

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

А.В. Кукурика¹, Е.И. Юровская², В.А. Ляхимец³

¹ Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

² Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

³ Городской противотуберкулезный диспансер г. Донецка, г. Донецк, Украина

Резюме. Эпидемиологическая значимость сочетанных форм особо опасных инфекций изучена недостаточно, в отличие от моноинфекций. В настоящее время отмечается тенденция к повышению заболеваемости мультирезистентным туберкулезом. Формирование тяжелых форм заболевания обусловлено другими широко распространенными инфекциями, такими как хронические вирусные гепатиты и ВИЧ. Полиморбидные состояния искажают клинические проявления туберкулеза, снижают эффективность противотуберкулезной терапии и ухудшают прогноз заболевания. Факторы риска для больных данной категории нуждаются в анализе для тщательного мониторинга пациентов и обеспечения инфекционного контроля. Цель исследования — анализ факторов, влияющих на течение мультирезистентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с сопутствующими вирусными гепатитами. *Материалы и методы.* Проанализированы случаи сочетанной патологии мультирезистентного туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов с доминирующим диагнозом «туберкулез». *Результаты и обсуждение.* Выявлено влияние иммунологического статуса на течение сочетанной патологии. Поскольку все исследуемые больные имели 4 клиническую стадию ВИЧ-инфекции, туберкулез развивался как оппортунистическая инфекция. Выраженная иммуносупрессия (CD4 < 200 кл/мкл) способствовала прогрессированию генерализованного туберкулезного процесса. Неблагоприятным фактором являлся длительно протекающий иммунодефицит, в подавляющем большинстве случаев антиретровирусная терапия назначалась лишь после выявления туберкулеза. Отмечена зависимость клинической формы туберкулеза от уровня CD4-лимфоцитов: изолированное поражение органов грудной клетки преобладало у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл, генерализация ТБ-процесса — при CD4 менее 200 кл/мкл. У пациентов с милиарным туберкулезом наблюдался более высокий показатель летальности, чем у больных другими клиническими формами туберкулеза, вне зависимости от приема антиретровирусных препаратов. Выявлено, что в структуре больных преобладали социально дезориентированные

Адрес для переписки:

Кукурика Анастасия Владимировна
51005677, Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, 7,
Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки.
Тел.: +380 (713) 76-72-55.
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Contacts:

Anastasia V. Kukurika
51005677, Ukraine, Makeevka, Sormovskaya str., 7,
Makeevka Municipal TB Dispensary.
Phone: +380 (713) 76-72-55.
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Для цитирования:

Кукурика А.В., Юровская Е.И., Ляхимец В.А. Эпидемиологический анализ факторов, влияющих на течение мультирезистентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с сопутствующими вирусными гепатитами // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 5. С. 989–993. doi: 10.15789/2220-7619-ЕАО-1504

Citation:

Kukurika A.V., Yourovskaya E.I., Lyakhimets V.A. Epidemiological analysis of factors influencing the course of multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients with concomitant viral hepatitis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 989–993. doi: 10.15789/2220-7619-ЕАО-1504

молодые люди с вирусным гепатитом С, распространенность которого обусловлена влиянием отягощающих факторов, таких как злоупотребление алкоголем, наркотиками, пребывание в пенитенциарных учреждениях. На фоне комбинированного лечения существенного влияния вирусных гепатитов на течение полиморбидных состояний и эффективность проводимой терапии не выявлено.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, факторы, противотуберкулезные препараты, антиретровирусная терапия.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE COURSE OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH CONCOMITANT VIRAL HEPATITIS

Kukurika A.V.^a, Yourovskaya E.I.^b, Lyakhimets V.A.^c

^a Makeevka Municipal Tuberculosis Dispensary, Makeevka, Ukraine

^b Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

^c Donetsk Municipal Tuberculosis Dispensary, Donetsk, Ukraine

Abstract. The epidemiological significance of combined forms of especially dangerous infections has not been studied enough, unlike mono-infections. Currently, there is a tendency towards an increase in the incidence of multidrug-resistant tuberculosis. The formation of severe forms of the disease is caused by other widespread infections, such as chronic viral hepatitis and HIV. Polymorbid conditions distort the clinical manifestations of tuberculosis, reduce the effectiveness of anti-tuberculosis therapy and worsen the prognosis of the disease. Risk factors among patients in this category need analysis to carefully monitor patients and ensure infection control. Objective is to analyze the factors affecting the course of multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients with concomitant viral hepatitis. *Materials and methods.* Cases of the combined pathology of multiresistant tuberculosis, HIV infection and viral hepatitis with a dominant diagnosis of tuberculosis are analyzed. *Results and discussion.* The influence of the immunological status on the course of combined pathology was revealed. Since all the patients under study had clinical stage 4 of HIV infection, tuberculosis developed as an opportunistic infection. Severe immunosuppression (CD4 < 200 cells/ml) contributed to the progression of the generalized tuberculosis process. Long-term immunodeficiency was an unfavorable factor; in the overwhelming majority of cases, antiretroviral therapy was prescribed only after tuberculosis was detected. The dependence of the clinical form of tuberculosis on the level of CD4-lymphocytes was noted: isolated lesion of the chest organs prevailed in patients with a level of CD4-lymphocytes more than 200 cells/ml, generalization of TB process — with CD4 less than 200 cells/ml. Patients with miliary tuberculosis had a higher mortality rate compared to patients with other clinical forms, regardless of antiretroviral therapy. It was revealed that socially disoriented young people with viral hepatitis C prevailed in the structure of patients, the prevalence of which was due to the influence of aggravating factors, such as alcohol and drug abuse, and stay in prisons. Against the background of combined treatment, there was no significant effect of viral hepatitis on the course of polymorbid conditions and the effectiveness of the therapy.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, HIV-infection, viral hepatitis, factors, anti-tuberculosis drugs, antiretroviral therapy.

Эпидемиологическая значимость сочетанных форм особо опасных инфекций изучена недостаточно, в отличие от моноинфекций [3]. В настоящее время течение мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) характеризуется формированием тяжелых форм заболевания, поскольку социально дезадаптированный контингент принес в эпидемический процесс хронические вирусные гепатиты (ВГ) и ВИЧ-инфекцию [1, 9]. Полиморбидные состояния искажают клинические проявления туберкулеза (ТБ), снижают эффективность противотуберкулезной терапии (ПТП) и ухудшают прогноз заболевания [2, 10]. Социальная и экономическая значимость сочетанных инфекций требует эффективных мер, направленных на их профилактику [8]. Для тщательного мониторинга пациентов и обеспечения инфекционного контроля необходим анализ факторов риска у больных данной категории [5]. Цель исследо-

вания — анализ факторов, влияющих на течение мультирезистентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с сопутствующими вирусными гепатитами.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 118 случаев сочетанной патологии МРТБ, ВИЧ-инфекции и ВГ с доминирующим диагнозом ТБ. Больные находились под наблюдением в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка в период с I квартала 2017 по I квартал 2020 г. включительно.

Диагностику и лечение проводили в соответствии с клиническими протоколами медицинской помощи «Туберкулез» и «ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков» [4, 6]. Развитие гепатотоксических реакций на фоне приема ПТП и антиретровирусной терапии (АРТ) анали-

зировали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), которую исследовали ежемесячно. Динамику биохимических показателей крови оценивали согласно шкале нежелательных явлений, предложенной в «Федеральных клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией» [7]. При статистической обработке данных учитывали доли (P) и средние ошибки (m). Статистическую значимость различий показателей определяли по критерию Фишера, критическим уровнем которого считали $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Характеристики ВИЧ-инфекции

Table 1. Characteristics of HIV infection

n = 118	n	P±m, %
Стадия ВИЧ-инфекции Stage of HIV infection		
4Б	70	59±6,4
4В	48	41±6,4
Длительность ВИЧ-инфекции Duration of HIV infection		
Впервые выявлен First identified	10	8,5±3,6
< 1 года < 1 year	10	8,5±3,6
От 1 до 5 лет From 1 to 5 years	26	22±5,4
От 6 до 10 лет From 6 to 10 years	48	61±6,3
> 10 лет > 10 years	24	
Количество CD4-лимфоцитов Quantity of CD4 lymphocytes		
< 50	30	51±6,5
50–100	18	
100–200	12	
> 200	58	
АРТ Antiretroviral therapy		
Получали Received	102	86±4,5
Не получали Not received	16	14±4,5
Сроки назначения АРТ Timeframe for antiretroviral therapy		
До ТБ Before TB	14	14±4,8
После ТБ After TB	88	86±4,8
Длительность АРТ Duration of antiretroviral therapy		
< 1 года < 1 year	54	53±7,0
От 1 до 5 лет From 1 to 5 years	34	33±6,6
> 5 лет > 5 years	14	14±4,8

Результаты

Среди пациентов преобладали мужчины (78%), медиана возраста составила 36,4 года.

В результате исследования установлено влияние иммунологического статуса на течение сочетанной инфекции. Все больные имели 4 клиническую стадию ВИЧ-инфекции, в 61% случаев ТБ развивался на фоне длительно протекающего иммунодефицита как оппортунистическая инфекция. Выраженная иммуносупрессия ($CD4 < 200$ кл/мкл) наблюдалась в 51% случаев. Несмотря на большое количество больных с длительно существующей ВИЧ-инфекцией, в 86% случаев АРТ назначалась только после выявления ТБ на поздних стадиях (табл. 1).

Изучены характеристики туберкулезного процесса. Среди клинических форм инфильтративный ТБ составил 41%, диссеминированный — 31%, милиарный — 25%, фиброзно-кавернозный — 3%. У больных наблюдалась зависимость формы ТБ от уровня CD4-лимфоцитов. Установлено, что изолированное поражение органов грудной клетки (ОГК) достоверно преоб-

Таблица 2. Клинические формы ТБ в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Table 2. Clinical forms of TB infection coupled to level of CD4-lymphocytes

Клиническая форма Clinical form	ТБ ОГК Chest TB (n = 88)		Милиарный ТБ Miliary TB (n = 30)	
	n	P±m, %	n	P±m, %
CD4				
< 50 (n = 30)	20	43±7,5	10	73±11,4*
50–200 (n = 30)	18		12	
> 200 (n = 58)	50	57±7,5*	8	27±11,4

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Note. * — $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Летальность больных в зависимости от формы ТБ-процесса

Table 3. Mortality of patients coupled to form of TB process

n = 118	ТБ ОГК Chest TB (n = 88)		Милиарный ТБ Miliary TB (n = 30)	
	n	P±m, %	n	P±m, %
Летальность Mortality	6	7±3,8	14	47±12,9*
На АРТ Receiving antiretroviral therapy	4	67±27,2	8	57±18,7*
Без АРТ Without antiretroviral therapy	2	33±27,2	6	43±18,7*

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Note. * — $p \leq 0,05$.

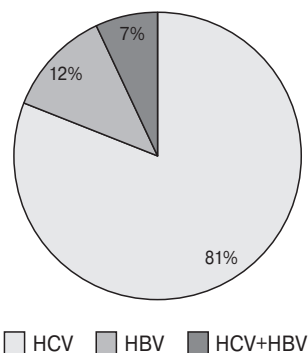


Рисунок. Этиологическая структура вирусных гепатитов

Figure. Etiological structure of viral hepatitis

ладало у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл, генерализация ТБ-процесса — при CD4 менее 200 кл/мкл (табл. 2).

Показатель летальности у больных с милиарным ТБ превышал таковой у пациентов с легочной локализацией туберкулезного процесса в 7 раз ($p \leq 0,05$) вне зависимости от применения АРТ (табл. 3).

В этиологической структуре ВГ превалировал HCV (рис.). Распространенность гемоконтактных гепатитов в структуре полиморбидной патологии обусловлена влиянием социальных факторов, основными из которых стали длительное потребление инъекционных наркотиков, алкоголя, пребывание в пенитенциарных учреждениях (табл. 4).

Применение комплексного лечения при полиморбидной патологии не сопровождалось высокой частотой развития гепатотоксических реакций. На старте лечения у 48% пациентов отмечено повышение АЛТ в 1,25–2,5 раза выше нормы, соответствующее I степени гепатотоксичности, достоверно снизившееся к концу терапии (табл. 5).

Заключение

Эпидемиологический анализ отягощающих факторов продемонстрировал следующее:

1. ВИЧ-инфекция являлась ведущим фактором активизации латентного туберкулезного процесса. Выраженный иммунодефицит способствовал прогрессированию генерализованных форм туберкулеза.
2. Летальность больных с милиарным туберкулезом была существенно выше, чем у паци-

Таблица 4. Социальные факторы риска

Table 4. Social risk factors

Факторы Factors	n = 118	
	n	P±m, %
Злоупотребление алкоголем Alcohol abuse	76	64±6,2
Употребление инъекционных наркотиков Injecting drug user	76	64±6,2
Нарушение режима лечения Patient non-compliance	70	60±6,4
Нахождение в местах лишения свободы Imprisonment	28	24±5,5
Неработающий контингент Non-working contingent	102	86±4,5

Таблица 5. Уровень АЛТ в динамике лечения

Table 5. Dynamic alanine aminotransferase level during therapy

АЛТ Alanine aminotransferase	n = 118			
	Начальный Baseline		Конечный Final	
	n	P±m, %	n	P±m, %
N	52	44±6,5	62	53±6,5
1,25–2,5 N	56	48±6,5*	38	32±6,1
2,6–5 N	4	3±2,4	8	7±3,3
5,1–10 N	6	5±2,9	4	3±2,4
> 10 N	–	–	–	–

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Note. * — $p \leq 0.05$.

ентов с изолированной легочной локализацией процесса, поскольку причиной смерти являлась полиорганная недостаточность.

3. Характерно позднее начало приема АРТ после выявления туберкулеза на фоне длительно протекающей ВИЧ-инфекции. В большинстве случаев АРТ не оказывала должного положительного влияния на течение сочетанной инфекции.

4. Преобладало поражение печени вирусом гепатита С, что обусловлено социальными факторами, такими как злоупотребление алкоголем, приемом и наркотиками, пребывание в местах лишения свободы.

5. Анализ развития гепатотоксичности на фоне вирусных гепатитов, комбинированного лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами не выявил их дополнительного негативного воздействия на функциональное состояние печени.

Список литературы/References

1. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В., Архипов Г.С. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности // Вестник Новгородского государственного университета. 2020. Т. 117, № 1. С. 79–84. [Azovtseva O.V., Gritsyuk A.V., Gemaeva M.D., Karpov A.V., Arkhipov G.S. HIV infection and tuberculosis as the most complex form of comorbidity. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Novgorod State University, 2020, vol. 117, no. 1, pp. 79–84. (In Russ.)*] doi: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84

2. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Архипов Г.С., Вебер В.Р., Беляков Н.А., Архипова Е.И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 787–799. [Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Veber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 787–799. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799
3. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. Т. 11, № 4. С. 70–78. [Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P. Features of concomitant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes. *VICH-infektsiia i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, vol. 11, no. 4, pp. 70–78. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78
4. ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков: унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Утвержден приказом МЗ ДНР № 1374 от 07.08.18. Донецк, 2018. С. 40–110. [HIV infection in adults and adolescents: unified clinical protocol of medical care. Approved by the Order No. 1374 of the Ministry of Healthcare of Donetsk People's Republic on August 7th, 2018. pp. 40–110. (In Russ.)]
5. Нечаев В.В., Иванов А.К., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Федуняк О.И., Васильева М.В., Беляков В.С., Кравцова А.И. Эпидемиология социально значимых сочетанных инфекций. Факторы риска летальных исходов. *Pacific Medical Journal*. 2018. № 3. С. 64–68. [Nechaev V.V., Ivanov A.K., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Fedunyak O.I., Vasilieva M.V., Belyakov V.S., Kravtsova A.I. Epidemiology of socially significant co-infections. Risk factors for deaths. *Pacific Medical Journal*, 2018, no. 3, pp. 64–68. (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.68–71
6. Туберкулез: унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Утвержден Приказом МЗ ДНР № 571 от 24.03.20. Донецк, 2020. С. 12–23. [Tuberculosis: unified clinical protocol of medical care. Approved by the Order No. 571 of the Ministry of Healthcare of Donetsk People's Republic on March 3rd, 2020. pp. 12–23. (In Russ.)]
7. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Российское общество фтизиатров, 2016. 42 с. [Federal clinical guidelines for prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. *Moscow: Russian Society of Phthisiologists*, 2016. 42 p. (In Russ.)]
8. Dara M., Ehsani S., Mozalevskis A., Vovc E., Simões D. Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in eastern Europe and central Asia: high time for integrated and people-centred services. *Lancet*, 2020, vol. 20, pp. 48–53. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30524-9
9. Flexner C., Thomas D.L., Swindells S. Creating demand for long-acting formulations for the treatment and prevention of HIV, tuberculosis, and viral hepatitis. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 13–20. doi: 10.1097/COH.0000000000000510
10. Truman B.I., Mermin J.H., Dean H.D. Measuring progress in reducing disparities in HIV, tuberculosis, viral hepatitis, and sexually transmitted diseases in the united states: a summary of this theme issue. *Am. J. Public Health*, 2018, vol. 108, no. S4, pp. S240–S241. doi: 10.2105/AJPH.2018.304761

Авторы:

Кукурика А.В., врач-фтизиатр Городского противотуберкулезного диспансера г. Макеевки, г. Макеевка, Украина;

Юровская Е.И., врач-фтизиатр Республиканской клинической туберкулезной больницы, г. Донецк, Украина;

Ляхимец В.А., врач-фтизиатр Городского противотуберкулезного диспансера г. Донецка, г. Донецк, Украина.

Authors:

Kukurika A.V., TB specialist, Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine;

Yurovskaya E.I., TB specialist, Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine;

Lyakhimets V.A., TB specialist, Donetsk Municipal TB Dispensary, Donetsk, Ukraine.

Поступила в редакцию 10.06.2020

Принята к печати 28.03.2021

Received 10.06.2020

Accepted 28.03.2021