spain [Text] / B. N. Hernández, M. A. Camacho, G. Artigas // Med. Clin. (Barc). – 2005. – V. 125, № 14. – P. 548–555.
134. Highly active antiretroviral therapy and tuberculosis control in Africa: synergies and potential [Text] / A. D. Harries, N. J. Hargreaves, R. Chimzizi, F. M. Salaniponi // Bull. WHO. – 2002. – V. 80, № 6. – P. 469–470.
135. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers [Text] / P. Sonnenberg [et al.] // Lancet. – 2002. – V. 359, № 9317. – P. 1618–1619.
136. HIV-associated morbidity, mortality and diagnostic testing opportunities among inpatients at a referral hospital in northern Tanzania [Text] / S. Ole-Nguyaine [et al.] // Ann. Tropical Med. Parasit. – 2004. – V. 98, № 2. – P. 171–179.
137. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / J.L. Jones, D.L. Hanson, M.S. Dworkin, K. M. DeCock // Int. J. Tuberc. Lung Dis – 2000. – V. 4. – P. 1126–1131.
138. HIV-1 infection and the risk of tuberculosis after rifampicin treatment [Text] / Corbett E. L. [et al.] // Lancet. – 2001. – V. 357. – P. 957–958.
139. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era [Text] / E. Palacios [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012 – V. 16. – P. 348–354.
140. HIV-related tuberculosis: how well are we doing with current control efforts? [Text] / D. Maher, M. Borgdorff, T. Boerma // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 17–24.
141. Hung, C.C. Recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected adults treated after rifamycin-based treatment and highly active antiretroviral therapy [Text] / C. C. Hung, C. F. Hsiao // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2003. – V. 34, № 4. – P. 437–439.

142. Immune mediated 'HAART' attack during treatment for tuberculosis. Highly active antiretroviral therapy [Text] / D. Y. Kunitomo, L. Chui, E. Nobert, S. Houston // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – V. 3, № 10. – P. 944–947.
143. Immune Reconstitution and "Unmasking" of Tuberculosis during Antiretroviral Therapy [Text] / S. D. Lawn, R. J. Wilkinson, M. C. Lipman, R. Wood // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 177, № 7. – P. 680–685.
144. Immune reconstitution syndrome and mycobacterial disease during highly active antiretroviral therapy. Retrospective study of six cases [Text] / M. Méan, P. Pavese, M. Blanc et al. // *Presse Med.* – 2005. – V. 34, № 20. – P. 1511–514.
145. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection [Text] / E. Girardi [et al.] // *AIDS.* – 2000. – V. 14. – P. 1985–1991.
146. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis [Text] / E. Girardi [et al.] // *AIDS.* – 2000. – V. 14, suppl. 3. – P. 47–56.
147. Impact of the human immunodeficiency virus on the epidemiology of tuberculosis in area 15 of the Valencian community in Spain [Text] / J.L. Calpe [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – V. 8, № 10. – P. 1204–1212.
148. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count [Text] / E. Mañas [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – V. 8, № 4. – P. 451–457.
149. Impact of Previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis [Text] / E. Girardi [et al.] // *Clin. Develop. Immunol.* – 2012. – V. 2012. – P. 931–935.
150. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries [Text] / *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – V. 54, № 9. – P. 1364–1372.
151. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients [Text] / Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2007. – V. 46, № 5. – P. 607–615.

152. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / C. C. Hung [et al.] // *AIDS*. – 2003. – V. 17 № 18. – P. 2615–2622.
153. Inaccuracy of death certificate diagnosis of tuberculosis and potential underdiagnosis of TB in a region of high HIV prevalence [Text] / T. T. Liu [et al.] // *Clin. Develop. Immunol.* – 2012. – V. 2012. – P. 937013.
154. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy [Text] / S. A. Shelburne, F. Visnegarwala, J. Darcourt et al. // *AIDS*. – 2005. – V. 19. – P. 399–406.
155. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment [Text] / E. Pukenyte [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – V. 11, № 1. – P. 78–84.
156. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India [Text] / N. Kumarasamy [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2004. – V. 37, № 5. – P. 1574–1576.
157. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America [Text] / E. Girardi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – V. 41, № 12. – P. 1772–1782.
158. Incidence and Risk Factors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV- TB Coinfected Patients [Text] / D. Dibyendu [et al.] // *Brazilian J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 15, № 6. – P. 553–559.
159. Increasing CD4+ T cells specific for tuberculosis correlate with improved clinical immunity after highly active antiretroviral therapy [Text] / R. L. Hengel [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2002. – V. 18, № 13. – P. 969–975.
160. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy [Text] / E. Girardi [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2000. – V. 25. – P. 71–76.
161. Initiation of antiretroviral therapy in advanced AIDS with active tuberculosis: clinical experiences from Thailand [Text] / S. Sungkanuparph, W. Manosuthi, S.

- Kiertiburanakul, A. Vibhagool // *Journal of Infection*. – 2006. – V. 52, № 3. – P. 188–194.
162. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment [Text] / S. S. AbdoolKarim [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365, № 16. – P. 1492–501.
163. Integrated delivery of HIV and tuberculosis services in sub-Saharan Africa: a systematic review [Text] / J. Uyei, D. Coetzee, J. Macinko, S. Guttmacher // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – V. 11. – P. 855–867.
164. In vitro activity of moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / J. C. Rodrigues [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2002. – V. 20, № 6. – P. 464–467.
165. Impact of the Xpert® MTB/RIF molecular test on the late diagnosis of pulmonary tuberculosis [Text] / R. H. L. Buchelli [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. V. 18, № 4. – P. 435–437.
166. ISRCTN85595810 - Controlled comparison of two moxifloxacin containing treatment shortening regimens in pulmonary tuberculosis [Electronic resource] // <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN85595810>
167. Jindani, A. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomized trial [Text] / A. Jindani, A. J. Nunn, D. A. Enarson // *Lancet*. – 2004. – V. 364. – P. 1244–1251.
168. Jones, J.L. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / J. L. Jones, M. S. Hanson, K. M. De Cock // *Int. J. Tuberc. Dis.* – 2000. – V. 4. – P. 1026–1031.
169. Judson, M.A. Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV With Tuberculosis Pardon the Granuloma [Text] / M. A. Judson // *Chest*. – 2002. – V. 122. – P. 399–400.
170. Kimerling, M.E. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia [Text] / M.E. Kimerling, J. Schuchter, E. Chanthol // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – V. 6, № 11. – P. 988–994.

171. Kwara, A. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status [Text] / A. Kwara, T.P. Flanigan, E.J. Carter // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2005. – V. 9, № 3. – P. 248–257.
172. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence [Text] / J. Castilla [et al.] // *AIDS.* – 2002. – V. 16. – P. 1945–1951.
173. Lawn, S.D. How effectively does HAART restore immune response to mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control [Text] / S. D. Lawn, L.G. Bekker, R. Wood // *AIDS.* – 2005. – V. 19. – P. 1113–1124.
174. Lawn, S.D. Risk Factors for Tuberculosis among HIV-infected Patients Receiving Antiretroviral Treatment [Text] / S. D. Lawn, M. Badri, R. Wood // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – V. 172, № 10. – P. 1348–1349.
175. Lima, M.F. Hepatotoxicity Induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis [Text] / M. F. Lima, H.R. Melo // *Cadernos de Saude Publica.* – 2012. – V. 28, № 4. – P. 698–708.
176. Lipman, M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV [Text] / M. Lipman, R. Breen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 19. – P. 20–25.
177. Long-term outcome in patients registered with tuberculosis in Zomba, Malawi: mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB [Text] / C. T. Kang'ombe [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – V. 8, № 7. – P. 829–836.
178. Maher, D. HIV-related tuberculosis: how well are we doing with current control efforts? [Text] / D. Maher, M. Borgdorff, T. Boerma // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2005. – V. 9. – P. 17–24.
179. Maimon, N. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis [Text] / N. Maimon, C. Nopmaneejumrulers, T. K. Marras // *Eur. Respir. J.* – 2008. – V. 31. – P. 1068–1076.
180. Management of Tuberculosis in the context of HIV infection [Text] / B.C. De Jong [et al.] // *An. Rev. Med.* – 2004. – V. 55. – P. 283–301.
181. Masur, H. Management of patients with HIV in the intensive care unit [Text] / H. Masur // *Proceedings of the ATS.* – 2006. – V. 3, № 1. – P. 96–102.

182. Migliori G.B., Ortmann J., Girardi E. Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – V. 13, № 5. – P. 780–782.
183. Miliary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients not on antiretroviral therapy: clinical profile and response to short course chemotherapy [Text] / S. Swaminathan [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2007. – V. 53, № 4. – P. 228–231.
184. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double blind randomized controlled phase II trial [Text] / M. B. Conde [et al.] // *Lancet.* – 2009. – V. 373, № 4. – P. 1183–1189.
185. Modeling the Dynamic Relationship between HIV and the Risk of Drug-Resistant Tuberculosis [Text] / R. Sergeev, C. Colijn, M. Murray, T. Cohen // *Science Translational Medicine.* – 2012. – V. 4, № 135. – P. 135–167.
186. Morbidity and mortality in South Africa gold miners: impact of untreated HIV infection [Text] / E.L. Corbett [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34. – P. 1251–1258.
187. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy [Text] / A. I. van Sighem [et al.] // *AIDS.* – 2003. – V. 17, № 15. – P. 2227–2236.
188. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / R. Kohli [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – V. 41, № 6. – P. 864–872.
189. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes [Text] / N. M. Putong [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2002. – V. 33, № 2. – P. 346–351.
190. Narain, J.P. Epidemiology of HIV-TB in Asia [Text] / J. P. Narain, Y. R. Lo // *Indian J. Medical Research* – 2004. – V. 120, № 4. – P. 277–289.
191. Nuermberger, E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of Mycobacterium infection [Text] / E. Nuermberger, J. Grosset // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – V. 23, № 4. – P. 243–255.

192. Occult hepatic opportunistic infection (OI) and highly active antiretroviral therapy (HAART) induced immune reconstitution: an important cause of jaundice in a patient with AIDS [Text] / S. Verma [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2006. – V. 22, № 10. – P. 1052–1053.
193. Oka, S. Unexpected reactions following highly active anti-retroviral therapy in patients with HIV-1 infection and tuberculosis [Text] / S. Oka // *Respirology*. – 2000. – V. 5, № 4. – P. 427–428.
194. Onyebujoh, P.C. Treatment of HIV-Associated TB [Text] / P.C. Onyebujoh, I. Ribeiro, C.C. Whalen // *J. Infect. Dis.* – 2007. – V. 196. – P. 35–45.
195. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis [Text] / S. Sungkanuparph [et al.] // *AIDS*. – 2003. – V. 17, № 14. – P. 2129–2131.
196. Orlovic, D.C. Paradoxical tuberculosis reactions in HIV-infected patients [Text] / D.C. Orlovic, R. A. Smego // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – V. 5, № 4. – P. 370–375.
197. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / K. Dheda, F. C. Lampe, M. A. Johnson, M. C. Lipman // *J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 192, № 9. – P. 1673–1675.
198. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions [Text] / R. J. Lehloenyha, G. Todd, M. Badri, K. Dheda // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – V. 15. – P. 1649–1657.
199. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection [Text] / R. A. Breen [et al.] // *Thorax*. – 2004. – V. 59, № 8. – P. 704–707.
200. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy [Text] / E. Navas [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – V. 162, № 1. – P. 97–99.
201. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease [Text] / J. Olalla, F. Pulido, R. Rubio, M. A. Costa M. A. // *Int. J. Inf. Dis.* – 2002. – V.6, № 1. – P. 71–75.

202. Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG), National Institutes for Health [Text] / E.E. Telzak, K.D. Chirgwin, E.T. Nelson et al. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – V. 3, № 4. – P. 337–343.
203. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons [Text] / K.A. Wendel [et al.] // *Chest.* – 2001. – V. 120, № 1. – P. 193–197.
204. Piggott, D.A. Timing of Antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment [Text] / D. A. Piggott, P. C. Karakousis // *Clin. Develop. Immunol.* – 2011. – V. 2011. – P. 1–10.
205. Pozniak, A.L. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005 [Text] / A.L. Pozniak, R.F. Miller, M.C. Lipman // *HIV Med.* – 2005. – V. 6, Suppl. 2. – P. 62–83.
206. Point to consider on switching between superiority and non-inferiority [Electronic resource] / London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2000. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/048299En.pdf>.
207. Predictors of tuberculosis treatment outcomes [Text] / R.D. Orofino [et al.] // *Bras. Pneumol.* – 2012. – V. 38, № 1. – P. 88–97.
208. Prevalence of acquired MDR-TB and HIV co-infection [Text] / C.N. Deivanayagam, S. Rajasekaran, R. Venkatesan et al. // *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci.* – 2008. – V. 44, № 4. – P. 237–242.
209. Preventing recurrent tuberculosis in high HIV-prevalent areas in sub-Saharan Africa: what are the options for tuberculosis control programmes? [Text] / A. D. Harries [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – V. 7. – P. 616–622.
210. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies [Text] / M. May [et al.] // *AIDS.* – 2007. – V. 21, № 9. – P. 1185–1197.
211. Progressive symptoms and signs following institution of highly active antiretroviral therapy and subsequent antituberculosis therapy: immune reconstitution

- syndrome or infection? [Text] / R. F. Miller [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2006. – V. 82, № 2. – P. 111–116.
212. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient after initiation of highly active antiretroviral therapy [Text] / A. Ramos [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003. – V. 22, № 6. – P. 374–376.
213. Pulmonary radiological characteristics in patients with HIV infection at the time of highly active antiretroviral therapy (HAART) [Text] / T. Schlossbauer [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2007. – V. 12, № 8. – P. 341–346.
214. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months [Text] / J.H. Perriens [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 332. – P. 779–784.
215. Putong, N.M., Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes [Text] / N. M. Putong, P. H. Pitisuttithum, W. O. Supanaranond // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2002. – V. 33, № 2. – P. 346–351.
216. Raghavan, S. Immunogenetics of HIV and HIV associated tuberculosis [Text] / S. Raghavan, K. Alagarasu, P. Selvaraj // *Tuberculosis.* – 2012. – V. 92. – P. 18-30.
217. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis [Text] / S. Verver [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – V. 173, № 1. – P. 133–134.
218. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy [Text] / G. Santoro-Lopes, A. M. de Pinho, L. H. Harrison, M. Schechter // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – V. 34, № 4. – P. 543–546.
219. Reduced tuberculosis case notification associated with scaling up antiretroviral treatment in rural Malawi [Text] / R. Zachariah [et al.] // *Int. J. Tuber. Lung Dis.* – 2011. – V. 15, № 7. – P. 933–937.
220. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons [Text] / T. R. Sterling, K. Alwood, R. Gachuhi // *AIDS.* – 1999. – V. 14, № 14. – P. 1899–1904.

221. Response to 'Does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?' AIDS, 22 July 2005 [Text] / John L. [et al.] // AIDS. – 2005. – V. 19, № 17. – P. 2049–2050.
222. Response to HAART in Treatment-Naive HIV-Infected Patients with a Prior Diagnosis of Tuberculosis or Other Opportunistic Infections [Text] / F. Dronda [et al.] // Current HIV Research. – 2011. - Vol. 9, N 4. - P. 229–236.
223. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan [Text] / C. Seyler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – V. 172, № 1. – P. 123–127.
224. Risk factors for active tuberculosis in adults on highly active antiretroviral therapy in Africa [Text] / C. Seyler, S. Toure, E. Messou, X. Anglaret // AIDS. – 2006. – V. 20, № 10. – P. 1463.
225. Sackoff, J. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / J. Sackoff, M. A. Bernard, L. Adams // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – V. 5, № 5. – P. 489.
226. Successes, challenges and lessons from a novel deployment of Xpert® MTB/RIF at a major South African public event [Text] / L. Page-Shipp [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. V. 18, № 4. – P. 438–440.
227. Schluger, N.W. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy [Text] / N. W. Schluger, D. Perez, Y. M. Liu // Chest. – 2002. – V. 122. – P. 597–602.
228. Schluger, N. W. The pathogenesis of tuberculosis: the first one hundred (and twenty-three) years [Text] / N. W. Schluger // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2005. – V. 32, № 4. – P. 251–256.
229. Smear-negative pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence [Text] / N. J. Hargreaves [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – V. 5, № 9. – P. 847–854.
230. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / S. J. Dickson [et al.] // Thorax. – 2007. – V. 62, № 11. – P. 964–968.

231. The bacteremia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania [Text] / P. J. Munseri [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 43, № 9. – P. 696–701.
232. The burden of TB–HIV in the EU: how much do we know? A survey of surveillance practices and results [Text] / M. E. Kruijshaar [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – V. 38. – P. 1374–1381.
233. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with HIV epidemic [Text] / E. T. Corbett [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – V. 163. – P. 1009–1021.
234. The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4+ cell count response to combination antiretroviral therapy: a systematic review [Text] / H. M. Soeters [et al.] // *AIDS.* – 2014. – V. 14. – P. 245–255.
235. The strategies for management of antiretroviral therapy (SMART) study group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART) – naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study [Text] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – V. 197. – P. 1133–1144.
236. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis [Text] / D. V. Havlir [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365, № 16. – P. 482–491.
237. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus [Text] / F. Lanternier, C. Dalban, L. Perez L. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – V. 11, № 11. 1. – P. 1203–1209.
238. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents [Text] / Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America // *MMWR.* – 2004. – V. 53 (RR15). – P. 1–112.
239. Treatment for adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel [Text] / S. M. Hammer [et al.] // *JAMA.* – 2006. – V. 296, № 7. – P. 827–843.
240. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods [Text] / B. Jones [et al.] — *BMJ.* – 1996. – V. 313, № 6. – P. 36–39.

241. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis [Text] / P. Nahid, L.C. Gonzalez, I. Rudoy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – V. 175, № 121. 1. – P. 1102–1103.
242. Treatment outcomes of new adult tuberculosis patients in relation to HIV status in Zimbabwe [Text] / K.C. Takarinda [et al.] // *Public Health Action.* – 2011. – V. 1, № 2. – P. 34–39.
243. Treatment outcomes and mortality at one and half year follow up of HIV infection TB patients under TB control programme in district of South India [Text] / S. Vijay [et al.] // *PLOSone.* – 2011. – V. 6, № 7. 1. – E. 21008.
244. Treatment Strategies for HIV-Infected Patients with Tuberculosis: Ongoing and Planned Clinical Trials [Text] / F.Blanc [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – V. 196, Suppl. 1. – P. 48.
245. Trends in mortality from pulmonary tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in rural South Africa (Agincourt) [Text] / J. Zwang [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – V. 101, № 9. – P. 893–898.
246. Tuberculosis and HIV in Bangui, Central African Republic: strong prevalence and management difficulties [Text] / G. N. Breton [et al.] // *Med. Trop.* – 2002. – V. 62, № 6. – P. 623–626.
247. Tuberculosis and HIV infection-main diagnostic and therapeutic problems [Text] / M.M. Dabrowska [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2007. – V. 23, № 135. – P. 212–214.
248. Tuberculosis control in the era of HIV [Text] / P. Nunn [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – V. 5. – P. 819–26.
249. Tuberculosis deaths in countries with high HIV prevalence: what is their use as an indicator in tuberculosis programme monitoring and epidemiological surveillance? [Text] / D. Maher [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – V. 9, № 2. – P. 123–127.
250. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review [Text] / L. Aaron [et al.] // *Clin. Microb. Infect.* – 2004. – V. 10, № 5. – P. 388–398.

251. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy [Text] / E. Girardi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – V. 24, № 1. – P. 11–17.
252. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection [Text] / P. F. Barnes, A. B. Bloch, P. Davidson, D. Snider // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 324. – P. 1644–1650.
253. Tuberculosis mortality in HIV-infected individuals: a cross-national systematic assessment [Text] / Ch. Au-Yeung [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2011. – V. 3. – P. 21–29.
254. Tuberculosis and HIV co-infection: do we have a surveillance system in Europe? [Text] / E. Pontali [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – V. 38. – P. 1258–1260.
255. Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European economic area countries [Text] / L. Pimpin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – V. 38. – P. 1382–1392.
256. Tuberculosis retreatment category predict resistance in hospitalized patients in high HIV prevalence area [Text] / Y. S. Schreiber [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – V. 13, № 10. – P. 1274–1280.
257. Tuberculosis -associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Unmasking of Tuberculosis by Antiretroviral Therapy [Text] / G. Meintjes [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2009. – V. 30. – P. 797–810.
258. TB and HIV Therapeutics: Pharmacology Research Priorities [Text] / K. E. Dooley, P.S. Kim, Sh. D. Williams, R. Hafner // *AIDS Research and Treatment.* – 2012. – V. 2012: ID 874083.
259. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: Comparison with Rates in the Community [Text] / Gupta [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – V. 7, № 3: e34156.
260. Vermunda, S.H. Co-infection with human immunodeficiency virus and tuberculosis in Asia [Text] / S. H. Vermunda, T. Yamamoto // *Tuberculosis.* – 2007. – V. 87, suppl. 1. – P. 18–25.

261. Viljoen, S.A State-time epidemiology model of tuberculosis: importance of re-infection [Text] / S. Viljoen, E. Pienaar, H. J. Viljoen // *Computational Biology and Chemistry*. – 2012. – V. 36. – P. 15–22.
262. Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy [Text] / R. A. Breen [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – V. 193, № 10. – P. 1437–1440.
263. Viral decay rates are similar in HIV-infected patients with and without TB coinfection during treatment with an Efavirenz-based regimen [Text] / M. Lartey [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – V. 52, № 4. – P. 547–550.
264. Waisman, J.L. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy [Text] / J. L. Waisman, D. J. Palmero, F. A. Alberti // *Medicina*. – 2001. – V. 61, № 6. – P. 810–814.
265. Wanke, C. Treatment of tuberculosis in HIV infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy, by Dean et al [Text] / C. Wanke // *AIDS*. – 2003. – V. 17, Suppl. 4. – P. 112–114.
266. Wells C.D. Global impact of Multidrug-Resistant pulmonary tuberculosis among HIV-infected and other immunocompromised hosts: epidemiology, diagnosis, and strategies for management [Text] / C. D. Wells // *Cur. Infect. Dis. Rep.* – 2010. – V. 12, № 3. – P. 192–197
267. WHO. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly Epidemiol. Rec.* [Text] / WHO: Geneva, 1999. – V. 74. – P. 385–400.
268. Isoniazid preventive therapy. Report of a “lessons learnt” workshop of the six PROTEST pilot projects in Malawi, South Africa, and Zambia [Text] / WHO/HTM/TB/2004.336.
269. WHO. Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment: addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings [Text] / WHO: Geneva, 2006. – P. 85.

270. Wilkinson, D. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomized placebo controlled trials [Text] / D. Wilkinson, S.B. Squire, P. Garner // *BMJ*. – 1998. – V. 317. – P. 625–629.
271. World Health Organization. Management of Tuberculosis and HIV Co-infection. Clinical Protocol for the WHO European Region [Text]. – Copenhagen, 2006 – 33 p.
272. World Health Organization. Global tuberculosis control [Text] / WHO: Geneva, 2011. – 204 p.
273. World Health Organization. Global tuberculosis report [Text]. / WHO: Geneva, 2013. – 70 p.
274. Williams, B.G. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS [Text] / B. G. Williams, C. Dye // *Science*. – 2003. – V. 301. – P. 1535-1537.
275. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012.
276. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection, 2011 [Electronic resource] // http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv_954_online_final.pdf
277. WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, 2011. [Electronic resource] // http://www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html