

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.24-002.5-085.2/3:576.858.612.017.1

DOI

©О. В. Панасюк<sup>1,2</sup>, В. П. Мельник<sup>1</sup>, Г. В. Радиш<sup>3</sup>, Л. С. Ничипоренко<sup>2</sup>, Л. А. Коломійчук<sup>2</sup>ПВНЗ “Київський медичний університет УАНМ”<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України”, м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>3</sup>

## ВПЛИВ ІМУНОДЕФІЦИТУ НА РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

ВПЛИВ ІМУНОДЕФІЦИТУ НА РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ – Обстеження й антимікобактеріальну терапію (АМБТ) на тлі антиретровірусної терапії (АРТ) (I група хворих, n=60) і без АРТ (II група хворих, n=52) проводили хворим на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), у тому числі туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ), у поєднанні з ВІЛ-інфекцією з рівноцінним поділом на 3 підгрупи в кожній групі: з вихідним рівнем  $CD_4$  клітин <100 (IA, n=30 і IIA, n=23) і з  $CD_4$  >100 клітин в  $1\text{ мм}^3$  (IB, n=30 і IIB, n=29), серед яких з РРТБ (IV, n=12 і IIV, n=12). Після завершення основного курсу АМБТ за результатами когортного аналізу через 18–24 місяців за показником “вилікування” вдається досягти у 76,7 % пацієнтів I групи, у тому числі в 70,0 % пацієнтів підгрупи IA, у 83,4 % – підгрупи IB та у 58,4 % – підгрупи IV, що суттєво вище порівняно з II групою (21,2 %) та її підгрупами IIA, IIB і IIV відповідно 4,3, 34,5 і 16,6 % (p<0,05). Аналогічну закономірність відмічають і щодо показника “померли”: він зменшується в 3,8 раза у хворих I групи, у тому числі в підгрупах IA, IB і IV відповідно в 4,4, 3,1 і 3,5 раза порівняно з II групою та її підгрупами (IIA, IIB і IIV).

ВЛИЯНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАСШИРЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ – Обследование и антимикобактериальная терапия (АМБТ) на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) (I группа больных, n=60) и без АРТ (II группа больных, n=52) проводились больным мультирезистентным туберкулезом (МРТБ), в том числе туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ), в сочетании с ВИЧ-инфекцией с равноценным разделением на 3 подгруппы в каждой группе: с исходным уровнем  $CD_4$  клеток <100 (IA, n=30 и IIA, n=23) и с  $CD_4$  >100 клеток в  $1\text{ мм}^3$  (IB, n=30 и IIB, n=29), среди которых с РРТБ (IV, n=12 и IIV, n=12). После завершения основного курса АМБТ по результатам когортного анализа через 18–24 месяца по показателю “излечение” удается достичь в 76,7 % пациентов I группы, в том числе – у 70,0 % пациентов подгруппы IA, в 83,4 % – подгруппы IB и у 58,4 % – подгруппы IV, что существенно выше при сравнении с таким же показателем II группы (21,2 %) и ее подгруппами IIA, IIB и IIV соответственно (4,3, 34,5 и 16,6 %, p<0,05). Аналогичная закономерность отмечается и по показателю “умерли”: он уменьшается в 3,8 раза у больных I группы, в том числе в подгруппах IA, IB и IV соответственно в 4,4, 3,1 и 3,5 раза по сравнению со II группой и ее подгруппами (IIA, IIB и IIV).

IMPACT OF IMMUNODEFICIENCY ON RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS AND WITH TUBERCULOSIS ADVANCED RESISTANCE ACCOMPLISHED WITH HIV INFECTION – Inspection and antimycobacterial therapy (AMBT) during antiretroviral therapy – ART (I group of patients, n=60) and without ART (II group of patients, n=52) were patients with MDR tuberculosis (MRTB), including

extended-resistant tuberculosis (RRTB), in conjunction with HIV equivalent of dividing into 3 subgroups in each group, with baseline  $CD_4$  cells <100 (IA, n=30 IIA, n=23) and with  $CD_4$  > 100 cells in  $1\text{ мм}^3$  (IB, n=30 and IIB, n=29) and RRTB (IC, n=12 and IIC, n=12). After the main course AMBT the results of cohort analysis by 18–24 months in terms of “healing” can be achieved in 76.7 % of patients and groups, including 70.0 % of patients subgroups IA, in 83.4 % – subgroup IB and in 58.4 % – IC subgroups that significantly higher compared with group II (21.2 %) and its subgroups IIA, IIB and IIC respectively 4.3 %, 34.5 % and 16.6 % (p < 0.05). A similar pattern is observed and for the indicator “died”: it reduced 3.8 times for patients and groups, including subgroups IA, IB and IC respectively 4.4, 3.1 and 3.5 times compared to the second group and its subgroups (IIA, IIB and IIB).

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю, ВІЛ-інфекція, імунodefіцит, комплексне лікування.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, туберкулез с расширенной резистентностью, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, комплексное лечение.

**Key words:** MDR tuberculosis, with enhanced resistance tuberculosis, HIV infection, immunodeficiency, comprehensive treatment.

**ВСТУП** За період існування ВІЛ-інфекції від 1987 до 2014 року в Україні офіційно зареєстровано 264 489 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 75 577 випадків захворювання на СНІД та 35 425 (46,9 %) смертей від захворювань, зумовлених СНІДом. У 2014 році частка летальних випадків, що зумовлена поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ, серед загальної кількості померлих від СНІДу становила 63,7 % (у 2013 році – 62,7 %). Найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в Україні, як і раніше, залишається туберкульоз. За статистичними даними, в 2014 році туберкульоз виявлено у 4849 (49,3 %) випадків із 9844 нових випадків СНІДу та в 14 688 (44,1 %) випадках серед 33 279 хворих на СНІД, які перебувають на обліку закладів охорони здоров'я служби СНІДу станом на 01.01.2015 року [1].

У літературі є публікації, які, з одного боку, присвячені виявленню ефективності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) туберкульозу (ТБ), поєданого з ВІЛ-інфекцією (ВІЛ), і вивченню впливу антиретровірусної терапії (АРТ) на результати лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ [3–7] та, з другого боку, присвячені вивченню ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) [2].

У згаданих роботах окремо не досліджувалися результати АМБТ, у тому числі на тлі АРТ, в комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію МРТБ/ВІЛ залежно від

вихідного рівня імунної недостатності та вірусного навантаження (ВН).

Метою дослідження було вивчити вплив імунodefіциту та ВН на результати застосування АМБТ, у тому числі АРТ, в комплексному лікуванні хворих на МРТБ і РРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстеження і лікування ВІЛ-інфікованих 112 хворих на МРТБ, у тому числі 24 (29,3 %) хворих на РРТБ, проводили відповідно до чинних нормативно-правових документів і методів протягом 2005–2015 рр. на клінічних базах названих медичних університетів й Інституту інфекційних хвороб. Імунний стан, зокрема рівень лімфоцитів  $CD_4$  в  $1 \text{ мм}^3$  і ВН у периферійній крові, визначали в динаміці під час проведення основного курсу (ОК) АМБТ на тлі АРТ (I, основна група хворих,  $n=60$ ) і без АРТ (II, порівняльна або контрольна група,  $n=52$ ). Кожну групу залежно від кількості лімфоцитів  $CD_4$  в  $1 \text{ мм}^3$  і наявності РРТБ поділяли на три підгрупи: IA ( $n=30$ ) і IIA ( $n=23$ ) підгрупи включали пацієнтів із рівнем  $CD_4 < 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$ , IB ( $n=30$ ) і IIB ( $n=29$ ) підгрупи – із рівнем  $CD_4 > 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$ , із них з РРТБ – IB ( $n=12$ ) і IIB ( $n=12$ ). Обидві групи та підгрупи формували за методом підбору пар ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ залежно від типу випадку ТБ на момент його встановлення та стартового рівня  $CD_4$  клітин.

Вік хворих був від 22 до 56 років, чоловіків – 72 (64,3 %), жінок – 40 (35,7 %). На старті інтенсивної фази (ІФ) АМБТ у всіх хворих визначали МБТ, які виявляли мультирезистентність. До ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) була резистентність у всіх (100 %) хворих, до стрептоміцину (S) – у 97,3 %, до етамбутолу (E) – у 77,7 % і до піразинаміду (Z) – у 17,7 %. Що стосується протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду, то за даними медикаментозної чутливості (ТМЧ), які надійшли на 82 (73,2 %) хворих через 1–3 місяців від старту ІФ АМБТ: до канаміцину (Km) або амікацину (Am) резистентність МБТ була у 52,4 %, до етіонаміду (Et) або протіонаміду (Pt) – у 48,8 %, до офлоксацину (Ofx) – у 37,8 %, до ПАСК (Pas) – у 13,4 %, до капреоміцину (Cm) – у 11,0 %, до левофлоксацину (Lfx) – у 4,9 %, до моксифлоксацину (Mfx) або гатифлоксацину (Gfx) – у 4,0 %. На 30 (26,8 %) пацієнтів із МРТБ не надійшло результату ТМЧ до ПТП II ряду.

Вогнищевий туберкульоз легень виявлено у 8,0 % хворих, інфільтративний ТБ легень – у 30,4 %, дисе-

мінований ТБ легень – у 41,0 %, фіброзно-кавернозний ТБ легень – у 7,1 %, казеозну пневмонію – у 4,5 %, міліарний ТБ – у 3,6 %, туберкульоз лімфатичних вузлів – у 3,6 %, туберкульоз хребта – у 1 (0,9 %). До перерахованих локалізацій ТБ приєдналися ураження ТБ інших органів: бронха (1 випадок або 0,9 %), гортані (0,9 %), суглобів (1,8 %), хребта (1,8 %), печінки (2,7 %), нирок (3,6 %), плеври (10,7 %), лімфатичних вузлів (17,0 %), оболонки і речовини головного мозку (18,7 %). Деструкцію в легенях або іншому органі виявляли у 59 (52,7 %) хворих.

Режими АМБТ за 4 категорією в ІФ включали від 5 до 7 ПТП (частіше 5–6), до яких, як правило, зберігалася чутливість МБТ або які хворі не приймали у минулому, або мало приймали. Застосовували фторхінолон (Q), ін'єкційний препарат (Km, Am), у тому числі хворим I групи обов'язково Mfx (Gfx) і Cm. Дози і методи введення ПТП були загальноприйнятими. Винятками були хворі I групи із міліарним туберкульозом, казеозною пневмонією і туберкульозним менінгоенцефалітом, з приводу яких ПТП застосовували парентерально протягом перших місяців ІФ із додаванням лінезоліду (Lzd) і/або меропенему (Mp), які вводили також внутрішньовенно. Тривалість ІФ – від 6 до 8 місяців. Режими АМБТ у продовженій фазі (ПФ), яка тривала від 12 до 16 місяців, включали від 4 до 5 ПТП з обов'язковим застосуванням Q, до яких зберігалася чутливість МБТ за даними ТМЧ.

Усі 60 хворих I групи, крім АМБТ без застосування R, отримували основний режим АРТ (першої лінії), що рекомендований для лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ – іфавіренц (EFV) + ламівудин (ЗТС) + зидовудин (AZT). Оцінку результатів лікування хворих із МРТБ (РРТБ)/ВІЛ за 4 категорією проводили при завершенні ОК АМБТ, в тому числі на тлі АРТ.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакетів "Microsoft Office Excel 2007" та "StatSoft/Statistica 8.0" з використанням загальноприйнятих методів описової (медіана та довірчі інтервали) та порівняльної статистики ( $\chi^2$ ). Вірогідною вважали різницю при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, внаслідок АМБТ на тлі АРТ в I групі через 20–24 місяці МРТБ виліковано у 46 (76,7 %) із 60 хворих, у тому числі РРТБ – у 7 (58,4 %) із 12, МРТБ з рівнем  $CD_4 < 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$  – у 21 (70,0 %), МРТБ з рівнем  $CD_4 > 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$  – у 25 (83,4 %).

**Таблиця 1. Результати антимікобактеріальної терапії та антиретровірусної терапії (I група) і без антиретровірусної терапії (II група) при завершенні лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю, поєднаних із ВІЛ-інфекцією**

| Група і кількість хворих   | Підгрупа, рівень $CD_4$ клітин | Результат лікування |       |             |       |         |       |        |       |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------|-------|-------------|-------|---------|-------|--------|-------|
|                            |                                | усього              |       | вилікування |       | померло |       | вибуло |       |
|                            |                                | абс.                | %     | абс.        | %     | абс.    | %     | абс.   | %     |
| I, n=60                    | усього, у тому числі           | 60                  | 100,0 | 46          | 76,7* | 6       | 10,0* | 8      | 13,3* |
|                            | IA<100                         | 30                  | 100,0 | 21          | 70,0* | 5       | 16,7* | 4      | 13,3  |
|                            | IB>100                         | 30                  | 100,0 | 25          | 83,4* | 1       | 3,3   | 4      | 13,3  |
|                            | IB РРТБ                        | 12                  | 100,0 | 7           | 58,4* | 2       | 16,6* | 3      | 25,0  |
| II, n=52                   | усього, у тому числі           | 52                  | 100,0 | 11          | 21,2  | 20      | 38,5  | 21     | 40,3  |
|                            | IIA<100                        | 23                  | 100,0 | 1           | 4,3#  | 17      | 74,0# | 5      | 21,7  |
|                            | IIB>100                        | 29                  | 100,0 | 10          | 34,5  | 3       | 10,3  | 16     | 52,2  |
|                            | IIB, РРТБ                      | 12                  | 100,0 | 2           | 16,6  | 7       | 58,4  | 3      | 25,0  |
| Разом:                     |                                | 112                 | 100,0 | 57          | 50,9  | 26      | 23,2  | 29     | 25,9  |
| У тому числі РРТБ (29,3 %) |                                | 24                  | 100,0 | 9           | 37,5  | 9       | 37,5  | 6      | 25,0  |

Примітки: 1) \* – показник достовірно відрізняється від такого у хворих контрольної групи,  $p < 0,05$ ;

2) # – показник достовірно відрізняється від такого у хворих основної групи,  $p < 0,05$ .

У контрольній групі ефективність АМБТ без АРТ була значно нижчою ( $p < 0,05$ ): вилікування МРТБ досягається у 11 (21,2 %) із 52 хворих, у тому числі з рівнем  $CD_4 < 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$  – у 1 (4,3 %), з рівнем  $CD_4 > 100$  клітин в  $1 \text{ мм}^3$  – у 10 (34,5 %). РРТБ – у 2 (16,6 %) із 12 хворих.

На старті ОК АМБТ у хворих на ко-інфекцію МРТБ (РРТБ)/ВІЛ виявилось ВН на рівні від  $>1000$  до 3 000 000 РНК копій/мл. В абсолютній більшості хворих на поєднану інфекцію з позитивним клінічним ефектом через 24–32 тижні АРТ зменшилося ВН до рівня 40–50 РНК копій/мл.

Після завершення ОК АМБТ, за даними когортного аналізу абсолютної більшості пацієнтів, які вилікувалися від ТБ і продовжують АРТ ВІЛ-інфекції, констатується стабільна вірусологічна ефективність на тлі задовільного та нормального імунного стану. Що стосується пацієнтів, які також вилікувалися від ТБ, але яким не застосовували АРТ, то у них відсутнє зростання кількості лімфоцитів  $CD_4$  або імунний стан має негативну динаміку.

**ВИСНОВКИ 1.** Застосування антимікобактеріальної терапії (АМБТ) й антиретровірусної терапії (АРТ) в лікуванні хворих на ко-інфекцію мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) та ВІЛ, за даними когортного аналізу, при завершенні основного курсу АМБТ досягається в 3,6 раза частіше вилікування туберкульозу з відновленням у них функції імунної системи і максимальним пригніченням реплікації ВІЛ, порівняно з групою хворих з аналогічною поєднаною патологією, яким застосовували АМБТ без АРТ.

2. Після завершення основного курсу АМБТ на тлі АРТ в лікуванні хворих на ко-інфекцію МРТБ (РРТБ)/ВІЛ, за результатами когортного аналізу, через 18–24 місяці вдається у 3,8 раза знизити частоту померлих від цієї по-

єднаної патології відносно групи порівняння. Причиною смерті хворих, незалежно від групи, був туберкульоз переважно з дуже вираженим імунодефіцитом.

3. У хворих на ко-інфекцію МРТБ (РРТБ)/ВІЛ залишаються актуально проблемними питання щодо їх вибуття із ОК АМБТ через медичні та немедичні причини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ВІЛ-інфекція в Україні / Інформаційний бюлетень. – К., 2015. – № 43. – 111 с.
2. Ефективність і безпечність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю / Н. І. Кібізова, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4 (15). – С. 39–45.
3. Мельник В. М. Діагностика та лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / В. М. Мельник, С. О. Черенько, Т. А. Александріна // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 3–4. – С. 18–25.
4. Мельник В. П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією / В. П. Мельник, Т. Г. Світлична // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – № 2. – С. 34–36.
5. Мельник В. П. Ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / В. П. Мельник, Л. В. Єфименко // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2006. – Вип. 15, кн. 2. – С. 381–388.
6. Черенько С. О. Вплив протитуберкульозного лікування на стан імунітету хворих на ко-інфекцію/туберкульоз/ВІЛ / С. О. Черенько, Г. М. Роєнко, М. В. Погребна // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 2. – С. 207–211.
7. Palacios E. HIV-positive patient treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era / E. Palacios // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 348–354.

Отримано 23.04.15