

УДК 616-002.5+616.98:578.828HIV-085-097

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², Л.В. Стрига², Т.С. Извекова³, Н.А. Малявко⁴¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк³Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк⁴Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ, НАЧАВШИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) в странах с высоким бременем ВИЧ-инфекции позволило существенно продлить жизнь больных и улучшить ее качество. По мере накопления клинического опыта все большее внимание стали привлекать вопросы оптимальных сроков начала лечения, продолжительности и качества жизни пациентов, эффективности восстановления иммунитета, профилактики ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний. Приоритетным направлением стало раннее назначение антиретровирусных препаратов независимо от исходного состояния иммунитета [1]. Факторами влияния на выживаемость больных, начавших АРТ, считают приверженность к лечению, уровень CD4-лимфоцитов, наличие оппортунистических заболеваний. [2-4]. Обращается внимание, что негативную роль играют тяжелые нарушения функционального статуса организма, низкая масса тела, наличие активного туберкулеза. Начало АРТ сопряжено с риском повышения смертности, по данным [2] из пациентов, впервые начавших АРТ, за 16 месяцев наблюдения умерли около 13,3%, при этом 56% случаев смерти произошли в первые три месяца, однако те, кто выжил и не прервал лечение, имели в дальнейшем более стабильное и благоприятное течение ВИЧ-инфекции. Начало АРТ у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ у 34,5% лиц сопровождалось развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, случаи смерти от которого повышали показатели госпитальной летальности и занимали в ее структуре 70,0%. [5].

Наиболее весомые факторы, влияющие на эффективность АРТ, окончательно не установлены, широко обсуждаются в научной литературе и в ряде случаев носят противоречивый характер. Так, в работах [6] обнаружена тесная корреляция положительного прогноза с каче-

ством восстановления иммунитета, при этом способность к восстановлению не лимитировалась низким уровнем CD4 перед началом терапии. В исследованиях [7] показано, что при низком содержании CD4 регистрировали повышенные показатели смертности, в том числе от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний, а эффективность прироста CD4 после начала АРТ обратно зависела от степени иммуносупрессии. По мнению авторов, независимо от содержания CD4-лимфоцитов перед началом АРТ, их относительное увеличение не так существенно для клинической интерпретации, как абсолютное количество клеток через шесть месяцев лечения. Более выраженный рост CD4 наблюдался у больных с более высоким исходным уровнем, у пациентов, начавших АРТ с содержанием CD4 менее 200 кл/мкл, каждый прирост их количества на 50 кл/мкл снижал риск развития оппортунистических инфекций на 60%. Приведенные результаты согласуются с работами [8], замечено, что при длительной терапии в течение нескольких лет у пациентов с более высоким исходным уровнем CD4 восстановление иммунитета происходило эффективнее. Вместе с тем, наблюдение за больными, начавшими АРТ с высоким содержанием CD4 и достигшими уровня вирусной нагрузки ниже 400 РНК-копий/мл, показало менее интенсивные темпы роста CD4-лимфоцитов после трех месяцев лечения [9].

Прогрессирование иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно в странах с высоким удельным весом инфицированного МБТ населения, способствует трансформации латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез, что, в свою очередь, ускоряет ре-

© Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко, 2023

© Университетская Клиника, 2023

пликацию ВИЧ из-за выработки провоспалительных цитокинов, повышая степень иммуносупрессии и уменьшая количество CD4 клеток более чем в два раза [10, 11]. По современным представлениям, развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц является показанием для назначения АРТ вне зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. Оценка роста CD4 в течение первых шести месяцев АРТ у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, получающих антимикобактериальную химиотерапию, в сравнении с просто ВИЧ-инфицированными больными, сопоставимыми по степени иммуносупрессии и срокам начала АРТ, показала более значимое увеличение количества клеток у больных ко-инфекцией с изначально низким уровнем (менее 100 кл/мкл), что позволило говорить об угнетающем воздействии активной туберкулезной инфекции на количество CD4 [12]. В других работах [10] установлено, что по сравнению с ВИЧ-инфицированными лицами, имеющими другие оппортунистическими заболеваниями, у ВИЧ-инфицированных лиц, больных туберкулезом, эффективного восстановления иммунной системы не наблюдалось даже спустя три года после начала АРТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить отдаленные последствия динамического наблюдения за больными ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с различной степенью иммуносупрессии, начавших АРТ в условиях специализированных противотуберкулезных отделений

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 103 пациента с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, находившихся на лечении в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка в период с 2010 г. по 2018 г., которые успешно закончили стационарный этап лечения туберкулеза и были выписаны для продолжения специфической химиотерапии в амбулаторных условиях. Все больные на момент выписки находились в стабильном удовлетворительном состоянии, имели высокую приверженность к лечению и хорошо переносили препараты. В исследование не включали больных, умерших в стационаре, имеющих прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания, выписанных за нарушение больничного режима. Пациенты были разделены на группы в зависимости от исходного уровня CD4: 59 человек с количеством CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл (1-я группа) и 44 человека – с уровнем CD4 более 100 кл/мкл (2-я группа). Обследованные группы достоверно различались по степени иммуносупрес-

сии перед началом АРТ: медианы содержания в крови CD4 в процентном отношении составляли 5,0% и 17,6%, абсолютных значениях – 38,0 кл/мкл и 236,0 кл/мкл соответственно, $p < 0,001$. В 1-й группе у 46 (78,0%) человек количество CD4 было менее 50 кл/мкл, во 2-й группе у 28 (63,6%) лиц показатели превышали 200,0 кл/мкл. Несмотря на существенную разницу в содержании CD4-лимфоцитов, уровень вирусной нагрузки в группах достоверно не различался: 339136 РНК-копий/мл (медиана, обследовано 34 больных) и 325342 РНК-копий/мл (медиана, обследованы 30 больных), $p > 0,05$. Средний возраст больных составлял $(39,1 \pm 2,7)$ и $(37,7 \pm 3,2)$ лет, преобладали мужчины – 39 (66,1%) и 26 (60,5%), медианы продолжительности стационарного этапа лечения составили 119 и 111 к/дней, $p > 0,05$.

При поступлении всем больным начинали противотуберкулезную химиотерапию в интенсивной фазе четырьмя препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), при выявлении химиорезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) назначали препараты 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота). Всем пациентам проводили рутинное лабораторное и лучевое обследование, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий, посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС 960 MGIT и твердую среду Левенштейна-Йенсена, при росте культуры МБТ проводили тест лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Пациенты с глубокой иммуносупрессией по сравнению с больными 2-й группы представляли собой более тяжелый контингент больных с частым развитием диссеминированного туберкулеза легких: 41 (73,2%) и 20 (45,5%), $p = 0,010$, нарушений состава периферической крови в виде анемии: гемоглобин $(113,8 \pm 2,0)$ и $(122,3 \pm 2,9)$ г/л, $p < 0,01$, лейкопении: $(3,57 \pm 0,25)$ и $(4,64 \pm 0,27)$ Т/л, $p < 0,05$, абсолютной лимфопении: $(746,1 \pm 50,0)$ и $(1383,0 \pm 102,5)$ кл/мкл соответственно, $p < 0,001$. Не было установлено статистически значимых различий по частоте бактериовыделения (все методы): 30 (50,8%) и 29 (65,9%), мультирезистентности МБТ (одновременная устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) – 4 (15,4%) и 2 (7,7%), развитию генерализованных форм туберкулеза с поражением более двух органов: 25 (42,4%) и 15 (34,1%), $p > 0,05$. После стабилизации состояния, уменьшения интоксикации, достижения хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности к лечению присоеди-

няли АРТ, включающую 2 нуклеотидных/нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы. Медианы количества доз противотуберкулезных препаратов, принятых до ее начала, составляли соответственно 35 и 45. Начало АРТ у пациентов 1-й и 2-й групп сопровождалось развитием синдрома восстановления иммунной системы у 14 (23,7%) и 5 (11,4%) больных, медиана сроков появления первых симптомов составила 25 и 43 дней, в структуре проявлений преобладало обострение туберкулеза: 12 и 4 случая соответственно, $p > 0,05$.

На момент выписки из отделения в 1-й группе 38 (64,4%) человек завершили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии и перешли на лечение в поддерживающую фазу (этап долечивания), 16 (27,1%) больных продолжили интенсивное лечение в амбулаторных условиях, 5 (8,5%) человек успешно закончили весь курс специфической химиотерапии и были переведены в категорию диспансерного наблюдения. Среди пациентов 2-й группы 28 (63,6%) человек были переведены в поддерживающую фазу, 14 (31,8%) продолжили лечение в интенсивной фазе по месту жительства и двое (4,5%) полностью закончили лечение. По представленным показателям статистически значимых различий между группами не было.

Оценку динамики восстановления иммунитета проводили у больных, регулярно принимающих АРТ: 45 человек из 1-й группы и 28 – из 2-й, вирусную нагрузку в процессе лечения контролировали у 34 и 24 пациентов соответственно. Изучали относительное и абсолютное содержание CD4 в различные сроки от начала АРТ: в течение первых 12 месяцев, в период от 1 года до 3-х лет и при длительности лечения 3 года и более. Период наблюдения длился с 2011 г. по 2019 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Med-Stat (лицензионный № MS 000029) [13]. При нормальном распределении вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, различия определяли при помощи критерия Стьюдента. При отклонении распределения от нормального полученные данные представляли в виде медианы, различия между группами определяли с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия выявляли с помощью точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После выписки из стационара прервали АРТ 14 (23,7%) человек из 1-й группы и 16 (36,4%) из

2-й, $p > 0,05$, подавляющее большинство пациентов прекратило прием препаратов в течение первого года: 11 (78,6%) и 12 (75,0%), $p > 0,05$. Несмотря на различную степень иммуносупрессии перед началом лечения и отказ части больных от АРТ в обеих группах регистрировали достаточно высокую эффективность противотуберкулезной химиотерапии: завершили лечение и были переведены в категорию диспансерного наблюдения 45 (76,3%) человек 1-й группы и 40 (90,9%) человек 2-й группы. Умерли до окончания полного курса противотуберкулезного лечения 14 (23,7%) и 4 (9,1%) человек соответственно. Статистически значимых различий между группами по представленным показателям выявлено не было. Среди причин смерти основное место занимало прогрессирование туберкулеза, расцененное как «неудача лечения»: семь случаев в 1-й группе (из них 3 – мультирезистентный туберкулез (МРТБ), 2 – изониазид-устойчивый) и два – во 2-й (в т.ч. 1 – изониазид-устойчивый). Из других причин смерти в 1-й группе было зафиксировано 3 случая патологии, не связанной с ВИЧ, и по 2 – ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний и бытовых инцидентов. Во 2-й группе от двух последних причин погибло по 1 больному.

Всего за весь период наблюдения из 59 больных 1-й группы умерло 25 (42,4%) человек (14 – до окончания основного курса противотуберкулезной химиотерапии, и 11 – после перевода в категорию наблюдения). Основной причиной смерти после завершения курса лечения стало развитие рецидивов туберкулеза – 5 случаев, из которых все были мультирезистентными, от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний погибло 2-е больных, от бытовых инцидентов – 4. Частота рецидивов туберкулеза в 1-й группе составила 11,1%. Во 2-й группе из 44 пациентов на конец периода наблюдения умерли 15 (34,1%) человек (4 – до завершения основного курса противотуберкулезного лечения и 11 – после). Причинами смерти больных, переведенных в категорию наблюдения после успешного лечения туберкулеза, стали его рецидивы (4 случая, из которых 3 – мультирезистентные), ВИЧ/СПИД-ассоциированные заболевания (4 случая) и сопутствующая патология, не связанная с ВИЧ (3 случая). Частота рецидивов составила 10,0%. По представленным показателям статистически значимых различий между группами не наблюдалось. Оставшиеся в живых пациенты на момент завершения наблюдения признаков активного туберкулеза и других оппортунистических заболеваний не имели.

Мы оценили состояние пациентов после выписки из стационара с учетом приверженности

к АРТ. Из 1-й группы продолжили принимать антиретровирусные препараты 45 человек, из них до окончания периода наблюдения умерло 14 (31,1%), чаще всего с погибшими происходили бытовые инциденты – 6 случаев, а туберкулез и ВИЧ/СПИД-ассоциированные заболеваний составили по 3 случая. Из 14 больных, прервавших АРТ, умерло 11, основной причиной смерти было прогрессирование туберкулеза (8 случаев), различия достигали статистической значимости при сравнении с больными, продолжившими лечение, $p=0,036$. Практически все случаи туберкулеза, приведшие к смерти, были мультирезистентными (7 из 8, в оставшемся случае имела место изониазид-устойчивость).

В группе больных, начавших АРТ при исходном уровне CD4 более 100 кл/мкл, количество лиц, умерших за период наблюдения, также было больше среди тех, кто прервал лечение: 10 из 16 (62,5%) против 5 из 28 (17,6%), однако по указанным показателям, равно как и по структуре смертности, статистически значимых различий между больными, прервавшими АРТ и больными, продолжившими лечение, выявлено не было: у первых от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний и туберкулеза умерло по 4 пациента (туберкулез в 3-х случаях был мультирезистентным), у продолживших – 2 случая составил туберкулез и один – ВИЧ/СПИД-ассоциированная патология, $p>0,05$.

При оценке эффективности АРТ по показателям вирусной нагрузки установлено, что из больных 1-й группы, продолживших регулярный прием АРТ, целевого уровня (менее 40 РНК-копий/мл) достигли 29 (85,3%) человек, медиана

времени наблюдения – 2,7 лет, из больных 2-й группы – 19 (95,0%) человек, медиана наблюдения – 2,5 лет. Неполный охват исследованием и большие цифры наблюдения были обусловлены ограниченными техническими возможностями.

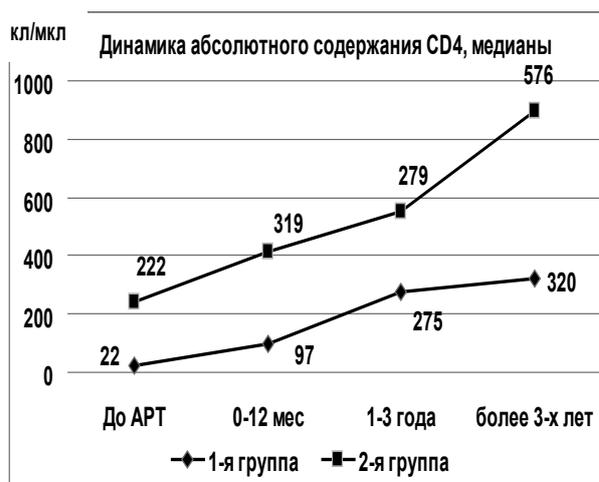
У больных, начавших АРТ при уровне CD4 менее 100 кл/мкл за первые 12 месяцев (медиана – 6 месяцев, обследованы 39 человек) произошло увеличение содержания CD4-лимфоцитов в процентном и в абсолютном содержании, у 19 (48,7%) больных уровень CD4 превысил 100 кл/мкл. Медианы содержания CD4 составили 8,9% и 97 кл/мкл, абсолютные цифровые значения оставались крайне низкими (рис.1).

В этой же группе при длительности АРТ от года до 3-х лет (медиана – 2,2 года, обследованы 27 человек) наблюдалась дальнейшая положительная динамика, медианы содержания CD4 достигали 275 кл/мкл – 16,1%, их количество превысило 100 кл/мкл у 21 (77,8%) больных. После 3-х лет лечения (медиана 4 года, обследован 21 человек), медианы CD4 составляли 320 кл/мкл (22,6%), у 20 (95,2%) человек уровень CD4 превысил 100 кл/мкл.

Во 2-й группе в первый года приема АРТ (медиана – 7 месяцев, обследован 21 человек) зафиксирован менее выраженный прирост процентного и абсолютного содержания CD4, медианы составили 319 кл/мкл – 20,0%, однако абсолютные цифровые значения оставались значительно выше, чем в 1-й группе. В период 1-3 года (медиана – 2,3 лет, обследованы 20 человек) темпы роста CD4 несколько замедлялись, медианы составляли 279 кл/мкл и 22,5%, по цифровым значениям приближаясь к показателям



а



б

Рис. 1. Динамика относительного (а) и абсолютного (б) содержания CD4 в группах пациентов, не прерывавших АРТ.

1-й группы. У лиц, находившихся на АРТ более 3-х лет (медиана – 4,5 лет, обследованы 16 человек), наблюдались уже более высокие показатели CD4 (медианы – 576 кл/мкл и 34,8%), которые заметно превышали соответствующие значения в другой группе, $p < 0,05$.

Таким образом, в течение первых трех лет АРТ в результате относительно быстрого прироста CD4 в 1-й группе и замедленного восстановления иммунитета у пациентов 2-й группы происходило некоторое выравнивание процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, однако при длительном лечении увеличение числа клеток было эффективнее пациентов с изначально более высоким их содержанием. Мы проанализировали динамику восстановления уровня CD4 до значений физиологической нормы (500 кл/мкл и более), результаты представлены на рисунке 2.

В 1-й группе уровень CD4 достигал 566 кл/мкл (18,5%) только через 2,5 года АРТ у одного из 27 (3,7%) обследованных больных. С увеличением длительности лечения до 3-х лет и более удельный вес пациентов с нормальными показателями увеличивался до 23,8% (5 из 21 обследованного). Во 2-й группе в течение первых 12 месяцев не было зафиксировано существенного прироста CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными показателями. Так, перед началом АРТ содержание CD4 более 500 кл/мкл имели 3-е больных из 28 (10,7%), через 12 месяцев – 1 из 21 (4,8%). Прием АРТ от 1 года до 3-х лет сопровождался более заметной положительной динамикой, количество таких пациентов увеличилось до 30,0% (6 из 20 обследованных), при длительности АРТ более 3-х лет нормальный уровень CD4 определялся уже у 62,5% (10 из 16 обследованных). Различия между группами по количеству лиц с нормальным содержанием CD4

при длительном (более 3-х лет) приеме АРТ достигали статистической значимости ($p = 0,047$).

Отсутствие роста CD4 на фоне постоянного приема антиретровирусных препаратов сопровождалось определяемой вирусной нагрузкой, что позволило выставить неудачу лечения (иммунологическую, вирусологическую) АРТ с заменой схемы в 1-й группе – у 4-х человек, и во 2-й группе – у 1-го человека.

Таким образом, несмотря на различный, в том числе крайне низкий, уровень CD4 перед началом АРТ и отказ части больных от АРТ после выписки из стационара, 45 (76,3%) пациентов из 1-й группы из 40 (90,9%) из 2-й успешно завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в группу диспансерного наблюдения. Полученные результаты согласуются с работами [14, 15], в которых авторы сообщают об отсутствии зависимости между исходом ко-инфекции туберкулез/ВИЧ и уровнем CD4, и в качестве основных причин неудач в лечении называют тяжелое течение туберкулезного процесса, низкую приверженность, отсутствие или позднее начало АРТ. На основании проведенных исследований мы можем добавить, что при условии своевременной диагностики, адаптации больного к интенсивной медикаментозной нагрузке, формировании высокой приверженности к лечению эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в большой степени зависит от адекватной схемы с учетом профиля медикаментозной чувствительности МБТ. Так, основной причиной смерти больных после выписки из стационара было прогрессирование туберкулеза, который в подавляющем большинстве случаев был представлен мультирезистентными формами: в 1-й группе из категории «неудачи лечения» – в 3-х случаях из 7, из категории

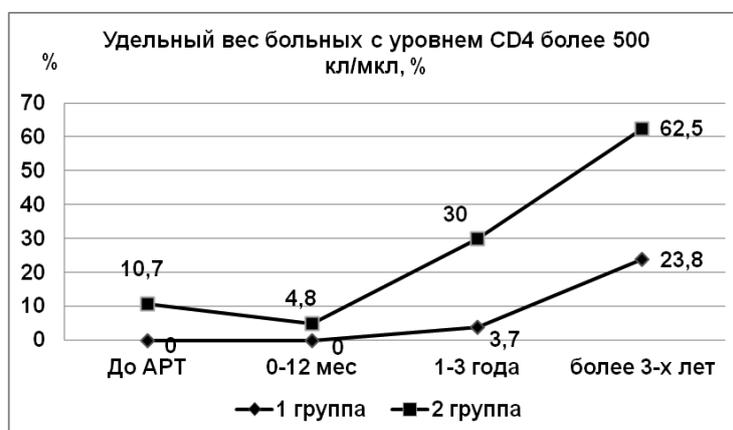


Рис. 2. Динамика удельного веса пациентов, достигших содержания CD4-лимфоцитов 500 и более кл/мкл на фоне непрерывной АРТ, %.

«рецидивы» – все 5 случаев, во 2-й группе – в 3-х случаях рецидивов из 4. Традиционными причинами рецидивов туберкулеза считаются большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв от лечения, преждевременное прекращение противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, хронические сопутствующие заболевания [16]. В отношении ВИЧ-инфицированных лиц в работах [17, 18] сообщается о более высоких показателях заболеваемости и смертности от МРТБ, в связи с чем данную категорию пациентов предлагается отнести к соответствующей группе повышенного риска. Есть основания полагать, что одной из основных причин рецидивов туберкулеза у них может быть своевременно не диагностированная химиорезистентность МБТ.

Ранее в работах [19] было показано, что снижение смертности от туберкулеза наиболее тесно связано с количеством CD4, при этом показатели значительно хуже среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Прерывание АРТ четко ассоциировалось с неблагоприятным исходом в результате прогрессирования ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний, в том числе туберкулеза. [20, 21]. Подобные результаты были получены в наших исследованиях, особенно это касалось лиц, начавших АРТ при крайне низком уровне CD4: из 45 больных продолживших АРТ после выписки из стационара, на момент завершения наблюдения оставался жив и не имел признаков активных оппортунистических инфекций 31 пациент (68,9%), тогда как из 14 лиц, прервавших АРТ, оставались в живых 3 человека (21,4%), $p=0,005$. Больные, прервавшие АРТ, чаще умирали от туберкулеза и ВИЧ-СПИД-ассоциированных заболеваний, $p=0,036$. В группе пациентов, начавших АРТ при более высоком уровне CD4 (100 кл/мкл и выше) из 28 больных, продолживших АРТ, до конца периода наблюдения оставались живы 23 (82,1%), из 16 прервавших – 6 (62,5%), однако в отличие от 1-й группы, достоверных различий по частоте смертельных исходов и причинам смерти между прервавшими и продолжившими АРТ в данной группе не было. Очевидно, при тяжелом иммунодефиците начало АРТ и связанный с ней пусть даже умеренный в цифровом выражении рост количества CD4 играет более заметную роль в снижении частоты развития оппортунистических заболеваний и, соответственно, летальных исходов от них.

Небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии степени иммуносупрессии перед началом АРТ на эффективность восстановления иммунитета у больных

ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, однако проведенные исследования показывают, что при исходном уровне CD4, превышающем как минимум 100 кл/мкл, длительное (более 3-х лет) лечение сопровождается более выраженным увеличением количества клеток, уровень которых достигает значений физиологической нормы у большинства пациентов (62,5%). У лиц с крайне низким (менее 100 кл/мкл) содержанием CD4 восстановление иммунитета при соответствующих условиях происходит менее успешно, однако достижение нормального уровня наблюдается у 23,8% пациентов. Главным условием для этого является непрерывное лечение и эффективно работающая схема АРТ. В этом аспекте полученные результаты согласуются с исследованиями [7, 8], в которых авторы показали, что количество CD4 перед АРТ является наиболее важным показателем для прогноза восстановления иммунитета после начала лечения. По мнению [7] высокую прогностическую ценность в плане иммунологического ответа на АРТ имеет абсолютное количество CD4 через 6 месяцев лечения, однако данные выводы были сделаны для ВИЧ-инфицированных лиц, не больных туберкулезом. Мы считаем, что для больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, особенно с глубокой иммуносупрессией (менее 100 кл/мкл), наиболее решающими являются первые 12 месяцев АРТ, поскольку прирост CD4-лимфоцитов тормозится наличием активной туберкулезной инфекции, необходимостью дополнительного приема большого количества противотуберкулезных препаратов, средств для профилактики и лечения оппортунистических инфекций. И хотя при этом АРТ работает менее эффективно, в течение первого года лечения мы наблюдали рост CD4 у всех обследованных пациентов, при этом почти у половины больных (48,7%) количество клеток превысило 100 кл/мкл а у 17,9% больных – 200 кл/мкл. Так же, как и в работах [8], в наших исследованиях более высокий уровень CD4 перед началом АРТ ассоциировался с более эффективным восстановлением иммунитета при длительном лечении (3 года и более), различия между группами по количеству лиц с нормальным содержанием CD4 достигали статистической значимости ($p=0,047$). Суммируя данные литературы и результаты собственных наблюдений можно утверждать, что важными факторами для прогноза эффективности лечения и отдаленных последствий у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ представляются своевременная диагностика и адекватная противотуберкулезная химиотерапия, что, естественно, предполагает и присоединение АРТ в сроки, обозначенные протоколами. В дальнейшем в случае

успешного излечения туберкулеза и длительной непрерывной АРТ уровень CD4 способен достигнуть нормальных значений у 23,8% больных с глубокой (менее 100 кл/мкл) иммуносупрессией и у 62,5% пациентов, начавших АРТ при содержании CD4 более 100/мкл.

Выводы

1. Несмотря на различную степень иммуносупрессии перед началом лечения и отказ части больных от АРТ после выписки из стационара не было обнаружено различий между группами по эффективности основного курса противотуберкулезной химиотерапии: полностью завершили лечение и были переведены в категорию диспансерного наблюдения 45 (76,3%) человек 1-й группы из 40 (90,9%) человек 2-й группы. Основной причиной смерти больных после выписки из стационара было прогрессирование туберкулеза и других оппортунистических заболеваний, при этом в обеих группах туберкулез в большинстве случаев был представлен мультирезистентными формами: из категории «неудачи лечения» – 3 случая из 9 (33,3%), из категории «рецидивы» соответственно – 8 случаев из 9 (88,9%).

2. К концу периода наблюдения у лиц с исходным количеством CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ после выписки из стационара сопровождалось достоверно большим количеством умерших по сравнению с больными продолживших лечение: 11 из 14 (78,6%) против 14 из 45 (31,1%) $p=0,005$, а также соответственно более частой смертью от прогрессирования туберкулеза: 3 из 14 (21,4%) против 8 из 11 (72,7%), $p=0,036$. У больных, начавших АРТ с уровнем CD4 более 100 кл/мкл, случаи смерти чаще регистрировались среди лиц, прервавших лечение: 10 из 16 (62,5%) против 5 из 28 (17,6%), однако статистически значимых различий по частоте и структуре смертности между прервавшими и продолжившими АРТ не определялось.

3. При непрерывной АРТ в течение более 3-х лет восстановление иммунитета происходило эффективнее у пациентов, начавших лечение с начальным уровнем CD4 более 100 кл/мкл: у 62,5% содержание клеток достигало значений физиологической нормы. У больных, у которых перед началом АРТ содержание CD4 составляло менее 100 кл/мкл, нормальные показатели иммунитета в соответствующие сроки определялись у 23,8% больных, $p=0,047$.

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², Л.В. Стрига², Т.С. Извекова³, Н.А. Малявко⁴

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

³Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

⁴Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ, НАЧАВШИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Цель исследования – изучить отдаленные последствия динамического наблюдения за больными ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с различной степенью иммуносупрессии, начавших АРТ в условиях специализированных противотуберкулезных отделений.

Наблюдали 103 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, которые в отделении начали АРТ, завершили стационарный этап и продолжили лечение амбулаторно: 59 человек с количеством CD4 менее 100 кл/мкл (1-я группа) и 44 человека – более 100 кл/мкл (2-я группа), медианы содержания CD4 – 38,0 кл/мкл (5,0%) и 236,0 кл/мкл (17,6%) соответственно, $p<0,001$.

После выписки из отделения прервали АРТ 14 (23,7%) человек из 1-й группы и 16 (36,4%) – из 2-й, успешно завершили курс противотуберкулезного лечения 45 (76,3%) и 40 (90,9%) соответственно, $p>0,05$. Основной причиной смерти после выписки был туберкулез, преимущественно мультирезистентный (из категории «неудачи лечения» – 3 случая из 9 (33,3%), из категории «рецидивы» – 8 случаев из 9 (88,9%)). У лиц с количеством CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ сопровождалось большим числом умерших по сравнению с больными, продолжившими лечение: 11

из 14 (78,6%) против 14 из 45 (31,1%) $p=0,005$, а также более частой смертью от туберкулеза: 3 из 14 (21,4%) против 8 из 11 (72,7%), $p=0,036$. У больных, начавших АРТ при содержании CD4 более 100 кл/мкл, статистически значимых различий по соответствующим показателям не было. При непрерывной длительной (более 3-х лет) АРТ у больных 1-й группы уровень CD4 достигал физиологической нормы у 23,8%, у больных 2-й группы – у 62,5%, $p=0,047$.

Несмотря на различную степень иммуносупрессии и отказ части больных от АРТ не обнаружено различий между группами по эффективности противотуберкулезной химиотерапии. У больных с исходным уровнем CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ сопровождалось повышением летальности и более частой смертью от туберкулеза. При непрерывной АРТ в течение более 3-х лет восстановление иммунитета было эффективнее у пациентов с начальным уровнем CD4 более 100 кл/мкл.

Ключевые слова: ко-инфекция туберкуле/ВИЧ, антиретровирусная терапия, динамическое наблюдение.

E.V. Korzh¹, N.A. Podchoz², L.V. Striga², T.S. Izvekova³, N.A. Malyavko⁴

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

³City Tuberculosis Hospital, Donetsk

⁴City Tuberculosis Hospital, Makeevka

RESULTS OF DYNAMIC OBSERVATION OF TB/HIV CO-INFECTED PATIENTS WHO STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH VARIOUS DEGREES OF IMMUNOSUPPRESSION

The aim of the research was to study the long-term consequences of dynamic observation of TB/HIV co-infected patients with varying degrees of immunosuppression who started ART in specialized TB departments.

We observed 103 patients with TB/HIV co-infection who started ART in the department, successfully completed the inpatient stage and continued outpatient treatment: 59 people with CD4 count of less than 100 cells/μL (Group 1) and 44 people with more than 100 cells/μL (Group 2), median CD4 counts were 38.0 cells/μL (5.0%) and 236.0 cells/μL (17.6%), respectively, $p < 0.001$.

After discharge from the department, 14 (23.7%) people from group 1 and 16 (36.4%) from group 2 interrupted ART, despite this, respectively 45 (76.3%) and 40 (90.9%) patients successfully completed treatment, $p > 0.05$. The main cause of death was tuberculosis, predominantly multidrug-resistant (from the category of "treatment failure" – 3 cases out of 9 (33.3%), from the category "relapses" – 8 cases out of 9 (88.9%)). In patients with a baseline CD4 count of less than 100 cells/μL, interruption of ART was accompanied by a higher number of deaths compared with patients who continued treatment: 11

out of 14 (78.6%) vs. 14 out of 45 (31.1%) $p = 0.005$, and also more frequent death from tuberculosis: 3 out of 14 (21.4%) vs. 8 out of 11 (72.7%), $p = 0.036$. In patients who started ART with a CD4 count of more than 100 cells/μL, had no statistically differences in the corresponding parameters. After more than 3 years of ART, among patients who started treatment with CD4 counts of more than 100 cells/μL, their level reached the physiological norm in 62.5%, among patients with a CD4 count of less than 100 cells/μL, normal CD4 were determined at the appropriate time in 23.8%, $p = 0.047$.

Despite varying immunosuppression and refusal of some patients from ART, there were no differences in antituberculosis treatment efficacy. In patients with a baseline CD4 count of less than 100 cells/μL, discontinuation of ART was associated with increased mortality and more frequent death from tuberculosis. Immune reconstitution with continuous ART for more than 3 years was effective in patients with a baseline CD4 count of more than 100 cells/μL.

Key words: tuberculosis/HIV co-infection, antiretroviral therapy, dynamic observation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2017. 65.
2. Bajpai R., Chaturvedi H., Jayaseelan L. et al. Effects of Antiretroviral Therapy on the Survival of Human Immunodeficiency Virus-positive Adult Patients in Andhra Pradesh, India: A Retrospective Cohort Study, 2007-2013. *J Prev Med Public Health*. 2016; 49 (6): 394-405. doi: 10.3961/jpmph.16.073
3. Zheng Z., Nehl E.J., Geng W., Meng Q., Zhu Q. Impact of antiretroviral therapy on mid-and-long term survival among people living with HIV/AIDS in Guangxi, Southern China – A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: e40-e43. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.022
4. Bijker R., Kiertiburanakul S., Kumarasamy N. et al. Survival after long-term ART exposure: findings from an Asian patient population retained in care beyond 5 years on ART. *Antivir Ther*. 2020; 25 (3): 131-142. doi: 10.3851/IMP3358
5. Корж Е.В., Подчос Н.А., Стрига Л.В. и др. Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (10): 11-18. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18
6. Hunt P.W., Deeks S.G., Rodriguez B. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17 (13): 1907-1915. doi: 10.1097/00002030-200309050-00009
7. Moore D.M., Harris R., Lima V. et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (3): 357-363. doi: 10.1097/

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. VICH-infektsiya u vzroslykh. 2017. 65 (in Russian).
2. Bajpai R., Chaturvedi H., Jayaseelan L. et al. Effects of Antiretroviral Therapy on the Survival of Human Immunodeficiency Virus-positive Adult Patients in Andhra Pradesh, India: A Retrospective Cohort Study, 2007-2013. *J Prev Med Public Health*. 2016; 49 (6): 394-405. doi: 10.3961/jpmph.16.073
3. Zheng Z., Nehl E.J., Geng W., Meng Q., Zhu Q. Impact of antiretroviral therapy on mid-and-long term survival among people living with HIV/AIDS in Guangxi, Southern China – A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: e40-e43. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.022
4. Bijker R., Kiertiburanakul S., Kumarasamy N. et al. Survival after long-term ART exposure: findings from an Asian patient population retained in care beyond 5 years on ART. *Antivir Ther*. 2020; 25 (3): 131-142. doi: 10.3851/IMP3358
5. Korzh E.V., Podchos N.A., Striga L.V. i dr. Effektivnost' lecheniya i retsidivy tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei s glubokoi immunosupressiei, nachavshikh antiretrovirusnuyu terapiyu. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (10): 11-18 (in Russian). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18
6. Hunt P.W., Deeks S.G., Rodriguez B. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17 (13): 1907-1915. doi: 10.1097/00002030-200309050-00009
7. Moore D.M., Harris R., Lima V. et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (3): 357-363. doi: 10.1097/

- QAI.0b013e3181b62933
8. Stirrup O.T., Copas A.J., Phillips A.N. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 2018; 19 (3): 184-194. doi: 10.1111/hiv.12567
 9. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190 (10): 1860-1868. doi: 10.1086/425075
 10. Andersen A.B., Range N.S., Changalucha J. et al. CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 66. doi: 10.1186/1471-2334-12-66
 11. Bayabil S., Seyoum A. Joint Modeling in Detecting Predictors of CD4 Cell Count and Status of Tuberculosis Among People Living with HIV/AIDS Under HAART at Felege Hiwot Teaching and Specialized Hospital, North-West Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl).* 2021; 13: 527-537. doi: 10.2147/HIV.S307069
 12. Wanchu A., Kuttiatt V.S., Sharma A. et al. CD4 cell count recovery in HIV/TB co-infected patients versus TB uninfected HIV patients. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2010; 53 (4): 745-749.
 13. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.
 14. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (1): 81-86. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86
 15. Мордык А.В., Иванова О.Г. Ситникова С.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении. *Омский научный вестник.* 2015; 144 (2): 23-26.
 16. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Причины рецидивов туберкулеза легких. *Астраханский медицинский журнал.* 2014; 9 (1): 125-130.
 17. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 9-31. doi: 10.2147/HIV.S193059
 18. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2
 19. Kaplan R., Hermans S., Caldwell J. et al. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 356. doi: 10.1186/s12879-018-3256-9
 20. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л. и др. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВАПТ. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7 (3): 48-55. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55
 21. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015; 7 (1): 84-89. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89
- QAI.0b013e3181b62933
8. Stirrup O.T., Copas A.J., Phillips A.N. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 2018; 19 (3): 184-194. doi: 10.1111/hiv.12567
 9. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190 (10): 1860-1868. doi: 10.1086/425075
 10. Andersen A.B., Range N.S., Changalucha J. et al. CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 66. doi: 10.1186/1471-2334-12-66
 11. Bayabil S., Seyoum A. Joint Modeling in Detecting Predictors of CD4 Cell Count and Status of Tuberculosis Among People Living with HIV/AIDS Under HAART at Felege Hiwot Teaching and Specialized Hospital, North-West Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl).* 2021; 13: 527-537. doi: 10.2147/HIV.S307069
 12. Wanchu A., Kuttiatt V.S., Sharma A. et al. CD4 cell count recovery in HIV/TB co-infected patients versus TB uninfected HIV patients. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2010; 53 (4): 745-749.
 13. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuterno biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214 (in Russian).
 14. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Vliyaniye immunnogo statusa, stadii i terapii VICH-infektsii na iskhod statsionarnogo etapa lecheniya u patsientov s sochetannoi patologiei tuberkulez/VICH-infektsiya. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (1): 81-86 (in Russian). doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86
 15. Mordyk A.V., Ivanova O.G. Sitnikova S.V. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei: prichiny neudach v lechenii. *Omskii nauchnyi vestnik.* 2015; 144 (2): 23-26 (in Russian).
 16. Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. Prichiny retsidivov tuberkuleza legkikh. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal.* 2014; 9 (1): 125-130 (in Russian).
 17. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 9-31. doi: 10.2147/HIV.S193059
 18. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2
 19. Kaplan R., Hermans S., Caldwell J. et al. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 356. doi: 10.1186/s12879-018-3256-9
 20. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskii S.L. i dr. Prichiny neblagopriyatnykh iskhodov u bol'nykh s VICH-infektsiei, prini mavshikh VART. Chast' 1. VICH-infektsiya i immunosupressii. 2015; 7 (3): 48-55 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55
 21. Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Prichiny letal'nykh iskhodov u VICH-infitsirovannykh patsientov, poluchayushchikh antiretrovirusnyuyu terapiyu. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2015; 7 (1): 84-89 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89