

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. И. ГОРДОН¹, И. Б. ВИКТОРОВА², С. А. ДОЛГИХ²

EXPERIENCE IN TREATING DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

A. I. GORDON¹, I. B. VIKTOROVA², S. A. DOLGIKH²

¹ТКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер»
²ТБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ и СР РФ

Представлен опыт лечения 30 больных туберкулезом с лекарственной и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекцией (медиана CD4⁺-лимфоцитов была 629 кл./мкл, антиретровирусную терапию получали 8 больных). Основной курс лечения эффективно завершили только 11 (36,7%) человек; неудача лечения констатирована у 3 (10%) больных и была связана с амплификацией лекарственной устойчивости ($n = 2$) и прогрессированием туберкулеза с генерализацией у пациента с исходно низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов (101 кл./мкл) ($n = 1$); досрочное прекращение лечения имело место в 16 (53,3%) случаях. Нежелательные реакции при лечении препаратами 2-го ряда (резерва) отмечены у 14 (46,7%) больных, среди которых преобладали аллергические ($n = 7$, 23,3%).

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, лечение, ВИЧ-инфекция.

The paper describes the experience in treating 30 patients with drug- and multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection (median CD4⁺ lymphocyte count was 629 cells/ μ l; 8 patients received antiretroviral therapy). Only 11 (36.7%) patients effectively completed a basic treatment cycle; failing therapy was stated in 3 (10%) patients and it was associated with the amplification of drug resistance ($n = 2$) and progressive tuberculosis with generalization in a patient with low baseline CD4⁺ lymphocyte counts (101 cells/ μ l) ($n = 1$); early treatment termination was seen in 16 (53.3%) cases. Fourteen (46.7%) patients were noted to have adverse events of treatment with second-line (reserve) drugs, among which allergic reactions were prevalent ($n = 7$ (23.3%)).

Key words: drug-resistant tuberculosis, multidrug resistance, treatment, HIV infection.

Проблема туберкулеза (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией стала очевидной и приобрела особую актуальность в последнее десятилетие XX в. Эпидемии ВИЧ-инфекции и ТБ являются глобальной медико-социальной проблемой, а ТБ – лидирующей причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ.

Особое место занимает проблема лекарственно-устойчивого ТБ. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в некоторых регионах мира ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя диагностирован у каждого четвертого больного [13].

В этой связи огромные опасения вызывает рост числа случаев МЛУ-ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [1, 2, 7, 8, 10]. Исследователи, занимающиеся проблемой лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, указывают на низкие показатели излечения (22-62%), высокие показатели смертности (20-57%) и высокую частоту досрочного прерывания лечения (12-20,9%) [3-6, 9, 11, 12]. Вместе с тем вопросы лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией отображены в относительно небольшом числе зарубежных публикаций по этой теме, отечественных данных, касающихся этой темы, найти не удалось.

В Кемеровской области, где в течение ряда лет сохраняется напряженная ситуация по ТБ (за-

болеваемость ТБ всех форм в 2012 г. составила 106,53/100 тыс. населения), зафиксирована и крайне высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией (этот показатель в 2012 г. составил 272/100 тыс. населения).

В г. Новокузнецке (население 549 тыс. человек) в 2003 г. отмечен ежегодный неуклонный рост частоты сочетанной патологии. Доля впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией среди всех новых случаев ТБ увеличилась с 2008 по 2012 г. в 2,5 раза – с 10 до 25,7%.

В Кемеровской области в целом и в г. Новокузнецке в частности на протяжении ряда лет сохраняется высокий уровень первичной МЛУ. Показатель первичной МЛУ в г. Новокузнецке в 2012 г. составил 17,7%.

Цель и задачи – изучить эффективность лечения ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ)/МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией в г. Новокузнецке.

Материалы и методы

С 2008 по 2011 г. в г. Новокузнецке лечение ТБ с ЛУ МБТ завершили 30 больных ВИЧ-инфекцией. Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 5,2% среди всех больных ТБ с ЛУ/МЛУ МБТ ($n = 573$), завершивших лечение в указанный период.

Среди наблюдаемых больных преобладали мужчины ($n = 21$, 70%) в возрасте 20-49 лет (средний возраст 33 года).

У 70% пациентов ($n = 21$) установлен инъекционный путь заражения ВИЧ-инфекцией, 30% ($n = 9$) – заразились половым путем.

Число CD4⁺-лимфоцитов в группе в среднем составляло 586 ± 235 кл/мкл (медиана 629 кл/мкл). У 5 больных к началу химиотерапии (ХТ) ЛУ/МЛУ ТБ уровень CD4⁺-лимфоцитов был менее 350 кл/мкл. У большинства больных ($n = 20$, 66,7%) была диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, 4А стадия имела у 6 (20%) больных, 4Б – у 4 (13,3%).

Антиретровирусную терапию (АРВТ) назначал врач-инфекционист в соответствии с национальными рекомендациями. К моменту начала лечения ЛУ-ТБ АРВТ получали 8 человек: 4 больных с 4Б стадией (100%) и 4 пациента с ВИЧ-инфекцией 4А стадии (66,7%). Двое больных впоследствии прервали АРВТ при досрочном самовольном прекращении лечения.

Вирусным гепатитом С страдали 15 (50%) больных (в том числе двое в сочетании с вирусным гепатитом В), ХОБЛ диагностирована у 5 (16,6%) человек, эпилептический синдром в анамнезе был у 3 (10%). Злоупотребление алкоголем и/или употребление инъекционных наркотиков отмечалось у 13 (43,3%) человек.

Преобладали пациенты с инфильтративным ТБ ($n = 21$, 70%), диссеминированный ТБ был у 10% ($n = 3$). Туберкулемы диагностированы у 4 (13,3%), очаговый ТБ – у 1 (13,3%) и фиброзно-кавернозный ТБ – у 1 (3,3%). Среди пациентов с диссеминированным ТБ ($n = 3$) на момент начала ХТ ЛУ-ТБ ни в одном случае не было ТБ множественных локализаций.

ЛУ к препаратам основного и резервного рядов определяли с помощью метода абсолютных концентраций в соответствии с Приказом № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. ЛУ МБТ (устойчивость к изониазиду или рифампицину с наличием или без устойчивости к стрептомицину и/или этамбутолу) была у 8 (26,7%) больных, МЛУ МБТ – у 22 (73,3%) пациентов. ЛУ к препаратам 2-го ряда (резерва) определялась у 11 (36,7%) больных: у 4 больных была выявлена ЛУ к одному препарату 2-го ряда, у 4 человек была ЛУ к двум и у 3 человек – к трем препаратам резерва. Чаще других выявляли ЛУ к циклосерину ($n = 6$), к капреомицину ($n = 4$) и парааминосалициловой кислоте ($n = 4$), в трех случаях была выявлена ЛУ к проционамиду, и в двух – к канамицину. Случаев ШЛУ МБТ не выявлено.

На момент начала лечения ЛУ/МЛУ ТБ бактериовыделение было у 15 (50%) больных, полости распада – у 24 (80%).

Пациенты с МЛУ ТБ получали IV режим ХТ ($n = 22$), остальные – индивидуальный режим лечения ($n = 8$). Длительность основного курса лечения

(ОКЛ) при IV режиме составляла не менее 15 мес., при индивидуальном – не менее 12 мес.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности интенсивной фазы лечения, которую проводили в стационаре, показала, что ее завершили 17 (56,7%) больных. Неудача лечения в связи с амплификацией ЛУ и прогрессированием ВИЧ-инфекции констатирована в 1 (3,3%) случае, отрыв от лечения – 7 (23,3%) человек, выписка из стационара за грубые нарушения режима – 5 (16,6%).

При оценке результатов ОКЛ у всех 30 больных установлено, что основной курс лечения эффективно завершили только 11 (36,7%) человек. Неудача лечения констатирована у 3 (10%) больных. Такой результат был связан с амплификацией ЛУ ($n = 2$) и прогрессированием ТБ с генерализацией процесса у пациента с исходно низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов (101 кл/мкл) ($n = 1$). Досрочное прекращение лечения имело место у 16 (53,3%) больных.

Абациллирование достигнуто у 14 из 15 больных с бактериовыделением (93,3%), закрытие полостей распада – у 10 из 24 больных (41,7%), имевших деструктивные формы ТБ на момент начала ХТ ЛУ/МЛУ ТБ. Хирургическое лечение ТБ органов дыхания у пациентов с ВИЧ/ТБ не проводили.

Нежелательные реакции при лечении препаратами 2-го ряда (резерва) отмечены у 14 (46,7%) больных. Среди всех нежелательных реакций преобладали аллергические ($n = 7$, 23,3%), которые встречались значительно чаще, чем у пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ без ВИЧ-инфекции (4,8% среди 543 человек) ($p < 0,0001$). Статистических различий в частоте развития аллергических реакций среди пациентов, получавших АРВТ наряду с ХТ ТБ ($n = 8$), и пациентов, не получавших АРВТ, не выявлено ($p = 0,7$). Другими нежелательными реакциями были миалгии/артралгии – 10% ($n = 3$), токсический гепатит – 6,7% ($n = 2$), диспепсия – 6,7% ($n = 2$), развитие нейросенсорной тугоухости – 3,3% ($n = 1$) и психоэмоциональных нарушений – 3,3% ($n = 1$). При этом ни в одном случае побочные реакции не явились причиной прекращения ХТ.

При сравнении уровня CD4⁺-лимфоцитов, форм ТБ у пациентов, эффективно завершивших ОКЛ ($n = 11$) и тех, чье лечение признано безуспешным ($n = 3$), статистических различий не обнаружено.

Заключение

Частота досрочного прекращения лечения среди пациентов с ЛУ/МЛУ ВИЧ/ТБ составила 43,3% во время интенсивной фазы и 63,3% в течение всего ОКЛ. Чрезвычайно высокие показатели досрочного прекращения лечения могут быть объяснены социальными особенностями этой

группы больных (потребление наркотиков, алкоголизация).

Эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ среди пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимиша В. Н., Батыров Ф. А., Халиша С. Н. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // *Туб.* – 2011. – № 4. – С. 153-154.
2. Akksilp S., Wattanaamornkiet W., Kittikraisak W. et al. Multi-drug resistant TB and HIV in Thailand: overlapping, but not independently associated risk factors // *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2009. – № 40 (6). – P. 1264-1278.
3. Brust J. C., Gandhi N. R., Carrara H. et al. High treatment failure and default rates for patients with multidrug-resistant tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa, 2000-2003. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010 – № 14 (4). – P. 413-419.
4. Farley J. E., Ram M., Pan W. et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of south African patients with high HIV prevalence // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (7). – P. e20436.
5. Isaakidis P., Cox H. S., Bhanumati V. et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (12). – P. e28066.
6. Kvasnovsky C., Kurbatova E. V., Odendaal R. et al. HIV infection in patients with multidrug-resistant tuberculosis from the preserving effective TB treatment study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. A1821.
7. Matteelli A., Richardson M. D., Sotgiu G. et al. Multidrug- and extensively drug-resistant TB in persons living with HIV // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2009. – № 3(3). – P. 245-254.

8. Migliori G. B., Dheda K., Centis R. et al. Review of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB: global perspectives with a focus on sub-Saharan Africa // *Trop. Med. Int. Health.* – 2010. – № 15 (9). – P. 1052-1066.

9. Palacios E., Franke M., Muñoz M. et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis: clinical outcomes in the HAART era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – № 16 (3). – P. 348-354.

10. Rajasekaran S., Chandrasekar C., Mahilmaran A. et al. HIV coinfection among multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis patients – a trend // *J. Indian Med. Assoc.* – 2009. – № 107(5). – P. 281-282, 284-286.

11. Satti H., McLaughlin M. M., Hedt-Gauthier B. et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho // *PLoS One.* – 2012. – № 7 (10). – P. e46943.

12. Seung K. J., Omatayo D. B., Keshavjee S. et al. Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa // *PLoS One.* – 2009. – № 4 (9). – P. e7186.

13. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva, 2010. – 71 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Викторова Ирина Борисовна

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Поступила 18.02.2014