

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

На правах рукопису

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 СУПУТНІМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С**

14.01.26 — фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Гуменюк Микола Іванович
доктор медичних наук

Київ — 2016



З М І С Т

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 Огляд літератури та вибір напрямків дослідження.....	16
1.1. Поширення вірусних гепатитів серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та їх вплив на ефективність лікування.....	19
1.2. Частота та характер побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з різними формами туберкульозу та ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.....	23
1.3. Біохімічні показники крові та ультразвукові ознаки оцінки стану печінки	31
1.4. Місце ультразвукового дослідження серед методів оцінки морфологічного стану структури печінки.....	35
1.5. Методи усунення побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії.....	38
РОЗДІЛ 2. Загальна клінічна характеристика хворих, матеріали та методи дослідження.....	42
2.1. Клінічна характеристика хворих та формування груп	42
2.2. Клінічна характеристика хворих 5-ї і 6-ї груп	46
2.3. Обґрунтування кількості пацієнтів в підгрупах, які визначені до вивчення ефективності удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину	49
2.4. Методи обстеження хворих	51
2.5. Методика лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	56
2.6. Оцінка результатів лікування та переносимості хіміотерапії.....	61
2.7. Статистична обробка результатів дослідження	64

РОЗДІЛ 3. Частота гепатотоксичних реакцій та чинники ризику їх розвитку у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.....	66
3.1. Частота і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	66
3.2. Чинники ризику гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.....	74
РОЗДІЛ 4. Біохімічні показники крові та ультразвукові ознаки стану печінки у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С	81
4.1. Біохімічні показники крові хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.....	81
4.2. Стан паренхіми печінки та її кровотоку при ультразвуковому обстеженні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С	85
РОЗДІЛ 5. ефективність та переносимість режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину для хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.....	95
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	110
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланін амінотрансфераза

АлАТ/АсАТ – одночасне дослідження аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АРТ – антиретровірусна терапія

ГГТП – гамма-глутамілтранспептидази

ВААРТ – високо активна антиретровірусна терапія

ВДТБ — вперше діагностований туберкульоз легень

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВГ – вірусний гепатит

ВШ – відношення шансів

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІАП – індекс артеріальної перфузії

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФХТ – інтенсивна фаза хіміотерапії

кл/мкл – клітин / мікролітр

КСБ – кислото-стійки бактерії

КІ – конгестивний індекс

ЛЖВ – люди, що живуть з ВІЛ

ЛФ – лужна фосфатаза

МБТ– мікобактерії туберкульозу

міс – місяць

НІЗТ - нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ - ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази

ОД/л – одиниць дії/ літр

ОКХТ – основний курс хіміотерапії

СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків

СНІД – синдром набутого імунodefіциту

СВІС – синдром відновлення функції імунної системи

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПТП – протитуберкульозні препарати

ТБ – туберкульоз

ТМЧ - тест медикаментозної чутливості

УЗД - ультразвукове дослідження

ХП – хіміопрофілактика

ХТ – хіміотерапія

ЦП – цироз печінки

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

AZT – зидовудин

EFV – ефавіренц

E – етамбутол

FTC – емтрицитабін

H – ізоніазид

Lfx - левофлоксацин

Mfx – моксифлоксацин

R – рифампіцин

Rb - рифабутин

ЗТС – ламівудин

TDF – тенофовір

Z – піразинамід

ВСТУП

Зміни, що відбулися у бік погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлені поширенням вірусної інфекції імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекції) серед населення України [2, 6]. За узагальненими літературними даними понад 30,0 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30,0–40,0 % хворих, що захворіли, помирає від ТБ. З 2000 року показник захворюваності на ко-інфекцію збільшився у 45,9 рази і становив у 2014 році 10,4 випадку на 100 тис. населення. ВІЛ-інфекція часто поєднується з вірусними гепатитами В і С, оскільки цим інфекціям притаманний спільний парентеральний шлях передачі [1].

Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на синдром набутого імунодефіциту (СНІД) в Україні та світі проводиться за загальними принципами лікування туберкульозу із застосуванням 4-компонентного 6-ти місячного курсу хіміотерапії. Проте, ВІЛ-інфекція негативно впливає на перебіг туберкульозу та результати його лікування у всіх випадках. У більшості (або майже в половині) випадків туберкульоз у ВІЛ-інфікованих осіб виявляють при виразному імунодефіциті [2, 27, 151, 152, 153]. Хворі помирають від генералізованого туберкульозу або від опортуністичних інфекцій якщо захворювання виявлено на пізній стадії ВІЛ-інфекції [17, 63, 111, 155, 159].

Вірусні гепатити В та С значно ускладнюють процес лікування, оскільки хворі на туберкульоз із захворюваннями печінки є групою ризику щодо виникнення гепатотоксичних реакцій та медикаментозного гепатиту, що призводять до тривалої перерви у лікуванні та відміни антиретровірусної терапії (АРТ) [122, 132, 133, 134, 137]. За даними літератури частота гепатотоксичних реакцій серед цього контингенту хворих становить від 2,4 % до 26 % [54, 59, 86, 101, 102, 116, 140]. Незадовільна переносимість протитуберкульозних препаратів (ПТП) є найбільш поширеною причиною неповноцінного лікування за кількістю препаратів в режимі хіміотерапії та їх

дозуванням або переривання лікування на різні терміни, що призводить до поширення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) та формування невиліковних форм захворювання [32, 36, 37, 110]. Відміна АРТ через гепатотоксичні реакції, які розвинулись від поєднаної терапії заглиблюють імунодефіцит та замикають хибне коло щодо несприятливих наслідків лікування [31]. Крім того, поєднання ВІЛ-інфекції, туберкульозу, вірусного гепатиту В та С ускладнює лікування за рахунок формування виразних імунодефіцитних станів, що призводить до збільшення смертності [31].

Більшість протитуберкульозних препаратів І ряду мають гепатотоксичну дію (ізоніазид, рифампіцин та піразинамід) і водночас вони є найефективнішими ПТП, які забезпечують бактерициду дію у відношенні МБТ. Тому виключення цих препаратів, або одного з них, з режиму хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні реакції – це велика втрата для ефективного лікування. Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (етамбутол + стрептоміцин) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії в 3 рази (до 18 місяців), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує виліковування [5, 135].

Серед протитуберкульозних препаратів І ряду найбільшу кількість побічних реакцій спостерігали у ВІЛ-інфікованих від піразинаміду та рифампіцину [95, 135]. Досвід проведення профілактичного лікування у ВІЛ-інфікованих з носінням вірусного гепатиту В та С показав велику кількість тяжких побічних гепатотоксичних реакцій, навіть з летальними наслідками від піразинаміду, про що свідчили дані досліджень, проведених в Сполучених Штатах Америки та Великої Британії [172].

У зв'язку з цим є доцільним профілактика розвитку гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком гепатотоксичних реакцій. Можна виділити 2 шляхи профілактики тяжких побічних реакцій: виключення з режиму хіміотерапії препаратів, які викликають тяжкі гепатотоксичні реакції

(піразинамід, рифампіцин) [80]. Перспективним у відношенні підвищення ефективності та переносимості протитуберкульозної хіміотерапії є включення в режими хіміотерапії замість піразинамід фторхінолонів III-IV генерації, які мають високу бактерицидну активність у відношенні МБТ і не мають гепатотоксичної дії [70, 73, 99, 100, 109, 131]. За даними рандомізованих контрольованих досліджень фторхінолони є перспективними препаратами для посилення і скорочення режиму хіміотерапії (ХТ) [99, 100, 109, 131]. Нові клінічні та експериментальні дані демонструють, що фторхінолони IV генерації мають не тільки бактерицидну, але й стерилізуючу дію у відношенні МБТ і можуть скоротити загальну тривалість лікування хворих на туберкульоз, підвищити ефективність лікування [73, 99]. На тваринних моделях доведена більш висока ефективність режимів ХТ з включенням моксифлоксацину порівняно зі стандартним режимом лікування [99]. Триває III фаза клінічних випробувань щодо скорочення терміну основного курсу ХТ за рахунок введення в режим лікування четвертого бактерицидно діючого протитуберкульозного препарату – моксифлоксацину або гатифлоксацину замість етамбутолу [109].

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 [9, 14, 15, 16, 20, 37, 40]. Обсяг моніторингу під час протитуберкульозної ХТ та вибір патогенетичного лікування значною мірою залежить від ступеня та характеру ураження печінки та її функціональних змін [40]. При п'ятиразовому підвищенні рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) протитуберкульозне лікування і АРТ відміняється до нормалізації зрушених біохімічних показників, а потім поступово відновлюється [23, 24]. Така тактика виправдовує себе у відношенні запобігання тяжких медикаментозних гепатитів, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною у відношенні лікування туберкульозу, коли через

перерви лікування прогресує туберкульозний процес і розвивається резистентність збудника до основних протитуберкульозних препаратів [43, 44, 46, 48].

У зв'язку з цим є доцільним проведення подальших наукових досліджень щодо профілактики гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком їх виникнення шляхом призначення гепатопротекторів або заміни найбільш гепатотоксичного препарату піразинаміду на фторхінолон. Необхідно встановити найбільш вагомі фактори ризику виникнення побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С для призначення їм з самого початку індивідуалізованих схем протитуберкульозної хіміотерапії. Крім того, зважаючи на токсичність ПТП та необхідність їх тривалого застосування для виліковування хворих, актуальним завданням є встановлення характеру ураження печінки у хворих на ко-інфекцію туберкульоз із супутніми вірусними гепатитами для попередження виникнення гепатотоксичних реакцій під час основного курсу для адекватної корекції режиму ХТ з метою забезпечення задовільної переносимості та ефективності лікування.

На сьогодні розробка способів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С є дуже актуальною, тому що кількість хворих із такою патологією збільшується, а ефективність лікування за основним показником – «виліковування» залишається низькою. Майже половина таких хворих помирає протягом першого року від моменту виявлення захворювання. Все це обумовлює актуальність даної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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 (стандартного для 1 категорії і удосконаленого із моксифлоксацином).

Методи дослідження: клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); інструментальні (УЗД печінки); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення кислото-стійких бактерій (КСБ) і МБТ методом мікроскопії й посіву, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I та II ряду), імунологічні (визначення кількості CD4 клітин), 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 білірубину; 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 білірубину, 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 білірубину 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.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі, є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 160 ВІЛ-інфікованих хворих з новими випадками туберкульозу, які лікувались і обстежувались у двох медичних центрах – Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» та у Івано-Франківському фтизіопульмонологічному центрі.

Методи досліджень, які застосовані 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. U-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 туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Практичне значення отриманих 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 в практику

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.

Наукові публікації виконувались у співавторстві із науковим керівником та співробітниками ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України». У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

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), XIV Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Донецьк, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013).

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.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць у фахових виданнях, опубліковані 2 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України.

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 – 2014 роки захворюваність на всі форми туберкульозу знизилася з 84,1 на 100 тис. населення до 67,2 на 100 тис. населення, або на 20,10 %. Смертність за цей період зменшилась на 40 % з 25,6 на 100 тис. населення до 15,2 на 100 тис. населення [1, 17, 18, 42]. Однак лишається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції, захворюваність на яку неухильно збільшується. За цей період захворюваність на ВІЛ-інфекцію збільшилась на 36,8 % з 29,2 до 46,2 випадків на 100 тис. населення. За період 1987-2014 рр. в Україні офіційно зареєстровано 264 489 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 75 577 випадків захворювання на СНІД та 35 425 смертей від захворювань, зумовлених СНІДом. В останні роки в Україні щорічно виявляють до 30 тисяч ВІЛ-позитивних осіб за даними лабораторних досліджень, реєструють майже 20 тисяч осіб з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції та до 12 тисяч осіб знімають з обліку за різними причинами, у т.ч. у зв'язку зі смертю [1, 7, 16, 17, 18, 19, 33, 34, 38, 42].

У зв'язку з цим продовжує зростати захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, рівень якої у 2014 році сягав 10,4 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 зростала 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 2014 році від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ померло 1994 особи [6, 34]. Лише з широким запровадженням АРТ серед контингенту хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ в останні 2 роки відбулась стабілізація та покращення цих показників. Хоча рівень смертності все ще лишається високим [6, 42].

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 із високим ризиком розвитку тяжкого синдрому відновлення функції імунної системи (СВІС), висока частота хіміорезистентних форм туберкульозу у раніше лікованих хворих [1, 17, 18, 42, 63, 107, 108, 111, 113, 155, 162]. Серед цих пацієнтів значна кількість осіб, у яких розвинулось повторне захворювання на туберкульоз внаслідок прогресування ВІЛ та імунодефіциту або під час проведення АРТ як синдром відновлення функції імунної системи [18, 42, 63, 110, 114, 115, 130, 155]. Інші автори зазначають, що на ефективність лікування хворих з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ впливає вік та досвід попереднього лікування [150, 158, 159, 160]. Питома вага кожного з цих факторів не відома, оскільки подібні дослідження в Україні почали проводити в останні декілька років. За даними окремих авторів у ВІЛ-інфікованих відмічається висока частота перерваного лікування від 24,4 % до 36 %, що може непрямо свідчити про значний контингент, який потребує повторного лікування [1, 7, 17, 18, 42, 65, 152, 154, 157, 161, 166]. За попередніми даними епідеміологічного дослідження хіміорезистентного туберкульозу поширеність мультирезистентних форм захворювання серед нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні становить 33,4 %, тоді як серед ВІЛ-негативних хворих – 21,4 %. Серед повторних випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ мультирезистентні форми захворювання становлять 69,4 % проти 57,4 % у ВІЛ-негативних хворих на туберкульоз. Висока частота мультирезистентності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів також негативно впливає на результати стандартної хіміотерапії у випадках не діагностованої мультирезистентності через відсутність росту МБТ [6, 42].

На сьогодні в Україні АРТ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ проводять згідно УКПМД «Туберкульоз», «Ко-інфекція (Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)» [23, 24]. АРТ починають не залежно від кількості CD4+ лімфоцитів як тільки буде досягнуто 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.

Не зважаючи 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) комплекс заходів направлених на своєчасне виявлення туберкульозу [46, 60, 62];

б) комплекс заходів, що забезпечують контрольоване безперервне лікування хворих на туберкульоз за стандартними короткостроковими режимами хіміотерапії [23, 24, 43, 118, 176, 177];

в) удосконалення протитуберкульозної хіміотерапії за рахунок її кращої переносимості в групах ризику щодо виникнення тяжких побічних реакцій особливо у пацієнтів з супутнім вірусним гепатитом В та С [33, 100, 146, 176];

г) своєчасне призначення антиретровірусної терапії [23, 24, 62, 103, 119, 149, 177];

д) лікування інших опортуністичних захворювань [23, 24, 28, 71, 105, 112, 148].

Дане дослідження присвячене вивченню ефективності і переносимості удосконаленого 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.

Саме ці питання будуть розглядатися в даному науковому дослідженні.

1.1 Поширення вірусних гепатитів серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та їх вплив на ефективність лікування.

В останнє десятиріччя поєднання туберкульозу з вірусними гепатитами стало значною проблемою, через збільшення кількості таких хворих та труднощі проведення у них протитуберкульозної ХТ [50, 86, 141, 124, 132, 165, 167]. Збільшення кількості таких пацієнтів обумовлено зростанням захворюваності на вірусні гепатити В і С, а також широким застосуванням протівірусного лікування інтерфероном. Небажаною дією цього препарату є вплив на імунну систему, який може в деяких випадках призвести до розвитку активного туберкульозу в інфікованих мікобактеріями осіб. За прогнозами фахівців, вірусом гепатиту С в світі інфіковано понад 500 млн. населення, що становить 10 % популяції [89, 101].

Туберкульоз і вірусні гепатити (ВГ) вважаються двома найпоширенішими захворюваннями у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в Україні, як і раніше, залишається туберкульоз. За статистичними даними, в 2014 р. туберкульоз виявлено у 4 849 (49,3%) випадках з 9 844 нових випадків СНІДу. У 2014 р. частка осіб із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) серед нових випадків СНІДу залишається високою та має тенденцію до збільшення – 74,4% проти 71,1% у 2013 р [6, 42].

У значної кількості ВІЛ-інфікованих виявляють ВГ через спільний парентеральний механізм передачі вірусної інфекції [141]. Для країн Східної Європи характерний саме парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції, хоча у 2008 р. в Україні відбулася зміна домінуючих шляхів передачі збудника ВІЛ-інфекції – зі штучного парентерального при вживанні ін'єкційних наркотиків,

на статевий, переважно при гетеросексуальних контактах. У структурі шляхів передачі ВІЛ у 2013-2014 рр. питома вага статевого шляху передачі ВІЛ у 2014 р. дорівнювала 69,2%. У 2014 р. питома вага ВІЛ-інфікованих споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН) становила 24,2%, найбільший рівень даного показника зафіксовано у Київській (39,8%), Харківській (34,6%), Львівській (30,2%) областях [6, 42, 101].

Однак, не зважаючи на зменшення парентерального шляху передачі ВІЛ-інфекції, в Україні визначають високий рівень інфікування вірусним гепатитом В та С. В 2014 р. були отримані дані щодо супутніх патологій та станів у осіб віком 15 років та старше з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції. Встановлено, що при взятті під медичний нагляд 75,0% ВІЛ-позитивних осіб були обстежені на наявність маркерів гепатиту В та 75,4% осіб – на наявність маркерів гепатиту С. За результатами досліджень у 8,9% осіб були виявлені маркери гепатиту В, у 38,4% осіб - маркери гепатиту С, що загалом становило 47,3%. Отже майже половина хворих з вперше діагностовано ВІЛ-інфекцією мають вірусний гепатит В та С [6, 33, 42].

Основною ко-інфекцією та причиною смерті у хворих на СНІД залишається туберкульоз. У 2014 р. частка летальних випадків, що обумовлені поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ, серед загальної кількості померлих від СНІДу становила 63,7% (у 2013 р. - 62,7%). За статистичними даними, з 5 014 осіб, які потребували АРТ та померли у 2014 р., 2 316 осіб отримували АРТ на момент смерті – 46,2% проти 38,0% у 2013 р., з них для 833 осіб антиретровірусне лікування тривало 12 місяців і більше (36,0%). У 2014 р. частка СІН серед загальної кількості ВІЛ-позитивних померлих становила 45,7% проти 49,5% у 2013 р. Частка СІН, які отримували АРТ, від загальної кількості СІН, які її потребували, становила 47,9% проти 40,0% у 2013 р [6, 42].

Дослідження по встановленню поширеності вірусних гепатитів серед ВІЛ-інфікованих проводять в багатьох країнах світу, де реєструють епідемію ВІЛ-інфекції. Пороте дані про поширеність потрійної патології ВІЛ-

інфекції/туберкульозу і вірусних гепатитів є досить обмеженими [101, 124, 128, 129, 145, 168, 169].

За даними наукового дослідження, проведеному у Таїланді, вивчали поширеність гепатиту В та С у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і оцінили вплив протитуберкульозних препаратів на функцію печінки. Всі пацієнти з ВІЛ-інфекцією були обстежені на маркери вірусного гепатиту В та С в період з березня 2000 року по травень 2004. Пацієнти отримували лікування від активного туберкульозу або латентної туберкульозної інфекції якщо вихідні показники функції печінки були в межах норми. АРТ пацієнти не отримували. Серед 951 ВІЛ-позитивних пацієнтів у 6,4% осіб визначали маркери гепатиту В, у 2,1% – вірусного гепатиту С [97].

Поєднання туберкульозу легень з будь-якою формою хронічного вірусного гепатиту у фазі реплікації призводить до погіршення ефективності лікування таких хворих. Про активну фазу реплікації хронічного вірусного гепатиту В свідчить наявність таких маркерів - HBsAg, anti HBcorIgM, HBeAg, anti HBeIgM, DNA HBV. При чому діагностично важливим є титр генокопій вірусу в крові, він має складати $>10^4 \cdot 10^5$ МО/мл. У випадку визначення активності хронічного гепатиту С важливу роль відіграє також наявність RNA HCV, визначення кількісне вірусного навантаження, наявність сумарних anti-HCV. Додатково про активність процесу в печінці свідчать маркери цитолітичного, мезенхімального та холестатичного синдромів – АлАТ, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) (визначені кінетичним методом), лужна фосфотаза, гамма- глутамілтранспептидаза (ГГТП), тимолова проба, холестерин, загальний білірубін та його фракції [59, 136, 139, 171].

Взаємний вплив туберкульозу та вірусних гепатитів надзвичайно різноманітний та залежить від особливостей імунної відповіді. В літературі знову ж таки широко висвітлюються питання про стан імунної системи при туберкульозі легень, при хронічному вірусному гепатиті В та С, проте майже не вивчена імунна відповідь у випадку поєднання цих інфекцій [33, 101]. Окремі

дослідження серед хворих з поєднанням туберкульозу легень та хронічного гепатиту В або С свідчать про більш виражену зміну фагоцитарної функції моноцитів (пригнічується більше в порівнянні з ізольованою туберкульозною інфекцією), а також Т-клітинної ланки імунної системи [124].

У хворих на туберкульоз легень із супутніми хронічними вірусними гепатитами в процесі застосування протитуберкульозної терапії у 4 рази частіше виникають медикаментозні гепатотоксичні реакції зі значно важчим ураженням гепатобіліарної системи, ніж у хворих без супутніх уражень вірусними гепатитами. Крім того, для хворих на туберкульоз легень із ознаками реплікативної фази хронічного вірусного гепатиту, характерний більш важкий специфічний процес (більш виражений ексудативно-некротичний характер запалення) та уповільнений регрес специфічних змін у легенях, що визначає неблагоприятний прогноз та потребує внесення вагомих коректив у протитуберкульозну терапію [30, 53, 58, 59, 89, 132].

Отже аналіз даних літератури свідчить, що в Україні збільшується кількість людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ), реєструють високий рівень нових випадків ВІЛ-інфекції (щорічно майже 30000), у половини з яких виявляють маркери вірусних гепатитів В і С. Основним СНІД-індикаторним захворюванням та причиною смерті від СНІДу лишається туберкульоз [6, 33, 42].

Хоча дані щодо поширення потрійної патології ВІЛ-інфекції, туберкульозу і вірусних гепатитів в Україні точно невідомі, за рештою статистичних показників можна очікувати, що майже половина хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ мають супутні вірусні гепатити [33].

Все це обумовлює актуальність дисертаційного дослідження, зважаючи на несприятливий вплив цих інфекцій одна на одну та труднощі проведення протитуберкульозної і антиретровірусної терапії при ураженні печінки через високу частоту побічних реакцій.

1.2.Частота та характер побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з різними формами туберкульозу та ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Незважаючи на досягнуті значні успіхи у боротьбі з туберкульозом, проблема лікування хворих лишається актуальною[1, 34, 176]. Провідним методом лікування туберкульозу є поліхіміотерапія, основною метою якої є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих [17, 23, 47, 164, 173]. Водночас стандартна поліхіміотерапія не забезпечує у достатній мірі загоснення порожнини деструкції, розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін в легеневій тканині, а також відновлення функції уражених органів. Ефективність лікування хворих на туберкульоз залежить також від реактивності організму та поширеності специфічного процесу, наявності резистентності МБТ до ПТП та їх переносимості [3, 12, 27, 30, 39, 170]. Встановлено, що супутні туберкульозу гепатити та виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки більш часто загострюються, якщо хворі не отримують паралельно із хіміотерапією відповідне превентивне лікування зазначеної супутньої патології. Їх загострення гальмує як ефективність заходів по усуненню побічних реакцій від ПТП, так і ефективність лікування основного процесу [9, 31, 32, 37, 80, 89, 132, 133,].

Однією з причин неефективного лікування є погана переносимість протитуберкульозної ХТ – проблема, чіткі перспективи якої відсутні.

Тяжкість побічних реакцій протитуберкульозної ХТ може варіювати від легкої, яка не потребує ніякого втручання, а лише більш ретельного моніторингу, до більш важкої або загрозливою для життя, де препарат має бути відмінений і призначене відповідне симптоматичне та патогенетичне лікування [32, 40, 41, 54, 122, 125, 132, 140].

При використанні режимів, які включають лише препарати I ряду, частота побічних реакцій у світі коливається від 8 до 61 %, а при використанні препаратів II ряду цей показник значно зростає і за даними різних авторів

досягає до 92 % [41, 51, 133, 134, 135, 172]. Частота побічних реакцій протягом останніх 20 – 25 років в Україні також залишається стабільно високою. За даними Державного Експертного Центру МОЗ України кількість зареєстрованих побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів за 2012 рік становить лише 281 випадків, найбільше повідомлень про побічні реакції у Харківській та Дніпропетровській областях (по 43 та 41 повідомлень відповідно) і лише поодинокі повідомлення в Житомирській, Полтавській та Чернігівській областях. Більшість повідомлень (260) були передбачуваними та не становили загрозу для життя, 20 повідомлень – про серйозні, загрожуючі для життя, та лише одне повідомлення – про несерйозну непередбачувану побічну реакцію. Кількість зареєстрованих повідомлень про побічні реакції від ПТП, які надходять до Державного Експертного центру МОЗ України щороку зростає. Так в 2007 році їх кількість становила 167, а в 2012 – 281 повідомлення [6, 18, 20, 23, 32, 37, 40]. Такий широкий діапазон обумовлений тим, що частота виникнення побічних реакцій від ПТП, окрім недостатньої діагностики та неналежної реєстрації, залежить від низки факторів, а саме: від поширеності туберкульозу у тому чи іншому регіоні, форми туберкульозу та тривалості захворювання.

Поширений деструктивний туберкульоз з ексудативним компонентом нерідко постає причиною незадовільної переносимості ПТП, оскільки призводить до порушення функцій органів та систем, обмінних процесів, а також створює сприятливі умови для розвитку побічних реакцій [54, 60, 101, 102, 116, 132, 134, 137, 140]. Окрім зазначеного, вагома роль у розвитку побічних реакцій залежить від індивідуальних особливостей організму (стан реактивності організму, стать, вік хворого, перенесені захворювання, супутні патології) та самого лікарського засобу (структури, шляхів введення препарату, його фармакодинаміки та фармакокінетики) [12, 32, 36, 39, 52, 60, 78, 99, 121, 133, 135, 136].

Підвищений ризик виникнення побічних реакцій лежить і в основних принципах фармакотерапії хворих на туберкульоз, тобто необхідність довготривалого прийому препаратів, застосування різноманітних комбінацій препаратів не лише туберкулостатичного, але і неспецифічної патогенетичної дії, застосування ПТП у великих дозах для досягнення максимальної хіміотерапевтичної концентрації в крові. При додаванні до схеми хіміотерапії кожного додаткового препарату частота виникнення побічних реакцій суттєво зростає [80, 94, 101, 122, 133, 137, 140, 163, 176].

У хворих з поганою переносимістю протитуберкульозної ХТ знижені темпи абацилювання та закриття порожнин деструкції. [3, 9, 32, 40, 121, 166]. Так за даними Ю. В. Просветова через 3 місяці неускладненої хіміотерапії, каверни загоїлись у $46,9 \pm 8,8$ % хворих та в $26,9 \pm 4,6$ % при наявності побічних реакцій [37]

Побічні реакції знижують ефективність лікування через:

- перерви в лікуванні та збільшення резистентності МБТ до ПТП;
- зниження добової дози або її поділення на 2 прийоми;
- виключення із режиму ХТ необхідних препаратів, до яких визначають чутливість або ефективність;
- зниження прихильності до лікування (пропуски доз, уникнення прийому препарату, який гірше переноситься);
- викривлення природньої імунної відповіді на туберкульозну інфекцію при алергічних та токсичних побічних реакціях;
- призводять до передчасної смерті (через побічні реакції; через відміну хіміотерапії);
- збільшують загальну вартість та тривалість лікування (ліки, необхідність госпіталізації);
- існує обмежена кількість протитуберкульозних препаратів;
- відсутність діагностики через незнання симптомів побічних реакцій або їх маскуванню під інші супутні захворювання та симптоми туберкульозу;

- труднощі в ідентифікації препарату який бере участь у розвитку побічних реакцій, що в ряді випадків призводить до відміни ХТ;
- необхідність проведення диференційної діагностики між побічною дією та побічною реакцією.

Рядом авторів відмічено, що більшість побічних реакцій виникають протягом перших двох – чотирьох місяців лікування [9, 26, 32, 40, 43, 96, 122, 134, 135, 147].

Як правило, побічні реакції мають системний характер, і при неадекватному веденні здатні призвести до інвалідизації та смерті. Загальна статистика щодо летальності, а також віддалені наслідки побічних реакцій зумовлених ПТП не вивчені [18, 43, 44, 55, 95, 104, 120, 140].

Серед числа існуючих класифікацій у світі, у фтизіатричній практиці поширена класифікація В. Ю. Мішина та ін. (2004), яка поділяє всі побічні реакції на алергічні, токсичні та токсико-алергічні, що зустрічаються з однаковою частотою при різних формах туберкульозу.

Значну групу побічних реакцій складають ускладнення токсичного характеру, обумовлені як самими препаратами, так і продуктами їх метаболізму [40, 135]. Побічні реакції токсичного походження, як відомо, органоспецифічні. Клінічні прояви в значному ступені залежать від хімічної структури, що в певній мірі обумовлює їх органоспецифічність, а також від дози препарату, тривалості прийому та вихідного функціонального стану органів і систем, відповідальних за його метаболізм [104, 137, 138].

Крім загальної токсичної дії, багатьом ПТП властиві органоспецифічні ефекти. В цілому всі токсичні побічні реакції можна розділити на: нейротоксичні (ототоксичність, ураження зорового нерву, центральної та периферичної нервової системи); диспепсичні та гепатотоксичні; нефротоксичні.

Всім ПТП властива гепатотоксичність [23, 40, 131, 133, 138, 139, 140, 172]. За даними S. Keshavjee та співавт. явища гепатиту спричинені піразинамідом

викликають в 2 – 30 % випадків, і є дозозалежними, гепатотоксичність викликана ізоніазидом зустрічається 5 – 10 % в деяких випадках може бути летальною, особливо в схемах лікування МРТБ, коли ізоніазид призначається у підвищених дозах [32, 52, 80, 101, 135, 170].

Ризик виникнення гепатотоксичності істотно зростає при наявності у схемах піразинаміду, ізоніазиду та рифампіцину, тобто основних протитуберкульозних препаратів. Щодо препаратів групи резерву, то в 5 – 37 % гепатотоксичність спричинена протіонамідом/етіонамідом [40, 134, 135, 140, 172]

Гепатотоксичність є поширеною побічною реакцією під час лікування туберкульозу. Печінкові ферменти для метаболізму препаратів в мікросомах гепатоцитів можуть мати вроджений дефект, низьку активність, або їх активність може пригнічуватись під дією ліків, що є причиною високої токсичності для гепатоцитів препаратів або їх метаболітів. Іншою причиною підвищення рівня ферментів печінки може бути гіперчутливість до препаратів, які як гаптени викликають алергічну реакцію. Сполучення та лікарські взаємодії ПТП I ряду можуть посилювати токсичну дію один одного. Так ізоніазид викликає ураження печінки шляхом токсичності або гіперчутливості при його метаболізмі і утворенні ацегідразину. Рифампіцин може прискорити метаболізм ізоніазиду як сильний індуктор системи цитохрому P450, що призводить до збільшення кількості ацегідразину. Ацегідразин зв'язується з біомакромолекулами у печінці, що призводить до ураження гепатоцитів особливо в осіб старшого віку або при споживанні алкоголю, поганому харчуванні або хворобах печінки. Гепатотоксичність піразинаміду дозо залежна і звичайні дози рідко викликають ураження печінки. Препарати II ряду і рифабутин (Rb) мають меншу гепатотоксичність. Режим ХТ із застосуванням ізоніазиду (H), рифампіцину (R), піразинаміду (Z) та етамбутолу (E) викликав гепатотоксичні реакції у 46,1 % хворих, тоді як режим HRbLfxAm – 12,7 %. [80, 95, 102, 131, 135, 139]

За даними різних авторів частка токсичних гепатитів від протитуберкульозної ХТ при лікуванні хворих на туберкульоз коливається від 5 % – 72,8 % [40, 102, 132, 173, 175, 176]. Даний показник залежить від форми туберкульозу, схеми протитуберкульозної ХТ, віку, статі, наявності супутньої патології. Численні дослідження показали, що ризик виникнення токсичного гепатиту зумовленого ПТП зростає з віком, частіше у осіб 35 – 65 років (61 %), в порівнянні з особами молодшого віку та осіб жіночої статі [94, 127, 133, 136]. За деякими даними більш високий ризик виникнення побічних реакцій серед хворих, які отримували препарати I ряду був пов'язаний з жіночою статтю (OR – 2,5; CI 1,3 – 4,7), віком понад 60 років (OR – 2,9; CI 1,3 – 6,3), у вихідців з країн Азії (OR – 2,5; CI 1,3 – 5,0), та ВІЛ-інфікованих осіб (OR – 3,8; CI 1,05 – 13,4). Зокрема, виникнення гепатотоксичності обумовленого піразинамідом, як стверджують автори достовірно вище в порівнянні з іншими протитуберкульозними препаратами I ряду [138]. Дані результати дослідження схожі з даними досліджень проведеному в Великобританії, Німеччині, Данії, Аргентині, які також виокремлюють піразинамід, як відповідальний у виникненні гепатотоксичності [54, 60, 107, 175].

Проте, при аналізі літератури знайдені численні статті, які вказують на більш високий ризик токсичних уражень печінки серед чоловіків [101, 116, 131, 133, 137, 171]. В доповнення до віку та статі, до факторів ризику щодо виникнення токсичного гепатиту відносять: вірусний гепатит С, підвищення рівня трансаміназ за даними анамнезу, фонові захворювання печінки, зловживання алкоголем, вагітність та післяпологовий період. Носії вірусу гепатиту В не показали високий ризик щодо виникнення токсичного гепатиту зумовленого протитуберкульозними препаратами [86, 124, 132, 138, 139, 141]. Неоднозначними також є дані щодо підвищеного ризику токсичних уражень печінки від протитуберкульозних препаратів у ВІЛ-інфікованих хворих. Через велику розбіжність у частоті та визначенні лікарсько-обумовленого гепатиту наведено об'єднану частоту гепатотоксичності, базуючись на різних

визначеннях [90, 132, 137]. За даними цих авторів, рівень захворюваності був значно нижчим (6,7/1000) в дослідженнях із використанням клінічних критеріїв для гепатиту, ніж у тих, які використовували лише біохімічні критерії (17,9/1000). Ризик виникнення токсичного гепатиту у країнах, що розвиваються (8 – 39 %), при призначенні ідентичних режимів ХТ вищий, аніж у розвинутих країнах (3 – 4 %) [132, 137]. За даним інших країн процент розподілу випадків токсичного гепатиту наступний: США – 3 %, Великобританія – 4 %, Аргентина – 9,9 %, Німеччина – 11 %, Китай – 13 %, Тайвань – 26 %, Японія – 36 % та Індія 8 – 36 %. Більш високий показник у країнах Азії, можливо обумовлений етнічною сприйнятливістю у вигляді особливостей метаболізму, більш поширених супутніх захворювань в т.ч. вірусних гепатитів. Показник смертності від токсичного гепатиту обумовленого протитуберкульозними препаратами, за даними різних дослідників коливається від 4 – 12 % [79, 116, 122, 124, 132, 141, 144, 168, 171, 176].

Варто зазначити, що безсимптомне підвищення рівня печінкових трансфераз може відбутися у більш ніж 20 % пацієнтів протягом перших двох місяців лікування, з поверненням до нормальних значень, на фоні хіміотерапії [139].

Гепатотоксичність обумовлена великими добовими та курсовими дозами ліків, а також поліпрагмазією. Механізм гепатотоксичності неоднаковий. Одні медикаменти виступають як антигени, інші, являючись хімічно активними речовинами, вступають в сполуки з білками та перетворюються із гаптенів у повноцінні антигени, а деякі речовини можуть слугувати протоплазматичними отрутами. Таким чином, одні медикаменти мають пряму гепатотоксичну дію, а інші – діють опосередковано через імунні механізми. Найбільш рідким порушенням є гіпербілірубінемія та синдром холестазу. З більшою частотою відмічається підвищення активності трансаміназ (АлАТ та АсАТ), тобто синдром цитолізу, який вказує на наявність паренхіматозного ураження печінки [10, 80, 82, 116, 104, 134].

Частота ураження печінки при медикаментозній терапії туберкульозу коливається від 8 до 38% та має тенденцію до наростання. Важливість вивчення медикаментозних уражень печінки у фтизіатрії обумовлена необхідністю поліхіміотерапії туберкульозу, що створює високе медикаментозне навантаження на хворого, та більш за все її відчуває печінка, здійснюючи метаболізм туберкулостатиків та патогенетичних засобів [59, 62, 109, 118, 134].

Китайські дослідники, зазначають, що у більшості випадків пацієнти з безсимптомним носійством вірусу гепатиту В та С при гістологічному дослідженні мають некротичні зміни в печінці. Один дослідник показав, що при гістологічному дослідженні печінки у безсимптомних 25 осіб з вірусним гепатитом В виявлялись зміни в гепатоцитах та функціональні порушення печінки. Протитуберкульозна терапія лише поглиблювала ці порушення [53, 59, 89, 101, 133].

Гепатотоксичність від протитуберкульозних препаратів виникає впродовж інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) у перші 2-3 міс. В одному з досліджень у 66 з 217 пацієнтів гепатотоксичні реакції виникали протягом 1 міс, у 45 хворих протягом 2-го міс. Особливо швидко це відбувалось у пацієнтів із дисфункцією печінки. Автори пропонують таким пацієнтам призначати удосконалені схеми лікування [70, 73, 100, 118].

Дисфункцію печінки визначають особливо часто у пацієнтів з вірусними гепатитами. Ця категорія пацієнтів є найбільш уразливою щодо розвитку медикаментозних гепатитів під час лікування туберкульозу особливо при сумації побічної дії ПТП І ряду і антиретровірусних препаратів. В деяких публікаціях повідомляють, що 14% пацієнтів з вірусним гепатитом В і 12% пацієнтів з гепатитом С мають підвищені рівні АлАТ/АсАТ і білірубину [85, 86, 116, 124, 138, 149, 151, 153].

Якщо врахувати, що в результаті гепатотоксичних ускладнень від ПТП ефективність хіміотерапії знижується, стає очевидною важливість вивчення

застосування препаратів як протитуберкульозних, так і тих, що використовуються у якості профілактики ураження печінки.

Отже, з різних літературних джерел видно, що побічні реакції від ПТП різного ступеню важкості є розповсюдженими, особливо в ІФХТ, та більш поширені в країнах, що розвиваються. Численні дослідження встановили частоту виникнення і характеристику побічних реакцій, але у вітчизняній літературі зустрічаються поодинокі статті, які переважно сфокусовані на виникненні побічних реакцій від одного чи двох препаратів. Незважаючи на те, що туберкульоз викликаний чутливими формами МБТ, у 100 % випадків може бути вилікуваним комбінацією сучасних хіміотерапевтичних режимів, дані режими пов'язані з високим ризиком виникнення побічних реакцій, які можуть стати причиною невдачі лікування. Розуміння природи, характеру, патогенезу та тяжкості цих реакцій дозволяє адекватно керувати їх із максимальним збереженням препаратів і при необхідності удосконалювати режим хіміотерапії для зменшення ризику розвитку побічних реакцій [14, 21, 27, 32, 35, 54, 55, 58, 61, 62, 78, 80, 85, 111, 113].

1.3. Біохімічні показники аналізу крові та ультразвукові ознаки, що застосовуються для оцінки стану печінки

У клініці гепатитів відмічають больовий, диспептичний та синдром збільшення печінки. Прояви гепатиту супроводжуються: 1) синдромом цитолізу, при якому підвищується рівень АлАТ та АсАТ і лактатдегідрогенази (ЛДГ); 2) холестатичний синдром з підвищенням концентрації білірубіна, холестерина, бета-ліпопротеїна, активації лужної фосфатази (ЛФ). В.Ю. Мішин та співавт. [41] розділяють токсичні реакції на:

– самотійно минаючі: нудота, біль в животі, головний біль, котрі суттєво не змінюють стан хворих на туберкульоз. У цьому випадку раціональна патогенетична терапія дозволяє не відмінити стандартний режим терапії;

– неминущі: жовтяниця, блювота, гостра печінкова недостатність, порушення свідомості, при яких потрібно відмінити «препарат - винуватець».

З біохімічних тестів, які використовуються для оцінки стану печінки, можуть бути використані наступні:

- зміна співвідношення білкових фракцій;
- підвищення активності амінотрансфераз (АсАТ та АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), ЛФ;
- підвищення білірубину сироватки крові.

Порушення білковосинтетичної функції печінки при її хронічних захворюваннях проявляється у зменшенні кількості альбумінів та підвищенні вмісту глобулі нових фракцій, особливо альфа-2 та гамма-глобулінів. Печінка відіграє важливу роль в обміні білків. Найбільша кількість білка синтезується в м'язах, проте в перерахунку на 1 г маси тіла в печінці їх виробляється більше. Тут утворюються не тільки власні білки гепатоцитів, а й велика кількість секретується білків, необхідних для потреб організму в цілому. До найбільш важливих з них відноситься альбумін, синтез якого становить 25% від загального синтезу білків у печінці і 50% - від кількості білків, що секретуються. Щодня утворюється близько 12 г альбуміну. При тяжких ураженнях печінки синтез альбуміну ушкоджується і рівень його в сироватці крові знижується [89].

В печінці також відбувається синтез протромбіну, рівень якого знижується при тяжких ураженнях печінки. При порушенні синтезу протромбіну та інших факторів згортання крові знижується протромбінів індекс. Активність сироваткової АлАТ та АсАТ підвищується майже у всіх хворих на хронічний гепатит та цироз печінки, та нормалізується при настанні ремісії. Ступінь підвищення їх активності може бути показником перебігу процесів: м'який, якщо активність АлАТ не перевищує нормальні показники більш ніж у тричі; помірний – при підвищенні від 3 до 10 разів та важкий – рівень трансаміназ підвищений більш ніж у 10 разів проти нормальних значень [53, 89, 116].

Однак це ствердження має значення тільки при значному підвищенні трансаміназної активності. Дані пункційної біопсії печінки показали, що нормальні показники рівня трансаміназ не можуть бути гарантом відсутності патологічного процесу.

Важливим ферментом для характеристики функції печінки є ГГТП. Фермент вперше описаний Hanes і співавт. в 1952 р ГГТП - мікросомальний фермент, що бере участь в обміні амінокислот. Каталізує перенесення γ - глутамілового залишку з γ - глутамілового пептиду на амінокислоту або пептид (екстернальна транспептидація), а також на іншу субстратну молекулу (інтернальна транспептидація). У нормі питома активність ензиму вище, ніж у сироватці крові, в 7000 - 7500 разів в нирках, в 600 - 650 разів - у підшлунковій залозі, в 200 - 500 разів - у печінці. Незначна активність ферменту реєструється також у селезінці, кишечнику, мозку, легенях, скелетній мускулатурі, серці, простаті. Фермент міститься в лізосомах, мембранах і цитоплазмі клітини, причому мембранна локалізація ГГТП характерна для клітин з високою секреторною, екскреторною або реабсорбційною здатністю. У плазмі крові новонароджених активність ГГТП в 8 - 10 разів вище, ніж у дорослих, а у недоношених - ще більше. Протягом 7 - 9 місяців життя активність ГГТП в крові зменшується, залишаючись постійною до періоду статевого дозрівання. На рівень ферменту також впливають статеві відмінності. У підлітків від 13 до 17 років і у дорослих, референтні значення активності гамма-глутамілтранспептидаз для жінок на 20 - 25% нижче, ніж для чоловіків [32, 43, 53, 100].

Визначення активності ГГТП в сироватці крові придбало велике значення для діагностики захворювань печінки та гепатобіліарного тракту, а збільшення значень ГГТП в сироватці - чутливий показник при захворюваннях гепатобіліарної системи (маркер холестазу). При всіх формах захворювань печінки рівень ГГТП в сироватці зростає. Найбільш висока активність ферменту у випадках обструктивних уражень печінки (в 5 - 30 разів вище нормальних

значень). Це більш чутливий показник патології печінки, ніж АлАТ і АсАТ в діагностиці механічної жовтяниці, холангітів і холециститів. Підвищення ГГТП в цих випадках спостерігається раніше і зберігається довше, ніж інших печінкових ферментів. У 2 - 5 разів вище норми активність гамма-глутамілтранспептідаз при інфекційних гепатитах (у цих випадках визначення ГГТП менш корисно, ніж АлАТ і АсАТ). Підвищення активності ГГТП крові виявляється при паренхіматозному ушкодженні печінки, прийомі алкоголю, обструкції жовчних проток, хронічному панкреатиті, метастазах пухлин [10, 139].

Для оцінки стану печінки використовують визначення рівня ферменту ЛФ. У печінці ЛФ виробляється клітинами, що вистилають дрібні жовчні протоки печінки. У здоровій печінці ЛФ, так само як і інші ферменти, постійно «вимивається» із струмом жовчі через жовчні протоки. При закупорці проток ЛФ не виводиться, і зміст ферменту зростає. ЛФ істотно відрізняється від іншої групи ферментів - амінотрансфераз. У разі захворювань печінки холестатичної природи (із застоєм жовчі), в які залучаються жовчовивідні шляхи, рівень ЛФ буде підвищуватися у першу чергу. У цих випадках ЛФ накопичується у великих кількостях, аж до того, що потрапляє прямо в кровотік. З іншого боку, рівень амінотрансфераз істотно підвищується при первинному ураженні саме клітин печінки - гепатоцитів. Цей момент є дуже важливим у діагностиці захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Рівень ЛФ підвищується при внутрішньо печінковому холестазі. Для обтураційної жовтяниці характерно також підвищення рівня холестерину та бета-ліпопротеїдів у сироватці крові. Синтез холестерину здійснюється у клітинах майже усіх органів і тканин, при цьому в гепатоцитах синтезується 80% всієї кількості, в стінці тонкої кишки – 10 %, в шкірі – 5%. Таким чином, основним джерелом ендogenous холестерину є печінка [132, 133].

Зважаючи на вищенаведений широкий спектр маркерів, які використовують для визначення стану печінки, важливим завданням є

визначення спектра показників, які важливі для моніторингу лікування хворих на туберкульоз у поєднанні з вірусними гепатитами протягом протитуберкульозної ХТ. В доступній літературі такі дані не знайдені.

1.4 Місце ультразвукового дослідження серед методів оцінки морфологічного стану структури печінки

За останні десятиріччя ультразвукові методи дослідження зайняли провідне місце серед інструментальних методів дослідження різних органів і систем. Це пов'язано з їх високою інформативністю, відсутністю протипоказань, відносною дешевизною, швидким розвитком апаратної бази.

Одним з найбільш інформативних напрямків є доплерографія. В даний час вона включає спектральну (імпульснохвильову і безперервнохвильову) і колірну (кодування за кольором і по енергії) методики. Доплерографічне дослідження органного кровотоку може бути використане для діагностики різних захворювань, оцінки фармакологічної дії лікарських препаратів, патофізіологічних досліджень, для діагностики і оцінки ступеня тяжкості захворювань печінки.

Загальноприйнятим еталоном визначення ступеня вираженості фіброзу в печінці та активності патологічного процесу, а так само методом верифікації формування цирозу печінки (ЦП), є біопсія печінки. Незважаючи на винятково високу цінність, гістологічне дослідження володіє рядом істотних недоліків. У 5-10% випадків при проведенні біопсії печінки не вдається отримати достатню кількість матеріалу. У 3% випадків спостерігаються ускладнення, серед яких найбільш частими є больовий синдром та вегетативні реакції. Ускладнення, що вимагають оперативного втручання або переливання крові, зустрічаються дуже рідко, однак за усередненими даними в 0,03% випадків можливий летальний результат [32, 52, 64, 84, 178]. У ряді робіт зазначена можливість хибнонегативних результатів біопсії у хворих на ЦП [171]. У цьому зв'язку, для

виявлення вираженого фіброзу і цирозу печінки особливо важливим є вдосконалення неінвазивних діагностичних методів.

Основні ультразвукові ознаки патологічних змін органів, доступних УЗД, були описані ще в 70-80-і рр. минулого сторіччя. В даний час ультразвукова діагностика продовжує свій розвиток: у міру вдосконалення комп'ютерних технологій поліпшується роздільна здатність сканерів, з'являються нові режими сканування та програми для обробки ехосигналу, що підвищують діагностичні можливості. Дана обставина вимагає об'єктивної оцінки нових достоїнств і залишаються недоліків УЗД для діагностики тієї чи іншої патології. Хронічні дифузні захворювання печінки не є винятком.

УЗД при підозрі на хронічний гепатит проводять з метою визначення розмірів, оцінки стану паренхіми печінки і наявності ознак портальної гіпертензії [136, 171], додатково рекомендується огляд селезінки, визначення калібру портальної вени і швидкості портального кровотоку [81, 120].

При хронічному гепатиті зміни ультразвукової картини печінки багато в чому залежать від стадії, тривалості і тяжкості захворювання. При легкому ступені і в початковій стадії захворювання ехографічно істотні зміни можуть не фіксуватися. Максимальні відхилення, які можуть бути виявлені при УЗД в цей час, як правило, укладаються в кілька збільшених розмірах печінки, незначному підвищенні її ехогенності, більш ніж звичайно, вираженої зернистості або іноді незначно вираженій дрібновогнищевій неоднорідності паренхіми. Істотних змін з боку печінкових вен та ворітної вени не спостерігається [64, 84, 178].

При прогресуванні захворювання, або при обстеженні пацієнта з помірною або тяжкою формою цієї патології може спостерігатись різноманітна ехографічна картина. Досить часто при хронічному гепатиті зустрічається збільшення розмірів печінки не тільки за рахунок правих, але і лівих відділів. При цьому часто відзначається збільшення всіх вимірюваних розмірів косого вертикального розміру і товщини правої частки, краніо-каудального розміру і товщини лівої частки, причому в різних випадках може превалювати як

збільшення вертикальних, так і передньо-задніх показників. Товщина хвостатої частки змінюється рідко. Зміни форми печінки звичайно перебувають у межах її анатомічної конфігурації. Контури печінки залишаються рівними і чітко видимими, хоча капсула може диференціюватися менш чітко, ніж в нормі. Виявляється закруглення нижнього краю, кут його при цьому збільшується. В залежності від тривалості захворювання та тяжкості морфологічних пошкоджень ехогенності паренхіми печінки може коливатися в діапазоні від помірно до значно підвищеної. Підвищення ехогенності паренхіми печінки може бути досить рівномірним (при невеликому ступені виразності змін) або нерівномірним - окремими ділянками, "полями" - з чергуванням із ізоехогенними ділянками незміненої паренхіми. Із наростанням морфологічних змін у тканині печінки підсилюється і зміна її ехографічної картини. У структурі паренхіми печінки відзначається поява ділянок неоднорідності невеликого розміру, зазвичай до 0,5 - 1 см, як правило, високої ехогенності, що займають в сумі великі площі зрізу паренхіми. При загостренні процесу часто можна відзначити посилення неоднорідності структури і зміну характеру ехогенності через що з'являється набряк паренхіми у вигляді гіпоехогенних ділянок, розсіяних по площі зрізу [32, 52, 64, 171].

Отже УЗД може бути корисним для виявлення суттєвого ураження печінки, при якому проведення протитуберкульозної ХТ може суттєво ускладнюватись розвитком гепатотоксичних побічних реакцій. Своєчасна діагностика цих уражень дозволить виділяти контингенти пацієнтів, яким слід застосовувати удосконалені режими хіміотерапії при яких ризик виникнення цих реакцій буде знижено. Зважаючи на токсичність протитуберкульозних препаратів та необхідність їх тривалого застосування для виліковування хворих, актуальним завданням є встановлення характеру ураження печінки у хворих на ко-інфекцію туберкульоз із супутніми ВГ для попередження виникнення гепатотоксичних реакцій під час основного курсу для адекватної корекції

режиму ХТ з метою забезпечення задовільної переносимості та ефективності лікування.

1.5. Методи усунення побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії

Підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз відноситься до найважливіших напрямків щодо покращення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в країні. Провідною причиною несприятливого розрішення туберкульозу є передчасне припинення основного курсу лікування чи проведення його з перервами у лікування [12, 25, 45, 49, 87, 88, 142]. Оскільки в умовах обмеженої кількості резервних ПТП, які використовуються для лікування за 4-ю категорією, збереження кожного препарату в схемі протягом основного курсу хіміотерапії є вкрай важливим для успішного лікування даної патології [5, 8, 14, 30, 143, 146]. Відміна будь-якого з препаратів є зваженим кроком для хворого та його лікуючого лікаря в умовах невеликого вибору протитуберкульозних препаратів [15, 20, 36, 48, 83].

Попередження виникнення перерв у лікуванні є профілактика та рання діагностика побічних реакцій, та усунення останніх на етапі субклінічних проявів.

Для подолання токсичної дії препаратів були запропоновані різні режими та шляхи введення лікарських засобів, а також індивідуалізований підбір комбінації препаратів [51, 52, 67, 77, 177]. Окрім того, рекомендовано поєднувати прийом ПТП з використанням гепатопротекторів (поліненасичені жирні кислоти, препарати силімарину), метаболічних препаратів (пірацетам, рибоксін), антиоксидантів (токоферолу ацетат) [174,175].

На жаль, на сьогоднішній день жоден із гепатопротекторів, що використовується в медичній практиці не задовільняє повною мірою ці вимоги, хоча в останні роки арсенал сучасних гепатопротекторних засобів розширився за рахунок появи як синтетичних препаратів, так і нових природних засобів.

Загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів не існує. Залежно від хімічної структури і походження виділяють кілька груп гепатопротекторів: препарати рослинного походження; препарати тваринного походження; препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ); амінокислоти або їх похідні; вітаміни-антиоксиданти і вітаміноподібні сполуки; препарати різних груп [89].

Попри численні публікації присвячені побічним реакціям, які виникають на фоні хіміотерапії туберкульозу, проблема прогнозування та профілактики побічних реакцій від ПТП лишається не вирішеною. Важливо застосовувати різні методи введення протитуберкульозних препаратів для попередження виникнення та сумачії небажаних побічних реакцій з метою підвищення ефективності. Але не знайдено жодної ефективної схеми медикаментозної профілактики чи уніфікованих рекомендацій стосовно вибору, дозування та терміну призначення таких препаратів. Лишається відкритим питання, наскільки безпечні самі препарати-протектори та чи не чинять вони додаткового хімічного навантаження на організм.

Іншим методом профілактики тяжких гепатотоксичних реакцій є удосконалення схем хіміотерапії.

В дослідженні, що провели Т. Shaberg та співавт., токсичні гепатити та ВІЛ-асоційований туберкульоз були визначені у достовірно більшій кількості осіб з вірусним гепатитом В, ніж без гепатиту – 59 % проти 24 %. Препарати II ряду і рифабутин мають меншу гепатотоксичність [135]. Режим хіміотерапії HRZE викликав гепатотоксичні реакції у 46,1 % хворих, тоді як режим HRbLfxAm – 12,7 %. Якщо у пацієнтів визначали функціональні порушення печінки на початку хіміотерапії, то частота гепатотоксичних реакцій сягала до 80% при застосуванні схеми HRZE і значно меншою при застосуванні схеми HRbLfxAm [102].

Гепатотоксичність від ПТП виникає впродовж інтенсивної фази хіміотерапії в перші 2-3 міс. В одному з досліджень у 66 з 217 пацієнтів

гепатотоксичні реакції виникали протягом 1 міс, у 45 хворих протягом 2-го міс. Особливо швидко це відбувалось у пацієнтів з дисфункцією печінки. Автори пропонують таким пацієнтам призначати удосконалені схеми лікування [70, 73, 100, 118].

Проте цю думку не розділяють інші автори, які вважають, що застосування гепатопротекторів захищає пацієнтів від розвитку гепатотоксичних реакцій. Вони вважають, що за допомогою патогенетичних препаратів можна контролювати функцію печінки, проводячи дослідження АлАТ/АсАТ кожний тиждень. Автори призначали гепатопротектори якщо рівень АлАТ був підвищений вдвічі до 80 ОД/л. Удосконалення режиму хіміотерапії або відміну ПТП проводили у тому разі, якщо функція печінки не покращувалась [104, 109, 116, 117].

Є публікації поодиноких клінічних випадків, коли у ВІЛ-інфікованих замість рифампіцину застосовували моксифлоксацин для профілактики лікарських взаємодій (профілактики гепатотоксичних реакцій). При цьому визначали більш високу ефективність антиретровірусної терапії [56, 57, 61, 90-93, 98, 100, 131].

В міжнародних стандартах з'явилися рекомендації щодо застосування фторхінолонів замість піразинаміду у хворих із захворюваннями печінки. Проте, ця рекомендація ґрунтується лише на експертній думці, яка сформувалась під впливом низької ефективності лікування цих хворих [52, 66, 69, 72, 74, 76, 106, 109, 123, 126].

Наукові дослідження у цьому напрямку не проводились. Застосування лише стандартних режимів хіміотерапії у ВІЛ-інфікованих хворих не залежно від тяжкості захворювання, 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 ХТ первинного захворювання для

підвищення результатів лікування та профілактики виникнення тяжких гепатотоксичних реакцій.

Все вище наведене зумовило вибір напрямку даного дослідження – удосконалення схем антимікобактеріальної терапії залежно від функціонального стану печінки для підвищення ефективності лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих

Дослідження проводились у Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі – Акредитаційний сертифікат, перша категорія, серія МЗ, № 012389, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 27 квітня 2015 р., реєстраційний номер 8845. Термін дії сертифікату – з 08 квітня 2015 року по 08 квітня 2018 року і клініці ДУ «Державна установа Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» – Акредитаційний сертифікат, перша категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 26 березня 2014 р., реєстраційний номер 221. Термін дії сертифікату – з 26 березня 2014 року по 26 березня 2017 року.

Усього у дослідження було включено 160 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались в Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі та ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». У дослідження включені тільки ті пацієнти, у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу за когортним аналізом, та у яких визначали кількість CD4 клітин під час лікування туберкульозу та при його завершенні (126 хворих). 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 різних задач на 2 масиви.

1-й масив (96 хворих) – усі хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (легеневі та генералізовані форми захворювання), що

отримували стандартний режим за 1 категорією (з та без вірусного гепатиту В та С), та котрі лікувались в Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі протягом 2012 – 2014 років. Дослідження проводилось як проспективне обсерваційне когортне.

Даний масив хворих для вирішення різних задач розподіляли окремо 2 рази на наступні групи порівняння:

- 48 хворих, які отримували антиретровірусну терапію (група 1);
- 48 хворих, які отримували лише протитуберкульозні препарати (група 2).

У 1 та 2 групі хворих вивчали частоту і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії (1-й фрагмент дослідження). У цих групах порівняння було визначено однакову кількість хворих з супутнім вірусним гепатитом В та С (по 29 осіб).

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 хворих визначали токсичний вплив протитуберкульозних препаратів на функціональний стан печінки (2-й фрагмент дослідження). Показники порівнювали на початку протитуберкульозної хіміотерапії та після завершення ІФХТ. 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). Клінічна характеристика цих хворих наведена в розділі 4.

2-й масив (60 хворих) – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та легеневою формою із бактеріовиділенням (за мазком та посівом), та що мали вірусний гепатит В та С, та котрі лікувались в Івано-Франківському фтизіопульмонологічному центрі та ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Дослідження проводилось як проспективне контрольоване рандомізоване. Даний масив

хворих для вирішення задач розподіляли 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 - 2HRZE6HR (група 6, порівняльна).

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

Критеріями включення хворих до основної та порівняльної груп були:

- підписання добровільної інформованої згоди на дослідження;
- хворі чоловічої та жіночої статі;
- вік від 18 років;
- хворі з новими випадками ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ;
- легенева форма туберкульозу;
- наявність бактеріовиділення (за мазком та посівом);
- збережена чутливість до усіх ПТП;
- наявність вірусного гепатиту В та С;
- місце лікування - Івано-Франківський фтизіопульмонологічний центр або ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- строк спостереження та лікування 2012 – 2014 роки.

Критеріями виключення хворих до основної та контрольної груп були:

- відмова від підписання добровільної інформованої згоди на

дослідження;

- вік до 18 років;
- хворі з повторними випадками захворювання на ТБ;
- відсутність ВІЛ інфекції;
- позалегенева форма туберкульозу;
- відсутність бактеріовиділення (за мазком та посівом);
- відсутність вірусного гепатиту В та С;
- місце лікування – інші заклади, окрім Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру або ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»;
- термін спостереження та лікування – до 2012 або після 2014 років.

Отже, підсумовуючи вище наведене, в дослідженні приймали участь 126 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, з числа яких були сформовані наступні групи:

- група 1 (48 осіб) – ВІЛ-інфіковані хворі з новими випадками туберкульозу, які отримували АРТ;
- група порівняння 2 (48 осіб) – ВІЛ-інфіковані хворі з новими випадками туберкульозу, які не отримували АРТ;
- група 3 – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С (58 осіб), в яких вивчали функціональний стан печінки на початку лікування та побічні реакції протитуберкульозної ХТ (сформована із хворих групи 1 і 2 – включені усі хворі з вірусним гепатитом В та С);
- група 4 – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без супутнього вірусного гепатиту В та С (38 осіб), в яких вивчали функціональний стан печінки та побічні реакції від протитуберкульозної ХТ (сформована із хворих групи 1 і 2 – включені усі хворі без вірусних гепатитів);
- основна група 5 (30 осіб) – ВІЛ-інфіковані хворі з новими випадками туберкульозу із супутнім вірусним гепатитом В та С, які лікувались

удосконаленим режимом хіміотерапії;

– група порівняння 6 (30 осіб) – ВІЛ-інфіковані хворі з новими випадками туберкульозу із супутнім вірусним гепатитом В та С, які лікувались за стандартною схемою хіміотерапії для 1 категорії (сформована з групи 3 методом підбори пари до пацієнтів групи 5 за формою туберкульозу, стадією ВІЛ-інфекції, схемою АРТ).

2.2. Клінічна характеристика хворих 5-ї та 6-ї груп

Ефективність удосконаленого режиму ХТ для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С вивчали в контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 60 хворих на легеневу форму захворювання із бактеріовиділенням для контролю ефективності лікування за бактеріовиділенням та розсмоктуванням патологічних змін в легенях. Розподіл хворих за статтю в групах наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Порівняння груп хворих за статтю

Групи хворих	Кількість хворих	Стать			
		чоловіча		жіноча	
		абс. число	%	абс. число	%
5 (основна)	70	24	80,0	6	20,0
6 (порівняння)	70	22	73,3	8	26,7

Як свідчать дані табл. 2.1 хворі в групах порівняння не відрізнялись за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки: у основній групі – 80,0 % та 73,3 % хворих – у групі порівняння ($p > 0,05$). Даний аналіз говорить про те, що серед хворих, що увійшли у дослідження, жінок було лише 20,0 %.

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

Таблиця 2.2

Порівняння груп хворих за віком

Групи хворих	Вік хворих (роки)					
	18-30		31-40		старше 41	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
5 основна (n= 30)	15	50,0	11	36,7	4	24,4
6 порівняння (n= 30)	13	43,3	12	40,0	5	25,7

Дані табл. 2.2 свідчать про те, що хворі в групах порівняння не відрізнялись за віком – переважали особи молодого віку від 18 до 40 років, $p < 0,05$. Розподіл хворих за формою туберкульозу наведений в табл. 2.3.

Дані табл. 2.3 свідчать про те, що за характером туберкульозного процесу міжгрупової відмінності не було.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за формою туберкульозу

Форма туберкульозу	Групи хворих			
	5 основна n=30		6 порівняння n = 30	
	абс. число	%	абс. число	%
Туберкульоз легень	30	100,0	30	100,0
у т. ч. інфільтративна форма	18	60,0	17	56,7
у т. ч. дисемінована форма	12	40,0	13	45,3
у т.ч. у поєднанні з поза-легеневою локалізацією (плеврит, в/г та периферичні лімфатичні вузли)	7	23,3	5	16,7
у т.ч. деструктивний	27	90,0	28	93,3

У хворих з туберкульозом легень та підтвердженим бактеріовиділення з однаковою частотою визначали деструктивний процес, однаково переважала інфільтративна форма, в однакової кількості хворих легеневий процес поєднувався з позалегеновим – плеврит або туберкульоз внутрішньо грудних або периферичних лімфатичних вузлів. У всіх хворих визначали чутливість МБТ до ПТП I ряду. Потрібно зауважити, що контингент хворих на туберкульоз – дуже важкий, у більшості мав місце деструктивний туберкульоз, майже у половини – дисемінована форма захворювання.

Кількість CD4+ лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ при призначенні АРТ наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

**Кількість CD4+ лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ
в групах порівняння**

Кількість CD4+ лімфоцитів (кл/мкл)	Кількість хворих			
	група 5 (n= 30)		група 6 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
1-20	2	6,7	2	6,7
21-50	8	26,7	5	16,7
51-100	13	43,3	14	46,6
> 100 <350	7	23,3	9	30,0

Хворі в групах порівняння не відрізнялись за ступенем імунодефіциту. Майже у третини хворих обох груп був значний імунодефіцит і кількість CD4+ лімфоцитів становила менше або дорівнювала 50 кл/мкл – у 10 (33,3 %) пацієнтів основної групи 5 і у 7 (23,3 %) групи порівняння.

Отже, клінічна характеристика хворих основної 5-ї і групи порівняння 6 свідчить про те, що переважна більшість пацієнтів була з туберкульозом легень, з бактеріовиділенням та деструкціями в легенях, з вірусним гепатитом В та С (одночасно), у третини 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 з супутнім вірусним гепатитом В і С.

2.3. 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 порівняння у співвідношенні 1:1.

Зважаючи на мету та методичне оформлення даного дослідження, оцінка розміру вибірки повинна виконуватись по головній змінній [68]. Головною змінною в даному дослідженні є негативація мокротиння після ІФХТ, що являється дихотомічною змінною [81].

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

Узагальнений критерій відмінності є категоріальною змінною з двома категоріями – удосконалений або стандартний режим хіміотерапії протягом ІФХТ. 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 [120]:

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

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 %. Величину вірогідності здійснення помилки першого роду (α) слід вважати рівною 0,05 (5 %), величину вірогідності здійснення помилки другого роду (β) необхідно взяти рівною 0,2 (20 %), що дозволить провести дослідження із статистичною потужністю 80 %. Припускається, що доля відхилення показників від норми в основній групі (p_1) буде дорівнювати 95%, а в контрольній (p_2) — 65%. Вихідні дані для розрахунків наведено в табл. 2.5 [156].

Таблиця 2.5

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

Продовження табл. 2.5

1	2
Припустима доля відхилення показника від нормальних значень в контрольній групі (p_2), %	65
Максимальна прийнятна доля клінічно важливих відмінностей (δ), %	7
Припустима різниця долі показників в групах, що відхиляються від нормальних значень ($\varepsilon = p_1 - p_2$), %	30
Вірогідність помилки першого роду (α)	0,05
Вірогідність помилки другого роду (β)	0,2
Розрахункова кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	27
Коректування виборки на вибування, осіб	3
Відкоректована кількість пацієнтів в кожній групі, осіб	30

Отже, за даними наведених розрахунків в групах дослідження має бути по 30 осіб. Таким, чином обрана кількість хворих в основній та групі порівняння (5-та та 6-та) є статистично обґрунтованою, що дозволить отримати вірогідні результати.

2.4. Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались наступні 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 рівнів білірубину, АлАТ,

АсАТ, цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатинину, електролітів (калію і натрію) проводили для контролю за станом хворих і переносимістю хіміотерапії;

е) 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 (ТМЧ) до ПТП I ряду на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої системи ВАСТЕС 960; ТМЧ до ПТП II ряду і методом пропорцій на щільному живильному середовищі з використанням чистих субстанцій протитуберкульозних препаратів II ряду [22]. Посів мокротиння хворих на туберкульоз із метою виділення резистентних штамів МБТ проводився на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. Дослідження проводилось в лабораторії мікробіології ДУ «Державна установа Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» – Свідоцтво про атестацію № ПТ – 475/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 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.

є) всім хворих проводилася електрокардіографія, досліджувалася функція зовнішнього дихання, у значної частини хворих – фібробронхоскопія.

Моніторинг за хворими в процесі лікування проводився згідно УКПМД «Ко-інфекція (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)» [24]. Усі дослідження

виконували на початку, в процесі 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.

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. За допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр "FACScan") з використанням моноклональних антитіл ("Caltag laboratories", США) проводили фенотипування (визначення рівню експресії поверхневих клітинних антигенів) головних популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів. Стан лімфоцитів характеризували за допомогою моноклонального аналізу із визначенням в периферичній крові вмісту клітин, що мають на поверхневій мембрані CD3⁺-антиген (пан-Т-клітини), CD4⁺-антиген (Т-хелпери).

Абсолютну кількість лімфоцитів підраховували за даними клінічного аналізу крові за формулою: $N = (N \text{ лейкоцитів} * N \text{ лімфоцитів}(\%)) / 100$, де N – абсолютна кількість лімфоцитів, N лейкоцитів – абсолютна кількість лейкоцитів, N лімфоцитів(%) – відносна кількість лімфоцитів, * – знак множення, / – знак ділення.

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

Всі хворі були обстежені на маркери вірусного гепатиту В та С.

Вірусний гепатит С визначали за загальними антитілами HCV за допомогою ІФА (якісний аналіз) та РНК HCV за допомогою ПЛР (кількісний аналіз). Генотипування вірусу гепатиту С не проводилось, оскільки це дослідження призначається у випадку, коли розглядається питання призначення протівірусної терапії. Вірусний гепатит В визначали за HBs антигеном,

антитіла загальні HВсog визначали за допомогою ІФА та ДНК HВV за допомогою ПЛР.

У тих випадках, коли отримували позитивні результати аналізів ІФА і ПЛР, проводили додаткові обстеження, спрямовані на визначення активності процесу (біохімічне дослідження крові) та оцінку стадії фіброзу печінки. Активність оцінювали наступним чином:

- мінімальна (підвищення рівня АлАТ менше 3 норм);
- помірно виражена (підвищення рівня АлАТ від 3 до 10 норм);
- висока (підвищення АлАТ більше 10 норм).

Оцінити наявність фіброзу печінки дозволяють лабораторні тести, що відображають порушення функції печінки. Сироватковий рівень АлАТ відображає запалення печінки. В свою чергу висока запальна активність завжди супроводжується фіброгенезом. Тому високий рівень АлАТ характеризується високими показниками специфічності та чутливості відносно гістологічних ознак як активності, так і фіброзу печінки. Оскільки рівень АсАТ має більш сильний кореляційний зв'язок з фіброзом печінки, то співвідношення АсАТ до АлАТ > 1 є вірогідним показником вираженої стадії фіброзу печінки (в тому числі і цирозу печінки). Отримані лабораторні дані були зіставлені з показниками портального кровотоку під час проведення доплерографії, що дозволило оцінити стадію фіброзу печінки:

- 1 слабо виражений перипортальний фіброз;
- 2 помірний фіброз з порто-портальними септами;
- 3 виражений фіброз з порто-цетральними септами;
- 4 цироз печінки.

Достатньо простими і водночас досить точними є критерії печінкової недостатності та стадії цирозу печінки, які оцінювали згідно класифікації Чайлд-П'ю (Child-Pugh) що наведені у в таб 2.6, на основі клінічних ознак та лабораторних показників.

Таблиця 2.6

Шкала Чайлд-П'ю для визначення класу (стадії) цирозу печінки

Клінічні та біохімічні параметри	Оцінка у балах		
	1 бал	2 бали	3 бали
Білірубін (мкмоль/л)	<34	34 – 50	>50
Альбумін (г/л)	>35	28–35	<28
Асцит	відсутній	помірний	значний / рефрактерний
Енцефалопатія	відсутня	помірна (стадії I–II)	тяжка (стадії III–IV)
Протромбіновий індекс (у %)	>60	40–60	<40

Інтерпретація результатів оцінки: клас А: 5–6 балів (компенсований цироз); клас В: 7–9 балів (субкомпенсований цироз); клас С: 10–15 балів (декомпенсований цироз).

Сонографію органів черевної порожнини проводили апаратом Volusion-730 EXPERT, перемінна частота датчиків – 3-7,5 МГц з використанням режиму другої тканинної гармоніки, енергетичної та кольорової доплерографії, комбінованого 3D режиму візуалізації з енергетичною доплерографією. Визначали наступні параметри: ступінь збільшення печінки (передньо-задній розмір правої долі (норма до 12,5 см); вертикальний розмір лівої долі (норма до 8 см); акустичну ехогенність печінки. Ехогенність та однорідність паренхіми печінки оцінювали методом гістограм за допомогою сірої школи (показники SD) та за допомогою 3D (показники MG). Також додатково вивчалися: вертикальний та передньо-задній розміри, об'єм та площа селезінки.

За допомогою кольорової доплерографії визначали основні показники портального кровотоку (насамперед, середня лінійна швидкість портального кровотоку – MnV см/с); вимірювали діаметр та максимальну лінійну швидкість

кровотоку, усереднену за часом (ТАМХ) ворітної і селезінкової вен, загальної печінкової і селезінкової артерій; розраховували об'ємну швидкість кровотоку (Q).

Для ворітної і селезінкової вен розраховували конгестивний індекс (КІ) за формулою:

$$KI = \pi R^2 / TAMX, \text{ де}$$

R - радіус судини (см), ТАМХ - максимальна лінійна швидкість кровотоку, усереднена за часом (см / с).

Для інтегральної оцінки співвідношення артеріального і венозного кровотоку в печінці розраховували індекс артеріальної перфузії (ІАП) за формулою:

$$IAП = Q_{опа} / (Q_{опа} + Q_{вв}), \text{ де}$$

Q_{опа} - об'ємна швидкість кровотоку в загальній печінковій артерії (мл / хв), Q_{вв} - об'ємна швидкість кровотоку в ворітній вени (мл / хв).

Ехографічні показники були зіставлені з клініко-лабораторними показниками.

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

Лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С проводили стандартним режимом хіміотерапії за 1 клінічною категорією або удосконаленим режимом хіміотерапії (табл. 2.7-2.8).

У 96 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ застосовували стандартну технологію ведення випадку туберкульозу із 4-компонентним режимом хіміотерапії для 1 клінічної категорії [23]:

- 2HREZ4HR; 2HREZ(S)4HR;
- призначення піридоксину в добовій дозі 50 мг;

- лікування гепатотоксичних реакцій у разі їх виникнення за допомогою гепатопротекторів;
- післятестове консультування при поступленні пацієнтів в стаціонар;
- пацієнтам із IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції, у котрих рівень CD4<200 кл/мкл, одночасно з антимікобактеріальною терапією призначали ко-тримоксазол (бісептол) поки рівень CD4 клітин не стабілізувався вище 200 кл/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 (3,3 + 0,4) міс. Після чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування.

Таблиця 2.7

Режими стандартної хіміотерапії та дози протитуберкульозних препаратів у ВІЛ-інфікованих хворих на ВДТБ

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування	
Маса хворого		33-50 кг	>50 кг
1. Інтенсивна фаза	2-3 міс.	щоденно	щоденно
Ізоніазид (H)	2-3 міс.	0,3 г	0,45 г
Рифампіцин (R)	2-3 міс.	0,6 г	0,6 г
Піразинамід (Z)	2-3 міс.	1,5 г	2,0 г
Етамбутол (E)	2-3 міс.	1,2 г	1,6 г
2. Фаза продовження		щоденно	щоденно
Ізоніазид	4-5 міс.	0,3 г	0,45 г
Рифампіцин	4-5 міс.	0,6 г	0,6 г

Для підвищення ефективності лікування з метою попередження тяжких гепатотоксичних реакцій нами була удосконалена схема лікування хворих з

новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В і С.

В основу удосконалення покладена ідея щодо заміни найбільш гепатотоксичного в схемі лікування препарату піразинаміду на негепатотоксичний – моксифлоксацин, при цьому бактерицидна дія режиму в ІФХТ не втрачається, оскільки моксифлоксацин діє на МБТ, що активно розмножуються і на ті, що персистують внутрішньоклітинно.

Отже, для лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ протягом 2-х міс інтенсивної фази хіміотерапії призначали щоденно ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та моксифлоксацин. Після чого розпочинали підтримуючу фазу тривалістю 4 місяці, протягом якої застосовували ізоніазид і рифампіцин. АРТ призначали на фоні протитуберкульозної терапії протягом ІФХТ. У частини хворих (88 осіб) з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ проводили високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) (48 осіб 1 групи і у всіх хворих 5 і 6 груп).

Всім пацієнтам призначали режим ВААРТ першої лінії, який включав 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази та 1 ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (2 НІЗТ + 1 ННІЗТ): 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). Рекомендовані дози антиретровірусних препаратів представлені в таблиці 2.9. АРТ призначали на підставі показань згідно з "Клінічним протоколом антиретровірусної терапії дорослих та підлітків" [24, 25]. АРТ частіше за все призначали на фоні протитуберкульозного лікування або після завершення основного курсу ХТ. 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 [25].

Таблиця 2.8

Удосконалений режим хіміотерапії та дози протитуберкульозних препаратів для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С

Рекомендовані препарати	Тривалість лікування	Дозування препарату залежно від маси тіла хворого до лікування	
Маса хворого		33-50 кг	>50 кг
1. Інтенсивна фаза	2 міс.	щоденно	щоденно
Ізоніазид (H)	2 міс.	0,3 г	0,45 г
Рифампіцин (R)	2 міс.	0,6 г	0,6 г
Етамбутол (E)	2 міс.	1,2 г	1,6 г
Моксифлоксацин (Mfx)	2 міс.	0,4 г	0,4 г
2. Підтримуюча фаза		щоденно	щоденно
Ізоніазид	4 міс.	0,3 г	0,45 г
Рифампіцин	4 міс.	0,6 г	0,6 г

Таблиця 2.9

Дози антиретровірусних препаратів

Препарат	Рекомендована доза
НІЗТ	
Ламівудин (3ТС)	150 мг 2 рази на добу або 300 мг один раз на добу
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 рази на добу
Емтрицитабін (FTC)	200 мг 1 раз на добу
Тенофовір (TDF)	300 мг 1 раз на добу
ННІЗТ	
Ефавіренц (EFV)	600 мг один раз на добу

В процесі лікування кожний хворий проходив клініко-лабораторне обстеження згідно схеми, представленої в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Реєстрація даних обстеження хворих

Вид обстеження	До початку лікування	У процесі лікування	Через 6 міс
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	*
Аналіз мокротиння методом мікроскопії	*	1 раз на міс	*
Аналіз мокротиння методом посіву	*	1 раз на 2 місяці	*
Тест медикаментозної чутливості на рідкому або твердому середовищі	*		*
Аналіз крові	*	1 раз на міс	*
Рентгенологічне дослідження легень	*	1 раз на 2 місяці	*
Б/х аналіз крові (білірубін, АЛАТ, АсАТ, ГГТП, лужна фосфатаза)	*	1 раз на міс	*
Кількість CD4+ лімфоцитів	*	через 3 міс	*
УЗД дослідження печінки	*	у кінці ІФХТ	*
Виявлення та реєстрація побічних явищ		*	*
Контроль дотримання режиму лікування		*	*
Оцінка ефективності			*
Оцінка переносимості		*	*

Дане обстеження включало комплексний моніторинг ефективності лікування (наявність скарг, притаманних до туберкульозу, аналізи мокроти на МБТ, рентгенологічне обстеження) та моніторинг побічних реакцій або

переносимості хіміотерапії (біохімічні показники крові, клінічні прояви побічних явищ).

Моніторинг побічних реакцій проводився з метою вирішення питання щодо приєднання симптоматичних засобів у разі виявлення виражених відхилень основних показників, та з метою вирішення питання щодо тактики протитуберкульозного лікування.

У пацієнтів, що увійшли у дослідження, та у котрих на фоні протитуберкульозної ХТ ураження печінки проявлялось підвищенням рівня ферментів та УЗД ознаками ураження печінки, призначали гепатопротектори до нормалізації рівня трансаміназ.

Показанням до 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.

2.6. Оцінка результатів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Ефективність лікування оцінювали відповідно до Наказу МОЗ України № 620 від 04.09. 2014 [23]. 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 л/в, менінгоенцефаліту; загоєння каверн, стан без змін; погіршення, смерть. Ці показники вивчали в динаміці для визначення темпів позитивних змін.

Крім того проводилась сумарна оцінка результатів лікування:

- 1) значне покращання (повне зникнення клінічних проявів хвороби –

кашлю, харкотиння, нормалізація температури тіла, показників крові, припинення бактеріовиділення, загоєння каверн);

2) покращання (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 ПТП 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 психоневрологічному стані), змін на ЕКГ.

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

Переносимість препарату, що досліджували, оцінювали за наступною шкалою (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Оцінка переносимості досліджуемого препарату

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 вимагали застосування додаткових медичних призначень

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

Побічні реакції від протитуберкульозних препаратів мали різну ступінь вираженості, котра потребувала різних дій.

Переносимість удосконаленого режиму хіміотерапії для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С оцінювали за частотою гепатотоксичних реакцій за клініко-біохімічними показниками в процесі протитуберкульозної ХТ. Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АлАТ збільшувався як мінімум у двічі. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АлАТ понад 5 разів

від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубіну, що вимагало відміни режиму протитуберкульозної хіміотерапії і АРТ.

Ефективність АРТ оцінювали згідно з «Клінічним протоколом антиретровірусної терапії дорослих та підлітків» [25] за покращенням клінічного стану та імунітету.

2.7. Статистична обробка результатів дослідження

Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Дані показників ефективності лікування туберкульозу оброблялися та обчислювалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу “Excel”.

Отриманий в ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій вибірці був перевірений та підтверджений на нормальне розподілення величин (99,7 % відхилень від середнього показника було менше трьох сигм; дві третини відхилень були менше, ніж одна сигма та половина їх була менша за 0,625 сигм). За отриманими результатами визначали вибір методу подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів. Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались із застосуванням t-критерію Стюдента-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 Стюдента 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. Два режими хіміотерапії, що порівнювались, вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % різниці відношення показників, що порівнювались [4, 13, 68].

Визначення факторів ризику виникнення гепатотоксичних реакцій оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається [4, 13]. Для перевірки наявності зв'язку між змінними (прогностичними критеріями) та результатами бактеріологічного підтвердження туберкульозу – МБТ виявлені культуральним методом, застосовували аналіз таблиці виду 2х2. Цей метод статистичної обробки даних застосовується, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для котрих фактор має чи немає місця. Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. У разі, якщо розрахункове значення було більше критичного (1), гіпотезу про рівність відкидали та приймали гіпотезу про наявність суттєвого зв'язку між клінічними факторами (прогностичними критеріями) та результатами культурального дослідження на МБТ [4].

Якщо значення відношення шансів дорівнює 1, це свідчило про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків менше 1, це свідчить про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. При низькій частоті події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику [13]. Якщо значення відношення шансів більше 1, це засвідчувало про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається.

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА ГЕПАТОТОКСИЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА ЧИННИКИ РИЗИКУ ЇХ РОЗВИТКУ У ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІЗ СУПУТНІМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С

3.1. Частота і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Проведений ретроспективний аналіз безпосередніх результатів лікування 96 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Всі хворі, що включені у дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, були поділені на групи: групу 1 (48 особи), у хворих якої на ІФХТ була призначена АРТ та контрольну групу 2 (48 особи), хворих якої лікували лише протитуберкульозними препаратами. Хворі груп порівняння були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 40 років, середній вік становив відповідно $(36,7 \pm 1,5)$ років та $(34,6 \pm 2,1)$ років. Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих переважали чоловіки в обох групах – відповідно 39 (81,2 %) та 38 (79,2 %) ($p > 0,05$). Туберкульоз легень був у всіх хворих, туберкульоз легень у поєднанні з позалегеневою докалізацією – відповідно у 15 (31,2) % і 14 (29,2 %) – туберкульозний плеврит, туберкульоз лімфатичної системи. У хворих на туберкульоз легень з однаковою частотою була інфільтративна і дисемінована форма захворювання – відповідно у 52,1 % та 47,9 % ($p > 0,05$) проти 54,2 % і 45,8 % хворих контрольної групи ($p > 0,05$), деструкції в легенях визначали відповідно у 28 (58,3 %) та у 25 (52,1 %) хворих ($p > 0,05$), бактеріовиділення методом мікроскопії та посіву мокротиння – відповідно 68,7 % і 72,9 %. Усі пацієнти, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях. В обох групах були пацієнти з IV стадією ВІЛ-інфекції. Хворі основної та контрольної групи мали супутній вірусний гепатит В та С

відповідно у 29 (60,4 %) та 29 (60,4 %) випадках ($p>0,05$). Порівнювалась частота клініко-лабораторних проявів побічних реакцій від ХТ. Серед побічних реакцій на ХТ у хворих обох груп зустрічались наступні: диспепсичні (нудота, блювота, зниження апетиту, діарея); неврологічні (головний біль, запаморочення, збудження, депресія); гепатотоксичні (підвищення рівня АлАТ понад 2 разу за контрольні значення, підвищення рівня білірубіну); алергічні (висипання на шкірі, свербіння шкіри). Інші побічні реакції протягом ІФХТ повторного курсу хіміотерапії ми не спостерігали. У частини хворих мало місце виникнення декількох видів побічних реакцій. Найчастіше зустрічали комбінації наступних побічних реакцій – диспепсичні + неврологічні або диспепсичні + гепатотоксичні; гепатотоксичні + алергічні.

Лікування розпочинали за стандартною схемою для І клінічної категорії. АТР призначали під час проведення ІФХТ після досягнення задовільної переносимості протитуберкульозної хіміотерапії, переважно наприкінці першого місяця лікування (у 31 хворих), у решти хворих – протягом 2-го місяця лікування. У переважної більшості хворих схема лікування включала 1 ННІЗТ (ефавіренз) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин або тенофовір/емтрицитабін) – у 27 (56,3 %) осіб – ламівудин + зидовудин, у решти – тенофовір/емтрицитабін.

У 33 осіб (68,7 %) під час призначення АРТ на фоні протитуберкульозного лікування було досягнуто клініко-рентгенологічного 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 в більшості випадків (у 7 хворих із виразним імунодефіцитом було бактеріовиділення під час призначення АРТ). У 27 (56,3 %) пацієнтів симптоми туберкульозу були не різко виражені – субфебрильна температура (періодично фебрильна), підвищена пітливість вночі, у решти 10 хворих симптоми були відсутніми. У 10 хворих із виразним імунодефіцитом під час призначення АРТ стан був без суттєвих змін

порівняно з початком лікування — АРТ призначено через виразний імунодефіцит (кількість CD4+ лімфоцитів була менше 50 кл/мкл).

Вплив АРТ на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ наведено в табл. 3.1. Оцінку стану хворих контрольної групи проводили у ті ж терміни ХТ, як і у хворих основної групи.

Таблиця 3.1

**Вплив АРТ на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію
туберкульоз/ВІЛ на кінець інтенсивної фази ХТ**

Перебіг туберкульозу	Кількість хворих			
	група 1 (n= 48)		група 2 (n= 48)	
	абс.	%	абс.	%
Покращення	28	58,3	27	56,3
Погіршення/без суттєвих змін, у т.ч.:	20	41,7	21	43,7
поява симптомів туберкульозу/ продовжують визначатись	17	35,4	10	20,8
рентгенологічне погіршення / без змін	17	35,4	10	20,8
відновлення бактеріовиділення / продовжується	5	10,4	10	20,8
поширення туберкульозу на іншу локалізацію процесу (легеневу / позалегеневу)	3	6,3	4	8,3
Померли	3	6,3	11	22,9*

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

Після призначення АРТ у 20 пацієнтів (41,7 %) відзначали погіршення перебігу туберкульозу, що визначалось як СВІС, з яких 3 (6,3 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та загострення вірусного гепатиту з розвитком печінкової недостатності. У 28 (58,3 %) пацієнтів не було будь-яких негативних явищ на фоні призначення та прийому АРТ.

У 17 (35,4 %) хворих з погіршенням перебігу туберкульозу продовжували АРТ та протитуберкульозну терапію. Тільки в 3 (6,3 %) випадках АРТ та

протитуберкульозна терапія була тимчасово відмінена через значне підвищення рівня білірубину та АлАТ.

В групі порівняння стан хворих під час лікування не зазнав суттєвих позитивних змін – у 43,7 %, та жодному хворому не відміняли протитуберкульозу ХТ. Значна кількість хворих померла протягом проведення основного курсу хіміотерапії — 22,9 %.

Не зважаючи на те, що у (41,7 %) пацієнтів групи 1 спостерігали погіршення перебігу туберкульозу під впливом АРТ, серед них померло лише 6,3 % пацієнтів, що достовірно менше ніж в групі порівняння, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4+ лімфоцитів була 1-50 кл/мкл) – 12 осіб в основній групі 11 осіб в групі порівняння. Отже, при призначенні АРТ хворим з виразним імунодефіцитом, не зважаючи на розвиток СВІС, виживання було в 3,7 раза більшим, ніж без АРТ. СВІС спостерігали з 2 тижня від початку АРТ до 4-х тижнів. Термін розвитку синдрому реконституції імунітету після початку АРТ наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Термін розвитку синдрому відновлення функції імунної системи після початку АРТ

Термін розвитку СВІС (тижні)	Кількість хворих (n= 20)	
	абс.	%
1-2	14	70,0
3-4	6	30,0

Дані табл. 3.2 свідчать про те, що СВІС частіше розвивався через 1-4 тижні. Середній термін розвитку СВІС становив $(2,1 \pm 0,1)$ тижнів.

Побічні реакції від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії виникали у перші 4-8 тижнів лікування. Побічні реакції виникали переважно від протитуберкульозної хіміотерапії, оскільки розвивались ще до призначення

АРТ (в у 15 хворих основної групи, що складало 68,2 % від числа хворих, в яких розвинулись побічні реакції).

Після приєднання АРТ побічні реакції зареєстрували ще 7 хворих. У 3 хворих було загострення вірусних гепатитів із суттєвим підвищенням рівня АлАТ (понад 200 ОД/л), що стало причиною відміни АРТ і протитуберкульозної ХТ. В контрольній групі побічні реакції виникали в такі ж терміни лікування, що і у хворих основної групи, які крім протитуберкульозного лікування отримували ще й АРТ. В більшості випадків побічні реакції були помірні і не призводили до відміни або зміни терапії в обох групах хворих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Переносимість хіміотерапії хворими на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ,
які отримували АРТ**

Групи хворих	Всього хворих	Побічні реакції			
		всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		абс. число	%	абс. число	%
Група 1	48	23	47,9*	11	22,9*
Група 2	48	19	39,6	9	18,6

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

В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції – відповідно в 47,9 % та 39,6 % випадках ($p > 0,05$). У хворих основної групи кількість побічних реакцій була на 8,3 % більшою, проте, ця різниця не була вірогідною, $p > 0,05$.

Не було виявлено вірогідної міжгрупової відмінності за характером побічних реакцій (табл. 3.4).

Найчастіше у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виникали гепатотоксичні реакції – в групі 1 у 45,8 % хворих, в контрольній – у 39,6 %

хворих ($p > 0,05$). 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 [32, 132]. На другому місці за частотою були диспепсичні побічні реакції, які проявлялися нудотою і не призводили до зміни режиму хіміотерапії або схеми АРТ – відповідно у 27,1 % та 25,0 % хворих ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4

**Частота та вид побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів
у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ протягом інтенсивної фази
хіміотерапії**

Вид побічних реакцій	Групи хворих				Р
	1		2		
	абс. число	%	абс. число	%	
Диспепсичні	13	27,1	12	25,0	>0,05
Неврологічні	8	16,7	6	12,5	>0,05
Гепатотоксичні	22	45,8	19	39,6	>0,05
Алергічні	10	20,8	5	10,4	>0,05

У хворих групи 1 дещо частіше реєстрували алергічні побічні реакції, проте, вони були пов'язані з прийомом піразинаміду, а не антиретровірусних препаратів. (Рис. 3.1)

Алергічні реакції усувались призначенням антигістамінних препаратів, в двох випадках – відміною піразинаміду. Гепатотоксичні реакції усувались призначенням гепатотропної та дезінтоксикаційної терапії, в 6- випадках відміною піразинаміду. Найчастіше побічні реакції реєстрували від піразинаміду – гепатотоксичні, диспепсичні, алергічні – у 19 хворих групи 1, що складало 82,6 % від числа пацієнтів, в яких розвинулись побічні реакції. В контрольній групі хворих піразинамід викликав побічні реакції у 17 хворих

(89,5 %). На другому місці за частотою реєстрували побічні реакції від рифампіцину і ізоніазиду – диспепсичні, гепатотоксичні, алергічні та неврологічні побічні реакції – відповідно у 4 (17,4 %) та 2 (10,5 %) хворих із числа пацієнтів, в яких виникли побічні реакції. Інші побічні реакції (гематологічні, серцево-судинні) виникали в поодиноких випадках в обох групах хворих.

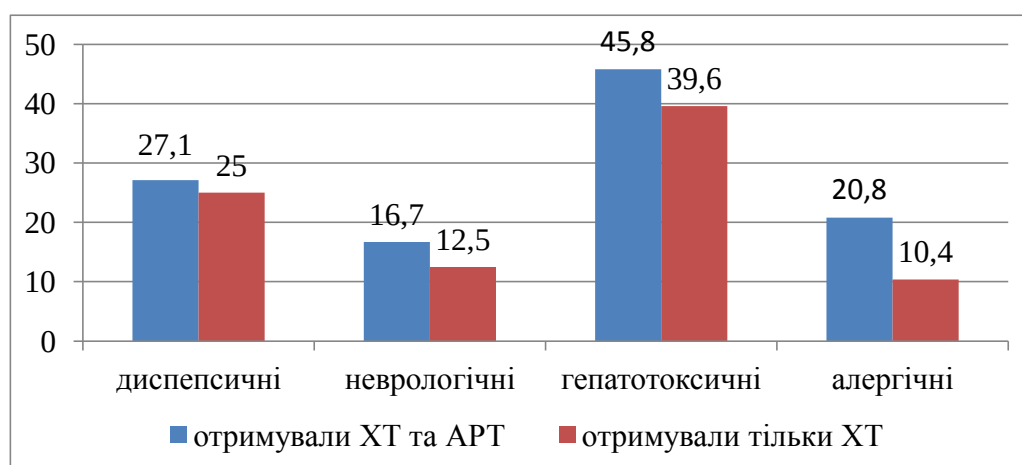


Рис. 3.1. Частота та вид побічних реакцій у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ

Дані рис. 3.1 свідчать про те, що серед хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, котрі отримували ХТ та АРТ частіше зустрічаються гепатотоксичні (у 45,8 %) та диспепсичні (у 27,1 %) побічні реакції проти хворих групи порівняння, котрі отримували лише ПТП ($p > 0,05$).

Отже, підсумовуючи вище наведене, можна заключити, що АРТ вірогідно не вплинула на переносимість протитуберкульозної терапії та не призвела до збільшення частоти побічних реакцій. Різниця за більш високою частотою побічних реакцій у хворих основної групи (на 15,1 %) не була вірогідною. Значна кількість побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ була обумовлена в даному дослідженні контингентом хворих із супутнім

вірусним гепатитом В та С (60,4 %), що відповідає даним літератури [33, 57].

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

Після призначення АРТ у 41,7 % хворих через $(2,1 \pm 0,1)$ тижнів розвинувся синдром відновлення функції імунної системи, що призвело до загострення вірусного гепатиту з подальшою відміною обох терапій (АРТ і протитуберкульозної) у 3 (6,3 %). Не зважаючи на розвиток СВІС, виживання хворих було в 3,7 рази більшим, ніж без АРТ.

У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із високою частотою виникають побічні реакції від протитуберкульозної хіміотерапії – у 39,6 % випадках переважно за рахунок гепатотоксичних та диспепсичних побічних реакцій.

Антиретровірусна терапія не суттєво збільшує частоту побічних реакцій (на 17,4 %). У 22,9 % пацієнтів побічні реакції були тяжкими та потребували зміни або відміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії.

Частота і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапій у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у хворих, що отримували АРТ та не отримували, представлений на рис. 3.2.

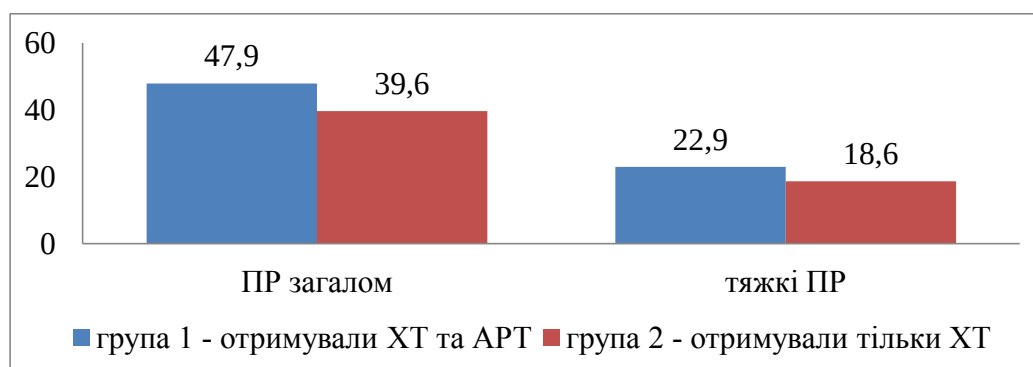


Рис. 3.2 .Частота побічних реакцій у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ (%) серед хворих, котрі отримували та не отримували АРТ.

Як свідчать дані рис. 3.2, у хворих 1-ї групи кількість побічних реакцій була на 8,3 % більшою, проте, ця різниця не була вірогідною, $p > 0,05$. Тяжкі побічні реакції, які потребували відміни/зміни протитуберкульозної терапії або схеми антиретровірусної терапії, також розвинулись у однакової кількості хворих - 22,9 % та у 18,6 % хворих.

3.2. Чинники ризику гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

До гепатотоксичних реакцій схильні хворі на туберкульоз, які мають вірусний гепатит В та С, мали медикаментозний гепатит в анамнезі, зловживають алкоголем та вагітні жінки [133, 135]. В цих пацієнтів згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз проводиться регулярний моніторинг ферментів печінки (АлАТ, білірубін) з метою своєчасної діагностики гепатотоксичних реакцій та їх своєчасної корекції [139]. При п'ятиразовому підвищенні рівня АлАТ протитуберкульозне лікування відміняється до нормалізації зрушених біохімічних показників, а потім поступово відновлюється [23]. Така тактика виправдовує себе у відношенні запобігання тяжких медикаментозних гепатитів, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною у відношенні лікування туберкульозу, коли через перерви лікування прогресує туберкульозний процес і розвивається резистентність збудника до основних ПТП [61, 62]. У зв'язку з цим є доцільною профілактика гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком їх виникнення шляхом призначення гепатопротекторів або заміни найбільш гепатотоксичного препарату піразинаміду на фторхінолон. Необхідно встановити найбільш вагомі фактори ризику виникнення побічних реакцій для призначення їм з самого початку індивідуалізованих схем протитуберкульозної ХТ та гепатопротекторів.

З цією метою було визначено зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом

інтенсивної фази протитуберкульозної ХТ у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С для встановлення факторів високого ризику їх виникнення. Робота виконана за кошти державного бюджету. Зв'язок між функціональним станом печінки на початку лікування та розвитком гепатотоксичних реакцій протягом ІФХТ вивчали у проспективному дослідженні, яке включало 58 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С. З дослідження були виключені пацієнти, в яких могли бути інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем, хворі на цукровий діабет. Частота виникнення гепатотоксичних реакцій порівнювалась з групою пацієнтів хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів (38 осіб).

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням наступних показників: АлАТ/АсАТ), білірубіну, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну. Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи проводили за допомогою апарату ультразвукової діагностики TOSHIBA XAR-310. Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів В і С: сумарні антитіла класу G до структурного (core HBV) і не структурних білків вірусу гепатиту С (антитіла HCV) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та виділення ДНК вірусу гепатиту В і РНК вірусу гепатиту С за ПЛР. Вірусний гепатит С чи В діагностували згідно загальновизнаним критеріям. Маркери гепатиту В та С визначали у 51 (87,9 %) хворого, гепатиту С – у 5 (8,6 %) хворих, $p < 0,05$, рідко гепатиту В – у 2 (3,5 %) хворих.

В групі хворих з вірусними гепатитами чоловіків було 49 (84,5 %), жінок – 9 (15,5 %), середній вік становив $(32 \pm 2,7)$ роки, в групі без вірусних гепатитів – відповідно – 27 (71,1 %) і 11 (28,9 %) хворих, середній вік $(30 \pm 1,9)$

роки, $p > 0,05$. Усі пацієнти були з новими випадками туберкульозу (1 клінічна категорія) і раніше ПТП не отримували. У переважної більшості хворих обох груп – відповідно у 45 (77,5 %) і 30 (78,9 %) був поширений процес з ураженням більше ніж 1 сегмент, у 41 (70,7 %) і 26 (68,4 %) хворих в легенях визначали деструкції, $p > 0,05$.

Функціональний стан гепатобіліарної системи та УЗД ознаки ураження печінки на початку лікування наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Стан гепатобіліарної системи на початку лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С

Біохімічні та ультразвукові показники стану печінки	Кількість хворих	
	абс.	%
1	2	3
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 40 ОД/л.	28	48,3
Підвищення рівня білірубіну понад 20 мкмоль/л	18	31,0
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ і білірубіну	17	29,3
Підвищення рівня ЛФ понад 300 ОД/л	17	29,3
Підвищення рівня ГГТП понад 50 ОД/л	29	50,0
Зниження рівня альбуміну $< 3,5$ г/л	9	15,5
УЗ - ознаки ураження печінки	34	58,6

На рис 3.3 представлена кількість хворих зі зрушеними показниками біохімічного дослідження крові серед хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ на початку ХТ

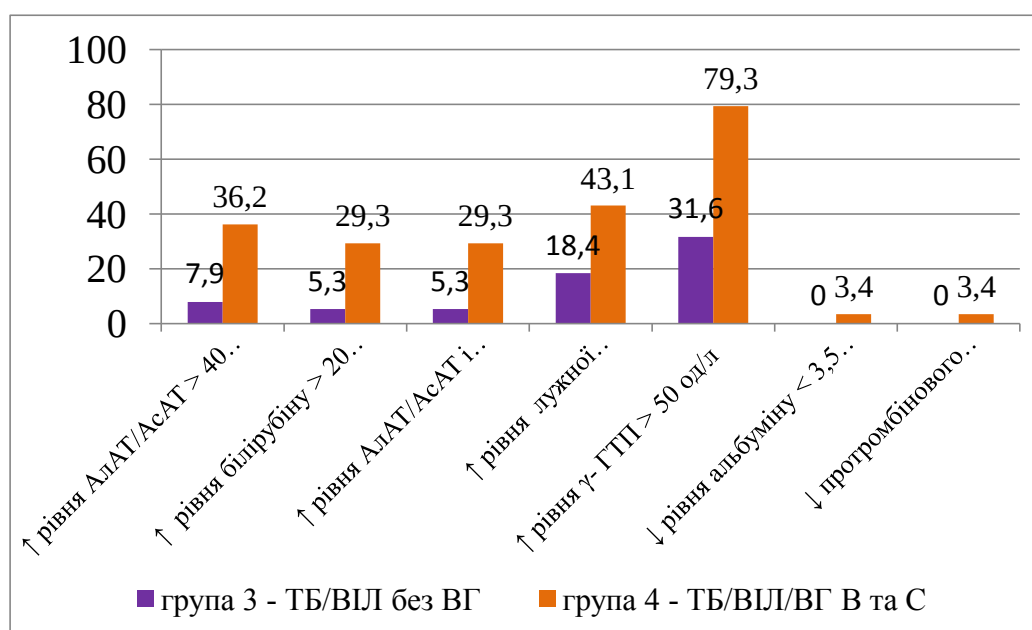


Рис. 3.3. Кількість хворих зі зрушеними показниками біохімічного дослідження крові на початку ХТ (%).

Як свідчать дані рис 3.3, серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів (група 3), порівняно з хворими із супутнім вірусним гепатитом В та С (група 4), до початку протитуберкульозної хіміотерапії підвищення рівнів окремих біохімічних показників визначали значимо рідше: АлАТ/АсАТ понад 40 ОД/л – у 7,9 проти 36,2 %; білірубину понад 20 мкмоль/л – у 5,3 % проти 29,3 %; одночасне підвищення АлАТ/АсАТ і загального білірубину – у 5,3 % проти 29,3 %; ГГТП понад 50 ОД/л – у 31,6 % проти 79,3 %; лужної фосфатази понад 300 ОД/л – у 18,4 проти 43,1 % хворих, відповідно.

Протягом ІФХТ гепатотоксичні реакції виникли у 32 (55,2 %) хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з ВГ, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії – у 16 (27,6 %) хворих.

Серед 38 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без супутнього вірусного гепатиту В та С побічні реакції виникли у 10 хворих (26,3%) за рахунок диспепсичних та гепатотоксичних реакцій. Гепатотоксичні реакції, що потребували відміни лікування виникли в 4 (10,5 %) випадках.

В табл. 3.6 наведено зв'язок між біохімічними показниками на початку лікування, прийомом АРТ та кількістю CD4+ лімфоцитів та ризиком виникнення гепатотоксичних реакцій протягом ІФХТ у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С.

Найбільш сильний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із вихідним підвищенням рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ/АсАТ та білірубіну. Сильний зв'язок з виникненням гепатотоксичних реакцій встановлено у разі підвищення рівня білірубіну, зниження рівня альбуміну крові понад 3,5 г/л або УЗ - ознаках ураження печінки.

Не встановлений зв'язок між виникненням гепатотоксичних побічних реакцій та вихідним підвищенням рівня ГГТП та ЛФ. ГГТП була підвищеною на початку лікування у половини хворих, проте, це не вплинуло на розвиток побічних реакцій. У хворих на інфекційні гепатити активність ГГТП визначали у 2–5 разів вище норми. Підвищення ГГТП в цих випадках спостерігалось довше, ніж інших печінкових ферментів. Не встановлено достовірного зв'язку між виникненням гепатотоксичних реакцій та прийомом АРТ, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4+ лімфоцитів.

Таблиця 3.6

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 (КІ)
		гепатотоксичні реакції (n=32)	задовільна переносимість (n=26)		
1	2	3	4	5	6
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*.

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5	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, $p < 0,01$.

Отже серед контингенту хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С можна виділити наступні фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій: підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасне будь-яке підвищення рівнів АлАТ/АсАТ та білірубину; зниження рівня альбуміну крові нижче 3,5 г/л; УЗ ознаки ураження печінки.

Таким чином, у 55,2 % хворих на ВДТБ із супутнім вірусним гепатитом В та С протягом ІФХТ виникали гепатотоксичні побічні реакції, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії – у 27,6 % випадку. 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 білірубину; 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 холестази, прийомом АРТ, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4+ лімфоцитів.

Наявність цих факторів вимагає більш частого моніторингу зрушених показників в процесі ХТ, призначення гепатопротекторів, призначення індивідуалізованих режимів хіміотерапії (за рахунок заміни найбільш гепатотоксичних ПТП на менш гепатотоксичні).

Розділ 4

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ТА УЛЬТРАЗВУКОВІ ОЗНАКИ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІЗ СУПУТНІМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С

4.1. Показники біохімічного аналізу крові у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С

Показники біохімічного аналізу крові вивчили у 58 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С. До початку протитуберкульозної хіміотерапії визначили і порівняли біохімічні показники крові у цієї групи хворих та у 38 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів.

В групі хворих з вірусними гепатитами чоловіків було 49 (84,4 %), жінок – 9 (15,5 %), середній вік становив ($32 \pm 2,7$) роки, в групі без вірусних гепатитів – відповідно – 27 (71,1 %) і 11 (28,9 %) хворих, середній вік ($30 \pm 1,9$) роки. Отже, групи порівняння за статтю та віком не відрізнялись ($p > 0,05$). Серед загальної кількості хворих, переважали особи молодого віку. З дослідження були виключені пацієнти, в яких були інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем, хворі на цукровий діабет.

Проява гепатиту (вірусного або медикаментозного) супроводжується синдромом цитолізу гепатоцитів, при якому підвищується рівень ферментів аланін та аспартат амінотрансфераз, холестатичним синдром з підвищенням концентрації білірубіну, холестерину, бета-ліпопротеїну, активації лужної фосфатази, гамма- глутамілтранспептидази. Для більш тяжкого ураження печінки характерно зниження рівня альбуміну крові, протромбінового індексу.

Стан печінки за основними біохімічними показниками крові наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Середні значення біохімічних показників крові на початку протитуберкульозної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з або без супутнього гепатиту В та С (М ± m)

Показник, од. вимірювання, референтні значення	Хворі без ВГ (n=38)	Хворі з ВГ (n=58)
АлАТ, ОД/л (до 31 ж -41 ч ОД/л)	46,8 ±4,6	168,2±11,4*
АсАТ, ОД/л (до 31 ж – 37 ч ОД/л)	18 ± 3,1	49,8 ± 5,4*
ГГТП, ОД/л (до 32 ж - 49 ч ОД/л)	38 ± 3,2	75 ± 2,9*
Лужна фосфатаза, ОД/л (до 240 ж – 270 ч ОД/л)	217 ±7,5	349±8,2*
Загальний білірубін, мкмоль/л (8,6 – 20,5 мкмоль/л)	12,1 ± 2,3	23,4±3,2
Тимолова проба, S-H (до 5)	5 ± 2,5	7± 1,5
Холестерин, ммоль/л (3,16 -4,18 ммоль/л)	3,4 ± 0,6	3,2 ±0,8
Альбумін, г/л (4-5 г/л)	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,9
Протромбіновий індекс, % (78-142%)	123,4 ± 5,3	113,4 ± 7,6

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється від референтних значень, $p < 0,05$.

У групі пацієнтів без вірусних гепатитів середній показник АлАТ мав лише тенденцію відхилення від референтного значення, а у групі із вірусними гепатитами спостерігалось достовірне підвищення рівня АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ. Інші показники були на рівні референтних значень.

В табл. 4.2 наведено кількість хворих, у яких біохімічні показники крові були достовірно зрушеними.

Таблиця 4.2

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 крові	Кількість хворих			
	без ВГ n=38		з ВГ В та С n=58	
	абс.	%	абс.	%
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 40 ОД/л	3	7,9	21	36,2*
Підвищення рівня білірубіну понад 20 мкмоль/л	2	5,3	17	29,3*
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ і білірубіну	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, $p < 0,05$.

Як свідчать дані табл. 4.2 в групі пацієнтів з вірусними гепатитами були суттєві зрушення майже усіх біохімічних показників крові. Найбільш часто визначали холестатичний синдром з підвищенням рівня ГГТП і лужної фосфатази – відповідно у 79,3 % і 43,1 % хворих. В групі без вірусних гепатитів ці показники також були підвищеними частіше, ніж інші, проте кількість таких випадків було достовірно меншою, ніж в групі з вірусними гепатитами. У 36,2 % хворих з вірусними гепатитами визначали підвищені рівні АлАТ на початку лікування, у 29,3 % – одночасне підвищення АлАТ і загального білірубіну. Більш тяжкі порушення зі зниженням рівня альбуміну крові і протромбінового індексу були визначені в поодиноких випадках. В групі без вірусних гепатитів

таких порушень не було . При цьому у хворих з вірусними гепатитами не визначали клінічних ознак гепатиту таких як жовтяниця, нудота, блювота. Виявлені порушення біохімічних показників крові не супроводжувались клінічними симптомами. Діючий УКПМД «Туберкульоз» передбачає визначення ферментів АлАТ, АсАТ і білірубіну, що характеризують функцію печінки згідно календаря моніторингу лікування хворих. Ці показники не дозволяють у повному обсязі визначати порушення функції печінки (при відсутності у хворих клінічних проявів загострення гепатиту зміни АлАТ та АсАт визначили лише у 36,2 % осіб. У той же час у даних хворих суттєве підвищення ГГТП, яке свідчить про холестатичний синдром, визначили у більшості пацієнтів.

Таким чином, проведене дослідження біохімічних показників крові у хворих із новими випадками ко-інфекції із супутніми вірусним гепатитом В та С на початку лікування дозволило встановити, що майже у 36,2 % хворих визначили підвищені рівні АлАТ, у 29,3 % був одночасно підвищений рівень АлАТ і загального білірубіну, у переважної більшості пацієнтів визначали холестатичний синдром із підвищеним рівнем ГГТП і лужної фосфатази.

У пацієнтів без вірусних гепатитів аналогічні зміни показників були в поодиноких випадках.

Отже, у 79,3 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з супутнім вірусним гепатитом В та С визначили порушення функції печінки різного ступеню тяжкості без клінічних проявів, що ускладнювало проведення протитуберкульозної терапії. Для попередження розвитку порушення функції печінки проводили ретельний моніторинг лікування: щомісячно визначали рівень ферментів, що характеризують функцію печінки, а саме АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, білірубіну, альбуміну та протромбінового індексу.

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

Ультразвукові особливості ураження печінки вивчили у 58 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С. Пацієнти були обстежені до початку та в процесі протитуберкульозної ХТ (через 2 місяці інтенсивної фази). Показники УЗД порівнювались з показниками 38 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусного гепатиту В та С, котрим УЗ-дослідження також проводили на початку та в процесі протитуберкульозної ХТ (через 2 місяці інтенсивної фази).

В групі хворих з вірусним гепатитом В та С чоловіків було 49 (84,4 %), жінок – 9 (15,5 %), середній вік становив ($32 \pm 2,7$) роки, в групі без вірусних гепатитів – відповідно – 27 (71,1 %) і 11 (28,9 %) хворих, середній вік ($30 \pm 1,9$) роки, $p > 0,05$. Отже, у дослідження включили переважно осіб молодого віку, статеві різниці в групах порівняння не було. З дослідження були виключені пацієнти, в яких були інші причини ураження печінки: ті, що зловживають алкоголем, хворі на цукровий діабет. Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла, рифампіцин 10 мг/кг, піразинамід 20 мг/кг, етамбутол 15 мг/кг.

В табл. 4.3 представлено кількість хворих в групах порівняння, що мали УЗ-ознаки ураження печінки у вигляді гепатомегалії, зміни ехогенності паренхіми печінки або параметрів портального кровотоку. Порівняння проводили між групами хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами проти хворих без вірусних гепатитів – як до, так і у процесі протитуберкульозної хіміотерапії; також порівнювали кількість хворих з УЗ-ураженнями печінки окремо серед хворих з вірусними гепатитами до та після лікування, та окремо серед хворих з вірусними гепатитами до та після лікування.

Таблиця 4.3

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							
	1 ТБ/ВІЛ на початку ІФ n= 38		2 ТБ/ВІЛ в кінці ІФ n=38		3 ТБ/ВІЛ+ ВГ на початку ІФ n=58		4 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##
Зміна ехогенності паренхіми печінки	3	7,9*	11	28,9**	32	55,2#	45	77##
Зміни параметрів портального кровотоку (за конгестивним та індексом 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, $p < 0,05$.

Параметри портального кровотоку оцінювали за конгресивним індексом (КІ) та індексом артеріальної перфузії (ІАП). Портальний кровоток вважали зміненим, коли конгресивний індекс був більше референтного значення ($0,034 \pm 0,002$): якщо індекс становив $0,043 \pm 0,002$, це свідчило про наявність фіброзних змін у печінці, якщо збільшувався до $0,087 \pm 0,002$ – цирозу. Також портальний кровоток вважали зміненим, коли індекс артеріальної перфузії був більше референтного значення ($0,32 \pm 0,02$): серед пацієнтів з різними стадіями фіброзу в середньому становив ($0,34 \pm 0,02$), серед пацієнтів з цирозом печінки – ($0,40 \pm 0,02$), відповідно. У більшості (більш ніж у половини) хворих з супутніми вірусними гепатитами навіть перед початком протитуберкульозної терапії вже визначали УЗ-ознаки ураження печінки, які проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку, порівняно з хворими без вірусних гепатитів, у котрих подібні зміни були визначені не більше ніж у 8,0 % хворих ($p < 0,05$). Після проведення ІФ кількість хворих, що мали ті чи інші УЗ-ознаки ураження печінки, також була значно меншою у хворих без вірусних гепатитів (до 40 %), порівняно з вірусними гепатитами (до 80%), $p < 0,05$. У той же час треба відмітити, що через 2 міс лікування (в кінці ІФ) серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусного гепатиту В та С УЗ-ознаки ураження печінки визначались частіше ніж на початку лікування: зміни ехогенності паренхіми печінки визначили у 28,9% проти 7,9% , зміни швидкості портального кровотоку - у 39,5% проти 2,6% хворих відповідно. У хворих з вірусними гепатитами до та у процесі ІФ встановили таку саму залежність: через 2 міс лікування серед даного контингенту хворих значно зросла кількість хворих, що мали УЗ-ознаки ураження печінки, що вивчались ($p < 0,05$).

На рис. 4.1 представлено кількість хворих з наявними УЗ-ознаками ураження печінки серед хворих з новими випадками ко-інфекції на початку ХТ. Серед хворих з потрійною патологією, порівняно з хворими на ТБ/ВІЛ без вірусного гепатиту, при ультразвуковому дослідженні печінки до початку

протитуберкульозної терапії виявили значно частіше: гепатомегалію – у 43,1 % хворих з гепатитами; підвищення ехогенності печінки - у 55,2 % проти 7,9%; зміну параметрів портального кровотоку (зменшення КІ та збільшення ІАП) – у 60,4 % проти 2,6 % хворих, відповідно. В 40,0 % випадків дані порушення мали безсимптомний перебіг як на фоні підвищення рівня АлАТ, АсАТ, так і без такого підвищення.

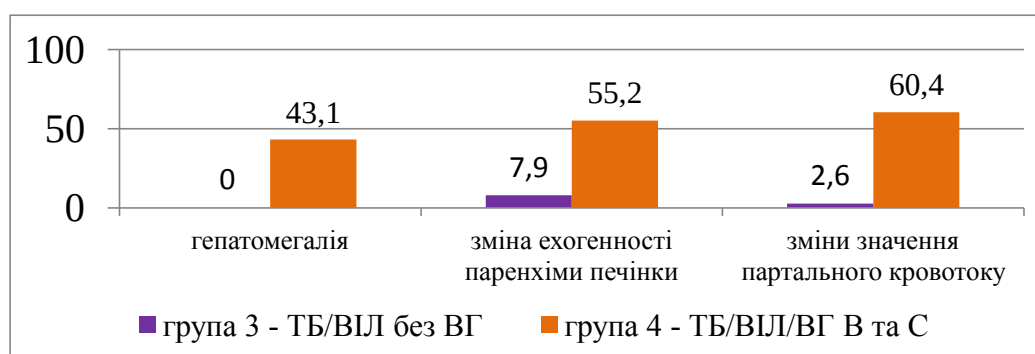


Рис. 4.1. Кількість хворих з наявними УЗ-ознаками ураження печінки на початку ХТ

У хворих з вірусним гепатитом В та С зміни УЗ-ознак ураження печінки були різнонаправленими, що обумовлено різним терміном вірусного ураження печінки, що проявилось нерівномірною щільністю тканини, ділянками підвищеної та зниженої ехогенності (у 32 пацієнтів) та зміненими параметрами портального кровотоку (у 35 пацієнтів). При біохімічному обстеженні цих пацієнтів підвищення АлАТ, АсАТ встановили у 36,2 % хворих та у жодного з них дані показники не перевищували 200 Од/л, що дало змогу призначити стандартну протитуберкульозну хіміотерапію. У хворих без вірусного гепатиту лише у 7,9 % хворих визначили незначне підвищення рівнів АлАт та АсАТ.

Після інтенсивної фази хіміотерапії УЗ-ознаки ураження печінки реєстрували у більшій кількості хворих в обох групах, які проявлялись

переважно підвищенням ехогенності паренхіми печінки та зміною параметрів портального кровотоку.

Кількість хворих з наявними УЗ - ознаками ураження печінки серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без гепатиту В та С представлена на рис. 4.2.

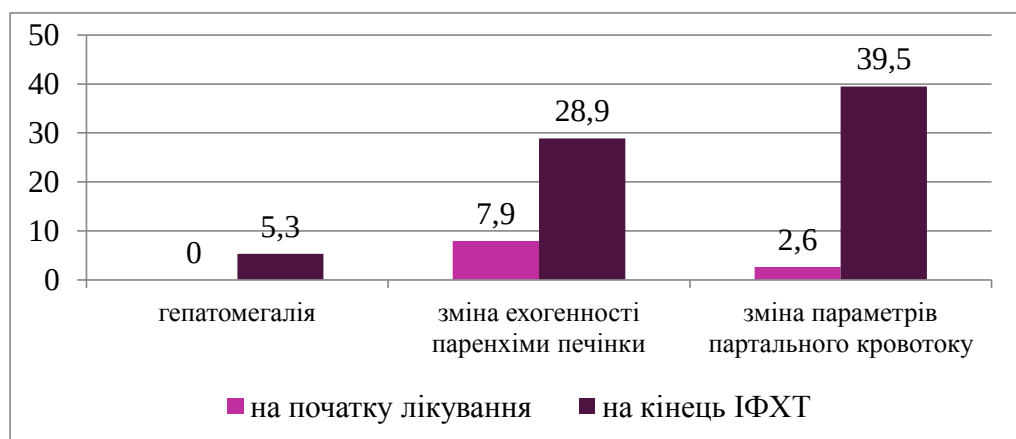


Рис. 4.2. Кількість хворих з наявними УЗ - ознаками ураження печінки серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без гепатиту В та С

Серед хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без вірусного гепатиту В та С, порівняно з хворими з вірусними гепатитами, до або після інтенсивної фази 4-х компонентної стандартної хіміотерапії, такі зрушення УЗ-ознак, як гепатомегалія, зміна ехогенності печінки, зміна параметрів портального кровотоку виникали тільки у 5,3 % хворих після ІФХТ; у 7,9 % проти 28,9 % хворих; у 2,6 % проти 39,5 % хворих, відповідно. При біохімічному дослідженні крові у хворих з вірусними гепатитами, у 10 (66,7 %) з 15 осіб із зміненими параметрами портального кровотоку були підвищені показники АлАТ, АсАТ (у чоловіків АлАТ більше 65 ОД/л, у жінок – 55 ОД/л; АсАТ у чоловіків більше 56 ОД/л, у жінок – 42 ОД/л). На початку лікування у

цих пацієнтів параметри АлАТ, АсАТ були на контрольному рівні. У 2-х пацієнтів (13,3 %) відмічали суттєве збільшення АлАТ понад 200 ОД/л, що розцінили як серйозну побічну гепатотоксичну реакцію. Отже, виявлені зміни УЗ-ознак разом зі збільшенням рівня ферментів цитолізу можна розцінювати як токсичне ураження печінки. Клінічні симптоми ураження печінки – нудота, блювота, слабкість, втрата апетиту були відсутніми. Підвищення рівня білірубіну в сироватці крові не визначали.

Оскільки за результатами УЗ-дослідження на момент завершення ІФХТ було визначено змінені показники ехогенності печінки та портального кровотоку у значної кількості хворих як без гепатитів, так і з ними, більш детально проаналізовано ультразвукові особливості ураження печінки (середні значення різних показників) у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без та зі супутніми вірусними гепатитами В та С (табл. 4.4). У групі хворих із вірусним гепатитом В та С наприкінці ІФХТ визначили більший передньо-задній розмір печінки та вертикальний розмір лівої долі, на відміну від групи хворих з токсичним ураженням печінки. Середнє значення показника ехогенності печінки було дещо більше ($13,2 \pm 1,5$) SD в групі хворих без гепатитів, проте міжгрупове значення показників достовірно не розрізнялось. У групі хворих без вірусних гепатитів середнє значення лінійної швидкості портального кровотоку було достовірно більше ($72,8 \pm 1,6$) см/с, на відміну від хворих із супутнім вірусним гепатитом В та С. Площа селезінки була дещо більшою в групі з вірусним гепатитом В та С і складала ($62,6 \pm 4,2$) см², проте значення показників достовірно не розрізнялись. Зазначені УЗ-ознаки ураження печінки вираженого ступеню у хворих на вірусні гепатити В та С обумовлені загостренням гепатитів, що є несприятливим фактором для проведення фармакотерапії, особливо із застосуванням препаратів, що метаболізуються в печінці та мають гепатотоксичну дію [135]. Токсичні реакції на лікарські засоби у хворих без вірусного гепатиту В та С були зазвичай не настільки тяжкими,

як у групі пацієнтів з вірусними гепатитами, та розцінені як побічна гепатотоксична реакція на протитуберкульозну хіміотерапію [32, 137, 140].

Таблиця 4.4

**Ультразвукові ознаки ураження печінки у хворих на ко-інфекцію
туберкульоз/ВІЛ в кінці ІФ**

Ультразвукові ознаки	ТБ/ВІЛ + ВІ n= 58	ТБ/ВІЛ без ВІ n=38
Передньо-задній розмір правої долі (норма до 12,5 см)	18,2±1,2	15,1 ±0,7*
Вертикальний розмір лівої долі (норма до 8 см)	12,6±1,3	8,9±1,2*
Акустична щільність, од. (норма рівномірна, за сірою шкалою)	47,6 ± 6,5	52,3 ±4,9
Ехогенність SD MG, (норма-слабко гіпоехогенна, дещо вища - паренхіми нирок, нижча – паренхіми селезінки)	11,5 ±1,5	13,2 ±1,5
Середня лінійна швидкість порталного кровотоку (MnV, норма 15-18 см/с)	60,4 ±2,8	72, 8 ± 1,6*
Вертикальний розмір селезінки (норма 11-12 см)	11,4±2,1	10,8±2,3
Передньо-задній розмір (норма 4-5 см)	5,2±1,3	4,4±1,5
Об'єм селезінки (V max, см ³ , індивідуальний, розміри 12смх8смх5 см)	280,2±10,5	250,4 ±10,6
Площа селезінки (S max до 50 см ²)	62,6±4,2	52,8±6,1

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

Оскільки у значної кількості хворих, особливо після проведення ІФХТ, були наявні УЗ-ознаки ураження печінки, доцільно провести поглиблене вивчення наявності різних стадій фіброзу та цирозу печінки у хворих без вірусних гепатитів або з ними до та після ІФ хіміотерапії (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

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	%
без фіброзу	34	89,5*	28	73,7	22	37,9#	10	17,2##
1. слабко виражений перипортальний фіброз (співвідношення АсАТ до АлАТ =1)	3	7,9*	7	18,5	16	27,6#	3	5,2
2. помірний фіброз з порто-портальними септами (співвідношення АсАТ до АлАТ = 2)	1	2,6*	1	2,6	16	27,6	20	34,5##
3. виражений фіброз з порто-центральною септами (співвідношення АсАТ до АлАТ = 3)	0	0*	1	2,6	4	6,9#	16	27,6##
4. цироз печінки (співвідношення АсАТ до АлАТ = 4)	0	0	1	2,6	0	0#	9	15,5##

Примітки:

1.- * у хворих без вірусних гепатитів проти хворих 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 проти хворих з вірусними гепатитами після ІФ значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Серед хворих без вірусних гепатитів, застосування протитуберкульозної терапії призвело до розвинення у печінці фіброзних змін 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.

Такі результати свідчать про ризик прискореного розвинення фіброзних змін у печінці для хворих на туберкульоз/ВІЛ із вірусними гепатитами В та С на фоні призначення стандартного режиму хіміотерапії, що включає 3 гепатотоксичних препарати – ізоніазид, рифампіцин, піразинамід. Даний факт є обґрунтуванням для розробки нової схеми хіміотерапії у хворих на туберкульоз/ВІЛ із вірусними гепатитами В та С, що включає меншу кількість гепатотоксичних протитуберкульозних препаратів протягом ІФ. У першу чергу, мова йде про заміну піразинаміду, як препарату з найбільш вираженою гепатотоксичною дією, на фторхінолон, для якого гепатотоксичні побічні реакції майже не притаманні, а бактеріцидна дія на МБТ більш виражена.

Серед хворих, у котрих встановили цироз печінки, була визначена його стадія за шкалою Чайлд-П'ю. В усіх хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів та з гепатитами В та С, у котрих діагностували цироз печінки через 2 місяці ІФ, було встановлено клас А цирозу (5 – 6 балів).

Проведені дослідження дозволяють заключити, що у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусних гепатитів, після завершення 4-х компонентної стандартної інтенсивної фази хіміотерапії виникли зміни в паренхімі печінки, які проявлялись підвищенням ехогенності паренхіми печінки у 28,9 %, осіб, зміною портального кровотоку у 39,5 % осіб. Набуті

порушення стану печінки є проявами гепатотоксичної дії протитуберкульозних препаратів.

У 55,2 % пацієнтів з вірусними гепатитами до початку лікування ураження паренхіми печінки та порушення портального кровотоку визначали у більшості хворих. У більшості із них (65,5 %) встановили відсутність або фіброз 1 ступеня, що дозволило розпочати стандартну протитуберкульозну терапію у даної категорії хворих безперешкодно. У 27,6 % та у 6,9 % визначили фіброз 3 та 4 ступеня, але без виражених клінічних проявів та без підвищення рівня трансаміназ, що також дозволило у даних хворих розпочати стандартний курс лікування. Після проведення ІФ при застосуванні стандартного режиму хіміотерапії із піразинамідом, у значно більшій кількості таких хворих визначили суттєві негативні зміни функції печінки: у 9 (15,5 %) хворих діагностовано цироз печінки, що є ознакою не тільки серйозної побічної реакції на протитуберкульозну хіміотерапію, а і загостренням вірусних гепатитів В та С. Окрім того встановлено, що у 66,7% хворих зі зміненим портальним кровотоком визначалось підвищення рівня АлАТ, АсАТ, а у 13,3 % – їх суттєве підвищення (понад 200 ОД/л).

УЗД дозволяє додатково до лабораторних методів діагностувати зміни стану паренхіми печінки та виділити групу підвищеного ризику щодо виникнення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПРЕНОСИМІСТЬ РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ МОКСИФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІЗ СУПУТНІМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С

Для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ застосовують стандартну схему лікування із застосуванням 4-компонентного 6-ти місячного режиму хіміотерапії на фоні АРТ, який складається з інтенсивної і підтримуючої фази. Перші 2 місяці інтенсивної фази застосовують ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. Після 2-х місяців інтенсивної фази розпочинають підтримуючу фазу, яка триває ще 4 місяців. Протягом підтримуючої фази застосовують ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, а потім ще 2 місяці до завершення підтримуючої фази ізоніазид, рифампіцин [Наказ МОЗ № 1091 від 21.12.2012 р. про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»– Київ, 2012. – 165 с.]. АРТ приєднують протягом інтенсивної фази хіміотерапії.

В роботі було поставлене завдання удосконалити спосіб лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С, в якому шляхом заміни піразинамиду в стандартному режимі хіміотерапії на моксифлоксацин, досягається зменшення частоти гепатотоксичних реакцій, що запобігає перериванню та достроковому припиненню хіміотерапії і тим самим сприяє підвищенню ефективності лікування.

Для лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ протягом 2 міс інтенсивної фази хіміотерапії призначали щоденно ізоніазид, рифампіцин, етамбутол та моксифлоксацин. Після чого розпочинали підтримуючу фазу тривалістю 4 місяці, протягом якої застосовують ізоніазид і

рифампіцин. Антиретровірусну терапію призначали на фоні протитуберкульозної терапії протягом інтенсивної фази.

Ефективність удосконаленого режиму хіміотерапії було вивчено у контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 60 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ з позитивним мазком мокротиння із новими випадками туберкульозу із супутнім вірусним гепатитом В та С. У хворих групи 5 (основної) застосовували удосконалений режим хіміотерапії, в якому призначали моксифлоксацин замість піразинаміду. Хворим групи 6 (порівняння) проводили стандартну хіміотерапію за 1 категорією.

Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду (H) 4-6 мг/кг маси тіла, рифампіцину (R) 8- 12 мг/кг, моксифлоксацину (Mfx) 7,5 – 10 мг/кг або піразинаміду (Z) – 20 - 30 мг/кг або, етамбутолу (E) – 15 - 20 мг/кг. У пацієнтів обох груп з ураженням печінки, яке проявлялось підвищенням рівня ферментів та УЗ-ознаками ураження печінки, призначали гепатопротектори до нормалізації рівня трансаміназ.

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

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням наступних показників: АлАТ, АсАТ, білірубіну, ГГТП, ЛФ, альбуміну. Ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи проводили за допомогою апарату ультразвукової діагностики TOSHIBA XAR-310.

Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АлАТ збільшувався як мінімум у двічі. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АлАТ

понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубину, що вимагало відміни режиму хіміотерапії та АРТ.

Біохімічні показники крові були зміненими майже у половини хворих як основної, так і контрольної грипи, і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АлАТ/АсАТ), загального білірубину (прямого і непрямого), ферментів холестазу (ГГТП і ЛФ), зниження рівня альбуміну. Ультразвукові ознаки ураження печінки, проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Біохімічні показники крові та ультразвукові ознаки стану печінки на початку лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С

Біохімічні показники крові та УЗ-ознаки стану печінки	Кількість хворих			
	група 5 (основна) n=30		група 6 (порівняння) n=30	
	абс.	%	абс.	%
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ понад 40 ОД/л	14	45,7	15	50,0
Підвищення рівня білірубину понад 20 мкмоль/л	11	36,7	10	33,3
Підвищення рівня АлАТ/АсАТ і білірубину	12	40,0	10	33,3
Підвищення рівня ЛФ понад 300 ОД/л	13	43,3	12	40,0
Підвищення рівня ГГТП понад 50 ОД/л	28	93,3	26	86,7
Зниження рівня альбуміну < 3,5 г/л	3	10,0	1	3,3
УЗ - ознаки ураження печінки	18	60,0	16	53,3

Підвищення рівня АлАТ/АсАТ визначали майже у половини хворих обох груп, у третини хворих був підвищений рівень білірубину (прямого і непрямого), майже у всіх хворих визначали підвищення рівня ГГТП, у

половини хворих при УЗД обстеженні визначали ураження печінки. Тяжкі ураження печінки, які супроводжувались зниженням рівня альбуміну крові були в поодиноких випадках в обох групах хворих. В більшості випадків – відповідно у 93,3% і 86,7 % визначали маркери вірусного гепатиту С.

На початку лікування найчастіше визначали підвищення рівня ГГТП, АлАТ. УЗ-ознаки ураження печінки визначали у більшості хворих. Рідше (тільки у третини пацієнтів) отримували підвищення рівня загального білірубіну. Міжгрупових відмінностей за частотою та ступенем ураження печінки не виявлено.

В результаті застосування удосконаленого режиму хіміотерапії ефективність лікування виявилася вірогідно ефективнішою 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 побічні 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 контрольної групи відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 3,3 % хворих основної групи ($p < 0,05$).

Ефективність та переносимість лікування наведено у табл. 5.2.

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 білірубіну.

Таблиця 5.2

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, $p < 0,05$.

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 та зменшити тяжкість проявів гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 %.

Наводимо конкретні приклади застосування стандартних та удосконалених режимів хіміотерапії.

Приклад 1.

Хворий К., 28 років, медична карта стаціонарного хворого № 115, поступив на лікування у відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру з діагнозом: ВДТБ (14.02.11) обох легень (дисемінований), Дестр -, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 1 (2011). Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз легень.

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV, вторинна залізодефіцитна анемія рецидивуючий орофаренгіальний кандидоз. Вірусний гепатит В та С

При вступі у хворого були виражені клінічні прояви захворювання – фебрильна температура тіла, сухий кашель, втрата маси тіла на 15 кг. Рентгенологічно визначали поширений двобічний процес у легенях. Визначали масивне бактеріовиділення, МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виразний імунодефіцит – кількість CD4 клітин становила 104 кл/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або одразу ж після її завершення.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол. Враховуючи низький рівень CD4, для профілактики пневмоцистної пневмонії було призначено ко – тримоксазол двічі на добу. Переносимість хіміотерапії була незадовільною, з'явилась нудота, блювота, при біохімічному дослідженні крові виявлено підвищення АлАТ до 234 ОД/л, що перевищувало контрольні показники в 5 разів, рівень непрямого білірубину в крові до 125 мкмоль/л. Ці прояви відповідали симптомам гепатотоксичної реакції. Виникнення гепатотоксичної реакції пов'язано із застосуванням в режимі хіміотерапії 3-х гепатотоксичних препаратів – піразинаміду, рифампіцину і ізоніазиду. Зважаючи на тяжкий прояв гепатотоксичної реакції, гепатотоксичні препарати піразинамід, рифампіцин і ізоніазид відмінили.

Лікування продовжували етамбутолом і стрептоміцином на фоні гепатотропної терапії (гептрал, есенціале). У пацієнта продовжували визначати підвищену температуру тіла, кашель без задишки. Враховуючи профілактичне лікування ко-тримоксазолом та відсутність задишки на тлі інших скарг, притаманних туберкульозу, та враховуючи продовження бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, погіршення стану не пов'язували з пневмонією а розцінили як прогресування туберкульозу. На контрольній рентгенограмі легень через 2 міс. виявили прогресування туберкульозного процесу – збільшення інфільтративних змін в легенях. Зважаючи на погіршення стану, було відновлено прийом ізоніазиду і рифампіцину, що призвело до подальшого підвищення показників печінкових ферментів (АлАТ) і білірубіну. Рифампіцин і ізоніазид довелось відмінити знову.

Рентгенограми до та через 2 місяці лікування представлені на рис. 5.1 та 5.2.

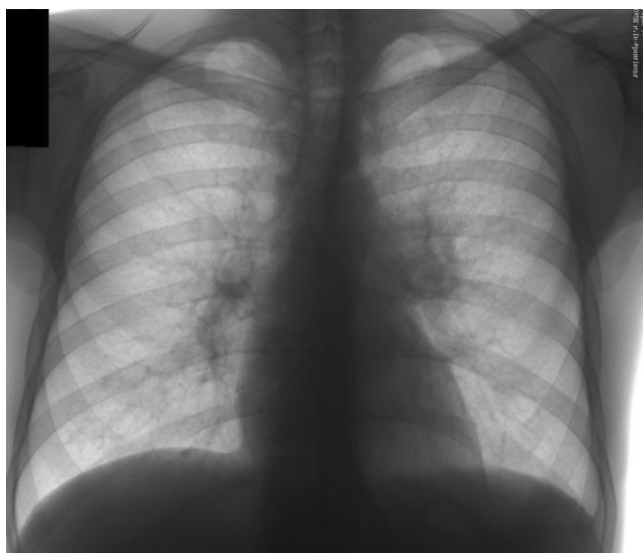


Рис. 5.1 – Хворий К., до лікування

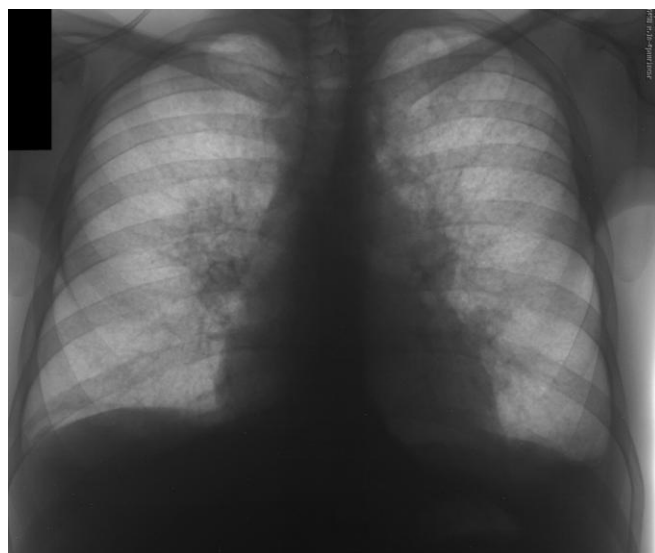


Рис. 5.2 – Хворий К., через 2 міс після початку лікування

Стан хворого погіршився: збільшився кашель, температура тіла постійно тривала більше 39° С, наросла слабкість, пітливість, продовжилась втрата ваги, поступово почала наростати задишка на фоні зміненого серцевого ритму, що було розцінено як явища легенево-серцевої недостатності. Хворий із супутнім

виразним імунodefіцитом помер через 2 місяці за причини швидкого прогресування туберкульозного процесу, що виникло внаслідок ВІЛ-інфекції і неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії через тяжку гепатотоксичну реакцію. Найбільший гепатотоксичний ефект із ПТП 1-го ряду має піразинамід, який пацієнт приймав протягом перших 2-х тижнів. Тяжка гепатотоксична реакція не дозволила відновити інші високо активні препарати із необхідної схеми - ізоніазид і рифампіцин.

Приклад 2.

Хворий М., 33 роки, медична карта стаціонарного хворого № 100, поступив на лікування у відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру з діагнозом: ВДТБ (18.02.2011) нижньої долі лівої легені (інфільтративний), Дестр -, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 1 (2011).

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія VI, хронічний панкреатит, вірусний гепатит В та С .

Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз. При вступі у хворого були виразні клінічні прояви захворювання – наявний бронхолегеневий та інтоксикаційний синдроми, що проявлялось сильним кашлем, підвищенням температури тіла до 38°C та виснаженням. Дефіцит маси тіла становив 11 кг. Рентгенологічно визначали однобічний поширений процес у нижній долі лівої легені, масивне бактеріовиділення. МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунodefіцит – кількість CD4 клітин становила 116 кл/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або одразу ж після її завершення.

Було призначено лікування за 1 категорією: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол. Враховуючи низький рівень CD4, для профілактики пневмоцистної пневмонії було призначено ко – тримоксазол двічі на добу

Пацієнта турбувала нудота, втрата апетиту. При контрольному визначенні показників функції печінки через 1 місяць у пацієнта виявлено підвищення рівня АлАТ в 3,5 рази. Протитуберкульозну хіміотерапію не відміняли оскільки АлАТ була в межах 5-разового збільшення, а провели лише її корегування. Відмінили піразинамід як найбільш токсичний препарат і призначили стрептоміцин, який не володіє гепатотоксичною дією. Було прийняте рішення відтермінувати призначення АРТ до завершення ІФХТ для досягнення позитивної динаміки з боку туберкульозного процесу і задовільної переносимості протитуберкульозної хіміотерапії. Через 2 місяці інтенсивної фази розпочати підтримуючу фазу не вдалось, оскільки продовжувалось бактеріовиділення. На контрольній рентгенограмі суттєвих позитивних змін не відзначали. Було прийняте рішення продовжувати хіміотерапію в режимі інтенсивної фази зі стрептоміцином і призначити антиретровірусну терапію. Після призначення АРТ продовжували визначати підвищений рівень АлАТ в межах 5-разового збільшення на фоні нудоти та блювоти, а також констатували прогресування туберкульозу у вигляді прогресивного підвищення температури тіла, слабкості. Рентгенограми до та через 3 тижні лікування представлені на рисунках 5.3 та 5.4.

На рентгенограмі відзначали появу вогнищевої дисемінації в обох легенях. У подальшому стан погіршувався та хворий помер. Погіршення стану розцінили як прояв синдрому відновлення функції імунної системи.



Рис. 5.3 – Хворий М., до лікування

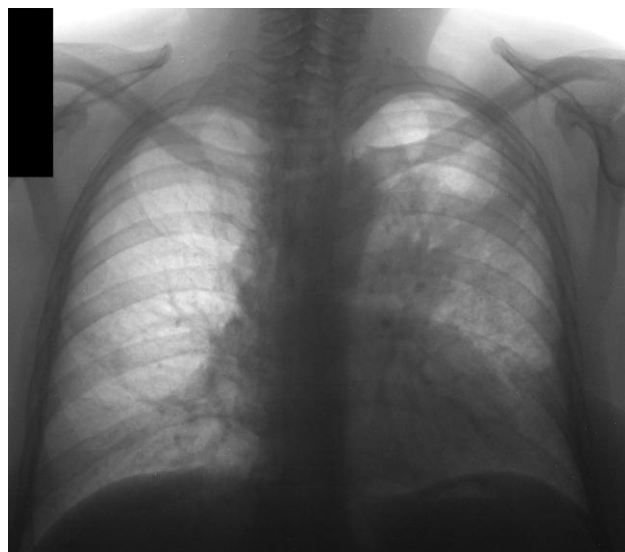


Рис. 5.4 – Хворий М., через 3 тижні після початку лікування

Смерть пацієнта відбулась через прогресування туберкульозу як наслідку неефективної хіміотерапії через неповноцінність схеми внаслідок гепатотоксичної реакції і розвитку синдрому відновлення функції імунної системи на фоні неефективної протитуберкульозної хіміотерапії. Антиретровірусну терапію призначили при відсутності суттєвих позитивних змін з боку легеневого процесу. Відсутність виражених позитивних змін було зумовлено вираженим імунодефіцитом, який прогресував без антиретровірусної терапії. Призначення антиретровірусної терапії заглибило це хибне коло і призвело до подальшого погіршення туберкульозного процесу.

Приклад 3.

Хвора Л., 30 років, медична карта стаціонарного хворого № 47, поступила на лікування у відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру з діагнозом: ВДТБ (11.01.2010) обох легень (дисемінований), Дестр -, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 2 (2010).

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV, рецидивуючий орофарингіальний

кандидоз. Вірусний гепатит В та С.

Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз. При вступі у хворої визначали виражені клінічні прояви, наявний бронхолегеневий та інтоксикаційний синдроми. Рентгенологічно визначали поширений двобічний процес. Визначали бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, МБТ були чутливі до протитуберкульозних препаратів I ряду. За даними імунограми встановлений виражений імунодефіцит – кількість CD4 клітин становила 95 кл/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії.

Було призначено лікування: ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + моксифлоксацин. Враховуючи низький рівень CD4, для профілактики пневмоцистної пневмонії було призначено ко – тримоксазол двічі на добу. При контрольному визначенні показників функції печінки у пацієнтки виявлено підвищення рівня АлАТ в 3 рази. Протитуберкульозну хіміотерапію не відміняли оскільки АлАТ була в межах 5-разового збільшення, а посилили тільки гепатотропну терапію (до есенціале додали гептрал). Після проведеного симптоматичного лікування погіршення біохімічних показників функції печінки не відбувалось. За 1 місяць лікування відбулось зникнення клінічних проявів захворювання, на 2-му місяці відбулось припинення бактеріовиділення.

Рентгенограми до та через 2 місяці лікування представлені на рисунках 5.5 та 5.6.

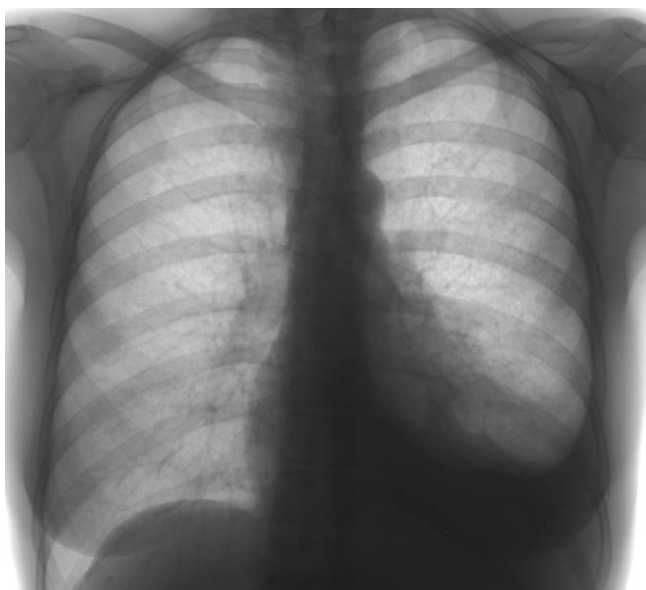


Рис. 5.5 – Хвора Л., до лікування

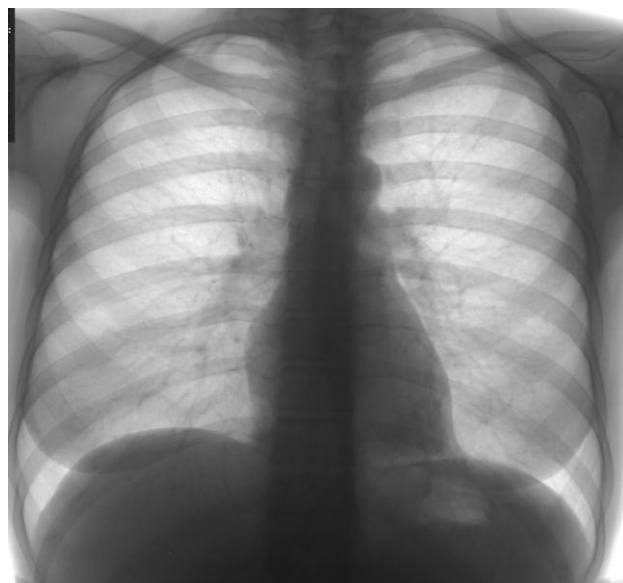


Рис. 5.6 – Хвора Л., через 2 місяці після початку лікування

Позитивний ефект на кінець ІФХТ відбувся завдяки можливості вчасного призначення АРТ, та відсутності сумачії гепатотоксичної дії протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів за рахунок відсутності в режимі інтенсивної фази хіміотерапії найбільш гепатотоксичного препарату – піразинаміду. Гепатотоксична дія ізоніазиду і рифампіцину була незначною (в межах 5 разового збільшення показників) і не призвела до відміни хіміотерапії.

Приклад 4.

Хворий Н., 46 років, медична карта стаціонарного хворого № 320, поступив на лікування у відділення бактеріовиділювачів Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру з діагнозом: ВДТБ (01.07.2010) лівої легені (інфільтративний), туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, Дестр +, МБТ +, М +, К +, Резист I (-) Резист II (0), Гіст 0, Кат 1, Ког 4 (2010).

ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV, рецидивуючий орофаренгіальний кандидоз. Вірусний гепатит В та С.

Випадок захворювання – вперше діагностований туберкульоз. При вступі

у хворого виражені клінічні прояви, наявний бронхолегеневий 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 клітин становила 154 кл/мкл, що потребувало призначення антиретровірусної терапії протягом інтенсивної фази хіміотерапії або зразу ж після її завершення.

Було призначено лікування: ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + моксифлоксацин. Переносимість хіміотерапії задовільна. Враховуючи низький рівень CD4, для профілактики пневмоцистної пневмонії було призначено ко – тримоксазол двічі на добу

Рентгенограми до та через 2 місяці лікування представлені на рисунках 5.7 та 5.8. За 2 місяці лікування досягли зникнення клінічних проявів захворювання, припинення бактеріовиділення, рентгенологічно – розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін, регресії порожнини деструкції. Пацієнту була призначена АРТ I лінії – зидовудин 600 мг, ламівудин 300 мг, ефавіренц 600 мг. Через 20 днів у пацієнта підвищилась температура тіла, проте, негативної рентген динаміки не було. Цей стан розцінили як прояв синдрому відновлення функції імунної системи. Був призначений преднізолон 15 мг протягом 2 тижнів, стан пацієнта покращився, температура нормалізувалась, рівень АлАТ лишався в межах норми.

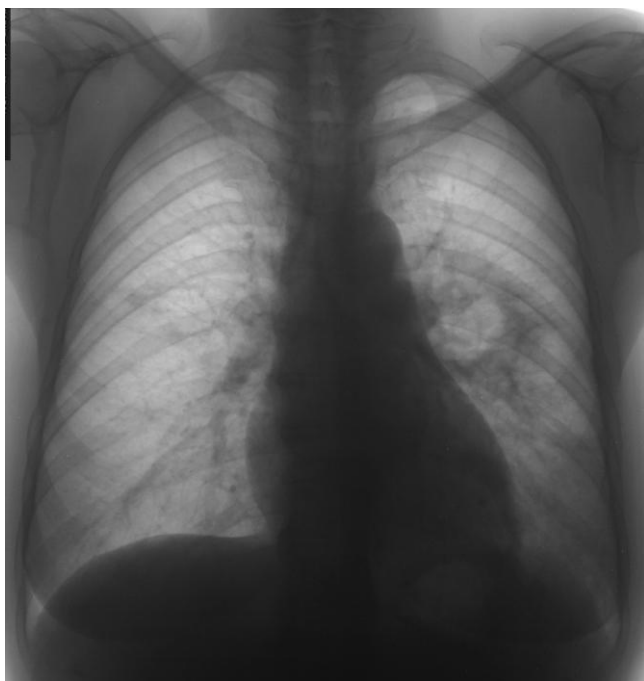


Рис. 5.7 – Хворий Н., до лікування

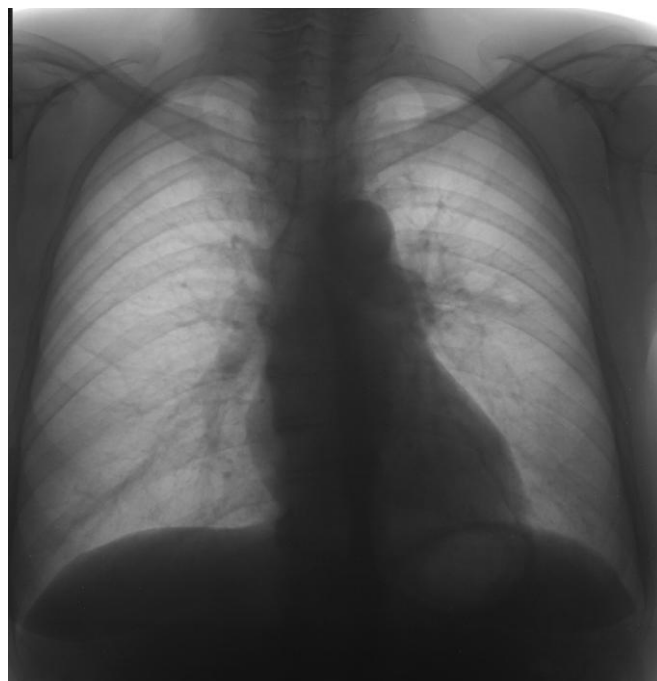


Рис. 5.8 – Хворий Н., через 2 місяці після початку лікування

Пацієнт завершив ІФХТ з позитивним результатом: припинилось бактеріовиділення за мазком, рентгенологічно відбулась регресія порожнини деструкції, розпочато прийом АРТ.

У подальшому пацієнт закінчив ОКХТ за показником «ефективне лікування», завдяки вчасно призначеної АРТ, та відсутності сумарної гепатотоксичної дії протитуберкульозних препаратів і антиретровірусних препаратів під час інтенсивної фази лікування. Пацієнт не отримував у інтенсивній фазі найбільш гепатотоксичний піразинамід, а отримував моксифлоксацин, який має високу бактерицидну активність у відношенні МБТ і не володіє гепатотоксичною дією. Завдяки цьому ефективність лікування була високою – в кінці інтенсивної фази вдалося досягти припинення бактеріовиділення, функціональний стан печінки не погіршився. Синдром відновлення функції імунної системи, який розвинувся через 20 днів після призначення АРТ, був нетяжкий, оскільки АРТ призначали на фоні ефективної протитуберкульозної терапії.

Проведені дослідження обґрунтовують доцільність застосування удосконаленого режиму хіміотерапії для хворих 1 категорії на основі моксифлоксацину замість піразинаміду у хворих з вихідним порушенням функції печінки для запобігання розвитку та зменшення ступеню тяжкості гепатотоксичних побічних реакцій. При цьому ефективність лікування вища, ніж при застосуванні стандартного режиму за рахунок зменшення частоти гепатотоксичних реакцій та зменшення тяжкості їх проявів.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В Україні з 2006 року епідемія туберкульозу вступила у фазу стабілізації. Так, за 2005 – 2014 роки захворюваність на всі форми туберкульозу знизилася з 84,1 на 100 тис. населення до 59,9 на 100 тис. населення, або на 26,4 %. Показник смертності від туберкульозу за цей період зменшився в 2 рази – з 23,5 випадку на 100 тис. населення до 11,2 випадку. Поряд з цим з'явилися нові проблеми. В структурі нових випадків туберкульозу з кожним роком збільшується питома вага хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, оскільки рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію продовжує збільшуватись, а захворюваність на туберкульоз лишається високою [1, 6, 42]. За досвідом країн Африки з високим рівнем розповсюдження туберкульозу навіть широке запровадження АРТ не знижує захворюваність на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих осіб [125, 155, 164, 172]. Суттєве зниження показника смертності від туберкульозу відбулось, через те, що змінилась структура хворих на вперше діагностований туберкульоз. В 2014 серед хворих з новими випадками було 25,3 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, тоді як в 2011 році – 13,6 %. 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 з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ серед пацієнтів з новими випадками туберкульозу становила лише 8,1 %, що в 3 рази менше, ніж в 2014 році. При цьому рівень смертності від СНІДу тільки за останній рік збільшився на 17 % [1, 6, 8, 42].

Висока смертність хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ обумовлена рядом причин: несвоєчасним діагностуванням туберкульозу на стадії генералізованих процесів [29], вираженим ступенем імунодефіциту, що супроводжується іншими опортуністичними захворюваннями, поширенням

вірусного гепатиту В та С серед цього контингенту, які значно ускладнюють проведення протитуберкульозної і антиретровірусної терапії, сприяють розвитку гепатотоксичних побічних реакцій [21, 31, 33, 50, 96, 102]. Серед цих пацієнтів значна кількість осіб, в яких розвинулось тяжкі гепатотоксичні реакції, які призвели до відміни лікування [15, 20, 36, 48, 83]. Питома вага кожного з цих факторів не відома, 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 із супутнім вірусним гепатитом В та С шляхом шляхом удосконалення схем антимікобактеріальної терапії залежно від функціонального стану печінки для попередження тяжких гепатотоксичних реакцій та зменшення їх ступеню важкості.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні задачі: 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; 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; установити 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; вивчити функціональний стан печінки у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С; 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; 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.

Поставлені задачі вирішувались за допомогою клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних, статистичних методів дослідження.

Дослідження проводились у Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі і клініці ДУ «Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – Акредитаційний сертифікат, перша категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 26 березня 2014 р., реєстраційний номер 221. Термін дії сертифікату – з 26 березня 2014 року по 26 березня 2017 року.

Усього у дослідження було включено 160 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, які лікувались в Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі та ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». У дослідження включені тільки ті пацієнти, у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу за когортним аналізом та у яких визначали 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 різних задач на 2 масиви.

1-й масив (96 хворих) – усі хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (легеневі та генералізовані форми захворювання), що отримували стандартний режим за 1 категорією (з та без вірусного гепатиту В та С), та котрі лікувались в Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі протягом 2012 – 2014 років. Дослідження проводилось як проспективне обсерваційне когортне.

Даний масив хворих для вирішення різних задач розподіляли окремо 2

рази на наступні групи порівняння:

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

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

Між хворими 1-ї та 2-ї груп вивчали частоту і характер побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії (1-й фрагмент дослідження). У цих групах порівняння було визначено однакову кількість хворих з супутнім вірусним гепатитом В та С (по 29 осіб). Клінічна характеристика цих хворих наведена в розділі 3.

- 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 хворих 3-ї та 4-ї груп визначали токсичний вплив протитуберкульозних препаратів на функціональний стан 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). Клінічна характеристика цих хворих наведена в розділі 4.

2-й масив (60 хворих) – хворі з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та легеневою формою із бактеріовиділенням (за мазком та посівом), та що мали вірусний гепатит В та С, та котрі лікувались в Івано-Франківському фтизіопульмонологічному центрі та ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Дослідження проводилось як проспективне контрольоване рандомізоване. Даний масив хворих для вирішення різних задач розподіляли 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 - 2HRZE6HR (група 6, порівняльна).

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

Отже хворі в усіх групах порівняння 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 та С.

За статистичними даними в 2014 році в Україні визначили маркери гепатитів В та С у 47,3% хворих з вперше діагностовано ВІЛ-інфекцією, проте поширеність вірусних гепатитів серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ лишається невідомою. За даними нашого дослідження таких пацієнтів було 60 % в структурі нових випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, що є високим показником і свідчить про актуальність проведеного дослідження.

Аналіз літератури свідчить про негативний взаємний вплив туберкульозу та вірусних гепатитів на стан імунної системи, більш виражену зміну клітинної ланки, розвиток медикаментозних гепатотоксичних реакцій зі значно важчим ураженням гепатобіліарної системи, ніж у хворих без супутніх уражень вірусними гепатитами [33, 50, 58, 85, 132, 135, 178].

Після АРТ протягом інтенсивної фази хіміотерапії у 20 (41,7 %) відзначали погіршення перебігу туберкульозу, що визначалось як синдром

відновлення функції імунної системи (СВІС), з яких 3 (6,3 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та загострення вірусного гепатиту з розвитком печінкової недостатності. У 28 (58,3 %) пацієнтів не було будь-яких негативних явищ на фоні призначення та прийому АРТ. У 17 (35,4 %) хворих з погіршенням перебігу туберкульозу продовжували АРТ та протитуберкульозну терапію. Тільки в 3 випадках АРТ та протитуберкульозна терапія була тимчасово відмінена через значне підвищення рівнів білірубіну та АлАТ. В групі порівняння стан хворих під час лікування у значної кількості осіб не зазнав суттєвих позитивних змін – у 43,7 %. Значна кількість хворих померла протягом проведення основного курсу хіміотерапії — 22,9 % [33].

Не зважаючи на те, що у значної кількості пацієнтів групи 1 (41,7 %) спостерігали погіршення перебігу туберкульозу під впливом АРТ, серед них померло лише 6,3 % пацієнтів, що достовірно менше ніж в групі порівняння, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4⁺ лімфоцитів була 1-50 кл/мкл) – 12 осіб в основній групі 11 осіб в групі порівняння. Отже, при призначенні АРТ хворим з виразним імунодефіцитом, не зважаючи на розвиток СВІС, виживання було в 3,7 раза більшим, ніж без АРТ. СВІС спостерігали з 2 тижня від початку АРТ до 4-х тижнів.

Отримані нами дані співзвучні з даними інших авторів, які вважають, що на розвиток синдрому реконституції імунітету та його тяжкість впливає не період призначення АРТ щодо фази протитуберкульозної терапії, а низька кількість CD4 лімфоцитів [67, 96, 103, 112, 162]. Ми спостерігали випадки смерті від синдрому реконституції імунітету, коли АРТ призначали не тільки в ранні терміни до 2-х місяців від початку протитуберкульозного лікування (4 випадки з 8), а і після інтенсивної фази (2 з 6). Тому деякі автори рекомендують призначати АРТ 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

низький (менше 50 кл/мкл), кількість летальних наслідків на фоні АРТ від синдрому реконституції імунітету не збільшується [67, 72, 74, 127, 145].

Побічні реакції від протитуберкульозної та антиретровірусної терапії виникали у перші 4-8 тижнів лікування. Побічні реакції виникали переважно від протитуберкульозної хіміотерапії, оскільки розвивались ще до призначення АРТ (в у 15 хворих основної групи, що складало 68,2 % від числа хворих, в яких розвинулись побічні реакції). Після приєднання АРТ побічні реакції зареєстрували ще 7 хворих. У 3 хворих було загострення вірусних гепатитів із суттєвим підвищенням рівня АлАТ (понад 200 ОД/л), що стало причиною відміни АРТ і протитуберкульозної хіміотерапії. В контрольній групі 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 або зміни терапії в обох групах хворих. В обох групах хворих із високою частотою реєстрували побічні реакції – відповідно в 47,9 % та 39,6 % випадках ($p > 0,05$). У хворих основної групи кількість побічних реакцій була на 17,4 % більшою, проте, ця різниця не була вірогідною, $p > 0,05$. Не було виявлено вірогідної міжгрупової відмінності за характером побічних реакцій – переважали рахунок гепатотоксичні, диспепсичні, неврологічні та алергічні побічні реакції.

Біохімічні показники крові були зміненими майже у половини хворих і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АлАТ/АсАТ), загального білірубіну (прямого і непрямого), ферментів холестазу (ГГТП і ЛФ), зниження рівня альбуміну. Ультразвукові ознаки ураження печінки, проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку. Серед показників найчастіше визначали підвищення рівня АлАТ/АсАТ на початку лікування – у 27 (46,5 %) хворих, з них незначне підвищення рівня

АлАТ було у 23 (85,2 %) хворих у 4 (14,8 %) – визначали більш ніж 2-х разове підвищення АлАТ.

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії гепатотоксичні реакції виникли у 32 (55,2 %) хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами, у тому числі тяжкі, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії – у 16 (27,6 %) хворих. Серед 39 хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ без супутнього вірусного гепатиту В та С побічні реакції виникли у 10 хворих (26,3%) за рахунок диспепсичних та гепатотоксичних реакцій. Гепатотоксичні реакції, що потребували відміни лікування виникли в 4 (10,5 %) випадках.

Найбільш сильний ризик виникнення гепатотоксичних реакцій встановлено у пацієнтів із вихідним підвищенням рівня АлАТ/АсАТ понад 2 рази від референтного значення або одночасним будь-яким підвищенням АлАТ/АсАТ та білірубіну. Сильний зв'язок з виникненням гепатотоксичних реакцій встановлено у разі підвищення рівня білірубіну, зниження рівня альбуміну крові понад 3,5 г/л та ознак ураження печінки при УЗД.

Не встановлений зв'язок між виникненням гепатотоксичних побічних реакцій та вихідним підвищенням рівня ГГТП та ЛФ. ГГТП була підвищеною на початку лікування у половини хворих, проте, це не вплинуло на розвиток побічних реакцій. У хворих на інфекційні гепатити активність ГГТП визначали у 2–5 разів вище норми. Підвищення ГГТП в цих випадках спостерігалось довше, ніж інших печінкових ферментів. Не встановлено достовірного зв'язку між виникненням гепатотоксичних реакцій та прийомом АРТ, а також ступенем імунодефіциту за кількістю CD4+ лімфоцитів.

Отримані нами дані про високу частоту гепатотоксичних побічних реакцій у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С співзвучні з результатами інших авторів, які свідчать про збільшення частоти побічних реакцій при наявності морфологічних змін в печінці або порушенні її функціональної активності при збільшенні рівня

АлАТ/АсАТ та білірубін [9, 32, 33, 139]. В дослідженні, що провели Ch. Sirinak та співавт., частота гепатотоксичності була достовірно вищою в осіб з вірусним гепатитом В, ніж без гепатиту – 59 % проти 24 %. Препарати II ряду і рифабутин мають меншу гепатотоксичність [135]. Однак деякі автори свідчать про задовільну переносимість протитуберкульозної хіміотерапії пацієнтами із потрійною патологією гепатит В та С із ко – інфекцією туберкульоз/ВІЛ, проте вони не наводили дані про функціональні порушення печінки до початку лікування. Нui S. та співавт. спостерігали зменшення кількості гепатотоксичних реакцій під час проведення протитуберкульозної хіміотерапії, яку поєднували з ламівудином, що має протівірусну активність на гепатит В [89]. Проте, в нашому дослідженні переважна більшість пацієнтів (понад 80 %) мали вірусний гепатит С у поєднанні з В.

Біохімічні показники крові вивчали у 58 хворих ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусним гепатитом В та С. Пацієнти були обстежені до початку протитуберкульозної хіміотерапії. Біохімічні показники цих пацієнтів порівнювались з показниками 38 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без вірусного гепатиту на початку лікування.

В групі пацієнтів з вірусним гепатитом В та С були суттєві зрушення майже усіх біохімічних показників. Найбільш часто визначали холестатичний синдром з підвищенням рівня ГГТП і ЛФ – відповідно у 79,3 % і 43.1 % хворих. В групі без вірусного гепатиту В та С ці показники також були підвищеними частіше, ніж інші, проте кількість таких випадків було достовірно меншою, ніж в групі з вірусним гепатитом В та С – відповідно у 31,6 % та 18,6 % хворих. У 36,2 % хворих з ВГ В та С визначали підвищені рівні АлАТ на початку лікування, у 29,3 % – одночасне підвищення АлАТ і загального білірубіну. Більш тяжкі порушення зі зниженням рівня альбуміну крові і протромбінового індексу визначали в поодиноких випадках. В групі без ВГ таких порушень не визначали. При цьому у хворих з ВГ В та С не визначали клінічних ознак

гепатиту таких як жовтяниця, нудота, блювота. Отже порушення функції печінки не супроводжувалось клінічними симптомами.

При УЗД печінки у більшості хворих з супутнім ВГ В та С визначали ознаки її ураження, які проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку – відповідно у 43,1 %, 55,2 % і 60,1 % хворих.

У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ без ВГ на початку лікування ознаки ураження печінки при УЗД були в поодиноких випадках, проявлялись підвищенням ехогенності печінки та зниженням її кровотоку. Після інтенсивної фази хіміотерапії УЗ-ознаки ураження печінки реєстрували у більшій кількості хворих, які проявлялись переважно підвищенням ехогенності паренхіми печінки та її кровотоку. При біохімічному обстеженні цих пацієнтів у 10 з 15 осіб (66,7 %), в яких відмічали підвищення параметрів печінкового кровотоку, були підвищені показники АлАТ, АсАТ (у чоловіків АлАТ більше 65 ОД/л, у жінок – 55 ОД/л; АсАТ у чоловіків більше 56 ОД/л, у жінок – 42 ОД/л). На початку лікування у цих пацієнтів параметри АлАТ, АсАТ були на контрольному рівні. У 2-х пацієнтів (13,3 %) відмічали суттєве збільшення АлАТ понад 200 ОД/л, що розцінили як гепатотоксичну реакцію. Отже, виявлені УЗД зміни разом зі збільшенням рівня ферментів цитолізу можна розцінювати як токсичне ураження печінки. Клінічні симптоми ураження печінки – нудота, блювота, слабкість, втрата апетиту були відсутніми. Підвищення рівня білірубіну в сироватці крові не визначали.

У хворих з супутнім ВГ зміни УЗ - ознак ураження печінки були різнонаправленими, що обумовлено різним терміном вірусного ураження печінки з нерівномірною щільністю тканини, ділянками підвищеної та зниженої ехогенності (у 32 пацієнтів) та портального кровотоку (у 35 пацієнтів). При біохімічному обстеженні цих пацієнтів підвищення АлАТ, АсАТ було у 21 з 35 хворих (60,0 %) зі зміненими параметрами печінкового кровотоку, так само як і у пацієнтів з токсичним ураженням печінки (66,7 %), $p > 0,05$.

Ехогенність печінки була дещо більшою в групі з токсичним ураженням печінки, проте міжгрупове значення показників достовірно не розрізнялось. У групі хворих з токсичним ураженням печінки визначали достовірне збільшення середньої лінійної швидкості портального кровотоку на відміну від хворих з вірусними гепатитами. Розміри, об'єм та площа селезінки була дещо більшою в групі вірусних гепатитів, проте значення показників достовірно не розрізнялось.

Серед хворих без вірусних гепатитів, застосування протитуберкульозної терапії призвело до розвинення у печінці фіброзних змін 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.

Отже, у 55,2 % пацієнтів з вірусними гепатитами відмічається ураження паренхіми печінки та порушення портального кровотоку, які проявляються як підвищенням так і зниженням ехогенності паренхіми і портального кровотоку. В 40,0 % випадків дані порушення перебігають безсимптомно та без підвищення рівня АлАТ, АсАТ.

УЗД дозволяє додатково до лабораторних методів діагностувати зміни стану печінки та виділити групу підвищеного ризику щодо виникнення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів.

Отримані нами дані є новими відомостями про частоту і характер функціональних розладів печінки та морфологічні зміни паренхіми за УЗД ознаками у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ у поєднанні з вірусними гепатитами. Більшість досліджень присвячено вивченню функціонального та морфологічного стану печінки у ВІЛ-інфікованих з вірусними гепатитами без туберкульозу легень. Так D.Terzić і співав. визначають порушення функції печінки у 46 % ВІЛ-інфікованих хворих з вірусним гепатитом В та С [105].

Для лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

застосовують стандартну схему лікування із застосуванням 4-компонентного 6-ти місячного режиму хіміотерапії на фоні антиретровірусної терапії, який складається з інтенсивної і підтримуючої фаз. Перші 2 місяці інтенсивної фази застосовують ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. Після 2-х місяців інтенсивної фази розпочинають підтримуючу фазу, яка триває ще 4 місяців. АРТ приєднують протягом інтенсивної фази хіміотерапії [23, 25].

До недоліків такого лікування слід віднести: невисоку ефективність щодо зникнення клінічних проявів хвороби і припинення бактеріовиділення у 60-70 % хворих [75, 117, 121, 153], високу частоту побічних реакцій від протитуберкульозної терапії – у 45 % [52, 95, 140], високу частоту необхідності корегування хіміотерапії через тяжкі побічні гепатотоксичні реакції [51, 52, 67, 175, 177]; високу частоту переривання та дострокового припинення хіміотерапії через гепатотоксичні побічні реакції [25, 49, 88, 142].

В основу удосконалення лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С ідея щодо зменшення гепатотоксичного впливу режиму хіміотерапії в інтенсивну фазу хіміотерапії. В літературі є переконливі дані щодо найбільшої гепатотоксичної дії піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками туберкульозу і ко-інфекції туберкульоз /ВІЛ [135, 139]. В даному дослідженні було поставлене завдання удосконалити спосіб лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В і С, в якому шляхом заміни піразинаміду в стандартному режимі хіміотерапії на моксифлоксацин, досягається зменшення частоти гепатотоксичних реакцій, або зменшення їх тяжкості і тим самим сприяє підвищенню ефективності лікування.

Поставлене завдання вирішувалось тим, що в удосконаленому режимі хіміотерапії хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С протягом основного курсу хіміотерапії, який передбачає застосування 6-ти місячного режиму хіміотерапії, що включає ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід в інтенсивну фазу протягом 2-х

місяців і ізоніазид, рифампіцин протягом 4 місяців підтримуючої фази, замість піразинаміду в інтенсивну фазу призначають моксифлоксацин.

Запропонований удосконалений режим хіміотерапії було застосовано у 30 пацієнтів на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С (група 5). Контролем ефективності запропонованого режиму хіміотерапії були 30 пацієнтів на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В і С, яких лікували за стандартним 4-х компонентним режимом хіміотерапії для 1 категорії (група 6). Біохімічні показники крові були зміненими майже у половини хворих як основної, так і контрольної групи, і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АлАТ/АсАТ), загального білірубіну (прямого і непрямого), ферментів холестазу (ГГТП і ЛФ), зниження рівня альбуміну. Ультразвукові ознаки ураження печінки проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів портального кровотоку.

В результаті застосування удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникнення 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 в 73,3 % випадках проти 46,7 % в групі порівняння, що 36,3 % більше.

Отримані нами результати (підвищення ефективності лікування при застосуванні удосконаленого режиму хіміотерапії на основі моксифлоксацину) співпадають з результатами одного дослідження, в якому у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом замість рифампіцину застосовували моксифлоксацин для профілактики лікарських взаємодій та профілактики гепатотоксичних реакцій. При цьому визначали більш високу ефективність антиретровірусної терапії [70].

За даним проведеного дослідження отримано, що частота визначення гепатотоксичних побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів серед хворих, що отримували удосконалений або стандартний режим хіміотерапії була вірогідно нижчою — 30,0 % проти 56,7 % хворих, відповідно ($p < 0,05$). Зниження частоти побічних реакцій відбулось за рахунок прийому меншої кількості гепатотоксичних препаратів (не призначався піразинамід). Негативні результати лікування (збільшення) були у значно меншого числа хворих при застосуванні удосконаленого режиму. Так у 30 % хворих групи порівняння відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 3,3 % хворих основної групи ($p < 0,05$). АРТ в обох групах хворих призначали протягом основного курсу.

Гепатопротектори застосовували у всіх пацієнтів з ехогенними ознаками ураження печінки та функціональними розладами (збільшення рівня печінкових ферментів), відповідно до Національних протоколів лікування [23, 25]. Деякі автори вважають, що за допомогою патогенетичних препаратів можна контролювати функцію печінки, проводячи дослідження АлАТ/АсАТ кожний тиждень. Автори призначали гепатопротектори якщо рівень АлАТ був підвищений вдвічі до 80 ОД/л. Удосконалення режиму хіміотерапії або відміну протитуберкульозних препаратів проводили у тому разі, якщо функція печінки не покращувалась. У нашому дослідженні був відмічений достовірний вплив на частоту виникнення гепатотоксичних побічних реакцій лише факт призначення режиму хіміотерапії із включенням великої кількості гепатотоксичних препаратів (стандартний режим), та зменшення кількості таких реакцій у разі застосування удосконаленого режиму хіміотерапії. Попри численні публікації, присвячені побічним реакціям, які виникають на фоні хіміотерапії туберкульозу, проблема їх прогнозування та профілактики лишається не вирішеною, не знайдено жодної ефективної схеми медикаментозної профілактики чи уніфікованих рекомендацій щодо вибору, дозуванню та терміну призначення гепатопротекторів. Лишається відкритим питання,

наскільки безпечні самі препарати-протектори та чи не чинять вони додаткового хімічного навантаження на організм.

Таким чином, на відміну від стандартної методики проведення хіміотерапії хворим з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С, запропонований спосіб дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення основного курсу хіміотерапії на 36,3 % 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 9 хворих (30,0 %), середній термін перерваного лікування становив ($16 \pm 2,1$) дні, протягом яких лікували токсичний гепатит до зниження рівня АлАТ і білірубіну. В деяких випадках виникнення гепатотоксичної реакції призвело до летального наслідку. У одного пацієнта контрольної групи через 2 тижні після призначення протитуберкульозної хіміотерапії з'явилась нудота, блювота, при біохімічному дослідженні крові виявлено підвищення АлАТ до 234 ОД/л, що перевищувало контрольні показники в 5 разів, рівень непрямого білірубіну в крові до 125 мкмоль/л. Зважаючи на тяжкий прояв гепатотоксичної реакції, гепатотоксичні препарати піразинамід, рифампіцин і ізоніазид відмінили. Лікування продовжували етамбутолом і стрептоміцином на фоні гепатотропної терапії. У пацієнта продовжували визначати підвищену температуру тіла, кашель. На контрольній рентгенограмі легень виявили погіршення туберкульозного процесу – збільшення інфільтративних змін в легенях. Зважаючи на погіршення стану, було відновлено прийом ізоніазиду і рифампіцину, що призвело до подальшого погіршення показників печінкових ферментів (АлАТ) і підвищення білірубіну. Рифампіцин і ізоніазид довелось відмінити знову. Стан хворого погіршився, з'явилась задишка. Хворий помер на фоні легенево-серцевої недостатності через 2 місяці через швидке прогресування

туберкульозного процесу на фоні виразного імунодефіциту внаслідок ВІЛ-інфекції і неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії через тяжку гепатотоксичну реакцію. АРТ не вдалось призначити. Найбільшим гепатотоксичним ефектом із призначеної комбінації протитуберкульозних препаратів володіє піразинамід. Пацієнт приймав даний препарат протягом перших 2-х тижнів, та протягом цього часу розвинулась тяжка гепатотоксична реакція, котра не дозволила відновити інші високо активні препарати із необхідної схеми - ізоніазид і рифампіцин.

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 момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їх проявів.

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 на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С.

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 білірубіну 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 білірубіну більш ніж 20 ммоль/л; одночасне підвищення аланінамінотрансферази і білірубіну 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 холестазу, 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 септами – 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 ВИКОРИСТАНИХ 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. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Фальц И. В. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 204.
4. 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. 113–119.
5. Боровицкий, В. С. Сравнительная эффективность ПБ и стандартного I режима химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных в лечебных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний [Текст] / В. С. Боровицкий // Пульмонология. - 2012. - Вып. 5. – С. 50–52.
6. ВІЛ-інфекція в Україні [Текст] / під ред. Н.М. Нізової // Інформ. бюлет. – 2015. – № 43. – 112 с.
7. ВИЧ-инфекция среди умерших больных туберкулезом [Текст] / Чернышева Н. С. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 226–227.
8. 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.
9. Ефективність та переносимість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / [Текст] С. О. Черенько, М. В. Погребна, Г. М. Роєнко, О. А. Рева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4 (7). – С. 25–30.
 10. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии [Текст] / Под. ред. В.Г. Пинчука, Д.Ф. Глузмана. – К.: «Наукова думка», 1990. – 229 с.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Лапач, С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабиц. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
 14. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез [Текст] / Тилляшайхов М. Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 185.
 15. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Зимина В. Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3–9.
 16. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ [Текст] / ВОЗ, 2007. – 542 с.
 17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Наказ МОЗ України № 45 від 06 лютого 2002 р. „Бактеріологічна діагностика туберкульозу” [Текст]. – 94 с.
23. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» [Текст]. – 183 с.
24. Наказ МОЗ України № 1039 від 31.12.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ко-інфекція (Туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)» [Текст]. – 80 с.
25. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. „Клінічний протокол антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків [Текст]. – С.125.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенько, В. И. Мальцев // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3. – С. 117–125.
33. Петренко, В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В та С [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.
34. 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.
35. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) [Текст] / И. Ю. Бабаева, З. С. Земскова,

- Л. Е. Гедымин, О. В. Демихова // Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 12. – С. 38–42.
36. 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.
 37. Просветов, Ю. В. Ретроспективний аналіз факторів виникнення ускладнень хіміотерапії та їх вплив на ефективність лікування туберкульозу легень [Текст] / Ю. В. Просветов // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 46–49.
 38. Процюк Р. Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р. Г. Процюк // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 4. – С. 9–13.
 39. Процюк, Р. Г. Рентгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р. Г. Процюк // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 2. – С. 22–25.
 40. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 4. – С. 8–13.
 41. Сравнительная эффективность ПБ 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.
 42. Туберкульоз в Україні [Текст] / під ред. Н.М. Нізової, М.В. Голубчикова. Аналітично-статистичний довідник. – 2015. – 68 стор.
 43. 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).

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Фещенко, Ю. І. Реорганізація, реструктуризація та реформування протитуберкульозної служби в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, М. С. Опанасенко. – Київ, 2015. – 172 с.
48. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / Парпиева Н. Н. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 101–102.
49. Эффективность лечения туберкулеза при совместном проведении противотуберкулезной и вирусной терапии у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ [Текст] / С. А. Черенько, Г. М. Роєнко, 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.
50. Alarming increase in tuberculosis and hepatitis C virus (HCV) among HIV infected intravenous drug users [Text] / C. Oprea [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2014. – Vol. 17, № 4, suppl. 3. – P. 912–920.
51. Alivarez-Freites, E. Activity of Moxifloxacin in the treatment of tuberculosis in a murine model [Text] / E. Alivarez-Freites, J. L. Carter, M. H. Cynamon // Antimicrob. Agent Chemother. – 2000. – V. 17, № 9. – P. 40–55.

52. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease [Text] / R.K. Dhiman [et al.] // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2012.– Vol. 2, № 3. – P. 260–270.
53. A meta-analysis of liver lesions in hepatitis B patients undergoing anti-tuberculosis therapy [Text] / Y. Zheng, S. Ma, D. Tan, M. Lu // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2014.– Vol. 22, № 8. – P. 585–589.
54. An official ATS statement : hepatotoxicity antituberculosis therapy [Text] / J. J. Saukkonen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935–952.
55. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection [Text] / F. A. Khan [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – V. 55, № 8. – P. 45–56.
56. 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.
57. 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.
58. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus [Text] / J. R. Ungo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – V. 157. – P. 1871–1876/
59. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis [Text] / Y.M. Liu [et al.] // Lung. – 2014.– Vol. 192, № 1. – P. 205–210.
60. 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.

61. 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>
62. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection [Text] // HIV Medicine. – 2011. – V. 12, № 9. – P. 517–524.
63. Causes of death and risk factors for mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Korea [Text] / S.H. Lee [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 990–997.
64. 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.
65. Glaziou, Ph. Global burden and epidemiology of tuberculosis [Text] / Ph. Glaziou, K. Floyd, M. Raviglione // Clin. Chest Med. – 2012. – V. 30. – P. 621–636.
66. 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.
67. 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.
68. Chow, S. C. Sample size calculations in clinical research [Text] / S. C. Chow, J. Shao, H. Wang. – London: Taylor&Francis, 2003. – 358 p.
69. Delayed antiretroviral therapy despite integrated treatment for tuberculosis and HIV infection [Text] / M. R. Patel [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2014. - Vol. 18, № 6. - P. 694–699.

70. 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.
71. 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.
72. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacilleCalmette-Guerin immune reconstitution adenitis [Text] / H. Rabie [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – V. 15, № 9. – P. 1194–1200.
73. 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.
74. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial [Text] / S. G. Mfinanga [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – V. 14. – P. 563–571.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.

79. Fátima, J. L. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control [Text] / J. L. Fátima, F. Moherdaui // Revista de saúde pública. – 2007. – V. 41, suppl. – P. 104–110.
80. Forget, E. J. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs[Text] / E. J. Forget, D Menzies // Expert Opin. Drug. Saf. – 2006. – Vol. 5. – №2. – P. 231–249.
81. 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>.
82. Gunawan, B.K. Mechanism of drug-induced liver disease [Text] / B.K. Gunawan, N. Kaplowitz // Clin. Liver Dis. – 2007. - V. 11 - P. 459–475.
83. 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.
84. 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.
85. Hepatitis B or hepatitis C co-infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function [Text] / C. Padmapriyadarsini [et al.] // J. Postgrad. Med. – 2006. – V. 52. – P. 92–96.
86. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B [Text] / C.J. Hoffmann [et al.] // AIDS. – 2007. – V. 21. – P. 1301–1308.
87. 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.

88. 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.
89. Hui S., Intervention efficacy of lamivudine on liver dysfunction in patients undergoing anti-tuberculosis treatment for pulmonary tuberculosis complicated with chronic hepatitis B: a Meta-analysis [Tex] / S. Hui, L. Chen, Z. Li // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2015.– Vol. 40, № 8. – P. 912–920.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis [Text] / D. Yee [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – V. 167. – P. 1472–1477.].
96. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV- TB coinfectd patients [Text] / D. Dibyendu [et al.] // *Brazilian J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 15, № 6. – P. 553–559.

97. 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.
98. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment [Text] / S. S. AbdoolKarim [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365, № 16. – P. 1492–501.
99. 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].
100. ISRCTN85595810 - Controlled comparison of two moxifloxacin containing treatment shortening regimens in pulmonary tuberculosis [Electronic resource] // <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN85595810>
101. . Lee, W.M. Drug-Induced Hepatotoxicity [Text] / W.M. Lee // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349, № 5 . – P. 474–485.
102. Lima, M. F. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfectd with HIV and tuberculosis [Text] / M. F. Lima, H. R. Melo // *Cadernos de Saude Publica*. – 2012. – V. 28, № 4. – P. 698-708.
103. Lipman, M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV [Text] / M. Lipman, R. Breen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 19. – P. 20–25.
104. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 year study [Text] / Dossing. M. [et. al] // *Tuber. Lung. Dis.* – 1996. – Vol.77. – P. 335 – 340.
105. Liver enlargement associated with opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection [Text] / D.Terzic [et al.] // *J. Gastrointestin Liver Dis.* – 2008. – Vol.17, № 4. – P. 401–404.
106. 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.
107. Matching HIV, tuberculosis, viral hepatitis, and sexually transmitted diseases surveillance data, 2000-2010: identification of infectious disease syndemics in

- New York City [Text] / A. Drobnik [et al.] // J. Public Health Manag. Pract. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 506–512.
108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. 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.
 113. 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.
 114. Operationalizing early antiretroviral therapy in HIV-infected in-patients with opportunistic infections including tuberculosis [Text] / H. Sunpath [et al.] // Int J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 7. – P. 917–923.
 115. 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.

116. Ormerod, L.P. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs[Text] / L.P. Ormerod, C. Skinner, J. Wales // Thorax. – 1996. – V. 51. – P. 111–113.
117. 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.
118. Outcome of tuberculosis patients under directly observed short course treatment in western Ethiopia [Text] / E. Ejeta [et al.] // J infect Dev Ctries. – 2015 – V. 9, №7. – P. 752–759
119. 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.
120. 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>.
121. Predictors of tuberculosis treatment outcomes [Text] / R. D. Orofino [et al.] // Bras. Pneumol. – 2012. – V. 38, № 1. – P. 88–97.
122. Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia [Text] / O. A. Marzuki, A. R. M. Fauzi, S. Ayoub, M. Kamarul Imran // Singapore Med. – 2008. – V. 49, № 9. – P. 688–690.
123. 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.
124. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil [Text] / R.S. Aires [et al.] // J. Clin. Virol. – 2012.– Vol.54, № 4. – P. 327–331.
125. 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.

126. 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.
127. 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.
128. Raghavan, S. Immunogenetics of HIV and HIV associated tuberculosis [Text] / S. Raghavan, K. Alagarasu, P. Selvaraj // Tuberculosis. – 2012. – V. 92. – P. 18–30.
129. 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.
130. 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.
131. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study [Text] / J. A. Kaye [et al.] // Pharmacotherapy. - 2014. - Vol. 34, № 4. - P. 336–349.
132. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load [Text] / J.-Y. Wang [et al.] // J. Infect. – 2011. – V. 62. – P. 448–455.
133. Risk factors for side effects due to the use of antituberculous drugs in elderly patients [Text] / Y. Yamamoto [et al.] // Kekkaku. – 2008. – Vol. 83, №6. – P. 1074–1079.
134. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment [Text] / A.C. Col [et al.] // MJAFI. – 2006. – V. 62, № 1. – P. 45–49.
135. Shaberg, T. Risk factors for side effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamid in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis [Text] / T Shaberg, K. Rebhan,

- H, Lode // Eur. Resp. J. – 1996. – №9. – P.929–932.
136. Shah, I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with antituberculous therapy [Text] / I. Shah, S. Mansukhani // Annals of Hepatology. – 2012. – Vol. 11. – № 1. – P. 96–99.
 137. Shakya, R. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors [Text] / R. Shakya, B. S. Rao, B. Shrestha // Ann. Pharmakother. – 2004. – Vol. 38. – №6. – P. 1074–1079.
 138. Sharma, S. K. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [Text] / S. K. Sharma // Infection, genetic and evolution. – 2004. – № 4. – P. 167–170.
 139. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs [Text] / A.J. Lenaerts [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – V. 26. – P. 152–158.
 140. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? [Text] / K.C. Chang, C.C. Leung, W.W.Yew, C.M. Tam // Eur. Respir. J. – 2007. – V. 29, № 2. – P. 347–351.
 141. Steiner, R.J. Enhancing HIV/AIDS, viral hepatitis, sexually transmitted disease, and tuberculosis prevention in the United States through program collaboration and service integration: the case for broader implementation [Text] / R.J. Steiner, G. Aquino, K.A. Fenton // Sex Transm. Dis. – 2013.– Vol. 40, № 8. – P. 663–668.
 142. 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.
 143. 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.
 144. 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.

145. 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.
146. 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.
147. 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. – P. 1203–1209.
148. 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. 110–112.
149. 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.
150. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods [Text] / B. Jones [et al.] — BMJ. – 1996. – V. 313, № 6. – P. 36–39.
151. 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. – P. 1102–1103.
152. 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.
153. 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. – E. 21008.

154. 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.
155. Trends in mortality from pulmonary tuberculosis and HIV/AIDS co-infection in rural South Africa (Agincourt) [Text] / J. Zvang [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2007. – V. 101, № 9. – P. 893–898.
156. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods [Text] / B. Jones [et al.] — BMJ. – 1996. – V. 313, № 6. – P. 36 – 39.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.

163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand [Text] / C. Sirinak [et al.] // BMC Public Health. – 2008. – V. 8. – P. 245–249.
169. 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.
170. 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
171. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy [Text] / S. Gaiani [et al.] // J. Hepatology. – 1997. – V. 27. – P. 979–985.

172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. World Health Organization. Management of Tuberculosis and HIV Co-infection. Clinical Protocol for the WHO European Region [Text]. – Copenhagen, 2006 – 33p.
176. World Health Organization. Global tuberculosis control [Text] / WHO: Geneva, 2014. – 204 p.
177. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012
178. Wong, J.B. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States [Text] / J.B. Wong, G.M. Mc Quillan, J.G. Mc Hutchinson // Am. J. Public. Health. – 2000. – V. 90. – P. 1562–1569.