



Г.М. Роєнко, С.О. Черенько, М.В. Погребна,
Ю.О. Сенько

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Мета роботи – дослідити причини і терміни виникнення рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Матеріали та методи. В контрольованому ретроспективному дослідженні взяв участь 81 пацієнт з рецидивами туберкульозу, який завершив основний курс хіміотерапії під час первинного захворювання.

Результати та обговорення. У разі виявлення ВІЛ-інфекції до первинного захворювання на туберкульоз або одночасно з туберкульозом без антиретровірусної терапії (АРТ) виникають ранні рецидиви туберкульозу внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції в терміни ($24,4 \pm 2,4$) міс після первинного захворювання. У разі призначення АРТ таким пацієнтам рецидиви туберкульозу виникають у вірогідно меншій кількості пацієнтів як синдром відновлення функції імунної системи. Якщо виявляють ВІЛ-інфекцію після первинного захворювання, виникають пізні рецидиви без АРТ у терміни ($57,7 \pm 3,3$) міс після захворювання. У разі призначення АРТ таким пацієнтам рецидиви туберкульозу виникають у поодиноких випадках. Не встановлено причинного зв'язку між інтенсивністю лікування (6-місячний чотирикомпонентний режим або 8-місячний п'ятикомпонентний), протирецидивними курсами хіміотерапії та ризиком розвитку рецидиву туберкульозу.

Висновки. Таким чином, неповноцінна хіміотерапія з приводу первинного захворювання (за кількістю добових доз та схемою), брак АРТ або призначення АРТ після первинного захворювання на туберкульоз за прогресування імунodefіциту з високою ймовірністю пов'язані з ризиком виникнення рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих.

Ключові слова

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, рецидиви туберкульозу.

В Україні несприятлива епідеміологічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції, захворюваність та смертність від якої неухильно збільшуються [1, 5]. За останніх 5 років в Україні захворюваність на ВІЛ-інфекцію зросла на 18,8 % (від 38,0 випадків на 100 тис. населення у 2007 р. до 46,2 на 100 тис. населення в 2011 р.). У зв'язку з цим продовжує зростати захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. На тлі її зростання неухильно збільшується смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. За останні 5 років (на 2011 р.) її рівень підвищився майже вдвічі – від 5,0 до 9,1 випадку на 100 тис. населення. В Україні туберкульоз є основною причиною

смерті ВІЛ-інфікованих через несвоєчасне діагностування захворювання та низьку ефективність лікування [1, 4, 5]. Навіть у разі вилікування та призначення антиретровірусної терапії (АРТ) повторні випадки захворювання спостерігаються у 18,0–20,0 % хворих [3, 6, 10]. Під час аналізу результатів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ (шість досліджень) та у ВІЛ-негативних хворих (три дослідження) W.M. El-Sadr і співавт. дійшли висновку, що 6-місячна стандартизована хіміотерапія дає змогу досягти ефективного лікування у 34,0–100 % ВІЛ-інфікованих та у 91,0–99,0 % ВІЛ-негативних хворих. Рецидиви туберкульозу спостерігали у 10,0–30,0 % ВІЛ-інфікованих та у 0–3,0 % ВІЛ-негативних [7]. Єдиним чинником, який може змінити прогноз захворювання, є своєчасне призначення АРТ, яка знижує ризик

захворювання на туберкульоз на 80,0 % [12]. Крім того, прогресування ВІЛ-інфекції до ВІЛ-зумовлених захворювань відбувається у всіх ВІЛ-інфікованих без призначення АРТ [9].

Проте в Африці, попри широке проведення АРТ, туберкульоз лишається глобальною небезпекою, і за рахунок його показників поки що щорічно збільшується захворюваність у світі на 1,0 % [8, 11]. Очікування, що розширення доступу до АРТ в Африці сприятиме зниженню захворюваності на туберкульоз, не виправдались, оскільки там високий рівень захворюваності на туберкульоз, як і в Україні.

Причини та терміни рецидивування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих мало вивчені, що зумовило мету дослідження.

Матеріали та методи

Причини і терміни виникнення рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих вивчали в контрольованому ретроспективному дослідженні, в якому взяв участь 81 пацієнт з рецидивами туберкульозу. Усі вони завершили основний курс хіміотерапії під час первинного захворювання за показником «завершене лікування» або «виліковування». В аналіз не брали осіб з незавершеним (перерваним) курсом хіміотерапії або хворих на мультирезистентний туберкульоз у разі первинного захворювання.

Хворих лікували в Луганському обласному протитуберкульозному диспансері та в ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» в 2007–2011 рр. Чоловіків було 58 (71,6 %), жінок — 23 (28,4 %), переважали хворі віком від 20 до 40 років. Середній вік становив $(36,4 \pm 0,9)$ року. Усіх пацієнтів з первинним захворюванням лікували за 1-ю клінічною категорією протягом 6–8 міс.

Взаємозв'язок між несприятливими чинниками та рецидивом туберкульозу оцінювали за допомогою співвідношення шансів (СШ) за чотирипольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп (з ознакою, що вивчали, та без такої ознаки). Якщо співвідношення шансів дорівнює 1 або менше, це свідчило про відсутність зв'язку між порівнюваними групами. За низької частоти події співвідношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо показник СШ перевищує 1, це свідчить про високий ризик впливу згаданого чинника на розвиток рецидиву туберкульозу [2].

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

На рисунку представлено терміни розвитку рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб

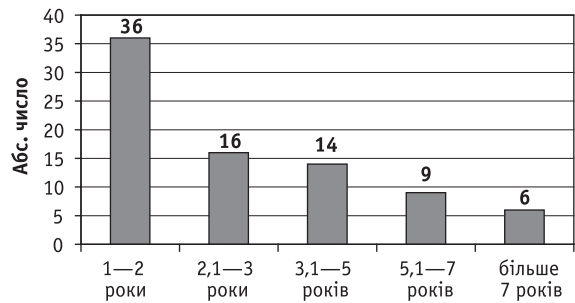


Рисунок. Терміни виникнення рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих після виліковування первинного захворювання на туберкульоз

після виліковування первинної хвороби. Рецидиви туберкульозу виникали в терміни від одного року після виліковування вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) до 7 років і більше. Тобто у ВІЛ-інфікованих спостерігали як ранні (до 5 років), так і пізні (після 5 років) рецидиви захворювання. Найчастіше спостерігалися ранні рецидиви: через 1–2 роки — у 36 (44,4 %) хворих, через 2,1–3 роки — у 16 (19,7 %; $p < 0,05$), через 3,1–5 років — у 14 (17,9 %; $p > 0,05$). Пізні рецидиви розвинулися у 15 (30,9 %) пацієнтів. У більшості випадків пацієнти з рецидивами туберкульозу не отримували АРТ до його виникнення — 56 (69,1 %).

Ми проаналізували терміни виникнення рецидивів за часом діагностування ВІЛ-інфекції та залежно від прийому АРТ (табл. 1).

У 14,8 % хворих ВІЛ-інфекцію діагностовано під час встановлення рецидиву туберкульозу, в решти — до, після або одночасно з первинним захворюванням на туберкульоз. У процесі діагностування ВІЛ-інфекції одночасно з рецидивом захворювання визначали пізні рецидиви, які виникали переважно в терміни понад 5 років після виліковування ВДТБ. Більшість пацієнтів заявляли, що їх тестували на ВІЛ під час діагностування ВДТБ, частина з них не пам'ятала цього. У 26 хворих (32,1 %) ВІЛ-інфекцію діагностовано одночасно з ВДТБ, з них 14 (17,9 %) не отримували АРТ. У хворих цієї групи рецидив туберкульозу розвинувся досить рано після виліковування ВДТБ — у середньому через $(24,4 \pm 2,4)$ міс. Цей показник вірогідно відрізнявся від терміну розвитку рецидиву у пацієнтів попередньої групи ($p < 0,05$), тобто в цих випадках хворі інфікувалися ВІЛ після первинного захворювання. У 14,8 % пацієнтів, які отримували АРТ, рецидив туберкульозу виник у ті ж самі терміни, що й у хворих без АРТ, — у середньому через $(25,4 \pm 2,4)$ міс ($p > 0,05$). Відсутність різниці щодо частоти виникнення рецидивів незалежно від

Таблиця 1. Терміни виникнення рецидивів відповідно до часу діагностування ВІЛ-інфекції та залежно від прийому АРТ, міс

Період діагностування ВІЛ-інфекції та прийом АРТ	Кількість хворих з РТБ		Термін до розвитку рецидиву
	Абс. кількість	%	
Одночасно з рецидивом	12	14,8	118,5 ± 11,8
Одночасно з первинним захворюванням без АРТ	14	17,9	24,4 ± 2,4
Одночасно з первинним захворюванням з АРТ	12	14,8	25,4 ± 2,4
До первинного захворювання без АРТ	19	23,5	16,3 ± 3,2
До первинного захворювання з АРТ	12	14,8	26,3 ± 1,7
Після первинного захворювання (без АРТ)	11	13,6	57,7 ± 3,3
Після первинного захворювання з АРТ	1	1,2	123,0

призначення АРТ у разі виявлення ВІЛ-інфекції під час діагностування ВДТБ пов'язана з тим, що у цих пацієнтів рецидив туберкульозу розвивався як синдром відновлення функції імунної системи (СВФІС) у процесі призначення АРТ. У 10 із 12 пацієнтів, яким призначали АРТ після вилікування ВДТБ, рецидив туберкульозу виник у терміни від 2 до 10 міс після призначення АРТ, у середньому через $(6,5 \pm 1,0)$ міс. Тільки у 2 пацієнтів рецидив розвинувся через 27 міс та 25 міс після призначення АРТ, що мало вкладається в СВФІС.

У пацієнтів, у яких ВІЛ-інфекцію діагностовано до ВДТБ і які не отримували АРТ, рецидив туберкульозу розвинувся у вірогідно коротші терміни, ніж у інших пацієнтів, — через $(16,3 \pm 3,2)$ міс, тобто до 2 років ($p < 0,05$). У них хвороба рецидивувала внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції та поглиблення імунодефіциту. Кількість CD4-клітин становила у середньому $(87,5 \pm 6,8)$ /мл. Тобто в усіх пацієнтів був виразний імунодефіцит.

Якщо пацієнти, в яких ВІЛ-інфекцію виявлено до первинного захворювання на туберкульоз, отримували АРТ, то їхня питома вага у групі осіб з рецидивами туберкульозу була вірогідно меншою — $(14,8 \pm 4,7)$ проти $(23,5 \pm 3,9)$ % ($p < 0,05$). Рецидиви туберкульозу в цих хворих виникали також пізніше, ніж без АРТ, — у середньому через $(26,3 \pm 1,7)$ міс ($p < 0,05$), і у переважній кількості були наслідком СВФІС — у 8 (66,7 %) осіб. У цих випадках рецидив виник у терміни від 2 до 12 міс від моменту призначення АРТ — у середньому через $(5,3 \pm 1,2)$ міс. У решти 4 хворих рецидив виник унаслідок незначних позитивних зрушень за кількістю CD4-клітин та з інших причин у терміни від 2 до 4 років після призначення АРТ.

У тих випадках, коли ВІЛ-інфекцію виявляли після ВДТБ, спостерігали переважно пізні рецидиви — через $(57,7 \pm 3,3)$ міс після вилікування первинного захворювання. У більшості ви-

падків ці хворі не отримували АРТ (91,7 %). Рецидив туберкульозу був пов'язаний з поступовим прогресуванням імунодефіциту. У разі призначення АРТ таким пацієнтам рецидиви туберкульозу виникають у поодиноких випадках (1,2 %).

Ми проаналізували вплив попередньої протитуберкульозної хіміотерапії (у разі первинного захворювання) та АРТ на ризик виникнення рецидивів туберкульозу. Порівняли результати попереднього лікування у хворих з рецидивами ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та у 105 ВІЛ-інфікованих, за якими ведуть спостереження в 5.1 групі диспансерного спостереження протягом 3 років після вилікування ВДТБ (табл. 2).

Оцінка впливу попереднього лікування у ВІЛ-інфікованих з рецидивами туберкульозу стосовно ВІЛ-інфікованих, які вилікувалися від ВДТБ, без рецидивів туберкульозу дала змогу виділити такі варіанти АРТ та протитуберкульозної хіміотерапії (ПТХТ), які з високою вірогідністю (95 % конфіденційний інтервал) співвідносяться з шансами розвитку рецидиву туберкульозу: без АРТ; призначення АРТ після завершення основного курсу ПТХТ при ВДТБ; нестандартний режим ПТХТ; пропуски доз. Інтенсивність та тривалість стандартного курсу хіміотерапії (п'ятикомпонентний 8-місячний або чотирикомпонентний 6-місячний) не впливають на розвиток рецидиву туберкульозу. Найнесприятливішим чинником щодо ризику розвитку туберкульозу є призначення АРТ після вилікування ВДТБ — СШ 14,67. Це можна пояснити тим, що АРТ після вилікування ВДТБ призначають у разі прогресування імунодефіциту, що сприяє розвитку рецидиву туберкульозу як СВФІС. У групі ВІЛ-інфікованих без рецидивів туберкульозу АРТ переважно призначали під час лікування ВДТБ, а не після завершення основного курсу ПТХТ. Не встановлено причинного зв'язку між протирецидивними курсами хіміотерапії і розвитком

Таблиця 2. Вплив попередньої протитуберкульозної хіміотерапії (в разі первинного захворювання) та АРТ на рецидив туберкульозу

Варіант призначення АРТ та протитуберкульозної хіміотерапії	ВІЛ-інфіковані, що хворіли на ТБ		Співвідношення шансів (СШ) (95 % СІ)	Конфіденційний інтервал (СІ)
	Рецидив ТБ (n = 81)	Рецидиву ТБ немає (n = 105)		
Без АРТ	56	51	2,37	1,29–4,35
АРТ призначено до ВДТБ	2	7	0,58	0,11–0,27
АРТ призначено на тлі протитуберкульозної хіміотерапії при ВДТБ	1	29	0,03	0,00–0,27
АРТ призначали після завершення протитуберкульозної хіміотерапії при ВДТБ	22	18	14,67	3,87–55,9
Стандартний чотирикомпонентний (6 міс) режим	18	38	0,5	0,26–0,47
Стандартний п'ятикомпонентний (8 міс) режим	22	45	0,52	0,28–0,97
Нестандартний режим (менше 4 препаратів, відсутність R, Z)	12	6	2,87	1,03–8,01
Пропуски доз	29	16	3,1	1,54–6,25
Без протирецидивних курсів протитуберкульозної хіміотерапії	59	72	1,0	0,53–1,96

рецидивів туберкульозу — рецидиви туберкульозу виникали незалежно від профілактичного лікування.

Висновки

У разі виявлення ВІЛ-інфекції до ВДТБ або одночасно з ВДТБ без призначення АРТ розвиваються ранні рецидиви туберкульозу як наслідок прогресування ВІЛ-інфекції у терміні (24,4 ± 2,4) міс. У разі призначення АРТ таким пацієнтам рецидиви туберкульозу розвиваються як синдром відновлення функції імунної системи вірогідно рідше, ніж без АРТ, — відповідно у 24 (29,6 %) проти 33 (40,7 %) осіб (p < 0,05). У хворих, у яких виявлено ВІЛ-інфекцію після ВДТБ, без призначення АРТ розвиваються пізні рецидиви — через (57,7 ± 3,3) міс. У разі призна-

чення АРТ таким пацієнтам рецидиви туберкульозу виникають у поодиноких випадках.

Високий ризик щодо рецидивування туберкульозу мають ВІЛ-інфіковані, які не отримують АРТ, або ті, яким АРТ призначено після вилікування первинного захворювання з приводу прогресування імунodefіциту. Неповноцінна хіміотерапія первинного захворювання (за кількістю добових доз та схемою) з високою ймовірністю пов'язана з ризиком розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Не встановлено причинного зв'язку між інтенсивністю, тривалістю стандартної хіміотерапії (6-тимісячний чотирикомпонентний або 8-місячний п'ятикомпонентний курс) та протирецидивними курсами хіміотерапії й ризиком рецидивування туберкульозу.

Список літератури

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 2.— С. 7–13.
2. Бабич П.Н., А.В. Чубенко, С.Н. Лапач. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Укр. часопис.— 2003.— Т. 40, № 2.— С. 113–119.
3. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких.— 2011.— № 5.— С. 97–98.
4. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД // Укр. пульмонол. журн.— 2007.— № 4.— С. 9–13.
5. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник / За ред. О.К. Толстанова.— Кіровоград: Поліум, 2012.— 97 с.
6. Фальц И.В. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких.— 2011.— № 5.— С. 204.
7. El-Sadr W.M., Perlman D.C., Denning E. et al. A review of efficacy studies of 6-month short course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes // Clin. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 32.— P. 623–632.
8. Gupta A. et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: Comparison with Rates in the Community // PLoS One.— 2012.— Vol. 7, N 3.— P. e34156.
9. Nanteza M.W. et al. A Randomized Trial of Punctuated Antiretroviral Therapy in Ugandan HIV-Seropositive Adults with Pulmonary Tuberculosis and CD4+ T-Cell Counts of 350 Cells // J. Infect. Dis.— 2011.— Vol. 204, N 6.— P. 884–892.
10. Orofino R.D. et al. Predictors of Tuberculosis Treatment Outcomes // Bras. Pneumol.— 2012.— Vol. 38, N 1.— P. 88–97.
11. World Health Organization. Global tuberculosis control / WHO: Geneva, 2011.— 204 p.
12. Worodria W. et al. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-Infected patients starting ART // Clin. Develop. Immunol.— 2011.— Vol. 201.— P. 1–9.

Г.Н. Роечко, С.А. Черенко, М.В. Погребная, Ю.А. Сенько

Сроки и причины развития рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

Цель работы — выявить причины и сроки возникновения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Контролируемое ретроспективное исследование включало 81 больного с рецидивами туберкулеза, который завершил основной курс химиотерапии во время первичного заболевания.

Результаты и обсуждение. При выявлении ВИЧ-инфекции до первичного заболевания туберкулезом или одновременно с туберкулезом при отсутствии антиретровирусной терапии (АРТ) развиваются ранние рецидивы туберкулеза как следствие прогрессирования ВИЧ-инфекции в сроки ($24,4 \pm 2,4$) мес после первичного заболевания. При назначении АРТ рецидивы туберкулеза развиваются у достоверно меньшего количества пациентов как синдром возобновления функции иммунной системы. При выявлении ВИЧ-инфекции после заболевания туберкулезом развиваются поздние рецидивы в случае отсутствия АРТ в сроки ($57,7 \pm 3,3$) мес. При назначении АРТ таким пациентам рецидивы возникают в единичных случаях. Не установлено причинной связи между интенсивностью, длительностью стандартной химиотерапии (6-месячный четырехкомпонентный или 8-месячный пятикомпонентный курс), противорецидивными курсами химиотерапии и риском развития рецидива туберкулеза.

Выводы. Таким образом, неполноценная химиотерапия первичного заболевания (за количеством суточных доз и схемой), отсутствие АРТ или назначение АРТ после первичного заболевания при прогрессировании иммунодефицита с высокой достоверностью связаны с риском развития рецидива туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

H.M. Roienko, S.O. Cherenko, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko

Terms and causes of tuberculosis relapses in HIV-infected persons

Objective: to evaluate the terms and causes of tuberculosis relapses in HIV-infected persons

Materials and methods. The controlled retrospective study involved 81 patients with recurrent tuberculosis, who underwent full basic course of treatment of the primary disease.

Results and discussion. In cases of detection of HIV before or concurrent with new-onset tuberculosis in the absence of ART developed early relapses of tuberculosis as a result of HIV disease progression in terms of (24.4 ± 2.4) months after the primary disease. TB relapse in these patients with ART occur in significantly fewer cases as a syndrome of immune system resuming. Late relapses are used to develop in terms of (57.7 ± 3.3) months when HIV was detected after new-onset tuberculosis in the absence of ART. The study did not reveal any causal link between the intensity, duration of standard chemotherapy (6-month four-component or 8-month five-component course), anti-relapse chemotherapy and risk of recurrence of tuberculosis.

Conclusions. Inadequate chemotherapy of the primary disease (quantity of daily doses and schedule), not receiving ART or ART appointed after completion of treatment of the primary disease with the progression of immunodeficiency are significantly associated with the risk of tuberculosis relapses in HIV-infected persons.

Контактна інформація:

Черенко Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., голова Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам МОЗ України
03150, м. Київ, вул. Андрі Барбюса, 5
Тел. (044) 287-87-20
E-mail: cherenko@moz.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 7 листопада 2012 р.