

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ

### THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

**M. Sinitsyn  
L. Ayusheeva  
A. Galstyan**

*Summary.* The article discusses the results of the comparative of treatment effectiveness of HIV-positive patients with tuberculosis (TB/HIV+) and HIV-negative TB patients (TB/HIV-), based on cohort analysis for new pulmonary TB cases, and based on dispensary follow up data of TB/HIV+ and TB/HIV- patients. It was showed a significant effect of HIV infection on the TB treatment effectiveness. Treatment effectiveness of new pulmonary TB patients registered in 2013–2014 in the TB/HIV+ cohort was only 56.0% at 84.2% in TB/HIV- cohort. The effectiveness of chemotherapy for TB relapse in TB/HIV+ cohort were also significantly lower than in TB/HIV- cohort of TB relapses — 47.4% against 68.4%. Evaluation of TB treatment outcomes for MDR-TB patients showed better efficacy of treatment in TB/HIV+ cohort compared with the TB/ HIV- cohort: 56.4% and 52.0% of the successfully rate of treatment.

*Keywords:* HIV infection, tuberculosis, chemoprevention.

**Синицын Михаил Валерьевич**

*К.м.н., старший научный сотрудник, заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией), ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»  
msinitsyn@mail.ru*

**Аюшеева Лидия Булатовна**

*К.м.н., заведующая диспансерным отделением для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»  
ayusheevalida64@gmail.com*

**Галстян Армине Сергеевна**

*Соискатель степени к.м.н., врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»  
armik2205@gmail.com*

*Аннотация.* В статье рассматриваются сравнительные результаты лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции с использованием когортного анализа для впервые выявленных больных туберкулезом легких, состоящих на диспансерном учете в Москве. Было показано существенное влияние ВИЧ-инфекции на эффективность лечения туберкулеза. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2013–2014 гг., в когорте ТБ/ВИЧ+ составила всего 56,0% при 84,2% у больных ТБ/ВИЧ-. Эффективность химиотерапии рецидивов туберкулеза в группе ТБ/ВИЧ+ также были достоверно ниже, чем у пациентов ТБ/ВИЧ- — 47,4% против 68,4%. Оценка исходов химиотерапии больных с МЛУ МБТ показала лучшую эффективность лечения у больных ТБ/ВИЧ+ по сравнению с ТБ/ВИЧ-: 56,4% и 52,0%.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, туберкулез, химиопрофилактика.

**П**ораженность ВИЧ-инфекцией населения определяет возросшее за последние десятилетия ее влияние на основные показатели по туберкулезу, в том числе и эффективность лечения [2, 11, 13, 14]. В Москве эпидемиологическая ситуация по туберкулезу одна из самых благоприятных в Российской Федерации (РФ). И не смотря на одно из самых низких показателей распространенности сочетанной ВИЧ/туберкулез-инфекции (в 2015 г — 5,8 на 100 тыс. населения в Москве, 19,8 на 100 тыс. населения в РФ), по абсолютному числу лиц с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией она входит

в первую двадцатку регионов РФ. В течение последних 4-х лет в столице отмечается снижение абсолютного числа впервые выявленных больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией, а с 2015 года — и доли этих пациентов. В 2015 году доля впервые выявленных случаев ВИЧ/туберкулез составила 18,6%, против 20,3% в 2014 году [6]. Основным инструментом противодействия распространению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией явилось широкое внедрение химиопрофилактики туберкулеза, а также диагностика латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и ее превентивное ле-

Таблица 1. Эффективность курсов химиотерапии больных туберкулезом легких

Когорта	Эффективный	Неэффективный	Умерло от ТБ	Умерло от др. причин	Досрочн. прекращ.	Выбыл	МЛУ МБТ	Размер когорты
ВВ ТЛ, все	80,4%	5,2%	2,1%	5,2%	4,7%	2,4%	3,9%	2998
ВВ М+	72,4%	9,1%	3,9%	6,9%	5,6%	2,2%	9,3%	971
ВВ М-	84,2%	3,3%	1,3%	4,3%	4,3%	2,5%	1,4%	2027
ВВ ТЛ ТБ/ВИЧ-	84,2%	4,8%	2,4%	2,4%	4,1%	2,1%	3,2%	2589
ВВ М+	76,4%	8,1%	4,5%	3,7%	5,5%	1,8%	8,2%	819
ВВ М-	87,9%	3,2%	1,4%	1,8%	3,5%	2,3%	0,8%	1770
ВВ ТЛ ТБ/ВИЧ+	56,0%	7,8%	0,7%	22,7%	8,6%	4,2%	8,8%	409
ВВ М+	50,7%	14,5%	0,7%	24,3%	5,9%	3,9%	15,1%	152
ВВ М-	59,1%	3,9%	0,8%	21,8%	10,1%	4,3%	5,1%	257
Р ТЛ, все	65,6%	10,8%	5,0%	7,5%	9,4%	1,7%	9,0%	424
Р ТЛ ТБ/ВИЧ-	68,4%	10,4%	5,7%	5,2%	9,3%	1,1%	9,0%	367
Р ТЛ ТБ/ВИЧ+	47,4%	14,0%	0,0%	22,8%	10,5%	5,3%	8,8%	57

чение [7,8,9,10]. В РФ среди впервые выявленных больных туберкулезом в 2014 г. 15,1% составили пациенты ВИЧ/туберкулез, а в 2015 г. этот показатель увеличился до 17,3% [11]. Степень воздействия ВИЧ-инфекции за течение туберкулеза зависит от уровня снижения иммунитета [1, 3]. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции лечение туберкулеза у больных в большинстве случаев не отличается от терапии больных, неинфицированных ВИЧ, на поздних стадиях тесно связано с прогрессированием основного заболевания и других вторичных инфекций, соответственно эффективность лечебных мероприятий снижается [12]. Антиретровирусная терапия (АРТ) вероятно влияет на эффективность химиотерапии туберкулеза, результаты опубликованных исследований свидетельствуют об уменьшении числа смертей среди больных, получавших как АРТ, так и противотуберкулезную терапию [4, 5].

### Материалы и методы

Для определения эффективности лечения были изучены: форма № 8-ТБ об исходах лечения когорт 2013 и 2014 гг. 2998 впервые выявленных больных туберкулезом и больных рецидивом туберкулеза, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, у которых не была зарегистрирована МЛУ МБТ (постоянное население города); временные учетные карты № 01-ТБ /МЛУ, журналы № 03-ТБ/МЛУ для изучения лечения когорты 2013 г.— 360 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (61 пациент) и без ВИЧ-инфекции (299 пациентов). Эффективность курсов химиотерапии оценивали по принятым для когортного анализа критериям во фтизиатрии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Epi Info 7.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование эффективности курсов химиотерапии по результатам когортного анализа для больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ+) и без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-) за 2013–2014 годы, без учета лиц с МЛУ МБТ показало, что исходы курсов химиотерапии в когортах 2013 и 2014 гг. были схожи. Это дало основание подвергнуть анализу объединенные данные указанных двух когорт, что привело к увеличению выборки и получению статистически значимых результатов. При изучении результатов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких (ВВ) отдельно анализировали данные по больным с положительным (ВВ М+) и отрицательным (ВВ М-) мазком мокроты на КУМ, было выявлено следующее. Зафиксирована достоверно меньшая эффективность лечения больных ТБ/ВИЧ+, чем больных ТБ/ВИЧ-, которая составила 56,0% (95% ДИ: 51,0–60,9%) против 84,2% (95% ДИ: 82,8–85,6%) для ВВ в целом; 50,7% (95% ДИ: 42,4–58,9%) и 76,4% (95% ДИ: 73,4–79,3%) для ВВ М+ и 59,1% (95% ДИ: 52,9–65,2%) и 87,9% (95% ДИ: 86,2–89,3%) — для ВВ М- ( $p < 0,01$ ) соответственно. Значительно большая доля умерших от других причин отмечена у впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции 22,7% (95% ДИ 18,8–27,1%) и 2,4% (95% ДИ 1,8–3,1%),  $p < 0,01$ . Доля пациентов досрочно прекративших курс лечения была больше среди больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ 8,6% (95% ДИ 6,0–11,7%) и 4,1% (95% ДИ 3,4–5,0%),  $p < 0,01$ , а также выбывших: 4,2% (95% ДИ 2,4–6,6%) и 2,1% (95% ДИ 1,6–2,8%)  $p < 0,05$ . Результаты лечения рецидивов туберкулеза у больных ТБ/ВИЧ+ (Р ТЛ ТБ/ВИЧ+) были существенно хуже, чем у пациентов ТБ/ВИЧ- (Р ТЛ ТБ/ВИЧ-

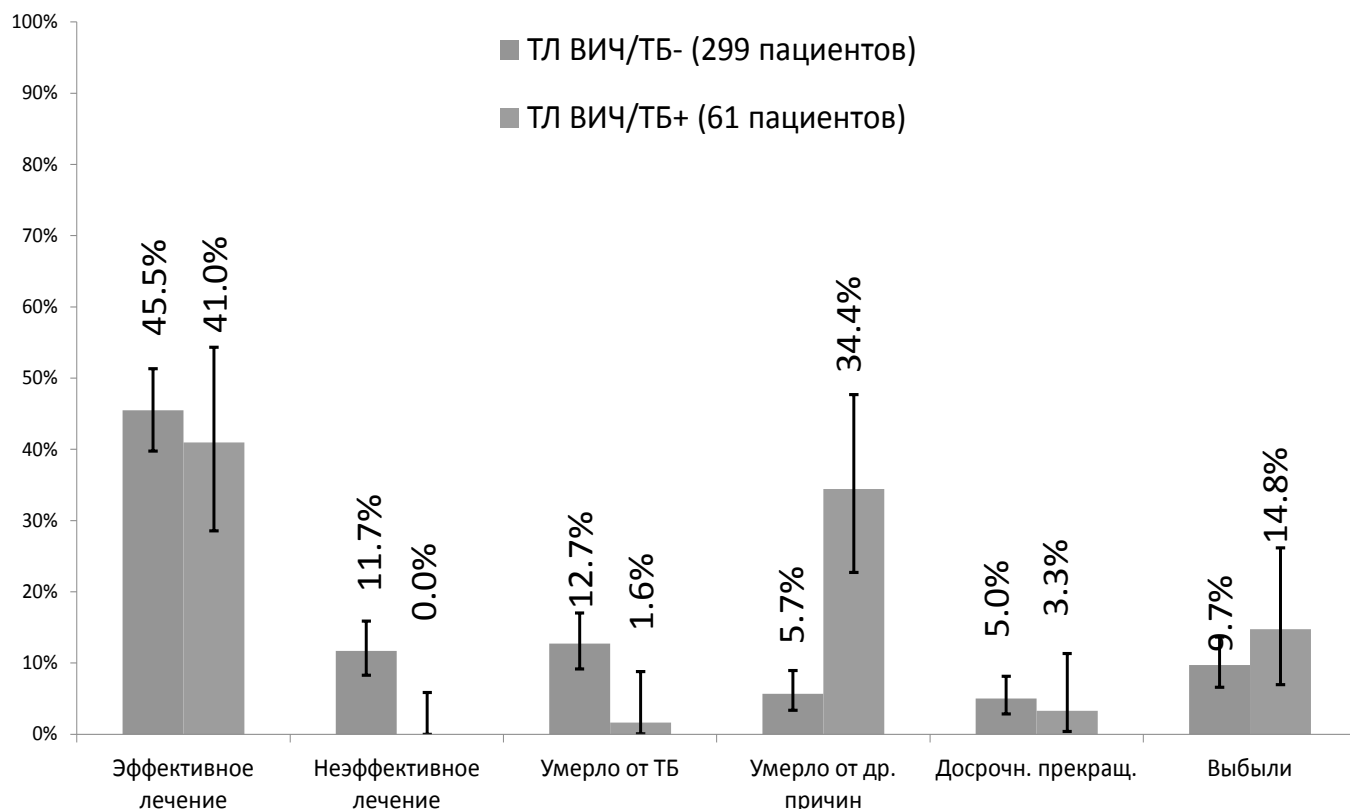


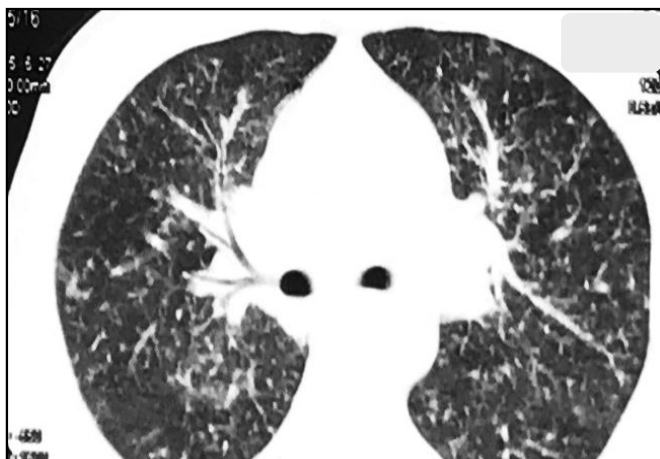
Рис. 1. Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ для когорт, больных с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

) 47,4% (95% ДИ 34,0–61,0%) против 68,4% (63,4–73,1%),  $p < 0,01$ . Исход «смерть от других причин» встречался в 4 раза чаще: 22,8% (95% ДИ 12,7–35,8%) против 5,2% (95% ДИ 3,1–8,0%),  $p < 0,01$  (таблица 1).

Значительное число больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ, в данных когортах выявлено достаточно поздно, и не было подвергнуто профилактическим мероприятиям ввиду особенностей социальной характеристики этого контингента, поэтому они умирали от ВИЧ-инфекции в первый месяц от начала химиотерапии туберкулеза. В связи с этим, для оценки курсов химиотерапии больных ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- мы решили рассмотреть исходы, для когорт, не включающих случаи смерти. Таким образом, с одной стороны, мы нивелировали влияние исхода «смерть от других причин» для больных ВИЧ-инфекцией, с другой, исключили влияние исхода «умер от туберкулеза» так как, такие случаи у больных ТБ/ВИЧ+ практически не регистрируются из-за особенностей классификации причин смерти у больных ВИЧ-инфекцией. После внесенных изменений разница в эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без нее стала не столь очевидной, но по-прежнему статистически значимой: 88,4% и 73,2% для впервые выявленных больных ( $p < 0,01$ ). Для рецидивов туберкулеза 76,8% и 61,4% соответственно,  $p < 0,05$ .

В ходе исследования была проведена оценка эффективности курсов химиотерапии для больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, у которых была выявлена МЛУ МБТ, когорты 2013 г. (рисунки 1).

В результате было установлено отсутствие различия в эффективности курсов лечения между двумя группами больных туберкулезом с МЛУ МБТ: 41,0% (95% ДИ 26,8–54,3%) и 45,5% (95% ДИ 39,7–51,3%) для ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- соответственно ( $p > 0,05$ ). Соответственно получены различия между умершими не от туберкулеза, которых значительно больше в первой группе: 34,4% против 5,7%,  $p < 0,01$ , и умерших от туберкулеза, которые практически все были из когорты ТБ/ВИЧ-: 12,7% (95% ДИ 3,3–8,9%) исходов. Общая доля умерших больных в рассматриваемых когортах вне зависимости от причины смерти была достоверно выше среди пациентов ТБ/ВИЧ+, чем ТБ/ВИЧ-: 36,1% (95% ДИ 24,2–49,4%) против 18,4% (95% ДИ 14,2–23,3%),  $p < 0,01$ . Также как и для больных без МЛУ МБТ, провели оценку эффективности химиотерапии без случаев смерти. В результате получили более высокую эффективность лечения у ТБ/ВИЧ+, по сравнению с ТБ/ВИЧ-: 56,4% и 52,0% ( $p > 0,05$ ), однако разница статистически недостоверна.



а) до лечения



б) после лечения

Рис. 2 Компьютерная томография органов грудной клетки до лечения (а) и после завершения интенсивной фазы химиотерапии (б)

### Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 33 лет, гражданин РФ, в Москве временная регистрация, образование высшее, не работал. Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция установлена 6 лет назад (2010 г.), предполагаемый путь заражения — половой, на учет в центре СПИД встал, АРТ не получал. Клинических проявлений заболевания не было, ухудшение состояния наступило около года назад (январь 2016 г.), после чего госпитализирован в инфекционную больницу, где после комплексного обследования был установлен диагноз туберкулез, начата АРТ и противотуберкулезная терапия. Для дальнейшего лечения был переведен в противотуберкулезный стационар. При поступлении состояние больного тяжелое, менингеальная симптоматика, отмечались выраженные симптомы интоксикации (слабость, фебрильная температура, тахикардия), при аускультации дыхание ослабленное везикулярное с жестким оттенком с обеих сторон, единичные сухие хрипы преимущественно в нижних отделах, частота дыхательных движений 20–22 в мин, тоны сердца приглушены, АД 100/60 мм.рт.ст., ЧСС 110 в мин, печень перкуторно несколько увеличена в размерах, выступала на 3 см из-под края реберной дуги, физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови: гемоглобин 84 г/л, эритроциты  $2,88 \times 10^{12}$ , тромбоциты 247, лейкоциты  $11,8 \times 10^9$ , п/ядерные 17%, с/ядерные 62%, эозинофилы 2%, лимфоциты 18%, моноциты 1%, СОЭ 100 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 66 г/л, общий билирубин 26,46 ммоль/л, АЛТ 74 ед/л, АСТ 101 ед/л, мочевины 8,26 ммоль/л, глюкоза 4,14 ммоль/л, креатинин 148,2 ммоль/л. Иммунный статус: CD4+лимфоциты 30 кл/мкл, вирусная нагрузка 139729 копии/мл. При исследовании мокроты методом люминесцент-

ной микроскопии обнаружены микобактерии, методом ПЦР-исследования выявлена ДНК МБТ, при бактериологическом исследовании получен рост МБТ. Выполнялась спинномозговая пункция, в ликворе выявлена ДНК МБТ. Выполнена компьютерная томография головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявлено: признаки энцефалита, расширение желудочков головного мозга, увеличение внутригрудных лимфатических узлов с абсцедированием, диссеминация в легочной ткани, увеличение и абсцедирование забрюшинных лимфоузлов, увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов. На основании проведенного обследования был установлен диагноз. ВИЧ-инфекция, 4В стадия, фаза прогрессирования вне АРТ. Генерализованный туберкулез. Туберкулезный менингоэнцефалит. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов, фаза инфильтрации и абсцедирования. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ(+). Туберкулез парааортальных, забрюшинных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и абсцедирования. Туберкулез периферических лимфатических узлов.

Лечение проводилось по персонифицированному режиму химиотерапии (стандартный I с индивидуализацией всего 290 доз) учитывая распространенность процесса, поражение головного мозга, переносимость препаратов (изониазид, пипразинамид, этамбутол, моксифлоксацин, линезолид). Также была продолжена АРТ: ставудин, амивирен, калетра.

Проведенное лечение привело к исчезновению симптомов интоксикации, ликвидации менингеальных знаков, рассасыванию очаговой диссеминации в легочной ткани (рис. 2), уменьшению размеров лимфоузлов, пре-

кращению их казеификации. МБТ в мокроте перестали определяться через 4 месяца лечения. В конце лечения уровень CD4+лимфоцитов вырос до 262 кл/мкл, вирусная нагрузка снизилась до 40 копии/мл.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует характер туберкулезного процесса при выраженной иммуносупрессии в отсутствие АРТ, необходимость для тельной противотуберкулезной терапии с включением препаратов резерва даже при отсутствии лекарственной устойчивости МБТ, связанное с невозможностью составить эффективную схему лечения используя только препараты основного ряда ввиду их непереносимости и недостаточной эффективности. Вместе с тем адекватный режим химиотерапии даже у таких тяжелых больных с поражением ЦНС может привести к благоприятному результату.

Результаты исследования продемонстрировали более низкую эффективность лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными туберкулезом не инфицированными ВИЧ. Наиболее выраженные различия получили у ВИЧ-инфицированных больных с впервые выявленным туберкулезом без МЛУ возбудителя, у которых значение показателя эффективности курса химиотерапии почти в полтора раза ниже, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Доля неблагоприятных исходов лечения туберкулеза у больных сочетанной инфекцией была достоверно выше, даже без учета умерших пациентов. Анализируя результаты эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ, достоверных различий в исходах IV режима химиотерапии мы не получили. Возможно, это связано с особенностями отбора больных на лечение препаратами резерва. Кроме объективных клинических данных на эффективность лечения больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией могла оказать влияние

более сложная социально-демографическая структура этой группы больных, что определяло их недостаточную приверженность к лечению [6].

### Заключение

Изучение эффективности лечения туберкулеза показало существенную роль ВИЧ-инфекции на исходы химиотерапии. Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, эффективность лечения больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ составила 56,0% (95% ДИ: 51,0–60,9%), что значительно ниже показателя эффективности курсов химиотерапии у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, которые были 84,2% (95% ДИ: 82,8–85,6%). При этом доля умерших «от других причин» среди впервые выявленных больных сочетанной инфекцией по сравнению с пациентами туберкулезом была намного выше 22,7% (95% ДИ 18,8–27,1%) и 2,4% (95% ДИ 1,8–3,1%) соответственно,  $p < 0,01$ . Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является менее эффективным в сравнении с результатами химиотерапии ВИЧ-негативных пациентов. Этому способствуют и выявление туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при глубоком иммунодефиците в отсутствие антиретровирусной терапии, и низкая приверженность пациентов к лечению. Постоянное нарастание доли ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом и существенная разница в результатах их лечения позволяют рекомендовать отдельную оценку эффективности лечения у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов для более объективной оценки противотуберкулезной работы. Ситуация, связанная с недостаточной эффективностью лечения в данной группе пациентов, может быть улучшена при усилении работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе с помощью химиопрофилактики [7,8].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 43с.
2. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса/ Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А., Рыбка Л. Н. /Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2016. — № 3. — С. 3–18.
3. Зиминова В. Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: автореф. дис. ... док. мед. наук. — М., 2012. — 44с.
4. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. Бартлетт Д., Редфилд Р., Фам П., Мазус А. И. — М.: ГРАНАТ, 2013. — 696с.
5. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... док. мед. наук. — СПб., 2012. — 46с.
6. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г., под ред. д. м. н. Е. М. Богородской, акад. РАН В. И. Литвинова, к. б. н. Е. М. Белиловского, М.: МНПЦБТ. — 2016 г. — 261с.
7. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева, ВОЗ, 2015. [доступ 10 марта 2017] Адрес: <http://www.who.int/tb/publications/ru/>
8. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. Женева, ВОЗ, 2011 г. [доступ 10 марта 2017]. Адрес: [http://who.int/publications/2011/9789244500705\\_rus.pdf](http://who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf)

9. Синицын М.В., Богородская Е. М. Правовые и организационные основы проведения химиопрофилактики/ Инфекционные болезни.— 2016.— № 2(14).— С. 55–58.
10. Синицын М.В., Аюшеева Л. Б., Богородская Е. М. Организация химиопрофилактики туберкулеза ВИЧ-инфицированным лицам в современных условиях/ Клиническая практика.— 2016.— № 3(27).— С. 78–83.
11. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире.— М.,2015.— 312с.
12. Щелканова А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ инфицированных лиц: автореф. дис. ... канд. мед.наук.— М., 2003.— 24 с.
13. ЮНЭЙДС/Информационный бюллетень за 2015 год [доступ 10 марта 2017] [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20150901\\_FactSheet\\_2015\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf)
14. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015[доступ 10 марта 2017] <http://www.who.int/tb/publications/ru/>

© Синицын Михаил Валерьевич ( msiniitsyn@mail.ru ),

Аюшеева Лидия Булатовна ( ausheevvalida64@gmail.com ), Галстян Армине Сергеевна ( armik2205@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

