

УДК 616.24–002.5:616.98:578.828 ВІЛ–085:615.281.8

**Д.Г. Крижановський,  
Н.А. Марченко**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ  
ХІМІОТЕРАПІЇ У ПОЄДНАННІ З  
АНТИРЕТРОВІРУСНОЮ ТЕРАПІЄЮ У  
ХВОРИХ З КО-ІНФЕКЦІЄЮ  
ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фтизіатрії  
(зав. – д. мед. н., проф. Д.Г. Крижановський)

**Ключові слова:** ко-інфекція  
туберкульоз/ВІЛ,  
антиретровірусна терапія,  
ефективність лікування  
туберкульозу

**Key words:** co-infection TB/HIV,  
antiretroviral therapy, outcomes of  
tuberculosis treatment

**Резюме.** Среди населения Украины по обобщающим литературным данным более 30 % ВИЧ-инфицированных болеет туберкулёзом и около 30–40% заболевших умирает от туберкулёза [1]. Назначение антиретровирусной терапии (АРТ) повышает эффективность лечения и увеличивает выживаемость больных. [10]. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 104 больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, разделенных на группы: основную (52 человека), у больных которой на фоне интенсивной фазы химиотерапии была назначена антиретровирусная терапия, и контрольную (52 человека), больных которой лечили только противотуберкулезными препаратами. Изучены результаты лечения туберкулёза при одновременном проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. В результате исследования выявлено, что стандартные 5-ти компонентные режимы химиотерапии без применения АРТ имеют низкую эффективность – улучшение достигают у 61,5% больных, у остальных пациентов не получают существенной положительной динамики или наблюдают ухудшение и летальный исход. Антиретровирусная терапия повышает эффективность лечения как за частотой прекращения бактериовыделения (в 2 раза), так и за суммарными показателями лечения – рассасыванием инфильтративных и очаговых изменений в легких и регрессией пораженных лимфатических узлов (на 27 %). Антиретровирусную терапию необходимо назначать на протяжении интенсивной фазы химиотерапии, что позволяет существенно повысить результаты лечения туберкулёза.

**Summary.** Changes towards worsening of epidemiologic situation as for tuberculosis in a great extent are caused by spread of HIV-infection among population of Ukraine. By generalized literature data over 30 % of HIV-infected patients suffer from tuberculosis and about 30 – 40 % of patients die from tuberculosis [1]. Administration of anti-retroviral therapy (ARVT) during intensive phase of chemotherapy increases treatment results and patients' survival rate [10]. Retrospective analysis of direct results of treatment of 104 patients with co-infection tuberculosis/HIV was carried out. All patients, enrolled in the investigation by methods of matching of pairs by form, prevalence of tuberculosis process and severity of HIV-infection were divided into groups: basic group (52 patients) with administered anti-retroviral therapy on the background of intensive chemotherapy phase and control group (52 patients), undergoing treatment with anti-tuberculosis agents only. As a result of investigation there may be drawn a conclusion that standard 5-component chemotherapy regimens without ARVT usage have low efficacy – improvement is achieved in 61,% of patients; the rest of patients do not achieve significantly positive dynamics, either worsening of state or lethal outcomes are observed. Anti-retroviral therapy increases treatment efficacy both in stopping of bacteria-excretion (by 2 times) and by summative treatment indices – resolution of infiltrative and focal changes in the lungs and regression of affected lymphatic nodes (by 27 %). Antiretroviral therapy should be administered during intensive chemotherapy phase; this makes it possible to significantly increase results of tuberculosis treatment.

Зміни, що відбулися у бік погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу, значною мірою зумовлені поширенням ВІЛ-інфекції серед населення України. За узагальненими літературними даними понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30 – 40 % захворівших помирає від туберкульозу [1].

Висока смертність хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ зумовлена низкою причин: несвоєчасним діагностуванням туберкульозу на стадії генералізованих процесів, вираженим ступенем імунодефіциту, що супроводжується іншими опортуністичними захворюваннями, окрім туберкульозу, і пов'язана з цим необхідність раннього початку антиретровірусної терапії з високим ризиком розвитку тяжкого синдрому реконституції імунітету, висока частота хіміорезистентних форм туберкульозу у раніше лікованих хворих [3, 6, 9]. Призначення АРТ протягом інтенсивної фази хіміотерапії підвищує ефективність лікування і збільшує виживання хворих [10]. На сучасному етапі призначення антиретровірусної терапії (АРТ) вважається необхідною умовою лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ не залежно від стадії ВІЛ-інфекції [7]. АРТ широко впроваджена в Європейських країнах та Сполучених Штатах Америки, в яких лікуванням охоплено 80-95 % ВІЛ-позитивних осіб [5, 8]. У країнах, що розвиваються, рівень охоплення АРТ значно нижчий, що зумовлено не тільки вартістю лікування, а й проблемами, пов'язаними зі схильністю до лікування в осіб з ризикованою поведінкою та несвоєчасним діагностуванням ВІЛ-інфекції на стадії клінічних проявів захворювання, найчастішим з яких є захворювання на туберкульоз. У більшості пацієнтів з ко-інфекцією АРТ призначають після завершення основного курсу хіміотерапії з приводу прогресування імунодефіциту [4]. Відкладання призначення АРТ хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відбувається внаслідок низької ефективності лікування та збільшення частоти побічних реакцій через сумачію токсичної дії антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів [2,4]. Відсутність АРТ сприяє прогресуванню імунодефіциту та замикає хибне коло щодо несприятливого наслідку захворювання.

Метою цього дослідження було вивчення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від призначення АРТ під час основного курсу хіміотерапії.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проведений ретроспективний аналіз безпосередніх результатів лікування 104 хворих з ко-

інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Усі хворі, які включені у дослідження методом підбору пар за формою та поширеністю туберкульозного процесу та тяжкістю ВІЛ-інфекції, були поділені на групи: основну (52 особи), у хворих якої на фоні інтенсивної фази хіміотерапії була призначена антиретровірусна терапія, та контрольну (52 особи), хворих якої лікували лише протитуберкульозними препаратами.

Хворі основної та контрольної груп були ідентичні за віком, переважали особи від 20 до 30 років: 29 (55,8%) хворих в основній групі та 32 (61,5%) — у контрольній ( $p>0,05$ ). Решта хворих була віком від 31 до 50 років. Групи спостереження були ідентичні за статтю. Серед загальної кількості хворих переважали чоловіки в обох групах – відповідно 84,6% та 84,6% ( $p>0,05$ ).

Групи порівняння були ідентичні згідно з випадком туберкульозу. В обох групах були хворі з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ). Туберкульоз легень був у 29 (55,8 %), у інших хворих легеневий процес поєднувався з позалегеновим (ексудативний плеврит, туберкульоз внутрішньогрудних, черевних і периферичних лімфатичних вузлів). Інфільтративна форма туберкульозу легень була у 55,8 %, у решти пацієнтів були дисемінована форма. Бактеріовиділення визначали у 31 (59,6 %) хворого кожної групи, деструкції в легенях визначали відповідно у 29 (55,8 %). Усі пацієнти, що увійшли у дослідження, мали поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях.

В обох групах були пацієнти з III та IV стадіями ВІЛ-інфекції. В обох групах III стадія ВІЛ-інфекції була в 29 випадках (55,8 %), IV стадія – у 23 хворих (44,2 %),  $p>0,05$ . Хворі основної та контрольної групи мали супутні вірусні гепатити В або С або В і С відповідно у 38,5 % та 34,6 % випадках ( $p>0,05$ ).

Лікування розпочинали за стандартною схемою для I клінічної категорії, як правило, комбінацію 5 протитуберкульозних препаратів для щоденного прийому: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та стрептоміцин. Інтенсивну фазу завершували після припинення бактеріовиділення, але не раніше ніж через 3 міс. У дослідження включили тільки тих пацієнтів, які лікувались не менше 3-х місяців в режимі інтенсивної хіміотерапії. Підтримувальну фазу лікування проводили до повного розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін у легенях, але не менше 5 міс. Оцінку ефективності лікування туберкульозу проводили після завершення інтенсивної фази хіміотерапії через 3 місяці лікування. Антиретровірусну терапію призначали під

час проведення інтенсивної фази хіміотерапії, переважно наприкінці 1 або 2 місяця лікування (у 28 хворих), у решти хворих – протягом 3-го місяця лікування. У переважної більшості хворих схема лікування включала 1 нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) (ефавіренз) + 2 нуклеозидних інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ембрицитабін) – у 36 (69,2%) осіб, у решти пацієнтів – 1 посилений інгібітор протеаз (ІП) (лопінавір/ритонавір) + 2 НІЗТ (ламівудин + зидовудин або тенофовір + ем-

брицитабін). Порівняння групових значень та оцінку достовірності відмінностей визначали за допомогою непараметричних методів рангової статистики із застосуванням U-критерію Уїлксона–Манна–Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ефективності лікування хворих основної та контрольної груп за показником припинення бактеріовиділення через 3 місяці інтенсивної фази хіміотерапії представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 3 місяці)

	Кількість бактеріовиділювачів	Припинення бактеріовиділення		Кількість хворих з деструкцією	Загоєння деструкцій	
		абс. число	%		абс. число	%
Основна	31	24	77,4	29	15	48,4
Контрольна	31	12	38,7*	29	8	25,8

Примітка. \* — міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється,  $p < 0,05$

Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих основної групи досягли високих результатів лікування порівняно з пацієнтами контрольної групи. Як свідчать дані табл. 1, припинення бактеріовиділення досягли вдвічі частіше, ніж у хворих контрольної групи, що вірогідно відрізнялось. За частотою загоєння деструкцій у легенях міжгруповою вірогідної від-

мінності не виявлено, проте у хворих основної групи каверни через 3 місяці лікування загоїлись у більшій кількості випадків – відповідно у 48,4% та 25,8% хворих ( $p > 0,05$ ). При оцінці сумарної ефективності лікування також встановили вірогідно кращі результати у хворих основної групи (табл.2).

Таблиця 2

#### Результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 3 місяці)

Групи хворих	Кількість хворих							
	покращення		без змін		погіршення		помер	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна n=52	44	84,6	4	7,7	4	7,7	0	0,0
Контрольна n=52	32	61,5*	12	23,1*	5	9,6	3	5,8*

Примітка. \* – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється,  $p < 0,05$

Покращення визначали у випадках припинення бактеріовиділення або вираженого роз-

смоктування інфільтративних змін у легенях у хворих без бактеріовиділення або регресії ура-

жених лімфатичних вузлів та рідини в плевральній порожнині. У хворих основної групи вірогідно частіше визначали покращення та рідше стан без змін порівняно з хворими контрольної групи, жоден пацієнт не помер. Отже, в основній групі, де застосовували АРТ, на кінець інтенсивної фази досягли більш високих результатів лікування туберкульозу, ніж у хворих контрольної групи. У контрольній групі 3 пацієнти померли, у 17 (32,4 %) не було суттєвої динаміки туберкульозного процесу або спостерігали погіршення.

### ПІДСУМОК

Отже, підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що антиретровірусна терапія суттєво підвищує ефективність лікування як за частотою припинення бактеріовиділення (у 2 рази), так і за сумарними показниками лікування – розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях та регресією уражених

лімфатичних вузлів (на 27%). Антиретровірусну терапію варто призначати під час інтенсивної фази хіміотерапії, що дозволяє суттєво підвищити результати лікування туберкульозу.

Стандартні 5-ти компонентні режими хіміотерапії без застосування АРТ мають низьку ефективність – покращення досягають у 61,5% хворих, у решти пацієнтів не отримують суттєвої позитивної динаміки або спостерігають погіршення і летальні наслідки.

Антиретровірусна терапія суттєво підвищує ефективність лікування як за частотою припинення бактеріовиділення (в 2 рази), так і за сумарними показниками лікування – розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях та регресією уражених лімфатичних вузлів (на 27%). Антиретровірусну терапію слід призначати під час інтенсивної фази хіміотерапії, що дозволяє суттєво підвищити результати лікування туберкульозу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-13.
2. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+ / В.Н. Зимица [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35-41.
3. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез / М.Н. Тилляшайхов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 185.
4. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимица [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3-9.
5. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendation for a public health approach 2010 revision. – WHO. – 2010. – 145 p.
6. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART / W. Worodria [et al.] // Clin. Develop. J. Immunol. – 2011. – Vol. 2010. – P. 1-9.
7. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. API Consensus Expert Committee // J. Assoc. Physicians India. – 2006. – Vol. 54, N 3. – P. 219-234.
8. Burman W.J. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy / W.J. Burman, B.E. Jones // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, N 16 – P. 7-12.
9. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study / P. Sardar [et al.] // J. Com. Health. – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 471-478.
10. Waisman, J.L. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy / J.L. Waisman, D.J. Palmero, F.A. Alberti // Medicina . – 2001. – Vol. 61, N 6 . – P. 810-814.

