

© Живиця Д.Г., Андрейчин М.А., 2012
УДК 616.9:612.017.1:615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця, М.А. Андрейчин

ВИЖИВАННЯ ВІЛ/ТБ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ ЗА ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізька медична академія післядипломної освіти,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На сьогодні дослідження виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією на фоні високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) в Україні дуже обмежені. Спостерігали 80 пацієнтів (середній вік 34 роки, 50 % чоловіки, середній рівень CD4-лімфоцитів 103 мкл⁻¹). Протягом 60 міс. ВААРТ 14 пацієнтів померло. Кумулятивне виживання склало 82 %. При багатомірному аналізі пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів менше 100/мкл мали в 5 разів вищий ризик смерті, а за наявності позалегеневого туберкульозу ризик смерті підвищувався у 2,2 разу.

Ключові слова: ВІЛ/ТБ-інфіковані хворі, високоактивна антиретровірусна терапія, кількість CD4-лімфоцитів.

Протягом останнього часу Україна за темпами росту числа ВІЛ-інфікованих зайняла у Східній Європі одне з провідних місць разом з Російською Федерацією та Естонією. Найбільш розповсюдженою опортуністичною інфекцією і провідною причиною смерті хворих на ВІЛ-інфекцію в Україні є туберкульоз (ТБ). Ризик розвитку активного ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію значно підвищується як результат прогресування при первинному інфікуванні чи при реактивації латентної інфекції [1, 2]. З початком ери ВААРТ захворюваність і смертність пацієнтів зі СНІДом значно знизилася як в індустріалізованих, так і в менш розвинутих країнах [3, 4]. Також ВААРТ мала виражений вплив на зменшення захворюваності на туберкульоз, особливо в регіонах зі значним розповсюдженням цієї інфекції [5-7]. Однак клінічні дані й дослідження впливу ВААРТ на хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією в Україні дуже обмежені.

Метою дослідження була оцінка виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією на фоні ВААРТ, а також виявлення початкових факторів ризику, що підвищують смертність у цій групі пацієнтів.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 80 дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і активним туберкульозом, які перебували на диспансерному обліку в Запорізькому Центрі СНІДу. Дослідження було розпочате між січнем 2005 р. і груднем 2006 р. Середній вік хворих становив 34 роки (розмах 18-54 роки). 40 пацієнтів (50 %) були жіночої статі. Медіана початкового рівня CD4-лімфоцитів у загальній групі склала 103 (63-182). 37 пацієнтів (46 %) мали початковий рівень CD4-лімфоцитів менше 100/мкл, 22 (28 %) – від 100 до 200/мкл, 21(26 %) – більше 200/мкл.

Провідним шляхом інфікування був парентеральний, оскільки споживачі ін'єкційних наркотиків склали більшість (65 %). 57 (71 %) хворих мали супутній хронічний гепатит С.

Діагностика туберкульозу проводилася з використанням мікроскопічного, бактеріологічного і патоморфологічного методів.

Протитуберкульозну терапію призначали відповідно до рекомендацій ВООЗ. Всі пацієнти отримували протитуберкульозні препарати за п'ятикомпонентною схемою першого режиму лікування.

Схеми ВААРТ, які були призначені хворим відповідно до рекомендації ВООЗ, включали: AZT+3TC+EFV у 70 (88 %) пацієнтів; d4T+3TC+EFV у 10 (12 %) ВІЛ-інфікованих. Загальний період спостереження склав 60 міс.

Для порівняння виживання залежно від початкового імунологічного статусу пацієнти були стратифіковані за рівнем CD4-лімфоцитів на три групи (<100, 100–200 і >200/мкл).

Серед незалежних факторів, які впливають на час виживання хворих, досліджували вік хворих, стать, шлях інфікування, локалізацію туберкульозу, наявність супутнього хронічного гепатиту С, кількість CD4-лімфоцитів до початку ВААРТ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 і SPSS 17.0. Медіану (інтерквартильний розмах, IQR) і частоту ознак (%) використовували для опису характе-

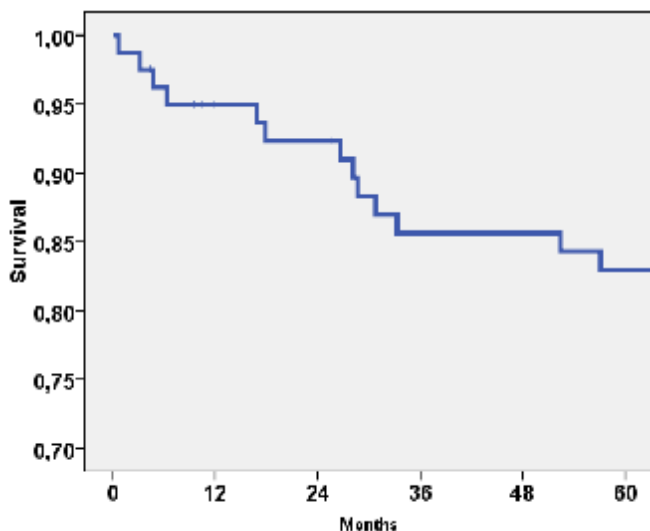
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ристик пацієнтів у кожній групі. Аналіз виживання хворих проводили за методом Каплана-Мейера. Для визначення незалежних факторів, що впливають на час виживання хворих, використовувалася регресійна модель пропорційних ризиків Кокса з визначенням відношення ризиків (HR) та їх 95 % довірчого інтервалу (CI), отриманих в одномірній та багатомірній моделях. Значення P менше 0,05 вважалися статистично значимими.

Результати досліджень та їх обговорення

Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після початку ВААПТ, розраховане за методом Каплана-Мейера, представлено на малюнку 1. Загальне виживання на 1, 2, 3, 4 і 5-му році спостереження склало 95, 92, 86, 86 і 82 % відповідно. Із 14 померлих 12 хворих (86 %) померли протягом перших 36 міс. спостереження. П'ять ВІЛ-інфікованих серед 14 померлих мали початковий рівень CD4-лімфоцитів менше 50/мкл. Провідною причиною смерті був туберкульоз (12 пацієнтів), а також первинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС) і криптококовий менінгіт. Серед 5 пацієнтів, які померли в перші 12 міс. проведення ВААПТ, у 4 був клінічно підтверджений розвиток синдрому відновлення імунної системи (у всіх – у вигляді туберкульозного менінгоенцефаліту).

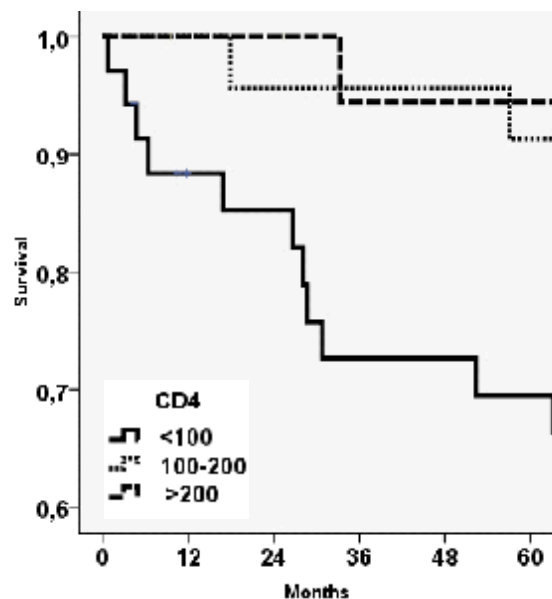
Одномірний аналіз у моделі пропорційних ризиків Кокса засвідчив, що кількість CD4-лімфоцитів менше 100/мкл була значимим предиктором смертності хворих (HR 5,6; 95% CI 1,6-20,1; $p=0,02$). У тих пацієнтів, які згодом померли, середній рівень CD4-лімфоцитів до початку ВААПТ був знач-



Мал. 1. Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після призначення ВААПТ.

но менший і склав 77 (43-95)/мкл порівняно з 130 (65-213)/мкл у хворих, що вижили протягом всього періоду спостереження. Також, в одномірному аналізі, пацієнти з позалегеновим туберкульозом мали підвищений ризик смерті (HR 2,4; 95 % CI 1,2-10,4; $p=0,032$).

На малюнку 2 представлено виживання хворих, розрахована за методом Каплана-Мейера, залежно від початкового рівня CD4-лімфоцитів. Як свідчать дані порівняння (*log-rank test*), виживання у хворих з початковим рівнем CD4-лімфоцитів менше 100/мкл було значимо нижче ($p<0,01$) і склало 70 %, тоді як при кількості CD4-лімфоцитів до початку ВААПТ більше 100/мкл виживання за 60 міс. спостереження склало більше 90 %.



Мал. 2. Виживання хворих на ВІЛ/ТБ-інфекцію після призначення ВААПТ залежно від початкової кількості CD4-лімфоцитів.

При багатомірному аналізі пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів менше 100/мкл мали в 5 разів вищий ризик смерті (HR 5,2; 95 % CI 1,4-19,4; $p<0,05$), а за наявності позалегенового туберкульозу ризик смерті підвищувався у 2,2 разу (HR 2,2, 95 % CI 1,1-8,3; $p<0,05$) (табл. 1).

Вік хворих, стать, шлях інфікування і наявність супутнього хронічного гепатиту С на ризик смерті не впливали.

Результати нашого дослідження свідчать про значний вплив ВААПТ на виживання хворих з ВІЛ-інфекцією і супутнім туберкульозом, що підтверджується виживанням за 5 років на рівні 82 %.

Відношення ризиків смерті за регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса

Фактор	Категорія	Unadjusted HR (95 % CI)	Adjusted HR (95 % CI)
Вік	>34	1,8 (0,6-5,2)	1,4 (0,4-4,4)
	<34	1	1
Стать	Жіноча	0,5 (0,16-1,6)	0,4 (0,13-1,4)
	Чоловіча	1	1
Локалізація ТБ	Позалегеневий	2,4 (1,2-10,4)	2,2 (1,1-8,3)
	Легеневий	1	1
Шлях інфікування	Ін'єкційний	1,2 (0,3-3,2)	1,1 (0,4-3,1)
	Статевий	1	1
Хронічний гепатит С	є	1,4 (0,4-4,4)	1,3 (0,5-4,2)
	немає	1	1
Кількість CD4-лімфоцитів	<100/мкл	5,6 (1,6-20,1)	5,2 (1,4-19,4)
	>100/мкл	1	1

Примітки: HR – відношення пропорційних ризиків Кокса: 95 % CI=95 % довірчий інтервал. Unadjusted – відношення пропорційних ризиків Кокса в одновимірній моделі з включенням лише одного фактора. Adjusted – відношення пропорційних ризиків Кокса в багатовимірній моделі з включенням усіх факторів.

Нами виявлено, що значний ступінь імуносупресії (CD4<100/мкл) асоціюється з підвищенням у 5 разів ризиком смерті, а наявність позалегеневого туберкульозу до початку ВААРТ є фактором ризику летального випадку. Це може бути пов'язано з наявністю у пацієнтів з позалегеневим туберкульозом високого бактерійного навантаження, постійної імунної активації і тяжчого ступеня імуносупресії.

Висновки

1. Виживання хворих з ВІЛ/ТБ-інфекцією протягом 5 років після початку ВААРТ складає 82 %.
2. Значний ступінь імуносупресії до початку ВААРТ (CD4<100/мкл) асоціюється з підвищенням у 5 разів ризиком смерті.
3. Наявність позалегеневого туберкульозу до початку ВААРТ є фактором ризику летального випадку і підвищує ризик смерті в 2,2 разу.

Література

1. Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic. – Geneva, Switzerland; 2006.
2. Sharma S.K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management / S.K. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan // Indian. J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121. – P. 550-567.
3. Munsiff S.S. A prospective study of tuberculosis and HIV disease progression / S.S. Munsiff, P.L. Alpert, M.N. Gorevitch // J. AIDS and Human Retrovirology. – 1998. – Vol. 19. – P. 361-366.

4. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1 / [A. Mocroft, S. Vella, T.L. Benfeld et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1725-1730.

5. Teixeira P.R. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience / P.R. Teixeira, M.A. Vitoria, J. Barcarola // AIDS. – 2004. – Vol. 18 (Suppl. 3). – P. 5-7.

6. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy / J.L. Jones, D.L. Hanson, M.S. Dworkin, K.M. DeCock // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4. – P. 1026-1031.

7. Badri M. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study / M. Badri, D. Wilson, R. Wood // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 2059-2064.

THE SURVIVAL OF HIV/TB-INFECTED PATIENTS WITH HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

D.H. Zhyvytsia, M.A. Andreychyn

SUMMARY. *There is little information in Ukraine about the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on survival of HIV/TB-infected patients. We evaluated the survival and the effect of HAART on mortality of these patients. Eighty patients were studied (average age 34 years, 50 % – man, middle level lymphocytes CD4 count 103 cell/mL). During 60 months of HAART 14 patients died. The probability of survival was 82 %. In multivariate analysis,*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

patients with a CD4 cell count <100 mL had a 5-fold higher risk of mortality and those with extrapulmonary tuberculosis a 2,2-fold increased risk.

Key words: *patients with HIV/TB-infection, highly active antiretroviral therapy, amount of CD4, lymphocytes.*

Отримано 2.11.2012 р.

© Ярош О.О., Кругліков П.В., 2012
УДК 616.831.9-002-074

О.О. Ярош, П.В. Кругліков

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІРИТАТИВНИХ ФЕНОМЕНІВ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ МЕНІНГІТІВ І МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІВ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ»

Представлено аналіз архівних історій хвороби 90 померлих від менінгоенцефалітів (МЕ). Встановлено, що на ранньому етапі розвитку захворювання можуть з'являтися різноманітні соматичні та неврологічні симптоми, які виникають внаслідок токсичного подразнення чутливих і вегетативних структур, у тому числі й у внутрішніх органах. Це створює значні труднощі у своєчасному встановленні правильного діагнозу, що призводить до непрофільної госпіталізації та є основною причиною несприятливих наслідків. Для зменшення діагностичних помилок зроблено акцент на клінічному значенні іритативних феноменів і висвітленні клінічних фаз запального процесу, використання яких у клінічній практиці може стати у нагоді в процесі раннього розпізнавання запальних уражень центральної нервової системи на догоспітальному етапі.

Ключові слова: *менінгіт, менінгоенцефаліт, іритативні феномени, фази запального процесу, м'які мозкові оболонки, діагностика.*

У наш час спостерігається зростання захворюваності та смертності від менінгітів (М) та МЕ, спричинених пневмококом, стафілококом, гемофільною паличкою, вірусами герпесу, грипу та ентеровірусами [1, 2]. У структурі загальної патології нервової системи частка нейроінфекцій становить

коло 40 % [3]. Загальна летальність при бактерійних МЕ коливається від 7,2 до 20 %, тоді як при вірусних МЕ – 6,3-12 %. Найбільша смертність спостерігається при пневмококовому МЕ, особливо у випадку розвитку пневмококового сепсису, і досягає 57,5 % [4]. На сьогодні в етіологічній структурі захворюваності відзначається зменшення кількості МЕ, викликаних менінгококовою інфекцією. Поліморфізм клінічних симптомів і недостатнє вивчення їх патогенезу утруднюють ранню діагностику й лікування [5-7]. Тяжкі неврологічні ускладнення часто призводять до втрати працездатності та тривалої інвалідності. Ось чому запальні ураження головного мозку представляють не тільки актуальну медичну проблему, але й все більше набувають соціально-економічного значення.

Своєчасне розпізнавання запальних уражень центральної нервової системи (ЦНС) на догоспітальному етапі є актуальною проблемою сьогодення. Можна стверджувати, що від ранньої діагностики М і МЕ залежить подальша доля хворого та його соціальна перспектива. На ранніх етапах захворювання може спостерігатись строката клінічна картина, що створює неабиякі діагностичні труднощі. Саме їхнє подолання дасть змогу уникнути численних помилок і визначитись з діагнозом у стислі терміни.