

Викторова И.Б.¹, Ханин А.Л.¹, Долгих С.А.¹, Зимина В.Н.²

Туберкулез у пациентов с различным ВИЧ-статусом на примере г. Новокузнецка

1 - Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Новокузнецк, 2 - ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Viktorova I. B., Khanin A. L., Dolgikh S. A., Zimina V. N.

Tuberculosis in patients with different HIV-status in Novokuznetsk

Резюме

Цель. Изучить результаты лечения впервые выявленного туберкулеза у больных с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование всех новых случаев ТБ среди взрослых (n=1036), зарегистрированных в 2013-2014 гг.: 664 больных с туберкулезом (ТБ) без ВИЧ-инфекции и 372 пациента с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) и ТБ. Результаты. Средний возраст пациентов составил 39±13 лет; мужчин было 63,8% (n=661). Медиана количества CD4-лимфоцитов составляла 185 кл./мкл (0-2064 кл./мкл.); большинство больных ВИЧ-и (69,8%, n=260) не получали антиретровирусной терапии. ТБ при ВИЧ-и чаще, чем у пациентов без ВИЧ-и выявлялся при обращении (74,7%, n=278 vs 49,4%, n=328) (P<0,001), а среди клинических форм чаще диагностировали диссеминированный ТБ (43,1%, n=156 vs 15,8%, n=103) (P<0,001). Бактериовыделение любым из методов при ВИЧ-и/ТБ обнаруживали чаще, чем у больных ТБ без ВИЧ-и (72,1%, n=261 vs 54,7%, n=356) (P<0,0001), в том числе при посевах на плотные питательные среды (64,1%, n=232, vs 46,0%, n=299) (P<0,001). При ВИЧ-и ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью встречался реже (31,9%, n=67 vs 50,9%, n=137) (P<0,001), а с первичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) - в 1,5 раза чаще, чем при моноинфекции (51,4% и 33,5% соответственно) (P<0,001). В отсутствие сведений о лекарственной устойчивости пациенты получали лечение препаратами основного ряда. Лечение МЛУ ТБ проводилось 64,4% (n=58) больным с ТБ и 42,6% (n=46) больным ВИЧ-и/ТБ; в остальных случаях МЛУ препараты резерва не назначались из-за отказа, отсутствия приверженности или получения сведений о лекарственной устойчивости после смерти. Излечение при ВИЧ-и/ТБ достигали реже, чем при моноинфекции ТБ (38,2% vs 61,7%) (P<0,001), а доля летальных исходов от всех причин у ВИЧ-и/ТБ была значительно выше (40,9% vs 12,1%) (P<0,001).

Заключение. У больных ВИЧ-и туберкулез в большинстве случаев выявлялся при обращении, у них чаще регистрировали бактериовыделение и первичную МЛУ, а эффективность лечения ВИЧ-и/ТБ была существенно ниже, чем у пациентов с негативным ВИЧ-статусом, преимущественно за счет высокой летальности.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость

Summary

Goal. To study the results of treatment for newly diagnosed tuberculosis in patients with different HIV status.

Materials and methods. A retrospective study of all new TB cases among adults (n = 1036) registered in 2013-2014: 664 patients with HIV-free tuberculosis (TB) and 372 patients with HIV (HIV) and TB.

Results. The average age of the patients was 39 ± 13 years; of men was 63.8% (n = 661). The median number of CD4-lymphocytes was 185 cells / µl (0-2064 cells / µl). most patients with HIV and (69.8%, n = 260) did not receive antiretroviral therapy. TB in HIV-1 and more often than in patients without HIV and was detected by treatment (74.7%, n = 278 vs. 49.4%, n = 328) (P <0.001), and among the clinical forms more often disseminated TB (43.1%, n = 156 vs 15.8%, n = 103) (P <0.001). Bacteriovenectomy by any of the methods for HIV and / or TB was detected more often than in patients without HIV without TB (72.1%, n = 261 vs 54.7%, n = 356) (P <0.0001), including number when sowing on dense nutrient media (64.1%, n = 232, vs 46.0%, n = 299) (P <0.001). For HIV and TB with preserved drug sensitivity, it was less common (31.9%, n = 67 vs 50.9%, n = 137) (P <0.001), and with primary multidrug resistance (MDR) 1.5 times more often than with mono-infection (51.4% and 33.5%, respectively) (P <0.001). In the absence of data on drug resistance, patients were treated with drugs of the main series. Treatment of MDR TB was conducted 64.4% (n = 58) in patients with TB and 42.6% (n = 46) with HIV and / or TB patients; in the remaining cases, MDR preparations of the reserve were not assigned because of refusal, lack of commitment or obtaining information about drug

resistance after death. Cure for HIV / TB was less frequent than with mono-infection of TB (38.2% vs 61.7%) ($P < 0.001$), and the share of deaths from all causes in HIV-TB was significantly higher (40.9% vs 12.1%) ($P < 0.001$).

The conclusion. In patients with HIV, tuberculosis in most cases was detected during treatment, they were more often registered with bacterial excretion and primary MDR, and the effectiveness of treatment for HIV and / or TB was significantly lower than in patients with negative HIV status, mainly due to high mortality.

Key words: tuberculosis, HIV infection, bacterial excretion, multiple drug resistance.

Введение

В настоящее время коинфекция (ВИЧ-инфекция и туберкулез) является одной из самых актуальных глобальных проблем общественного здравоохранения. Известно, что туберкулез (ТБ) у пациентов с иммуносупрессией характеризуется худшим прогнозом и высокой летальностью в сравнении с ТБ без ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) [1, 2].

Кемеровская область в течение нескольких лет удерживает лидирующие позиции по заболеваемости ВИЧ-инфекцией; в настоящее время в области инфицированы ВИЧ около 2% населения, при этом фактически 20% всех новых случаев ВИЧ-и регистрируются в г. Новокузнецке (население 550 тыс.).

Сложившаяся к настоящему времени ситуация с ВИЧ-и/ТБ вызывает крайнюю обеспокоенность: в г. Новокузнецке на протяжении ряда лет при общей тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом происходит неуклонный рост новых случаев коинфекции (ВИЧ-и/ТБ): с 2006 по 2017 гг. абсолютное число новых случаев ВИЧ-и/ТБ выросло более чем в 8 раз, а их доля к концу 2017 г. достигла 48% в структуре впервые выявленного туберкулеза. За период 2007-2017 гг. число случаев смерти от сочетанной патологии по г. Новокузнецку выросло более чем в 10 раз, и к настоящему времени превышает количество смертей от ТБ в 4,8 раз.

Цель. Изучить результаты лечения впервые выявленного туберкулеза у больных с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в 2014 году в Кемеровской области составляла 238,3/100 тыс., заболеваемость ТБ - 98,5/100 тыс. В 2013-2014 гг. в г. Новокузнецке Кемеровской области были зарегистрированы 1134 новых случаев туберкулеза. Выполнено ретроспективное исследование всех новых случаев ТБ среди взрослых ($n=1036$), зарегистрированных в 2013-2014 гг. Новые случаи ТБ среди лиц моложе 18 лет ($n=98$), а так же результаты лечения случаев рецидива ТБ ($n=126$) и пациентов, переведенных из других территорий для продолжения

лечения ($n=27$) не были включены в исследование.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106) и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст всех пациентов составил 39 ± 13 лет; мужчин среди них было 661 (63,8%). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия у них ВИЧ-инфекции. В одну группу были включены все случаи ТБ без ВИЧ-инфекции ($n=664$; 64,1%), в другую – все случаи ТБ у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) ($n=372$; 35,9%). Сведения о CD4-лимфоцитах имелись у 294 больных коинфекцией (79,0%), медиана количества CD4-лимфоцитов составляла 185 кл./мкл (0-2064 кл./мкл.). Большинство больных (69,8%, $n=260$) не получали антиретровирусной терапии.

В группе ТБ выявление по обращению встречалось несколько чаще (49,4%, $n=328$), чем при профилактических осмотрах (48,9%, $n=325$), у 11 больных (1,7%) ТБ был выявлен посмертно. В группе ВИЧ-и/ТБ выявление при обращении с жалобами преобладало ($n=278$, 74,7%), при профилактических осмотрах ТБ у лиц с ВИЧ-и был выявлен только в 25,3% случаев ($n=94$) (таблица 1).

Обращает на себя внимание, что среди больных ВИЧ-и/ТБ, выявленных профилактически, 61,7% являлись бактериовыделителями, а каждый четвертый из выявленных при профосмотрах, был выявлен во время госпитализации в стационар общей лечебной сети.

В обеих группах преобладал ТБ органов дыхания, который имел место у 98,0% больных без ВИЧ-и ($n=651$) и у 97,3% больных ВИЧ-и/ТБ ($n=362$). При этом имелись ожидаемые значимые различия в частоте клинических форм ТБ. В частности, у пациентов с ТБ без ВИЧ-и реже, чем у больных ВИЧ-и/ТБ встречался диссеминированный туберкулез (15,8%, $n=103$ vs 43,1%, $n=156$) ($P < 0,001$), чаще – инфильтративный (51,6%, $n=336$ vs 37,1%, $n=138$) и туберкуломы (16,0%, $n=104$ vs 6,4%, $n=23$) ($P < 0,001$); по частоте других клинических форм туберкулеза органов дыхания различий выявлено не было.

Таблица 1. Выявление туберкулеза у пациентов с различным ВИЧ-статусом.

Способ выявления туберкулеза	ТБ без ВИЧ-инфекции (n=664)		ВИЧ-и/ТБ (n=372)		P
	n	%	n	%	
Обращение	328	49,4	278	74,1	<0,001
Посмертно	11	1,7	0	0,0	0,03
Профилактический осмотр, в том числе:	325	48,9	94	25,3	<0,001
- с бактериовыделителями	150	46,2	58	61,7	0,008
- в стационарах общей лечебной сети	40	12,3	22	23,4	0,01

Таблица 2. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов с различным ВИЧ-статусом

	ТБ с положительным посевом мокроты (n=299)		ВИЧ-и/ТБ с положительным посевом мокроты (n=232)		P
	n	%	n	%	
ТЛЧ не проводится	30	10,0	22	9,5	-
ТЛЧ выполнен	269	90,0	210	90,5	-
Лекарственная чувствительность сохранена	137	50,9	67	31,9	<0,001
МЛУ (изониазид + рифампицин)	90	33,5	108	51,4	<0,001
Лекарственная устойчивость к изониазиду в сочетании с другими препаратами (но не МЛУ)	42	15,6	35	16,7	0,84

Таблица 3. Исходы основного курса лечения ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса

Исходы основного курса лечения (ОКЛ)	ТБ без ВИЧ-и (n=664)		ВИЧ-и/ТБ (n=372)		P
	n	%	n	%	
Излечение с переводом в III группу диспансерного учета	452	68,1	142	38,2	<0,001
Перевод в группу хронического течения ТБ	58	8,7	51	13,7	<0,05
Смерть, в том числе:	84	12,6	152	40,9	<0,001
-от туберкулеза во время проведения ОКЛ	42		141		
-от других причин во время проведения ОКЛ	31		11		
-до начала ОКЛ	11		0		
Прерывание курса терапии	26	3,9	9	2,4	0,269
Выбыл	41	6,2	18	4,8	0,428
Диагноз ТБ был снят	3	0,5	0	0,0	-
Всего	664	100,0	372	100,0	

У лиц без ВИЧ-инфекции с туберкулезом органов дыхания возбудитель туберкулеза в мокроте хотя бы одним из фенотипических методов (люминесцентная микроскопия мазка мокроты и/или посев мокроты на плотные питательные среды) был обнаружен в 356 случаях (54,7%); ТБ в фазе распада, определяемой с помощью рентгенологических методов исследования, был у 323 больных (49,6%). Соотношение частоты бактериовыделения и фазы распада при моноинфекции было 1,1:1; а ТБ с бактериовыделением встречался несколько чаще, чем без него (n=356, 54,7% vs n=284, 43,6%); сведений о бактериовыделении среди выявленных посмертно (n=11, 1,7%) не было.

При коинфекции (ВИЧ-и/ТБ) бактериовыделение любым из методов регистрировали значительно чаще (n=261; 72,1% больных с ТБ органов дыхания) (P<0,0001). Туберкулез в фазе распада определялся у 44,8% больных (n=162), у остальных были диагностированы формы ТБ без распада (55,2%, n=200). Таким образом, при ВИЧ-инфекции туберкулез органов дыхания с бактериовыделением встречался в 2,6 раз чаще, чем без него (n=261 vs n=102), а соотношение частоты регистрации бактериовыделения и фазы распада при коинфекции было 1,6:1.

При ТБ органов дыхания без ВИЧ-инфекции (n=651) положительные результаты посева мокроты на плотные питательные среды были у 299 (46,0%), отрицательные – 327 (50,2%), посевы не проводились или

данные о результатах отсутствовали – у 3,8% (n=25). При коинфекции бактериовыделение по посевам регистрировали чаще – в 64,1% (n=232) случаев туберкулеза органов дыхания (P<0,001); отрицательные результаты посева мокроты были у 29,6% (n=107), бактериологическое исследование не проводилось или данные о результатах отсутствовали – в 6,3% случаев (n=23).

Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) методом абсолютных концентраций на плотной среде проведен 269 больным (90,0%) из 299 больных с ТБ и положительными посевами мокроты и 210 из 232 с положительными посевами (90,5%) случаев ВИЧ-и/ТБ. Сведения о лекарственной чувствительности у больных с различным ВИЧ-статусом приведены в таблице 2.

Из приведенных данных видно, что при ВИЧ-инфекции туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью встречался реже (немногим более 1/3 больных), а показатель первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в 1,5 раза превышал таковой при моноинфекции и регистрировался фактически в половине случаев ВИЧ-и/ТБ с бактериовыделением по посевам.

Пациенты с подтвержденным лекарственно-чувствительным ТБ и при отсутствии сведений о лекарственной чувствительности получали лечение противотуберкулезными препаратами основного ряда. Из 90 больных с МЛУ ТБ без ВИЧ-инфекции IV режим терапии получали 58 че-

ловек (64,4%), остальным лечение по IV режиму не проводилось по разным причинам (отказ пациентов от лечения, крайняя нережимность или получение сведений об МЛУ после смерти). Среди больных ВИЧ-и/ТБ с МЛУ (n=108) лечение по IV режиму проводилось 46 больным (42,6%), остальным 62 (57,4%) пациентам IV режим не был назначен по тем же причинам. Исходы лечения всех впервые зарегистрированных больных представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, показатели эффективности терапии значительно различаются в зависимости от ВИЧ-статуса впервые выявленных больных ТБ. Так, клиническое излечение при ВИЧ-инфекции регистрировали в 1,8 раз реже, чем у больных без ВИЧ-и; смертельные исходы при ВИЧ-инфекции наблюдались в 3,2 раза чаще, чем у пациентов с ТБ без ВИЧ-и. Частота перевода в группу хронического течения туберкулеза среди больных ВИЧ-и/ТБ также была выше.

При моноинфекции смертельные исходы были зарегистрированы у 84 больных (12,6%). Важно отметить, что у 11 больных смерть наступила до начала лечения, и диагноз туберкулеза был верифицирован посмертно, у 31 больного во время проведения основного курса лечения причиной смерти явился не туберкулез, а другие заболевания и внешние факторы.

При ВИЧ-и/ТБ смертельные исходы наблюдались у 152 больных (40,9%). Медиана количества CD4-лимфоцитов среди умерших была 96 кл./мкл, что свидетельствует о выраженной иммуносупрессии. В большинстве случаев (n=141; 92,8%) смерть наступала от ТБ или сочетания ТБ с другими вторичными заболеваниями (n=14), лишь у 11 больных с ВИЧ-инфекцией (7,2%) причиной смерти явился не ТБ: роль в танатогенезе сыграли другие заболевания.

Выводы

1. Обращение с жалобами явилось методом выявления туберкулеза у большинства больных ВИЧ-и/ТБ.
2. Бактериовыделение любым из фенотипических методов при ВИЧ-и/ТБ встречалось чаще, при моноинфекции ТБ.

3. Показатель первичной МЛУ при ВИЧ-и/ТБ был в 1,5 раза выше, чем при ТБ без ВИЧ-инфекции.

4. Эффективность лечения пациентов с коинфекцией была значительно ниже, чем ТБ без ВИЧ-инфекции. Показатели летальности больных ВИЧ-и/ТБ превосходят показатели излечения и оказывают существенное влияние на общую эффективность лечения всех впервые выявленных больных туберкулезом.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации подходов по снижению распространения ВИЧ-инфекции среди населения, ее раннего выявления, своевременного начала антиретровирусной терапии и комплексной профилактики вторичных заболеваний. ■

Викторова Ирина Борисовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, **Ханин Аркадий Лейбович** - кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Новокузнецк, **Долгих Сергей Александрович** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Новокузнецк, **Зимица Вера Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Автор, ответственный за переписку – Викторова Ирина Борисовна, , 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, тел./факс.: 8-(3843)-45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Литература:

1. World Health Organizations (WHO). Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: WHO; 2015.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. //Туберкулёз и болезни лёгких – 2017. - 95(3). – С.13-19. doi.10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19
3. Teshome Kefale A., Anagaw Y.K. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. // International Journal of General Medicine. – 2017. -10. – С.161-169. doi:10.2147/IJGM.S135305.