

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

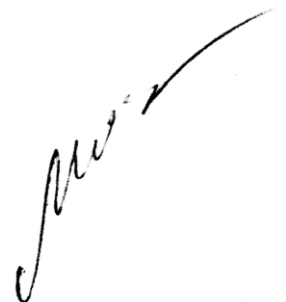
МАНІВ ЛЕСЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.24-002.5-085.2/3:616.36-002:616.986.988.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ І ПЕРЕНОСИМІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ
ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ
ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІЗ СУПУТНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук

Гуменюк Микола Іванович,

Державна установа «Національний Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник відділення технологій лікування НЗЛ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини», завідувач кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

Процюк Раду Георгійович,

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

Захист дисертації відбудеться «27» лютого 2017 р. о 13-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, Київ, вул. М. Амосова, 10).

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

Автореферат розісланий «26» січня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлене поширенням ВІЛ-інфекції серед населення України (А. Г. Дьяченко, 2014; Н. М. Нізова, 2015). За узагальненими літературними даними понад 30,0 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30,0–40,0 % хворих, що захворіли, помирає. З 2000 року показник захворюваності на ко-інфекцію збільшився у 45,9 рази і становив у 2014 році 10,4 випадки на 100 тис. населення. ВІЛ-інфекція часто поєднується з вірусними гепатитами В і С, оскільки цим інфекціям притаманний спільний парентеральний шлях передачі (Т. А. Александріна, 2012).

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 імунodefіциті (Р. М. Низамов, 2011; Р. Nahid, 2007; S. Vijay, 2011). Хворі помирають від генералізованого туберкульозу або від опортуністичних інфекцій, якщо захворювання виявлено на пізній стадії ВІЛ-інфекції (В. П. Мельник, 2006; Ch. Au-Yeung, 2011; S. H. Lee, 2013).

Вірусні гепатити В та С ускладнюють процес лікування, оскільки вони є, по-перше, групою ризику виникнення гепатотоксичних реакцій, та як наслідок основною причиною тривалих перерв у протитуберкульозній та антиретровірусній (АРТ) терапіях (Ю. В. Просветов, 2007; Ю. И. Фещенко, 2008; Л. А. Шовкун, 2011; Y. Yamamoto, 2008; J.-Y. Wang, 2011), а по-друге, групою ризику поглиблення імунodefіцитних станів, котрі є основною причиною смертності (В.В. Охтяркина, 2011). Відміна АРТ через гепатотоксичні реакції, які розвинулись від поєднаної терапії, заглиблюють імунodefіцит та замикають хибне коло щодо несприятливих наслідків лікування (Р. Г. Процюк, 2007).

Серед протитуберкульозних препаратів I ряду найбільшу кількість побічних реакцій, у першу чергу гепатотоксичних, серед ВІЛ-інфікованих спостерігали від піразинаміду та рифампіцину (D. Yee, 2003; I. Shah, 2012). Досвід проведення профілактичного лікування з включенням підазинаміду у ВІЛ-інфікованих, що мали супутній вірусний гепатит В та С, призвів до виникнення великої кількості тяжких побічних гепатотоксичних реакцій, навіть з летальними наслідками (WHO, 2006).

Перспективним у відношенні підвищення ефективності та переносимості протитуберкульозної хіміотерапії є включення в режими хіміотерапії замість піразинаміду фторхінолонів III-IV генерації, які мають високу бактерицидну активність у відношенні МБТ і не мають гепатотоксичної дії (G. Di Perria, 2008; M. V. Conde, 2009; J. A. Kaye, 2014).

Основним завданням при лікуванні хворих на туберкульоз є профілактика виникнення побічних реакцій шляхом застосування патогенетичних лікарських засобів, ретельний моніторинг побічних реакцій для їх своєчасного усунення без відміни протитуберкульозних препаратів (Ю. В. Просветов, 2007; Р. Г. Процюк, 2007; В. П. Мельник, 2008; Ю. І. Фещенко, 2008; С. О. Черенько, 2011; М. Н. Тилляшайхов, 2011). Обсяг моніторингу під час протитуберкульозної хіміотерапії та вибір патогенетичного лікування значною мірою залежить від ступеня та характеру ураження печінки та змін її клініко-лабораторних та інструментальних показників (Ю. І. Фещенко, 2008). Регламентованим чинником

(фактором) ризику гепатотоксичних побічних реакцій є п'ятиразове підвищення рівня АлАТ, при визначенні котрого протитуберкульозне лікування і АРТ відмінюється до нормалізації зрушених біохімічних показників, а потім поступово відновлюється (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.; Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 р.; WHO, 2008). Така тактика виправдовує себе у відношенні запобігання тяжких медикаментозних гепатитів, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною у відношенні лікування туберкульозу, коли через вимушені перерви лікування прогресує туберкульозний процес і розвивається резистентність збудника до основних протитуберкульозних препаратів (С. О. Черенько, 2010; Ю. І. Фещенко, 2015; Н. Н. Парпиева, 2011).

У зв'язку з цим є доцільним проведення подальших наукових досліджень стосовно удосконалення профілактичних заходів щодо виникнення гепатотоксичних побічних реакцій у хворих на потрійну патологію, у котрих до початку прититуберкульозного лікування зміни у печінці вже наявні. Такі заходи не повинні обмежуватись тільки лабораторним моніторингом рівня ферментів печінки, як регламентовано національними та міжнародними керівними документами. Для обґрунтування розширення переліку моніторингових обстежень у хворих на потрійну патологію, потрібно визначити групи ризику щодо виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С. Проведення поглибленого моніторингу стану печінки дозволяє детально вивчити її функціональний стан, визначити ступінь розвинення фіброзу та обґрунтовує призначення з самого початку індивідуалізованих схем протитуберкульозної хіміотерапії. Такі схеми повинні включати мінімальну кількість гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів із бактеріцидною дією, що дозволить покращити ефективність і безпечність лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної Установ «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».

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С шляхом удосконалення схем антимікобактеріальної терапії залежно від клініко-лабораторних та інструментальних показників стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій.

Завдання дослідження:

1. Установити частоту та характер побічних реакцій при проведенні комплексної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

2. Установити вплив АРТ на перебіг туберкульозу та вірусного гепатиту В та С у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

3. Установити розширені фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С.

4. Вивчити зміни стану печінки за біохімічними показниками крові у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С та без гепатиту.

5. Дослідити стан паренхіми печінки та її кровотоку за ехогенними ознаками при ультразвуковому обстеженні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С та без вірусних гепатитів.

6. Установити стан печінки за клініко-лабораторними та інструментальними показниками у хворих без вірусного гепатиту В та С після проведення 2-х місячної стандартної хіміотерапії з піразинамідом.

7. Установити стан печінки за клініко-лабораторними та інструментальними показниками у хворих з вірусним гепатитом В та С після проведення 2-х місячної стандартної хіміотерапії з піразинамідом.

8. Вивчити ефективність і переносимість удосконаленого стандартного режиму хіміотерапії за 1 категорією із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

Об'єкт дослідження: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ (нові випадки туберкульозу) із супутнім вірусним гепатитом В та С.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні та інструментальні показники стану печінки у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С; частота та характер побічних реакцій при проведенні комплексної протитуберкульозної хіміотерапії; частота та характер побічних реакцій при проведенні поєднаної антимікобактеріальної та антиретровірусної терапії; ефективність і переносимість лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С при застосуванні різних режимів хіміотерапії.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, інструментальні (УЗД печінки), рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що у 47,9 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С, що отримували АРТ, виникають різні побічні реакції (гепатотоксичних – 45,8 %). У 22,9 % випадках виникають тяжкі побічні реакції, які потребують відміни протитуберкульозної і антиретровірусної терапії. Антиретровірусна терапія не суттєво (на 8,3 %) збільшує частоту виникнення вказаних побічних реакцій та їх тяжкі прояви (на 4,3 %), ($p > 0,05$).

Вперше визначені розширені фактори ризику виникнення гепатотоксичних побічних реакцій: вихідне підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасне будь-яке підвищення рівня АлАТ/АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л, ультразвукові ознаки ураження печінки.

Доповнено наукові дані стосовно клініко-лабораторних та інструментальних показників стану печінки. Установлено, що у 36,2 % хворих з новими випадками

ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та С до початку протитуберкульозної хіміотерапії підвищені рівні АлАТ, у 29,3 % – одночасне підвищення рівнів АлАТ і загального білірубіну, що відповідно у 5,2 та 8,6 рази частіше, ніж у пацієнтів без вірусних гепатитів. При ультразвуковому дослідженні у 55,2 % пацієнтів з вірусними гепатитами до початку лікування відмічається ураження паренхіми печінки та порушення портального кровотоку, а після проведення інтенсивної фази хіміотерапії – у 77,0 % хворих на фоні значного зростання кількості випадків фіброзу різного ступеня вираженості та цирозу, відповідно.

Установлено, що у 41,7 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ через $(2,1 \pm 0,1)$ тижнів після початку прийому АРТ розвивається синдром відновлення імунної системи, що проявляється погіршенням перебігу туберкульозу та у 6,3 % випадках – значним підвищенням рівнів білірубіну та АлАТ.

Розроблений спосіб лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та С, який захищений патентом України на корисну модель. Уперше доведено, що включення моксифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії замість піразинаміду дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок попередження виникнення гепатотоксичних побічних реакцій в 47,1 % випадку або зменшення їх тяжкості.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена схема лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С, яка передбачає застосування удосконаленого режиму хіміотерапії за 1 категорією із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду під час інтенсивної фази лікування хворих із потрійною патологією, визначені контингенти хворих, яким показано призначення цієї схеми лікування (пацієнти з вихідним підвищенням рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ/АсАТ та білірубіну; зниженням рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л, ультразвуковими ознаками ураження печінки). Удосконалений режим хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок попередження виникнення гепатотоксичних реакцій

Впровадження результатів дослідження. Основні результати роботи впроваджені у практичну діяльність відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського обласного протитуберкульозного диспансеру, 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».

Особистий внесок здобувача. Автором дисертації самостійно проведений літературний та патентний пошук, проаналізовано літературні джерела і здійснено літературний огляд, планування досліджень, аналіз клінічних спостережень і медичної документації всіх хворих, які увійшли у дисертаційне дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз та інтерпретація одержаних результатів, їх зіставлення з літературними даними. Висновки і практичні рекомендації на основі проведених досліджень сформульовані автором разом із науковим керівником. Усі наукові результати проведених досліджень, які виносяться на захист, отримані автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити (Київ, 2014), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць: 7 статей у виданнях, атестованих ДАК України, з них 5 статей у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних, 2 тез – у збірнику матеріалів науково-практичної конференції та з'їзду.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація обсягом 149 сторінок, ілюстрована 24 таблицями, 5 рисунками, 4 клінічними випадками. Складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 178 найменувань, 49 кирилицею та 129 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Об'єкт і методи дослідження. Ефективність і переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії вивчалися у дослідженні, яке включало 160 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались в Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі та Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». У дослідження були включені пацієнти, у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу за когортним аналізом, та була визначена кількість CD4 клітин під час лікування туберкульозу та при його завершенні. Із дослідження виключили 34 пацієнти, у яких не визначили імунний статус протягом періоду спостереження. Подальший аналіз проводився у 126 хворих, яких було поділено для вирішення задач дослідження на 2 масиви.

1-й масив (96 хворих) – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (легеневі та генералізовані форми захворювання), що отримували стандартний режим за 1 категорією. Дослідження проводилось як проспективне обсерваційне когортне. Даний масив хворих для вирішення задач розподілили на наступні групи порівняння:

– 48 хворих, які отримували протитуберкульозні препарати та антиретровірусну терапію (група 1);

– 48 хворих, які отримували лише протитуберкульозні препарати (група 2).

У групах порівняння була однакова кількість хворих з супутнім вірусним гепатитом В та С (по 29 осіб), у яких вивчали частоту і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії (1-й фрагмент дослідження).

– 58 ВІЛ-інфікованих хворих, у котрих визначали маркери вірусного гепатиту В та С (група 3);

– 38 ВІЛ-інфікованих хворих без вірусного гепатиту В та С (група 4).

У 3 та 4 групах визначали токсичний вплив протитуберкульозних препаратів на клініко-лабораторні та ультразвукові показники стану печінки (2-й фрагмент

дослідження). Показники порівнювали на початку протитуберкульозної хіміотерапії та після завершення інтенсивної фази. Також окремо визначали чинники ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С (серед 58 хворих із супутніми вірусними гепатитами).

2-й масив (60 хворих) – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та легеневою формою із бактеріовиділенням, що мали вірусний гепатит В та С. Дослідження проводилось як проспективне контрольоване рандомізоване. Хворих розподілили на наступні групи порівняння:

– 30 хворих, що отримували удосконалений режим хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину – 2HRMfxE4HR (група 5, основна);

– 30 хворих, що отримували стандартний режим хіміотерапії за 1 категорією – 2-3HRZE (S)4HR (група 6, контрольна).

У 5 та 6 групах із супутнім вірусним гепатитом В та С вивчали ефективність та переносимість удосконаленого режиму хіміотерапії (3-й фрагмент дослідження). В усіх хворих досліджено: кількість CD4 клітин (протягом лікування туберкульозу та на момент його завершення), результат лікування туберкульозу на момент його завершення. Контрольну групу (група 6) відбирали методом підбору пари до пацієнтів основної групи за формою туберкульозу, профілем медикаментозної чутливості МБТ та ступенем імунодефіциту (із числа 97 пацієнтів, які були включені в 1 і 2-й фрагмент даного дослідження).

Розрахунки проведено у межах визначених груп залежно від поставлених задач та об'єму лікувальних заходів. Співставності між групами порівняння було досягнуто методом підбору пар. Групи порівняння (1 і 2-а, 3 і 4-а, 5 і 6-а) не відрізнялись за основними клінічними, рентгенологічними та лабораторними показниками, що дало змогу отримати вірогідні дані стосовно ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В і С.

Для обстеження хворих використовували наступні методи: вивчення медичної карти стаціонарного хворого; рентгенологічне обстеження (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія за показаннями); загальні аналізи крові і сечі; біохімічне дослідження крові, цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатинину, електролітів (калію і натрію); мікробіологічні: виявлення КСБ у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Цилем-Нільсеном); виділення МБТ молекулярно-генетичним методом GeneXpert MBT/RIF та бактеріологічними методами (засів на щільне середовище Левенштейна-Йенсена та рідке живильне середовище за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; електрокардіографія, функція зовнішнього дихання, у 60,0 % хворих – фібробронхоскопія.

Вірусний гепатит С визначали за загальними антитілами HCV за допомогою ІФА та РНК HCV за допомогою ПЛР), вірусного гепатиту В (HBs антиген, антитіла загальні HBcor) за допомогою ІФА та ДНК HBV за допомогою ПЛР. Ультразвукове

дослідження органів черевної порожнини проводили апаратом Volusion-730 EXPERT. Визначали наступні параметри: ступінь збільшення печінки; вертикальний розмір лівої долі; акустичну ехогенність печінки. Ехогенність та однорідність паренхіми печінки оцінювали методом гістограм за допомогою сірої шкали (показники SD) та за допомогою 3D (показники MG). За допомогою кольорової доплерографії визначали основні показники портального кровотоку. Додатково вивчалися: вертикальний та передньо-задній розміри, об'єм та площа селезінки. Ехографічні показники були зіставлені з клініко-лабораторними показниками.

Дослідження виконували на початку, під час та в 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.

Протитуберкульозну хіміотерапію хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С у 96 хворих проводили стандартним режимом за 1 клінічною категорією (2-3HREZ (S)4HR) та у 30 хворих – удосконаленим режимом хіміотерапії (2HRMfxE4HR.). Усі препарати призначали щоденно у загальнотерапевтичних дозах. Показанням до тимчасової відміни протитуберкульозної терапії було підвищення рівня АлАТ більше ніж в 5 разів. Після відміни протитуберкульозної терапії хворим застосовували гепатопротектори та дезінтоксикаційну терапію до нормалізації рівня трансаміназ, після чого відновлювали протитуберкульозну терапію.

Окрім хіміотерапії, усім хворим призначали: піридоксин в добовій дозі 50 мг; лікування гепатотоксичних реакцій у разі їх виникнення за допомогою гепатопротекторів; післятестове консультування пацієнтів з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією при поступленні в стаціонар; пацієнтам з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції, у котрих рівень CD4 < 200 кл/мкл, одночасно з антимікобактеріальною терапією призначали ко-тримоксазол поки рівень CD4 клітин не стабілізувався вище 200 кл/мкл щонайменше протягом 6 міс. у дозі 480 (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметаксазолу) один раз на день. Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався в середньому ($3,3 \pm 0,4$) міс, після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування.

Хворим призначали режим АРТ першої лінії, який включав 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази та 1 ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази: зидовудин + ламівудин + ефавіренц (AZT + 3TC + EFV) або тенофовір + емтрицитабін + ефавіренц (TDF + FTC + EFV) з урахуванням медикаментозних взаємодій ефавіренца з рифампіцином. При цьому збільшували дозу EFV до 800 мг на добу (якщо вага пацієнта понад 60 кг).

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 змін у легнях, рідини в плевральній порожнині, зменшення та ущільнення лімфатичних вузлів; стан без змін; погіршення.

Переносимість протитуберкульозних препаратів оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та скарг, які були зазначені пацієнтом у процесі лікування

та об'єктивного спостереження за хворим, змін на ЕКГ та УЗД. З лабораторних показників, які характеризують переносимість протитуберкульозної хіміотерапії, оцінювали відхилення у біохімічному аналізі крові (підвищення рівню білірубіну та АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ), загальному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія), загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів та лімфоцитів, рівень гемоглобіну, еозинофілів).

Отримані дані статистично обраховували. Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Результати та їх обговорення. Вплив АРТ на ефективність та переносимість лікування вивчено у 1-му фрагменті дослідження. Встановлено, що у 60 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ визначають супутній вірусний гепатит В та С. Після призначення АРТ у 20 (41,7 %) хворих через $(2,1 \pm 0,1)$ тижнів розвинувся синдром відновлення функції імунної системи (СВІС), що призвело до загострення вірусного гепатиту з подальшою відміною обох терапій (АРТ і протитуберкульозної) у 3 (6,3 %) хворих, та ще 3 (6,3 %) хворих після розвитку СВІС померли від генералізації туберкульозного процесу та загострення вірусного гепатиту з розвитком печінкової недостатності. У той же час серед хворих, котрим АРТ не призначали, у процесі лікування померло 11 (22,9 %) хворих, $p < 0,05$. Не зважаючи на розвиток СВІС, виживання хворих було в 3,7 рази більшим, ніж без АРТ.

В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції: у 47,9 % та 39,6 % випадках відповідно ($p > 0,05$), без достовірної різниці між показниками. Незалежно від призначення чи відсутності АРТ, частота різних за видом побічних реакцій не відрізнялась. Найчастіше у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції: в 1-й групі – у 45,8 % хворих, в контрольній – у 39,6 % хворих відповідно ($p > 0,05$). Висока частота гепатотоксичних реакцій, на нашу думку, була пов'язана з супутніми вірусними гепатитами та застосуванням в схемах лікування піразинаміду, що також підтверджується даними літератури (Ю. И. Фещенко, 2008; J.-Y. Wang, 2011).

Зв'язок між показниками клініко-лабораторних та інструментальних показників стану печінки на початку лікування, прийомом АРТ, кількістю CD4 лімфоцитів та ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій протягом інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С представлений у табл. 1. Гепатотоксичні реакції достовірно частіше виникали у пацієнтів, у яких визначали вихідне підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасне будь-яке підвищення АлАТ/АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л, УЗ – ознаки ураження печінки. Не встановлено достовірного зв'язку між виникненням гепатотоксичних реакцій та підвищеними показниками ферментів холестазу, прийомом АРТ, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4+ лімфоцитів).

Лабораторні та УЗ – ознаки ураження печінки та виникнення гепатотоксичних реакцій протягом ІФХТ у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С

Показники	Референтні значення	Кількість пацієнтів		Відношення шансів (ВШ) (95 % CI)	Конфіденційний інтервал (KI)
		гепатотоксичні реакції (n=32)	задовільна переносимість (n=26)		
АлАТ/АсАТ (підвищення в 2 та більше рази)	жінки – до 31 ОД/л чоловіки – 41 ОД/л	23	5	29,9	7,16–124,8*
Білірубін (підвищення понад 20,5 мкмоль/л)	8,6–20,5 мкмоль / л	14	4	7,21	1,99–26,5*
Будь-яке підвищення АлАТ і білірубину вище референтних	АлАТ/АсАТ: жінки – до 31 ОД/л чоловіки – 41 ОД/л білірубін: 8,6 – 20,5 мкмоль / л	13	4	6,21	1,72–22,8*
ЛФ (підвищення рівня понад 300 ОД/л)	жінки – до 240 ОД/л чоловіки – 270 ОД/л	9	8	0,97	0,31–3,0
ГГТП (підвищення рівня понад 50 ОД/л)	жінки – до 32 ОД/л чоловіки – 49 ОД/л	17	12	1,52	0,54–4,28
Альбумін крові (зниження <3,5 г/л)	4 –5 г/л	8	1	8,67	2,58–27,6*
УЗ – ознаки ураження печінки	Будь-які зміни ехогенності паренхіми, розмірів печінки, параметрів портального кровотоку	25	9	8,33	2,58–27,6*.
Прийом АРТ	так/ ні	18	19	1,26	0,43–3,71
CD4+ лімфоцити > 50 кл/мкл	600–1900 кл/мкл	10	7	1,23	0,39–3,87
CD4+ лімфоцити < 50 кл/мкл	600–1900 кл/мкл	22	19	0,81	0,26–2,55

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,01$.

Біохімічні та ультразвукові показники стану печінки у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С вивчено у 2-му фрагменті дослідження. Рівні біохімічних показників крові залежно від наявності супутнього гепатиту В та С на початку протитуберкульозної терапії представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Кількість хворих із зміненими біохімічними показниками крові серед нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та супутнього гепатиту В та С на початку хіміотерапії

Біохімічні показники	Кількість хворих			
	без ВГ (n=38)		з ВГ (n=58)	
	абс.	%	абс.	%
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 40 ОД/л.	3	7,9	21	36,2*
Підвищення рівня білірубину понад 20 мкмоль/л	2	5,3	17	29,3*
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ і білірубину	2	5,3	17	29,3*
Підвищення рівня ЛФ понад 300 ОД/л	7	18,4	25	43,1*
Підвищення рівня ГГТП понад 50 ОД/л	12	31,6	46	79,3*
Зниження рівня альбуміну < 3,5 г/л	0	0	2	3,4
Зниження протромбінового індексу < 78 %	0	0	2	3,4

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

Проведене дослідження біохімічних показників крові у хворих з новими випадками ко-інфекції з супутнім вірусним гепатитом В і С та без гепатитів на початку лікування дозволило встановити, що майже у 36,2 % хворих визначають підвищені рівні АлАТ, у 29,3 % був одночасно підвищений рівень АлАТ і загального білірубину, у переважної більшості пацієнтів визначали холестатичний синдром із підвищеним рівнем ГГТП і лужної фосфатази. У 79,3 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С визначають зміни клініко-лабораторних показників різного ступеню тяжкості, які не проявляються клінічними симптомами, що може ускладнювати проведення протитуберкульозної терапії і потребує більш ретельного моніторингу при її призначенні.

Стан паренхіми печінки та її кровотоку при ультразвуковому обстеженні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С представлені у табл. 3.

Оскільки у значної кількості хворих, особливо після проведення ІФ, були наявні УЗ-ознаки ураження печінки, тому проведено поглиблене вивчення наявності різних стадій фіброзу та цирозу печінки у хворих без вірусних гепатитів або з ними до та після ІФ хіміотерапії (табл. 4).

Таблиця 3

Число хворих що мали різні УЗ ознаки ураження печінки серед нових випадків ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ до лікування і після інтенсивної фази хіміотерапії

УЗД зміни печінки	Групи хворих							
	ТБ/ВІЛ на початку ІФ (n= 38)		ТБ/ВІЛ в кінці ІФ n=38		ТБ/ВІЛ+ ВГ на початку ІФ n=58		ТБ/ВІЛ+ ВГ в кінці ІФ n=58	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гепатомегалія	0	0,0*	2	5,3	25	43,1#	40	70##
Змінаехогенності паренхіми печінки	3	7,9*	11	28,9* *	32	55,2#	45	77##
Зміни параметрів портального кровотоку (конгестивний індекс та індекс артеріальної перфузії)	1	2,6*	15	39,5* *	35	60,4#	48	82##

Примітки:

1.* – у хворих без вірусних гепатитів у порівнянні з хворими з вірусними гепатитами до початку лікування значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$;

2.** – у хворих без вірусних гепатитів до або після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$;

3.# – у хворих з вірусними гепатитами до або після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$;

4.## – у хворих без вірусних гепатитів у порівнянні з хворими з вірусними гепатитами після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Число хворих з різними стадіями фіброзу печінки серед нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ до лікування і після інтенсивної фази хіміотерапії за показниками співвідношення АсАТ до АлАТ

Стадія фіброзу	Групи хворих							
	1 ТБ/ВІЛ на початку ІФ n = 38		2 ТБ/ВІЛ в кінці ІФ n = 38		3 ТБ/ВІЛ ВІЛ з ВГ В та С на початку ІФ n = 58		4 ТБ/ВІЛ ВІЛ з ВГ В та С в кінці ІФ n = 58	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. Число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Без фіброзу	34	89,5*	28	73,7	22	37,9#	10	17,2##
Слабко виражений перипортальний фіброз (співвідношення АсАТ до АлАТ =1)	3	7,9*	7	18,5	16	27,6#	3	5,2

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помірний фіброз з порто-портальними септами (співвідношення АсАТ до АлАТ = 2)	1	2,6*	1	2,6	16	27,6	20	34,5##
Виражений фіброз з порто-центральною септами (співвідношення АсАТ до АлАТ = 3)	0	0*	1	2,6	4	6,9#	16	27,6##
Цироз печінки (співвідношення АсАТ до АлАТ = 4)	0	0	1	2,6	0	0#	9	15,5##

Примітки:

1.* – у хворих без вірусних гепатитів в порівнянні з хворими з вірусними гепатитами до початку лікування значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$;

2.# – у хворих з вірусними гепатитами до або після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$;

3.## – у хворих без вірусних гепатитів в порівнянні з хворими з вірусними гепатитами після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Серед хворих без вірусних гепатитів застосування протитуберкульозної терапії призвело до розвитку фіброзних змін у печінки у незначній кількості випадків. Серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із вірусними гепатитами, після 2-х місячного застосування стандартного курсу ХТ із піразинамідом, значно зросла кількість випадків фіброзу різного ступеня вираженості та цирозу.

У хворих без вірусних гепатитів, застосування протитуберкульозної терапії призвело до розвитку у печінці фіброзних змін у незначній кількості випадків. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із вірусними гепатитами, після 2-х місячного застосування стандартного курсу ХТ із піразинамідом, значно зросла кількість випадків фіброзу різного ступеня вираженості та цирозу.

Ефективність та переносимість удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С вивчено у 3-му фрагменті дослідження. Результати дослідження представлено в табл. 5.

В результаті застосування удосконаленого режиму хіміотерапії ефективність лікування виявилась вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникненням клініко-лабораторних симптомів захворювання, розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях ніж при використанні стандартного режиму хіміотерапії. Частота визначення гепатотоксичних реакцій, у тому числі тяжких, які привели до відміни протитуберкульозних препаратів, достовірно нижча ($p < 0,05$). Гепатотоксичні реакції виникали в будь-який період інтенсивної фази від 1 до 4

тижня. Негативні результати лікування були у достовірно меншого числа хворих при застосуванні удосконаленого режиму хіміотерапії. Так у 30 % хворих групи порівняння відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 3,3 % хворих основної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Ефективність та переносимість хіміотерапії у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С

Показник ефективності лікування		Групи хворих			
		група 5 (основна) n=30		група 6 (порівняння), n=30	
		Абс.	%	Абс.	%
Частота припинення бактеріовиділення		22	73,3*	14	46,7
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	22	73,3*	14	46,7
	Зменшення	5	16,7	6	20,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	2	6,7	1	3,3
Клініко-лабораторні індикатори симптомів захворювання	Зникнення	24	80,0*	15	50,0
	Зменшення	3	10,0	3	10,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	0	0	1	3,3
Гепатотоксичні побічні реакції загалом		9	30,0*	16	56,7
Тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії і АРТ		1	3,3*	9	30,0

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

Підвищення ефективності лікування відбулось за рахунок безперервного лікування без відміни протитуберкульозної хіміотерапії внаслідок тяжких гепатотоксичних реакцій. В основній групі лікування через гепатотоксичну реакцію перервали лише в одному випадку на 14 днів. В контрольній групі лікування через гепатотоксичні реакції перервали у 9 хворих (30,0 %), середній термін перерваного лікування становив ($16 \pm 2,1$) дні, протягом яких лікували токсичний гепатит до зниження рівня АЛАТ і білірубину. Проведені дослідження дозволяють заключити, що застосування удосконаленого режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину замість піразинаміду для 1 категорії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їх проявів.

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 із супутнім вірусним гепатитом В та С на 36,3 % та поліпшення його переносимості на 26,7 % шляхом удосконалення антимікобактеріальної хіміотерапії.

1. Супутній вірусний гепатит В та С діагностується у 60 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Побічні реакції від стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникають як на фоні, так і без антиретровірусної терапії майже у однакової кількості хворих: гепатотоксичні – у 45,8 % проти 39,6 %, диспепсичні – у 27,1 % проти 25,0 %, неврологічні у 16,7 % проти 12,5 %, алергічні у 20,8 % проти 10,4 % хворих, відповідно ($p > 0,05$). Антиретровірусна терапія не значимо збільшує як частоту побічних реакцій загалом (на 8,3 %), так і їх тяжкі прояви (на 4,3 %), ($p > 0,05$).

2. У 41,7 % хворих, котрим була призначена антиретровірусна терапія, через $(2,1 \pm 0,1)$ тижнів розвивається синдром відновлення імунної системи, що проявляється погіршенням перебігу туберкульозу і у 6,3 % хворих вираженим підвищенням рівнів білірубину та аланінамінотрансферази. У той же час призначення антиретровірусної терапії покращує виживання хворих: серед них помирає лише 6,3 % хворих порівняно з 22,9 % хворими, які не отримували антиретровірусну терапію ($p < 0,05$).

3. Встановлено розширені фактори ризику щодо виникнення гепатотоксичних побічних реакцій: підвищення аланінамінотрансферази більш ніж у 2 рази; підвищення загального білірубину більш ніж 20 ммоль/л; одночасне підвищення аланінамінотрансферази і білірубину не залежно від рівня показників; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л; візуалізація ультразвукових ознак ураження печінки у вигляді зміни ехогенності її паренхіми. Не впливають на виникнення гепатотоксичних реакцій наступні фактори: підвищення показників ферментів холестази, прийом антиретровірусної терапії, ступінь імунодефіциту (кількість CD4+ лімфоцитів).

4. Підвищення біохімічних показників крові до початку протитуберкульозної хіміотерапії визначається значно рідше у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів, ніж у хворих із супутнім вірусним гепатитом В та С: аланінамінотрансферази > 40 ОД/л – у 7,9 проти 36,2 %; білірубину > 20 мкмоль/л – у 5,3 % проти 29,3 %; їх одночасне підвищення – у 5,3 % проти 29,3 %; ГГТП > 50 ОД/л – у 31,6 % проти 79,3 %; лужної фосфатази > 300 ОД/л – у 18,4 проти 43,1 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

5. У хворих без вірусних гепатитів порівняно з хворими з вірусними гепатитами до початку лікування ультразвукове дослідження печінки дозволило додатково діагностувати гепатомегалію у 4,1 % хворих; зміну ехогенності печінки – у 7,9 % проти 55,2 % хворих; зміну печінкового кровотоку – у 2,6 % проти 60,4 % хворих. Після проведення інтенсивної фази стандартної хіміотерапії стан печінки погіршується у значно більшій кількості хворих з гепатитами, ніж без них: ультразвукові ознаки ураження печінки визначаються більше ніж у 70 % хворих ($p < 0,05$).

6. У хворих без вірусного гепатиту В та С після проведення 2-х місячної стандартної хіміотерапії з піразинамідом встановлюється погіршення стану печінки, порівняно з її станом до лікування: гепатомегалію (5,3 %), зміна ехогенності параметрів печінки (28,9 %) та параметрів портального кровотоку (39,5 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази більше ніж 40 ОД/л (66,7 %) та більше

ніж 200 ОД/л (13,3 %). У той же час дані порушення не призводять до значимого розвитку фіброзних змін у печінці та є проявами побічних гепатотоксичних реакцій на стандартний режим протитуберкульозної хіміотерапії.

7. У хворих з вірусними гепатитами В та С після проведення 2-х місячної стандартної хіміотерапії з піразинамідом встановлюється погіршення стану печінки у більшості хворих, порівняно з її станом до лікування: гепатомегалія (70,0 %), зміна ехогенності параметрів печінки (77,0 %), зміна параметрів портального кровотоку (82,0 %). Ці зрушення супроводжуються значимим розвитком фіброзних змін у печінці: помірний фіброз з порто-портальними септами виявляються у 34,5 %, виражений фіброз з порто-центральною септатою – у 27,6 %, цироз печінки – у 15,5 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Дані порушення свідчать не тільки про побічні гепатотоксичні реакції на протитуберкульозні препарати, а і про серйозне загострення перебігу вірусних гепатитів у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

8. Застосування удосконаленого режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину замість піразинаміду протягом інтенсивної фази хіміотерапії для хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С, порівняно зі стандартним режимом хіміотерапії, призводить до підвищення ефективності та покращання переносимості хіміотерапії: припинення бактеріовиділення визначається у 73,3 % проти 46,7 % хворих; гепатотоксичні побічні реакції виникають у 30,0 % проти 56,7 % хворих, із них тяжкі – у 3,3 % проти 30,0 % хворих, відповідно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку інтенсивної фази хіміотерапії усім хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С додатково до біохімічного дослідження крові слід проводити УЗД органів черевної порожнини для визначення факторів ризику виникнення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати.

2. При виборі тактики лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ і супутнім вірусним гепатитом В та С перед початком хіміотерапії потрібно оцінити наявність несприятливих факторів, таких як: підвищення рівнів АлАТ/АсАТ більш ніж у 2 рази від референтного значення; одночасного підвищення до будь-якого рівня АлАТ/АсАТ та білірубіну; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л; УЗ ознаки ураження печінки.

3. У разі наявності у хворого хоча б одного з них, потрібно проводити наступні дії: призначати удосконалений режим хіміотерапії для 1 категорії, в якому піразинамід замінений на моксифлоксацин; проводити більш частий моніторинг зрушених показників в процесі хіміотерапії (як за біохімічними, так і за показниками УЗД).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Черенько, С. О. Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду призначення її відносно курсу хіміотерапії [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Марченко,

Л. Я. Манів // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 14–20.

Здобувачем здійснено набір 50 % клінічного матеріалу, обробку матеріалів та написання окремих фрагментів тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Science Index»

2. Черенько, С. О. Частота і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С. О. Черенько, М. В. Погребна, Л. Я. Манів // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – № 22 (2). – С. 427–433.

Дисертантом проведено збір матеріалу, аналіз наукових джерел інформації, статистичну обробку даних, написання тексту статті.

3. Черенько, С. О. Застосування моксифлоксацину при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів, М. В. Погребна // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – № 23 (4). – С. 62–67.

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

4. Черенько, С. О., Ультразвукові особливості ураження печінки у хворих на ко-інфекцію туберкульоз /ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 1 (22). – С. 86–89.

Автором виконано курацію хворих, збір матеріалу, аналіз та обробку матеріалів, висновки, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar».

5. Черенько, С. О. Чинники ризику гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). – С. 62–67.

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

6. Черенько, С. О. Застосування моксифлоксацину в модифікованому стандартному режимі хіміотерапії при лікуванні хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів, М. В. Погребна // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4 (23). – С. 58–63.

Автором виконано курацію хворих, збір матеріалу, аналіз та обробку матеріалів, висновки, написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі «Google Scholar», «Science Index».

7. Функціональний стан печінки за біохімічними показниками крові у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та супутнім вірусним гепатитом В та/або С [Текст] / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, М. І. Гуменюк, Л. Я. Манів, Г. О. Варицька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 54–58.

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

8. Манів, Л. Я. Побічні реакції від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ : тези наук.-практ. конф. «V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України», (Київ, 6–8 листоп. 2013 р.) [Текст] / Л. Я. Манів // Укр. пульмонол. журн.– К., 2013. – № 3, Дод. – С. 171.

Дисертантка брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту тезів.

9. Черенько, С. О. Побічні реакції від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ і вірусний гепатит В та С : матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити», (Київ, 15–16 жовт. 2014 р.) [Текст] / С. О. Черенько, Л. Я. Манів // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014.– № 3 (18). – С. 117.

Дисертантка брала участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту тезів.

АНОТАЦІЯ

Манів Л. Я. Ефективність і переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2016.

Дисертацію присвячено актуальній задачі фтизіатрії – підвищенню ефективності лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С шляхом удосконалення схем антимікобактеріальної терапії залежно від клініко-лабораторних та інструментальних показників стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій.

Супутній вірусний гепатит В та С діагностується у 60 % хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Побічні реакції від стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникають як на фоні, так і без антиретровірусної терапії майже у однакової кількості хворих: гепатотоксичні – у 45,8 % та 39,6 %, диспепсичні – у 27,1 % та 25,0 %, неврологічні у 16,7 % та 12,5 %, хворих відповідно ($p > 0,05$). Антиретровірусна терапія не достовірно збільшує як частоту побічних реакцій загалом (на 8,3 %), так і їх тяжкі прояви (на 4,3 %), ($p > 0,05$).

Встановлено розширені фактори ризику щодо виникнення гепатотоксичних побічних реакцій: підвищення аланінамінотрансферази більш ніж у 2 рази; підвищення загального білірубину більш ніж 20 ммоль/л; одночасне підвищення аланінамінотрансферази і загального білірубину не залежно від рівня показників; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л; візуалізація ультразвукових ознак

ураження печінки у вигляді зміни ехогенності її паренхіми. Не впливають на виникнення гепатотоксичних реакцій наступні фактори: підвищення показників ферментів холестази, прийом антиретровірусної терапії, ступінь імунодефіциту (кількість CD4+ лімфоцитів).

Доведено, що включення моксифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії замість піразинаміду дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок попередження виникнення гепатотоксичних побічних реакцій в 47,1 % випадку або зменшення їх тяжкості.

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, гепатит В та С, хіміотерапія, антиретровірусна терапія, гепатотоксичність.

ABSTRACT

Maniv L. Ya. Efficacy and tolerability of antimycobacterial chemotherapy in patients with new TB/HIV co-infection cases and concomitant hepatitis B and C. – The manuscript.

PhD thesis in Medicine, specialty 14.01.26 – phthiology. – State organization «F.G. Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The PhD thesis is devoted to a topical problem faced by phthiology, i.e. improved treatment efficacy among patients with new TB/HIV co-infection cases and concomitant hepatitis B and C through elaboration of antimycobacterial chemotherapy depending on clinical-laboratory results and instrumental examination findings of liver condition, in order to prevent severe hepatotoxic adverse events.

Concomitant viral hepatitis B and C is diagnosed in 60 % patients with new TB/HIV co-infection cases. Adverse events caused with standard antituberculosis chemotherapy in patients with TB/HIV co-infection develop, both with and without antiretroviral therapy, almost in the same number of patients: hepatotoxic – in 45.8 % and 39.6 %, dyspeptic – in 27.1 % and 25.0 %, neurological – in 16.7 % and 12.5 % patients respectively ($p > 0.05$). Antiretroviral therapy insignificantly increases frequency of adverse events in general (by 8.3 %) and their severe manifestation (by 4.3 %) as well, ($p > 0.05$).

Extended risk factors contributing to development of hepatotoxic adverse reactions were established: increase of alanine-aminotransferase more than twofold; increase of total bilirubin over 20 $\mu\text{mol/L}$; simultaneous increase of alanine-aminotransferase and total bilirubin irrespective of the rates; decrease of blood albumin below 3.5 g/L; visualization of ultrasound signs of hepatic lesions manifesting as changes in its parenchyma echogenicity. The following factors do not cause hepatotoxic adverse events: increase of cholestasis enzymes, administration of antiretroviral therapy, immunodeficiency degree (the number of CD4+ lymphocytes).

It was proved that intake of moxifloxacin during the intensive phase of chemotherapy instead of pyrazinamide allows to improve treatment efficacy through prevention of hepatotoxic adverse reactions in 47.1 % cases or decrease their severity.

Key words: TB/HIV co-infection, hepatitis B and C, chemotherapy, antiretroviral therapy, hepatotoxicity.

АННОТАЦИЯ

Манив Л. Я. Эффективность и переносимость антимикобактериальной химиотерапии у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез / ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и С. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена актуальной задаче фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез / ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и С путем усовершенствования схем антимикобактериальной терапии в зависимости от клинико-лабораторных и инструментальных показателей состояния печени для предупреждения тяжелых гепатотоксических реакций.

Сопутствующий вирусный гепатит В и С определили у 60 % больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез / ВИЧ. В результате проведения стандартной противотуберкулезной химиотерапии побочные реакции среди больных с ко-инфекцией туберкулез / ВИЧ возникали как на фоне так и без антиретровирусной терапии почти у равного количества больных: гепатотоксические – у 45,8 % и 39,6 %, диспепсические – у 27,1 % и 25,0 %, неврологические у 16,7 % и 12,5 % больных, соответственно ($p > 0,05$). Антиретровирусная терапия не значительно увеличила как частоту побочных реакций в целом (на 8,3 %), так и с тяжелыми проявлениями (на 4,3 %), $p < 0,05$.

У 41,7 % больных, которым была назначена антиретровирусная терапия, через $(2,1 \pm 0,1)$ недель развился синдром восстановления иммунной системы, который проявлялся ухудшением течения туберкулеза и у 6,3 % больных выраженным повышением уровней билирубина и аланинаминотрансферазы. В то же время среди этих пациентов умерло только 6,3 % больных, в сравнении с 22,9 % больных, не получавших антиретровирусную терапию, $p < 0,05$.

Установлена достоверная связь между развитием гепатотоксических реакций и повышением показателей- аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза; билирубина более 20 мкмоль / л; снижением уровня альбумина крови ниже 3,5 г / л; имеющимися УЗ-признаками поражения печени в виде изменения эхогенности ее паренхимы. Не повлияли на возникновение гепатотоксических реакций повышение показателей ферментов холестаза, прием антиретровирусной терапии, степень иммунодефицита (количество CD4 + лимфоцитов).

Повышение биохимических показателей крови до начала противотуберкулезной химиотерапии определяли значительно реже у больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез / ВИЧ без вирусных гепатитов, чем у больных с сопутствующим вирусным гепатитом В и С: аланинаминотрансферазы > 40 ЕД/л- у 7,9 % против 36 2 %; билирубина > 20 мкмоль / л – у 5,3 % против 29,3 %; их одновременное повышение – у 5,3 % против 29,3 %; ГГТП > 50 ЕД / л – у 31,6 % против 79,3 %; щелочной фосфатазы > 300 ЕД / л – у 18,4 % против 43,1 % больных, соответственно ($p < 0,05$).

Ультразвуковое исследование печени в начале лечения позволило дополнительно к лабораторным методам диагностировать изменения ее паренхимы и портального кровотока, особенно при бессимптомном течении таких изменений у 40 % обследованных, а у больных без вирусных гепатитов доказало лучшее состояние печени, чем у больных с сопутствующим вирусным гепатитом В и С: гепатомегалия была установлена только у 4,1 % больных с гепатитами; изменение эхогенности печени – в 7,9 % против 55,2 % больных; изменение печеночного кровотока – у 2,6 % против 60,4 % больных ($p < 0,05$).

У больных без вирусного гепатита В и С после проведения 2-х месячной стандартной химиотерапии с пипразинамидом установлено ухудшение состояния печени: гепатомегалия (5,3 %), изменение эхогенности параметров печени (28,9 %) и параметров портального кровотока (39,5 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы более 40 ЕД/л (66,7 %) и более 200 ЕД/л (13,3 %), что является проявлениями гепатотоксического действия противотуберкулезных препаратов.

Применение усовершенствованного режима химиотерапии для 1-й категории с включением моксифлоксацина вместо пипразинамида на протяжении интенсивной фазы химиотерапии, привело к повышению эффективности и улучшения переносимости химиотерапии, прекращение бактериовыделения установили у 73,3 % больных; гепатотоксичные побочные реакции возникли у 30,0 % больных, из которых тяжелые – у 3,3 % больных, соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, гепатит В и С, химиотерапия, антиретровирусная терапия, гепатотоксичность.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
- АсАТ – аспартатамінотрансфераза
- АРТ – антиретровірусна терапія
- ГГТП – гамма-глутамілтранспептидази
- ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз легень
- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
- ІФХТ – інтенсивна фаза хіміотерапії
- МБТ – мікобактерії туберкульозу
- ОД/л – одиниць дії/ літр
- ОКХТ – основний курс хіміотерапії
- СНІД – синдром набутого імунодефіциту
- СВІС – синдром відновлення функції імунної системи
- ПТП – протитуберкульозні препарати
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ХТ – хіміотерапія

Підписано до друку 18.01.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 15.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua