



Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию

Е. В. КОРЖ¹, Н. А. ПОДЧОС², Л. В. СТРИГА², Т. С. ИЗВЕКОВА³, Н. А. МАЛЯВКО⁴

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

³Городской противотуберкулезный диспансер, г. Донецк, Украина

⁴Городской противотуберкулезный диспансер, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать эффективность лечения и причины рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию (АРТ).

Материалы и методы. Изучены 139 медицинских карт стационарных больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл, медиана 33,2 кл/мкл – 4,2%, которым в отделении начали АРТ. Оценивали эффективность стационарного лечения, после выписки дальнейшую судьбу проследили у 89 человек. Период наблюдения составлял с января 2011 г. по май 2019 г.

Результаты. АРТ не повышала эффективность стационарного этапа лечения ТБ/ВИЧ-и из-за развития синдрома восстановления иммунной системы, который возникал у 34,5% больных и составлял 70,0% случаев госпитальной летальности. После выписки из стационара 69,7% больных успешно завершили противотуберкулезную химиотерапию, 25,8% умерли до завершения лечения, основной причиной смерти был туберкулез (56,5%), в том числе в 30,8% случаев – мультирезистентный. На амбулаторном этапе 29,1% больных самостоятельно прервали АРТ, частота летальных исходов у них была выше ($p = 0,007$), а туберкулез и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших лечение. Рецидивы туберкулеза возникли у 17,7% через $16,7 \pm 1,7$ мес. после завершения лечения, у 63,6% определялась мультирезистентность, больные с рецидивом туберкулеза прерывали АРТ чаще ($p = 0,002$), имели более низкий уровень содержания CD4 ($p = 0,030$), чем больные без рецидивов. На май 2019 г. оставались в живых и не имели признаков активности туберкулеза 46,1% больных, умерли 42,7%, среди причин смерти доминировали туберкулез – 50,0% (в 52,6% – мультирезистентный) и ВИЧ-ассоциированные заболевания (21,1%).

Ключевые слова: сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, антиретровирусная терапия, рецидивы туберкулеза

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А., Стрига Л. В., Извекова Т. С., Малявко Н. А. Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 11-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18>

Treatment efficacy and tuberculosis relapses in HIV infected patients with severe immunosuppression who started antiretroviral therapy

E. V. KORZH¹, N. A. PODCHOS², L. V. STRIGA², T. S. IZVEKOVA³, N. A. MALYAVKO⁴

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

³City TB Dispensary, Donetsk, Ukraine

⁴City TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The objective: to analyze treatment efficacy and causes of tuberculosis relapses in HIV-infected patients with severe immunosuppression who have started antiretroviral therapy (ART).

Subjects and methods. 139 case histories were studied, those case history belonged to the patients with TB/HIV co-infection and CD4 count below 100 cells/ μ l, a median of 33.2 cells/ μ l – 4.2%, who started ART in the in-patient unit. The efficacy of inpatient treatment was assessed; 89 patients were followed up after discharge from hospital. The follow-up period lasted from January 2011 to May 2019.

Results. ART did not increase the efficacy of the in-patient stage of TB/HIV treatment due to the development of immune reconstitution inflammatory syndrome, which occurred in 34.5% of patients and accounted for 70.0% of hospital lethality cases. After discharge from hospital, 69.7% of patients successfully completed anti-tuberculosis chemotherapy, 25.8% died before completing treatment, the main cause of death was tuberculosis (56.5%), including multiple drug resistance in 30.8% of cases. At the outpatient stage, 29.1% of patients interrupted ART, their death rate was higher ($p = 0.007$), and tuberculosis and HIV-associated diseases became the cause of death more often ($p = 0.042$) versus the compliant patients. Tuberculosis relapses developed in 17.7% after 16.7 ± 1.7 months after completion of treatment; 63.6% had multiple drug resistance, patients with tuberculosis relapses interrupted ART more often ($p = 0.002$), had a lower CD4 count ($p = 0.030$) versus patients without relapses. As of May 2019, 46.1% of patients survived and had no signs of active tuberculosis; 42.7% died, tuberculosis dominated among the causes of death – 50.0% (in 52.6% – multiple drug resistance) as well as HIV-associated diseases (21.1%).

Key words: TB/HIV co-infection, antiretroviral therapy, tuberculosis relapse

For citations: Korzh E.V., Podchos N.A., Striga L.V., Izvekova T.S., Malyavko N.A. Treatment efficacy and tuberculosis relapses in HIV infected patients with severe immunosuppression who started antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 11-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18>

Для корреспонденции:
Корж Елена Владимировна
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Correspondence:
Elena V. Korzh
Email: Elena-korg@ukr.net

Развитие активного туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-позитивного человека является абсолютным показанием для назначения антиретровирусной терапии (АРТ) независимо от содержания CD4-лимфоцитов, а при крайне низком количестве (менее 50 кл/мкл) – в течение первых двух-трех недель после начала противотуберкулезной химиотерапии [1, 5, 11]. Присоединение АРТ больным с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) при выраженном дефиците Т-хелперного звена сопряжено с риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), который заключается как в обострении ранее пролеченного ТБ, так и развитии новых оппортунистических инфекций (ОИ) [4, 12, 13]. Обсуждение времени назначения, эффективности и возможных рисков АРТ у больных ТБ/ВИЧ-и с глубокой иммуносупрессией позволило сделать вывод, что положительные моменты в виде улучшения выживаемости пациентов перекрывают угрозы, связанные с возможными осложнениями, в том числе и СВИС. Сообщается, что АРТ является эффективным методом профилактики ТБ у ВИЧ-позитивных лиц, отсутствие или начало АРТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является основной причиной неудачного лечения, а пациенты, прервавшие АРТ, имеют более высокий риск смерти от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [2, 3, 7].

Цель исследования: проанализировать эффективность лечения и причины рецидивов ТБ у ВИЧ-позитивных больных с глубокой иммуносупрессией, начавших АРТ.

Материалы и методы

Проведен анализ 139 медицинских карт стационарных больных ТБ/ВИЧ-и, находившихся на лечении в туберкулезно-легочном отделении № 1 Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка в 2010-2018 гг. Для исследования отобраны пациенты, у которых уровень CD4-лимфоцитов не превышал 100 кл/мкл и которым в отделении начата АРТ. Средний возраст больных составлял $38,1 \pm 2,4$ года, преобладали мужчины – 90 (64,7%) человек, медианы содержания в крови CD4 составляли 33,2 кл/мкл, вирусной нагрузки (ВН) – 450 014 РНК-копий/мл (обследовано 62 человека). У большинства пациентов ТБ выявлен впервые – 118/139 (84,9%), 21 больной получал повторное лечение: по поводу рецидива ТБ – 12 (8,3%) человек, неудачи лечения – 9 (6,5%). Всем пациентам начинали интенсивную фазу химиотерапии противотуберкулезными препаратами (ПТП) 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этиамбутол). По показаниям 59/139 (42,4%) боль-

ным назначали ПТП 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота): в 12 (20,3%) случаях – по поводу мультирезистентного ТБ, в 43 (72,9%) – в связи с другими видами устойчивости, в 4 (6,8%) – для усиления схемы лечения по жизненным показаниям до получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Всем пациентам проводили профилактику ОИ, назначали АРТ по стандартной схеме, включающей 2 нуклеозидных ингибитора и 1 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [1]. За период нахождения в стационаре у 60 больных изучили динамику содержания CD4-лимфоцитов через 2-4 (медиана 3) и у 22 больных – через 6-9 (медиана 6) мес. АРТ, у 30 больных определили показатели ВН после 1-12 (медиана 6,0) мес. АРТ. Оценивали результаты рутинного лабораторного и рентгенологического обследования, данные спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (ОГК). Для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий, посев на аппарате Bactec и на среду Левенштейна – Йенсена, при росте культуры микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили ТЛЧ к ПТП 1-го и 2-го ряда. Из ОИ учитывали случаи кандидоза, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза головного мозга, герпес-вирусной инфекции. Регистрировали наличие лабораторно подтвержденных гепатитов В и С, гепатитов неуточненной этиологии. Дальнейшую судьбу пациентов, выбывших из стационара, удалось проследить у 89 человек, период наблюдения продолжался с января 2011 г. по май 2019 г. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [6]. В случае нормального распределения вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, при отклонении распределения от нормального данные представляли в виде медианы, различия определяли с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, наличие взаимосвязей внутри групп изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия по частоте встречаемости изучали с помощью точного метода Фишера. Для определения статистической значимости изменений показателей в динамике использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты исследования

На момент поступления в отделение состояние пациентов характеризовалось выраженной астени-

зацией, истощением и лихорадкой, часто наблюдались диссеминированные формы ТБ легких и сопутствующие ОИ (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика 139 больных ТБ/ВИЧ-и на момент поступления в стационар

Table 1. Clinical characteristics of 139 patients with TB/HIV co-infection at the moment of admission to hospital

Показатели	абс.	%
Туберкулез легких, в том числе диссеминированный	133 88	95,7 66,2
Наличие деструкций в легких	40	28,8
Туберкулез лимфатических узлов	102	73,4
Туберкулезный менингит	27	19,4
Генерализованный туберкулез	68	48,9
Бактериовыделение (всеми методами)	81	58,3
Выполнено ТЛЧ, из них мультирезистентность	70 12	50,4 17,1
Грибковая инфекция	125	89,9
Пневмоцистная пневмония	18	12,9
Токсоплазмоз головного мозга	17	12,2
Герпетическая инфекция	7	5,0
Гепатиты	49	35,2

Гематогенное распространение МБТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции способствовало развитию преимущественно диссеминированных процессов в легких, а у 48,9% – генерализованного ТБ с поражением трех и более органов. Деструкции в легких наблюдались относительно редко (28,8%), однако бактериовыделение всеми методами обнаружено у 58,3% больных. Как видно из табл. 1, среди ОИ первое место занимала грибковая инфекция, куда включали кандидоз ротоглотки, пищевода и кожи, ангулярный хейлит, себорейный дерматит, онихомикоз, кандидозный и криптококковый менингит. Значительно реже диагностировали пневмоцистную пневмонию и токсоплазмоз головного мозга. Частота встречаемости гепатитов (верифицированных вирусных и неуточненной этиологии) достигала 32,7%, что, на наш взгляд, не отражало в полном объеме распространенность этой патологии среди больных ТБ/ВИЧ-и. Диагностику ОИ и гепатитов затрудняла недоступность для многих пациентов современных методов иммунологического и лучевого обследования.

АРТ начинали после стабилизации состояния, уменьшения явлений интоксикации, достижения хорошей переносимости ПТП и высокой приверженности к лечению. Медиана количества доз ПТП перед началом АРТ составила 39. После начала АРТ у большинства пациентов ухудшения переносимости лечения не происходило, основными расстройствами было возникновение тошноты, иногда – рвота, что наблюдалось у 16/139 (11,5%) человек, медиана продолжительности АРТ до появления указанных симптомов составляла 6 дней. На фоне

метаклопрамида, диеты, изменения режима приема препаратов у 15 человек в сроки от 2 до 27 дней (медиана 7) произошла нормализация состояния, в одном случае потребовалось изменение схемы АРТ.

Присоединение АРТ сопровождалось появлением лихорадки у 61/139 (43,9%) пациента в сроки от 3 до 61 (медиана 13) дня после начала приема препаратов, у 49/61 (80,3%) человек она достигала значений от 38,0°С и выше. Из лихорадящих больных у 13/61 (21,3%) других изменений в состоянии здоровья не наблюдалось, у остальных повышение температуры сочеталось с развитием воспалительного СВИС, который в общей сложности диагностировали у 48/139 (34,5%) больных. Первые симптомы СВИС появлялись в сроки от 3 до 90 дней (медиана 16,0) после начала АРТ, а у 20/48 (41,7%) пациентов – в течение первых 14 дней. Преобладал парадоксальный ТБ-СВИС – 41/48 (85,4%) случаев, СВИС в виде проявления ранее не диагностированных ОИ наблюдали в 6/48 (12,5%) случаях, и у 1 пациентки произошло обострение ранее диагностированного и пролеченного токсоплазмоза головного мозга. Среди проявлений СВИС наиболее часто имело место обострение туберкулезного процесса в грудной клетке – 21/48 (43,7%) случаев (рис.). Среди СВИС-ассоциированной патологии ОГК превалировало увеличение инфильтрации и очагов в легких у 16/21 (76,2%) человек, у 2/21 (9,5%) – увеличились внутригрудные лимфатические узлы, у 3/21 (14,3%) – появился выпот в плевральную полость.

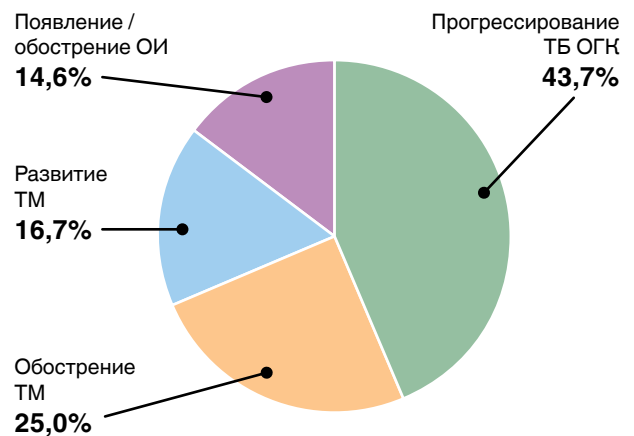


Рис. Структура клинических проявлений СВИС в группе больных ТБ/ВИЧ-и с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл

Fig. Structure of clinical signs of IRIS in the group of patients with TB/HIV co-infection with CD4 count below 100 cells/μl

Проанализировали СВИС-ассоциированное поражение нервной системы отдельно, как наиболее тяжелое осложнение АРТ. Из 27 пациентов с диагностированным при поступлении в отделение и пролеченным до начала АРТ туберкулезным поражением центральной нервной системы (ЦНС)

обострение процесса в виде усиления интоксикации, неврологической симптоматики и изменений в ликворе наблюдалось у 12 (44,4%) человек, из которых умерло 3 (25,0%), по отношению ко всем больным с пролеченным ранее туберкулезным менингитом летальность составила 3/27 (11,1%). Из 112 больных ТБ/ВИЧ-и, у которых при поступлении симптомы туберкулезного менингита отсутствовали, начало АРТ спровоцировало развитие СВИС-ассоциированного ТБ нервной системы у 8 (7,1%) лиц, из которых 6 (75,0%) умерло, частота смертельных исходов от впервые возникшего СВИС-ассоциированного туберкулезного менингита составила 6/112 (5,4%).

В рис. включены случаи СВИС, доминировавшие в клинической картине и оказывающие непосредственное влияние на прогноз. Также среди данных пациентов наблюдали 6 случаев СВИС, когда прогрессирование ТБ сопровождалось одновременным появлением (обострением) других ОИ, представленных герпетической инфекцией (2 случая), токсоплазмозом головного мозга (2 случая), цитомегаловирусным ретинитом (1 случай) и кандидозным менингитом (1 случай).

Всего из 48 пациентов с воспалительным СВИС умерло 14 (29,2%), в структуре фатальных исходов большинство случаев составлял ТБ ЦНС – 9 (64,3%), остальные были вызваны развитием острого милиарного ТБ (3 случая), обострением токсоплазмоза головного мозга (1 случай) и развитием кандидозного менингита (1 случай).

Изучение динамики содержания CD4-лимфоцитов на госпитальном этапе лечения показало, что АРТ приводила к повышению как процентного, так и абсолютного количества CD4 по отношению к исходному уровню (табл. 2).

Таблица 2. Динамика содержания CD4-лимфоцитов на фоне АРТ (медианы)

Table 2. Changes in CD4 count during ART (median)

Периоды наблюдения	Показатели иммунитета
	Уровень CD4, %
До начала АРТ	4,4
Через 2-3 мес.	8,5
Через 5-6 мес.	10,3
	Уровень CD4, абс/мкл
До начала АРТ	30
Через 2-3 мес.	80
Через 5-6 мес.	129

Примечание: рост относительного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов за исследуемые периоды статистически значим, $p < 0,001$

Медианы ВН до АРТ и через 1-12 мес. АРТ (медиана 6,0) составили 450 014 и 45,0 РНК-копий/мл, $p < 0,001$. У 19 пациентов продолжительность приема препаратов достигала 6 мес. и более, из них у 16 (84,2%) уровень ВН не превышал 50 РНК-ко-

пий/мл, у 3 (15,8%) составлял более 10 000 РНК-копий/мл, что позволяло предполагать вирусологическую неудачу АРТ. Оставшиеся 11 больных нуждались в дополнительном обследовании, поскольку получали АРТ менее 6 мес. Как и в ранее проведенных исследованиях [4], не установлена корреляция между показателями ВН и содержанием (процентным и абсолютным) CD4-лимфоцитов в крови, коэффициенты составляли 0,004 и 0,116 соответственно, $p > 0,05$.

Таким образом, АРТ была эффективной у подавляющего большинства пациентов даже при крайне низком исходном содержании CD4-лимфоцитов. Число больных, у которых уровень CD4 превысил 100 кл/мкл, через 3 мес. АРТ достигало 24/60 (40,0%), такое же соотношение определялось и через 6 мес. АРТ – у 9 (40,9%) из 22 обследованных. Отсутствие дальнейшего прироста Т-хелперов при условии эффективного снижения ВН объясняли наличием инфекционного процесса, в том числе обострением ранее пролеченных и развитием новых ОИ в результате СВИС. Замена схемы АРТ осуществлена у 4 больных: у 2 – в связи с вирусологической и иммунологической неудачей лечения, у 2 – из-за развития токсических реакций.

Изучение эффективности стационарного этапа лечения показало, что 72 человека успешно закончили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии и были выписаны для лечения в поддерживающей фазе, 27 больных выписаны для продолжения интенсивного лечения в амбулаторных условиях, 9 человек закончили полный курс и были переведены в диспансерную категорию наблюдения (категория 5.1), 5 больных покинули отделение, отказавшись принимать ПТП, 4 человека переведены в другие медицинские учреждения (без изменения диагноза), еще 2 больным в отделении определили неэффективное лечение и назначили повторный курс противотуберкулезной химиотерапии. За время нахождения в стационаре умерло 20 больных, госпитальная летальность составила 14,4%. В 14/20 (70,0%) случаях летальный исход наступил в результате СВИС, остальные 6/20 (30,0%) больных умерли от прогрессирования ТБ, в том числе 4 – от ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Таким образом, основными причинами смерти больных ТБ/ВИЧ-и на госпитальном этапе лечения были воспалительный СВИС и ТБ с МЛУ.

После выписки из стационара под наблюдением остались 89 пациентов, у которых оценили эффективность полного курса лечения ТБ. Установлено, что 62/89 (69,7%) пациента успешно завершили химиотерапию и были переведены в диспансерную категорию 5.1 под наблюдение фтизиатра, 23/89 (25,8%) человека умерли до окончания химиотерапии, неэффективное лечение зафиксировали у 2 (2,2%) больных, уход из-под наблюдения и отрыв от лечения составили по 1 (1,1%) случаю.

Анализ причин смерти 23 больных, умерших до завершения химиотерапии, показал, что среди причин летальных исходов основное место занимало прогрессирование ТБ – 13/23 (56,5%) случаев, из которых у 11 зафиксировали неэффективное лечение, у 2 – отказ от приема препаратов. Важную роль в неэффективном лечении ТБ сыграло наличие МЛУ МБТ (у 4 пациентов) и устойчивости к изониазиду (у 2 пациентов). От соматических болезней, не связанных с ВИЧ-инфекцией (внегоспитальная пневмония, опухоль мозга, рак легкого, острый панкреатит и цирроз печени), умерло 5 (21,7%) человек, от ВИЧ-ассоциированных заболеваний (токсоплазмоз головного мозга, пневмоцистная пневмония, микобактериоз) – 3 (13,0%), 2 (8,7%) пациента скончались от бытовых инцидентов. Всего от ТБ и других ОИ умерло 16/23 (69,6%) человек.

К концу периода наблюдения (май 2019 г.) из 89 больных, за которыми продолжалось наблюдение, 41/89 (46,1%) состоял на учете у фтизиатра по месту жительства и не имел признаков активности туберкулезного процесса, 38/89 (42,7%) – умерли от различных причин, в том числе 23/38 (60,5%) – в течение первого года после выписки, 10/89 (11,2%) – выбыли из-под наблюдения. Среди причин смерти основное место занимал ТБ – 19/38 (50,0%) случаев, в том числе 13/19 (68,4%) – до завершения основного курса специфической химиотерапии, 6/19 (31,6%) – после перевода в категорию 5.1 (рецидивы). Основной причиной прогрессирования ТБ являлось наличие устойчивости МБТ к ПТП: в 10/19 (52,6%) случаях – МЛУ МБТ, в 2/19 (10,5%) – резистентность к изониазиду. У 7/19 (36,8%) больных выделить культуру МБТ не удалось, что не исключает наличия недиагностированной лекарственной устойчивости. От других ОИ погибли 8/38 (21,1%) человек, у 5/38 (13,1%) больных причиной смерти стали соматические заболевания, не связанные с ВИЧ-инфекцией, от бытовых инцидентов скончались 6/38 (15,8%) человек. Всего за период наблюдения от ТБ и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний умерло 27/38 (71,1%) пациентов.

Приверженность к АРТ была низкой: при исключении 10 выбывших пациентов до конца периода наблюдения на амбулаторном этапе лечения из 79 оставшихся больных 23 (29,1%) самовольно прервали АРТ, из них 19/23 (82,6%) – в течение первого года после выписки из стационара. При последнем иммунологическом обследовании, выполненном у 16 человек в сроки от 3 мес. до 4 лет после прерывания АРТ (медиана 1,3 года), уровень CD4 колебался в относительном содержании от 0,1 до 11,9% (медиана 8,1%), в абсолютном – от 5 до 160 кл/мкл (медиана 48 кл/мкл). До конца периода наблюдения из 23 больных, прервавших АРТ, умерли 17 (73,9%), из них 15/17 (88,2%) – от ТБ и других ОИ, 2 (8,0%) – от соматических заболеваний. Оставались живы на начало 2019 г. и не имели признаков активности туберкулезного процесса 6/23 (26,1%) человек, из

которых 4 возобновили АРТ после развития рецидива ТБ.

Из 56 больных, не прерывавших АРТ после выписки из стационара, до конца периода наблюдения оставались в живых 35 (62,5%) человек, активности ТБ у них не было. Умер от различных причин 21/56 (37,5%) больной. Иммунологическое обследование у 35 оставшихся в живых пациентов провели в сроки от полугода до семи лет (медиана 3,3 года), содержание CD4 колебалось от 6,4 до 35,5% (медиана 18,1%) и от 33,0 до 660,0 кл/мкл, медиана 312,0 кл/мкл, а у 27/35 (77,1%) – превышало 200 кл/мкл. Среди причин смерти преобладал ТБ – 7/21 (33,3%) случаев, ВИЧ-ассоциированные заболевания составили 4/21 (19,0%), что вместе стало причиной смерти 11/21 (52,4%) человек. Все случаи смерти от бытовых инцидентов, происшедших в течение периода наблюдения, зафиксированы среди пациентов, не прерывавших АРТ, – 6/21 (28,6%). Остальные 4/21 (19,0%) пациента умерли от соматических заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией.

Статистический анализ показал, что среди лиц, прервавших АРТ, частота летальных исходов была выше ($p = 0,007$), а ТБ и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших прием антиретровирусных препаратов. У последних среди причин смерти чаще отмечали бытовые инциденты, что было замечено и ранее [4, 9], а также закономерно выше было содержание CD4, однако сравнение не является корректным из-за различной продолжительности АРТ.

Из 62 пациентов, закончивших курс химиотерапии и переведенных в категорию наблюдения 5.1, рецидивы ТБ возникли у 11 (17,7%) человек, из них у 1 больного – дважды. Рецидивы развивались в сроки от 1 до 26 мес., в среднем через $16,7 \pm 1,7$ мес. Из 11 больных с рецидивом ТБ при проведении предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии у 4 (36,4%) по данным ТЛЧ лекарственная устойчивость отсутствовала, у 6 (54,5%) не выделена культура МБТ (все эти пациенты получали ПТП 1-го ряда), 1 (9,1%) пациент лечился препаратами 2-го ряда по поводу МЛУ-ТБ. Проведение ТЛЧ после развития рецидива позволило у 7/11 (63,6%) человек диагностировать МЛУ-ТБ, у 1 – устойчивость возбудителя к изониазиду. У 2/11 (18,2%) пациентов чувствительность МБТ к ПТП была сохранена, у 1 – не удалось выделить культуру МБТ. Из 7 пациентов с рецидивом ТБ и МЛУ МБТ только у 1 при проведении предшествующего курса противотуберкулезной химиотерапии был верифицирован МЛУ-ТБ, у остальных устойчивость к ПТП по данным ТЛЧ отсутствовала (1 случай) и не была выделена культура МБТ (5 случаев). Последний факт дает основание заподозрить наличие не диагностированной своевременно МЛУ МБТ. Из 11 больных с рецидивом ТБ умерло

6 (54,5%): 5 – от МЛУ-ТБ, 1 – от опухоли мозга до завершения лечения (культура МБТ не получена). Успешно завершили весь курс химиотерапии по поводу рецидива ТБ 5/11 (45,5%) больных и были переведены в категорию 5.1, активности процесса на начало 2019 г. не отмечалось. При изучении иммунитета сразу после госпитализации по поводу рецидива туберкулеза установлено, что содержание CD4-лимфоцитов в процентном отношении находилось в интервале 0,1-17,8%, в среднем – $8,1 \pm 1,9\%$, в абсолютном – колебалось от 5 до 218 кл/мкл, в среднем – $91,6 \pm 23,3$ кл/мкл. До развития рецидива ТБ прервали АРТ 9/11 (81,8%).

Оценили состояние иммунитета у 19 больных, закончивших весь курс противотуберкулезной химиотерапии и переведенных в категорию 5.1, у которых не было рецидива ТБ и которым иммунологическое обследование проводили в подобные сроки после выписки из отделения (от 3 до 28 мес., в среднем – $13,6 \pm 2,9$). Из этих пациентов 17/19 (89,5%) были ранее успешно пролечены ПТП 1-го ряда (у 7 человек по данным ТЛЧ устойчивость МБТ отсутствовала, у 10 – не было роста культуры МБТ), 1 пациент получал химиотерапию по поводу МЛУ-ТБ и 1 – по поводу рифампицин-устойчивого ТБ. Процентное содержание CD4 составляло 2,3-29,5%, в среднем – $16,0 \pm 2,7\%$, абсолютное – 25-420 кл/мкл, в среднем – $173,7 \pm 23,6$ кл/мкл. Из них прервали АРТ 3/19 (15,8%) больных.

При сравнении показателей больных с рецидивом и без не обнаружено достоверных различий по частоте лечения препаратами 1-го ряда, по частоте отрицательных результатов культурального исследования мокроты в стационаре, но в период после выписки выявлены статистически значимые различия по частоте прерывания АРТ ($p = 0,002$), относительному ($p = 0,032$) и абсолютному ($p = 0,030$) содержанию в крови CD4.

Таким образом, полученные результаты согласуются с выводами [7], что эффективность лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в меньшей степени зависит от уровня CD4 и определяется преимущественно тяжестью специфического процесса и дисциплинированностью пациентов. Мы установили, что одной из причин неблагоприятного исхода и развития рецидивов ТБ у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией является МЛУ МБТ, в том числе вовремя не диагностированная из-за отсутствия роста культуры. В отличие от выводов авторов о повышении шансов на излечение ТБ при своевременном назначении АРТ [8], мы не выявили позитивного влияния последней на эффективность лечения ТБ на стационарном этапе у больных с низким исходным уровнем CD4, что, очевидно, связано с медленным приростом клеток на фоне глубокой иммуносупрессии, когда даже положительная динамика не оказывает существенного влияния на механизмы иммунного контроля. Более того, присоединение АРТ способствовало росту госпиталь-

ной летальности за счет развития воспалительного СВИС. После выписки из стационара основными причинами летального исхода до завершения основного курса химиотерапии были прогрессирование ТБ (неэффективное лечение, рецидивы), а также других ОИ. На важную роль МЛУ МБТ в развитии рецидива ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией указано в работе [10], авторы выявляли ее у 22,5% пациентов. Влияние АРТ на развитие рецидива ТБ у пациентов с изначально низким уровнем CD4 проявлялось по мере увеличения продолжительности приема антиретровирусных препаратов и заключалось, очевидно, в повышении эффективности иммунной защиты: пациенты без рецидивов имели более высокий уровень содержания Т-хелперов и прерывали АРТ реже, чем больные с рецидивами. Наши выводы согласуются с результатами исследования [9], показавшими, что на момент диагностики рецидива ТБ у 49,0% пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень CD4-лимфоцитов не превышал 200 кл/мкл. Наличие иммунодефицита авторы связывали с неэффективностью АРТ и небольшой, менее 6 мес., ее продолжительностью, в наших исследованиях важным фактором являлась также низкая приверженность пациентов к лечению. Больные, не прерывавшие АРТ, реже умирали от ТБ и других ОИ, чаще – от бытовых инцидентов, что подтверждают сделанные ранее выводы [3, 4]. Несмотря на выявленные риски, представляется целесообразным раннее присоединение АРТ больным ТБ/ВИЧ-и с глубокой иммуносупрессией, поскольку при успешном излечении ТБ и дисциплинированном приеме АРТ наблюдается более редкое развитие рецидивов ТБ и других ОИ, а показатели иммунитета приближаются к физиологической норме.

Выводы

1. Начало АРТ у больных ТБ/ВИЧ-и с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл не повышало эффективность лечения на госпитальном этапе, воспалительный СВИС регистрировали у 34,5% пациентов, в 85,4% случаев происходило обострение туберкулезного процесса. Госпитальная летальность составила 14,4%, среди причин летальных исходов 70,0% составил СВИС, в том числе 64,3% – ТБ ЦНС. Успешно закончили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии 51,8%, весь курс – 6,5%.

2. АРТ была эффективной даже при исходно низком содержании CD4: через 3-4 мес. частота пациентов с уровнем CD4 более 100 кл/мкл достигала 40,0%, через 6-9 мес. – 40,9%. Показатели ВН ниже 50 копий/мл определялись через 2-12 мес. АРТ у 84,2% больных, у 15,8% пациентов отсутствие снижения ВН после 6 мес. АРТ и более позволяло говорить о возможной неудаче АРТ.

3. После выписки из стационара 69,7% больных успешно завершили весь курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в группу дис-

пансерного наблюдения у фтизиатра. Умерли до завершения лечения 25,8% человек, основной причиной смерти стало прогрессирование ТБ (56,5%), в том числе в 30,8% случаях – с МЛУ. Не выявлено достоверных различий между умершими и выжившими больными по частоте прерывания АРТ до завершения основного курса химиотерапии, однако количество CD4 было достоверно выше у пациентов с благоприятным исходом.

4. До конца периода наблюдения рецидивы ТБ возникли у 17,7% пациентов в среднем через $16,7 \pm 1,7$ мес. после завершения предыдущего курса лечения. Основными способствующими факторами были наличие МЛУ МБТ (63,6%), а также низкие

показатели уровня CD4 из-за самовольного прерывания АРТ 81,8% больных.

5. После выписки из отделения до конца всего периода наблюдения оставались в живых и не имели признаков активности туберкулезного процесса 46,1% больных, умерли 42,7%, выбыли из-под наблюдения 11,2% человек. Среди причин смерти доминировал ТБ – 50,0% (из них в 52,6% случаях – с МЛУ) и ВИЧ-ассоциированные заболевания (21,1%). На амбулаторном этапе лечения прервали АРТ 29,1% больных, частота смертельных исходов у них была выше ($p = 0,007$), а ТБ и ВИЧ-ассоциированные заболевания становились причиной смерти чаще ($p = 0,042$), чем среди больных, не прерывавших прием АРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков. Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи. Приказ МЗ ДНР № 1374 от 07.08.2018 г. 140 с. <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>.
2. Загдын З. М., Сивачева И. Л., Зверкова Е. А., Бельтюков М. В., Соколович Е. Г. Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование) // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 1. - С. 89-95. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-1-89-95.
3. Захарова Н. Г., Дворак С. И., Плавинский С. Л., Торопов С. Э., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВАРТ. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - Т. 7, № 3. - С. 48-55. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55>.
4. Корж Е. В., Подчос Н. А., Извекова Т. С., Малавко Н. А. Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с глубокой иммуносупрессией // Университетская клиника. - 2017. - Т. 25, № 4. - С. 95-100. <http://mzdnr.ru/doc/nauchno-prakticheskij-zhurnal-universitetskaya-klinika-no4-25-t1>.
5. Кравченко А. В., Зимина В. Н. Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (обзор литературы) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2012. - № 1. - С. 15-22. <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-u-bolnyh-vich-infektsiy-i-tuberkulezom>.
6. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. - Донецк, 2006. - 214 с.
7. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // Омский научный вестник. - 2015. - Т. 144, № 2. - С. 23-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-v-sochetanii-s-vich-infektsiy-prichiny-neudach-v-lechenii>.
8. Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-инфекция // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т. 6, № 1. - С. 81-86.
9. Сенина А. М., Медвинский И. Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 10. - С. 41-47. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47>.
10. Черенко С. А., Роенок Г. Н., Погребная М. В. Особенности течения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и результаты их лечения // Туберкулез. Легеневы хвороби. ВІЛ-інфекція. - 2012. - Т. 11, № 4. - С. 13-19. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20697624>.
11. Blanc F.X. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis // Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 365, Is. 16. - P. 1471-1481. See: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013911>.

REFERENCES

1. HIV infection in adults and adolescents. Unified clinical protocol for medical care. Edict no. 1374 by DNR MoH as of 07.08.2018. 140 p. (In Russ.) <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>.
2. Zagdyn Z.M., Sivacheva I.L., Zverkova E.A., Belyukov M.V., Sokolovich E.G. The role of antiretroviral therapy in the prevention of tuberculosis among people living with HIV (retrospective cohort clinical trial). *Journal Infektologii*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 89-95. (In Russ.) doi:10.22625/2072-6732-2018-10-1-89-95.
3. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskiy S.L., Toropov S.E., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Causes of unfavorable outcomes in the patients with HIV infection receiving VART. Part 1. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 48-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55>.
4. Korzh E.V., Podchos N.A., Izvekova T.S., Malyavko N.A. Antiretroviral therapy in HIV infected tuberculosis patients with severe immunosuppression. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 25, no. 4, pp. 95-100. (In Russ.) <http://mzdnr.ru/doc/nauchno-prakticheskij-zhurnal-universitetskaya-klinika-no4-25-t1>.
5. Kravchenko A.V., Zimina V.N. Antiretroviral therapy in patients with HIV infection and tuberculosis (literature review). *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2012, no. 1, pp. 15-22. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-u-bolnyh-vich-infektsiy-i-tuberkulezom>.
6. Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat*. [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, 2006. 214 p.
7. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis with concurrent HIV-infection: causes of treatment failures. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2015, vol. 144, no. 2, pp. 23-26. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-v-sochetanii-s-vich-infektsiy-prichiny-neudach-v-lechenii>.
8. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Influence of the immune status, stage and therapy of HIV infection on the outcome of inpatient treatment in patients with TB/HIV co-infection. *Infektsiya I Immunitet*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 81-86. (In Russ.)
9. Senina A.M., Medvinskiy I.D. Specific features of tuberculosis relapses in HIV infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 41-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47>.
10. Cherenko S.A., Roenok G.N., Pogrebnaia M.V. Specific course of tuberculosis relapses in HIV infected patients and treatment outcomes. *Tuberkuloz. Legenevi Khvorobi. VIL-infektsiya*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 13-19. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20697624>.
11. Blanc F.X. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, is. 16, pp. 1471-1481. See: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013911>.

12. Van Bilsen W.P.H., van den Berg C.H.S.B., Rijnders B.J.A., Brinkman K., Mulder J.W., Gelinck L.B.S., Hoepelman A.I.M., Wit F.W.N.M., van de Beek D., Prins J.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients // *AIDS*. - 2017. - Vol. 31, № 10. - P. 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
12. Van Bilsen W.P.H., van den Berg C.H.S.B., Rijnders B.J.A., Brinkman K., Mulder J.W., Gelinck L.B.S., Hoepelman A.I.M., Wit F.W.N.M., van de Beek D., Prins J.M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*, 2017, vol. 31, no. 10, pp. 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
13. Walker N. F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R. J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // *HIV AIDS (Auckl)*. - 2015. - № 7. - P. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.
13. Walker N.E., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, no. 7, pp. 49-64, doi: 10.2147/HIV.S42328.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корж Елена Владимировна

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Донецк-52, пр. Ильича-104-а.
Тел.: 0714155422.
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
Донецк-52, пр. Ильича-104-а.

Подчос Нина Анатольевна

заведующая ТО № 1.
Тел.: 0713324161.
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Стрига Людмила Викторовна

врач-инфекционист.
Тел.: 0713217840.

Извекова Татьяна Сергеевна

Донецкий городской противотуберкулезный диспансер.
Донецк, ул. Северная, д. 1.
Тел.: 0713302943.

Малявко Наталья Анатольевна

Макеевский городской противотуберкулезный диспансер.
Тел.: 0713149163.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Elena V. Korzh

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Professor of Phthisiology
and Pulmonology Department,
104 a, Ilyicha Ave., Donetsk-52.
Phone: 0714155422.
Email: Elena-korg@ukr.net

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
104 a, Ilyicha Ave., Donetsk-52.

Nina A. Podchos

Head of Tuberculosis Department no. 1.
Phone: 0713324161.
Email: trushinanina@rambler.ru

Lyudmila V. Striga

Infectious Diseases Specialist.
Phone: 0713217840.

Tatiana S. Izvekova

Donetsk City TB Dispensary,
1, Severnaya St., Donetsk.
Phone: 0713302943.

Natalya A. Malyavko

Makeevsky City TB Dispensary,
Phone: 0713149163.

Поступила 12.12.2019

Submitted as of 12.12.2019