Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА, Ю. О. ЕГОРОВА

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить клинические проявления рецидивов туберкулеза и результаты их лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен анализ 132 медицинских карт пациентов с рецидивами туберкулеза, 69 из них были с ВИЧ-инфекцией и 63 – ВИЧ-негативными. Все они находились на стационарном лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице с 2016 по 2019 г., а затем продолжали лечение туберкулеза амбулаторно. Эффективность лечения оценена в феврале 2020 г.

Результаты. Рецидивы туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризовались более тяжелыми клиническими формами, в том числе генерализованными с поражением центральной нервной системы. Поэтому среди этих пациентов показатель летальности значительно выше (24,6%), чем при рецидивах туберкулеза без ВИЧ-инфекции (6,3%), $p \leq 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, рецидивы туберкулеза, исходы туберкулеза

Для цитирования: Зоркальцева Е. Ю., Егорова Ю. О. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 32-35. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>

Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients

Е. YU. ZORKALTSEVA, YU. O. EGOROVA

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study clinical manifestations of tuberculosis relapses and their treatment outcomes in patients with HIV infection.

Subjects and Methods. 132 medical records of patients with tuberculosis relapses were analyzed; 69 of them were HIV-positive and 63 were HIV-negative. All of them were admitted to Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital from 2016 to 2019, and then continued treatment of tuberculosis on the out-patient basis. Treatment efficacy was assessed in February 2020.

Results. More severe clinical forms of tuberculosis relapses were typical of HIV patients including generalized forms affecting the central nervous system. Therefore, among these patients, the mortality rate is significantly higher (24.6%) than in tuberculosis relapses with no concurrent HIV infection (6.3%), $p \leq 0.05$.

Key words: tuberculosis, HIV infection, tuberculosis relapses, outcomes of tuberculosis

For citations: Zorkaltseva E.Yu., Egorova Yu.O. Clinical signs of tuberculosis relapses in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 6, P. 32-35. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-32-35>

Для корреспонденции:

Зоркальцева Елена Юльевна
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Correspondence:

Elena Yu. Zorkaltseva
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Туберкулез (ТБ) является одной из самых распространенных инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и), которые остаются в группе высокого риска по ТБ на протяжении всей жизни [3, 6]. Имеются данные, что при рецидиве ТБ у пациентов с ВИЧ-и чаще возникает распространенный инфильтративный ТБ легких, а также ТБ в двух и более органах и системах, чем у ВИЧ-негативных пациентов [5]. Терапия пациентов с рецидивом ТБ затруднена из-за высокой частоты множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя, дополнительные сложности возникают при необходимости сочетания схем противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов при сочетании с ВИЧ-и. Схемы химиотерапии с включением бедаквилина, являющиеся эффективными при лечении впервые выявленного МЛУ-ТБ [1, 4], недостаточно изучены у пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и. Увеличение летальных исходов среди пациентов с ВИЧ-и

и рецидивом ТБ в значительной степени связано с прогрессированием ВИЧ-и или развитием генерализованного остропрогрессирующего ТБ [2].

Цель исследования: изучить клинические проявления рецидивов ТБ и результаты их лечения у пациентов с ВИЧ-и.

Материалы и методы

Проанализированы 132 медицинские карты пациентов с рецидивами ТБ с ВИЧ-и (69) и без ВИЧ-и (63), находившихся на стационарном лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице в 2016-2018 гг. и далее лечившихся амбулаторно. Результаты лечения всех этих пациентов отслежены в 2020 г., т. е. через 2-4 года от начала лечения.

Обследование пациентов при поступлении в клинику для лечения рецидива ТБ включало общекли-

нические методы, рентгенографию, мультисрезовую компьютерную томографию легких, микробиологические (бактериоскопия, определение ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в патологическом материале с помощью GeneXpert с исследованием устойчивости к рифампицину, посевы на плотные и жидкие питательные среды), регламентированные клиническими рекомендациями. У больных ВИЧ-и определялись субпопуляции Т-лимфоцитов. Статистическая обработка проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента и χ^2 с поправкой по Йетсу.

Результаты

В 1-ю группу включены ВИЧ-позитивные пациенты с рецидивом ТБ (69 человек), во 2-ю группу – ВИЧ-негативные пациенты с рецидивом ТБ (63 человека). Сравнение клинической структуры рецидивов ТБ в обеих группах позволило выявить существенные отличия (табл. 1). При регистрации ТБ впервые у пациентов 1-й группы преобладала инфильтративная форма, но при регистрации рецидива чаще был диссеминированный и милиарный ТБ.

Как видно из табл. 1, у больных с ВИЧ-и (1-я группа) рецидивы ТБ характеризовались высокими до-

лями поражений головного мозга – 8 (11,6%), генерализованной формы – 8 (11,6%).

Из 8 пациентов с генерализованным ТБ у всех было поражение легких, поражение головного мозга – у 2 пациентов, печени – у 2, селезенки – у 2, внутригрудных лимфатических узлов – у 2, периферических лимфатических узлов – у 4, кишечника – у 1, плевры – у 1.

У 5 больных было три локализации ТБ, у 2 – четыре локализации, у 1 пациента – пять локализаций (легкие, кишечник, селезенка, печень, периферические лимфатические узлы).

Значимых различий по числу бактериовыделителей при первом эпизоде ТБ и при рецидиве в группах пациентов не выявлено. В 1-й группе при первом эпизоде бактериовыделение установлено у 43 (62,3%) больных, при рецидиве – у 43 (62,3%), во 2-й группе – у 36 (57%) и у 44 (69,8%) соответственно ($p > 0,05$).

Из табл. 2 видно, что при рецидиве ТБ в обеих группах больше половины пациентов являлись бактериовыделителями, при этом в 1-й группе доля пациентов с МЛУ возбудителя значимо выше, чем во 2-й группе.

По сравнению с первым эпизодом ТБ при рецидиве повысилась частота МЛУ возбудителя в обеих

Таблица 1. Клиническая структура при первом эпизоде туберкулеза и рецидиве у больных ВИЧ-инфекцией (1-я группа)

Table 1. Clinical structure in the first episode of tuberculosis and relapse in HIV positive patients (Group 1)

Форма ТБ	1-я группа (первый эпизод ТБ)		2-я группа (рецидив ТБ)		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Очаговая	4	5,8	-	-	-
Инфильтративная	49	71,0	23	33,3	18,1 $p \leq 0,0001$
Диссеминированная	5	7,25	13	18,8	4,6 $p \leq 0,03$
Фиброзно-кавернозная	1	1,45	3	4,3	0,25 $p \leq 0,6$
Милиарная	2	2,9	3	4,3	0,2 $p \leq 0,6$
Плеврит	4	5,8	2	2,9	0,2 $p \leq 0,6$
ТБ ЦНС*	1	1,45	8	11,55	4,3 $p \leq 0,03$
ТБ костей и суставов	1	1,45	5	7,2	1,5 $p \leq 0,2$
Генерализованный ТБ	1	1,45	8	11,55	4,3 $p \leq 0,03$
Прочие формы	1	1,45	4	5,8	0,8 $p \leq 0,3$
Всего	69	100,0	69	100,0	

Примечание: * – ЦНС – центральная нервная система

Таблица 2. Результаты микробиологических исследований у больных с рецидивом туберкулеза (1-я и 2-я группы)

Table 2. The results of microbiological tests in patients with tuberculosis relapses (Groups 1 and 2)

Микробиологическая характеристика	1-я группа, n = 69		2-я группа, n = 63		P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Наличие бактериовыделения, из них	43	62,3	44	69,8	$\geq 0,4$
МЛУ МБТ	26	60,5	15	34,1	$\leq 0,01$
ШЛУ МБТ	11	25,6	5	11,4	$\leq 0,1$
Иное	6	13,9	24	54,5	$\leq 0,01$

Примечание: ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

группах: в 1-й группе – с 8,9% (6 человек) до 60,4% (26 человек), во 2-й группе – с 9,5% (6 человек) до 34,0% (15 человек) соответственно. Высокая частота МЛУ МБТ при рецидивах отражается на длительности лечения, трудностях в подборе химиотерапии ТБ и рисках развития осложнений токсического или иного характера [1, 4].

При рецидивах ТБ по сравнению со 2-й группой в 1-й группе реже встречался инфильтративный ТБ, чаще – диссеминированный, фиброзно-кавернозный отсутствовал. Только в 1-й группе были пациенты с генерализованным ТБ и поражением ЦНС (табл. 3).

У пациентов 2-й группы при рецидиве чаще, чем в 1-й группе, регистрировался инфильтративный ТБ и фиброзно-кавернозный ТБ (табл. 3).

Результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 4.

Умершие пациенты обеих групп имели распространенный ТБ с МЛУ/ШЛУ.

Частота летальных исходов значимо выше в 1-й группе пациентов. У них летальный исход наступал в среднем спустя $16,5 \pm 7,0$ мес. от начала лечения рецидива ТБ. Из 17 умерших 9 (53,0%) больных получали антиретровирусную терапию (АРВТ), однако приверженность к лечению была

низкой либо старт АРВТ был поздним в связи с предшествующими отказами. Средний уровень CD4 у этих 9 пациентов составил $(0,06 \pm 0,013) \times 10^9$.

Из 4 умерших больных 2-й группы длительность противотуберкулезной химиотерапии до летального исхода была следующей: у 1 пациента – один месяц, у 2 – девять месяцев, у 1 – пятнадцать месяцев.

Можно заключить, что эффективность лечения пациентов, сохраняющих приверженность к терапии, не различалась в сравниваемых группах. При этом снятие с диспансерного учета больных ТБ без ВИЧ-и осуществлялось раньше, что закономерно, так как ВИЧ-и является фактором риска, такие пациенты нуждаются в длительном наблюдении в III группе диспансерного учета. Неэффективный курс и отрывы от лечения статистически незначимо чаще встречались в 1-й группе пациентов.

Выводы

1. Рецидивы ТБ у пациентов с ВИЧ-и проявляются более тяжелыми клиническими формами: частота милиарного и диссеминированного ТБ со-

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза при рецидиве в 1-й и 2-й группах

Table 3. Clinical forms of tuberculosis relapses in Groups 1 and 2

Форма ТБ	1-я группа (рецидив ТБ)		2-я группа (рецидив ТБ)		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Очаговая	-	-	1	1,6	
Инфильтративная	23	33,3	36	57,1	$6,6 p \leq 0,01$
Диссеминированная	13	18,8	3	4,8	$4,8 p \leq 0,02$
Фиброзно-кавернозная	3	4,35	15	23,8	$9,0 p \leq 0,002$
Милиарная	3	4,35	-	-	$1,1 p \leq 0,2$
Плеврит	2	2,9	-	-	
ТБ ЦНС	8	11,6	-	-	$5,8 p \leq 0,01$
ТБ костей и суставов	5	7,2	2	3,2	
Генерализованный ТБ	8	11,6	-	-	$5,8 p \leq 0,01$
Туберкулема	-	-	6	9,5	$4,8 p \leq 0,02$
Прочие	4	5,8	-	-	$2,0 p \leq 0,1$
Всего	69	100,0	63	100,0	

Таблица 4. Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов 1-й и 2-й групп

Table 4. Comparative characteristics of treatment outcomes in patients from Groups 1 and 2

Результаты лечения	1-я группа, n = 69		2-я группа, n = 63		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Летальный исход	17	24,6	4	6,3	$6,9 p < 0,005$
Снятие с диспансерного учета	4	5,8	16	25,4	$8,3 p < 0,005$
Клиническое излечение (перевод в III группу диспансерного учета)	22	31,9	19	30,2	$0,001 p = 0,9$
Неэффективный курс	4	5,8	2	3,2	$0,07 p = 0,9$
Отрыв от лечения	5	7,3	3	4,8	$0,05 p = 0,9$
Продолжает лечение на фазе продолжения по IV-V РХТ	17	24,6	14	22,2	$0,1 p = 0,9$
Выбыл	0	0,0	5	7,9	$3,7 p \leq 0,05$

ставляет 23,1%, генерализованного с поражением центральной нервной системы – 11,6%.

2. В клинической структуре рецидивов ТБ у ВИЧ-негативных пациентов преобладал инфильтративный и фиброзно-кавернозный ТБ.

3. МЛУ возбудителя при рецидиве ТБ выявлялась статистически значимо чаще в группе ВИЧ-положительных пациентов, чем в группе ВИЧ-негативных: 60,4 и 34,0% соответственно, $p \leq 0,05$, ПЛУ возбудителя лишь имела такую тенденцию у 25,5 и 11,3% соответственно, $p \geq 0,05$.

4. Летальные исходы у пациентов значительно чаще встречались при рецидивах ТБ в сочетании с ВИЧ-и (24,6%) по сравнению с рецидивами ТБ без ВИЧ-и (6,3%), что связано с более тяжелыми формами ТБ и выраженностью иммунодефицита в связи с отсутствием или поздним назначением АРВТ, низкой приверженностью к лечению. Показатель клинического излечения рецидивов ТБ не различался в группах с разным ВИЧ-статусом среди пациентов и составлял 31,9 и 30,2% соответственно в 1-й и 2-й группах.

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. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
2. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: оба хуже // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 3-8.
3. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартынов В. А., Кудлай Д. А., Филиппов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
5. Эйсмонт Н. В., Сенин А. М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 28.
6. Post F. A., Grint D., Werlinrud A. M., Pantelev A., Riekstina V., Malashenkov E. A. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe // J. Infect. – 2014. – Т. 68, № 3. – С. 259-263.

REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
2. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: "both are worse". *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)
3. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Seltsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. *Pulmonologiya*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64>.
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
5. Eysmont N.V., Senin A.M. Tuberculosis relapses in HIV patients. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2013, no. 1, pp. 28. (In Russ.)
6. Post F.A., Grint D., Werlinrud A.M., Pantelev A., Riekstina V., Malashenkov E.A. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J. Infect.*, 2014, vol. 68, no. 3, pp. 259-263.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр, д. 100.

Зоркальцева Елена Юльевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru
ORCID / 0000-0002-9449-7577

Егорова Юлия Олеговна

аспирантка кафедры туберкулеза и инфекционных болезней.
E-mail: ya.yuliya-e2013@yandex.ru
ORCID / 0000-0002-3117-0016

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny Mikroraion St., Irkutsk, 664049.

Elena Yu. Zorkaltseva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology and Infectious Diseases Department.
Email: zorkaltsewa@mail.ru
ORCID / 0000-0002-9449-7577

Yulia O. Egorova

Post Graduate Student of Tuberculosis and Infectious Diseases Department.
Email: ya.yuliya-e2013@yandex.ru
ORCID / 0000-0002-3117-0016