

# Ефективність лікування генералізованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

**О. Д. Николаєва**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Лікування туберкульозу (ТБ) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є складним завданням і часто потребує інтенсивної терапії з внутрішньовенним введенням протитуберкульозних препаратів, особливо при генералізованих формах, мальабсорбції, наявності ентеропатії, гепатитів В і С, у разі тяжкого стану хворого. Однією з небезпечних форм ТБ у ВІЛ-інфікованих є туберкульоз центральної нервової системи (ЦНС). У цих випадках ефективність лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів залежить від своєчасного виявлення, діагностики стійкості до протитуберкульозних препаратів, наявності інших опортуністичних захворювань. У статті наведено клінічний випадок лікування ВІЛ-позитивного хворого на міліарний туберкульоз з ураженням легень, лімфатичних вузлів і ЦНС, спричинений полірезистентним штамом туберкульозу. Лікування проводили з урахуванням здатності препаратів проникати через гематоенцефалічний бар'єр, а також з урахуванням даних тесту медикаментозної чутливості, імуносупресії і наявності мальабсорбції. Своєчасна інтенсивна внутрішньовенна терапія з урахуванням медикаментозної чутливості дозволила в короткий термін отримати позитивну динаміку івилікувати хворого.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ВІЛ-інфекція, генералізований туберкульоз, туберкульозний менингоенцефаліт, інфузійна терапія.

## Effectiveness of the treatment of generalized tuberculosis in HIV-infected patients

**O.D. Nikolaeva**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

**Conflict of interests:** none

**ABSTRACT.** The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons is a complex task and often requires intensive therapy with intravenous administration of antituberculosis drugs, especially in generalized forms, malabsorption, presence of enteropathy, hepatitis B and C, severe condition. One of the dangerous forms of tuberculosis in HIV-infected people is meningeal tuberculosis. In these cases, the effectiveness of treatment for HIV-positive patients depends on timely detection, diagnosis of resistance to antituberculosis drugs, presence of other opportunistic diseases. Here is an example of treating a HIV-positive patient with miliary tuberculosis with lung damage, lymph nodes and meningeal tuberculosis caused by a multiresistant strain of tuberculosis. The treatment was performed taking into account drugs that cross the blood-brain barrier, drug sensitivity test, immunosuppression and the presence of malabsorption. Timely intensive therapy with intravenous administration of medications for medical sensitivity allowed to obtain positive dynamics and cure the patient in the short term.

**KEY WORDS:** HIV infection, generalized tuberculosis, tuberculous meningoenzephalitis, infusion therapy.

## Эффективность лечения генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

**О. Д. Николаева**

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

**Конфликт интересов:** отсутствует

**РЕЗЮМЕ.** Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных представляет сложную задачу и часто требует проведения курса интенсивной терапии с внутривенным введением противотуберкулезных препаратов, особенно при генерализованных формах, мальабсорбции, наличии энтеропатий, гепатитов В и С, в случае тяжелого состояния больного. Одной из наиболее опасных форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных является туберкулез центральной нервной системы (ЦНС). В этих случаях эффективность лечения ВИЧ-инфицированных зависит от своевременного выявления, диагностики чувствительности к противотуберкулезным препаратам, наличия других опортуністических инфекций. В статье описан клинический случай лечения ВИЧ-инфицированного больного милиарным туберкулезом с поражением легких, лимфатических узлов и ЦНС, вызванным полирезистентным штаммом ТБ. Лечение проводили с учетом способности препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер, а также с учетом данных теста медикаментозной чувствительности, иммуносупрессии и наличия мальабсорбции. Своєвременная интенсивная внутривенная терапия с учетом медикаментозной чувствительности позволила в краткий срок добиться положительной динамики ивилечить больного.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВИЧ-инфекция, генерализованный туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит, инфузионная терапия.

## КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

Незважаючи на тенденцію стабілізації показників захворюваності на туберкульоз (ТБ) і спричиненої ним смертності, епідемічна ситуація щодо цієї недуги в Україні все ще залишається складною. У країні має місце низка невирішених проблем, зокрема збільшення кількості хворих на хіміорезистентні форми туберкульозу, в тому числі в поєднанні з ВІЛ-інфекцією, погіршення ефективності лікування цього контингенту тощо.

Протягом 2008-2018 років кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) зросла у 2,36 разу і досягла у 2018 році 6336, у тому числі 1204 – з розширеною резистентністю, тобто захворюваність становить 15,9 випадку на 100 тис. населення. За період 2001-2018 рр. захворюваність на коінфекцію ТБ/ВІЛ/СНІД зросла в 36,25 разу і сягнула 13,7 випадку на 100 тис. населення [2]. ВІЛ-інфекція сприяє поширенню хіміорезистентного туберкульозу серед населення, збільшується кількість випадків туберкульозу з розширеною стійкістю до протитуберкульозних препаратів. Серед хворих із повторними випадками захворювання на ТБ частка хіміорезистентних форм сягає 50-60 %.

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні збільшує захворюваність на хіміорезистентні форми туберкульозу та сприяє розвитку позалегенових форм ТБ. Серед ВІЛ-інфікованих мультирезистентні форми діагностуються частіше. Так, серед уперше виявлених випадків ТБ кількість МРТБ сягає 33,3 %, серед повторних випадків – 69,4 % [2]. Ефективність лікування залежить від режиму терапії з урахуванням бактерицидної та стерилізувальної дії протитуберкульозних препаратів, а також від концентрації їх у крові і тканинах, яка визначає цю дію. Недостатні терапевтичні концентрації пероральних протитуберкульозних препаратів частіше зумовлені мальабсорбцією, захворюваннями нирок і печінки, шлунково-кишкового тракту [1, 8]. Довготривалі курси протитуберкульозної терапії також призводять до розвитку токсичної дії препаратів на шлунково-кишковий тракт, у пацієнтів з'являються нудота, блювання, анорексія, як і знижують всмоктування пероральних препаратів [8-10].

Лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих потребує індивідуального підходу. Перевага також надається лікуванню під безпосереднім медичним наглядом. Вибір протитуберкульозних препаратів і режим хіміотерапії такі ж, як і при лікуванні ТБ у ВІЛ-негативних, окрім протипоказання до призначення тіоацетазону.

Лікування відрізняється більшою тривалістю як інтенсивної фази (за рахунок позалегенових і генералізованих форм), так і всього курсу хіміотерапії. Лікування туберкульозу не завжди виключає розвиток рецидиву захворювання, тяжку імуносупресію та можливість суперінфекції [1].

У хворих на ВІЛ-асоційований ТБ необхідно враховувати ризик первинної і вторинної медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів (ПТП), побічні реакції, наявність опортуністичних інфекцій, як-от мікози, токсоплазмоз, вірусні інфекції, та супутніх захворювань, наприклад вірусних гепатитів В і С, зловживання алкоголем, наркотичної залежності. Ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, протіонамід та ін. мають гепатотоксичну дію, що потребує систематичного клінічного та лабораторного контролю показників функції печінки. У випадках III-IV ступеня токсичності (активність АЛТ та/або АСТ перевищує норму в  $\geq 5-10$  разів) необхідно відмінити гепатотоксичні протитуберкульозні препарати, більшість лікарських засобів

вводити внутрішньовенно, призначати індивідуалізовану терапію. Перед плануванням лікування та впродовж терапії необхідно проводити ретельний контроль біохімічних показників. Існує високий ризик мальабсорбції ПТП за рахунок ентеропатії, що також потребує використання препаратів для парентерального введення [8-10]. За наявності показань протитуберкульозне лікування поєднують із профілактикою або лікуванням опортуністичних інфекцій. Слід враховувати, що препарати для лікування опортуністичних інфекцій також мають побічну дію. Наприклад, амфотерицин В та аміноглікозиди посилюють нефротоксичність і спричиняють гіпокаліємію. Використання великої кількості препаратів теж ускладнює проведення лікування за рахунок виникнення диспепсичних побічних явищ і шлунково-кишкових розладів. Беруть до уваги і взаємодію протитуберкульозних лікарських засобів і препаратів антиретровірусної терапії (АРТ).

Лікування ВІЛ-інфікованих часто потребує парентерального введення препаратів, особливо при мальабсорбції, наявності ентеропатії, гепатитів В і С, у разі важкого стану [8-10].

Однією з небезпечних форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих є розвиток генералізованих форм ТБ з ураженням центральної нервової системи. У процесі генералізації туберкульоз також розповсюджується на більшість органів і систем, зокрема на органи черевної порожнини, печінку, селезінку, кишечник [3-5]. У цих випадках ефективність лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів залежить від своєчасного виявлення, діагностики стійкості до протитуберкульозних препаратів, наявності інших опортуністичних захворювань. При туберкульозі центральної нервової системи лікування необхідно проводити з урахуванням препаратів, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, протіонамід, циклосерин, фторхінолони, лінезолід, карбапенеми). Тяжкий стан хворих, порушення ковтання потребують інтенсивної протитуберкульозної терапії з внутрішньовенним і внутрішньом'язовим введенням препаратів [1, 6, 7, 11].

Наводимо приклад ефективного лікування хворого на міліарний туберкульоз з ураження оболонки головного мозку.

**Клінічний випадок.** Хворий З., 1985 року народження, госпіталізований у фтизіатричне відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» вкрай тяжкому стані, потребував проведення інтенсивної терапії у відділенні реанімації.

Скарги при надходженні на підвищення температури тіла до 39 °С, сухий кашель, прогресуючу слабкість, задишку, схуднення на 8 кг протягом місяця, головний біль, пітливість.

З анамнезу відомо, що п'ять років тому він був прооперований із приводу пухлини кишечника. Дані гістологічного дослідження невідомі. Протягом останнього року відмічав рецидивуючу герпетичну інфекцію, лікувався з позитивним результатом. Захворів гостро в березні 2018 року, отримувал неспецифічну антибактеріальну терапію з приводу пневмонії протягом 3 тижнів. Після проведеного лікування пацієнта продовжувало лихоманити, у зв'язку із чим він був обстежений на ВІЛ-інфекцію. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) виявлено антитіла до ВІЛ.

## КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

*При огляді:* стан важкий, хворий загальмований, температура тіла 40 °С, пульс 78/хв, артеріальний тиск (АТ) 120/80 мм рт. ст. У ротовій порожнині на язичку білий наліт. Аускультативно дихання жорстке, перкуторно ясний легеневиий звук. Частота дихання (ЧД) 18/хв, менінгеальні ознаки (ригідність потиличних м'язів).

*Дані обстеження:* гемограма – Нв 155 г/л, лейкоцити  $4,9 \times 10^9$ , ШОЕ 19 мм/год; КСП (+) у мокротинні; біохімія – білірубін 30,5 мкмоль/л, АСТ 63,3 ммоль/л, АЛТ 43,8 ммоль/л, глюкоза 3,2 ммоль/л, ГГТП 173,1 од., білок 75,1 г/л, креатиніну 236,3 мкмоль/л; рівень CD4 від 23.03.2018 – 26 кл/мкл.

*Спинномозкова рідина:* прозора, слабкомутна, реакція Нонне-Апельта (+) слабкопозитивна, реакція Панді (+++), глюкоза – 1,9 ммоль/л, білок – 0,495 г/л, цитоз 381:3, співвідношення нейтрофілів 68 %, лімфоцити 32 %; фібринозна плівка відсутня.

*Спинномозкова рідина:* GeneXpert МБТ виявлено, реакція імунної флюоресценції (РІФ) (-).

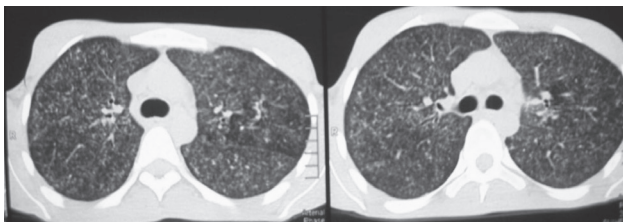
*Рентгенологічне обстеження при надходженні:* оглядова рентгенограма органів грудної порожнини (ОГП) + комп'ютерна томографія (КТ) – білатерально в легенях густа дрібнозерниста дисемінація, зліва в аксилярному субсегменті групи дрібних фокусів. Лімфовузли середостіння збільшені за рахунок бронхопальмональних груп. Діафрагма чітка. Серце, судини – без особливостей (рис. 1, 2).

*Консультація невропатолога:* свідомість ясна, мовлення задовільне, пам'ять не порушена. Обличчя симетричне. Відзначається ригідність потиличних м'язів. Інших менінгеальних ознак немає. Незначна хиткість у позі Ромберга.

*Діагноз:* ВІЛ-інфекція, ІV клінічна стадія.



**Рис. 1.** Оглядова рентгенограма грудної порожнини пацієнта 3. до лікування



**Рис. 2.** КТ грудної порожнини пацієнта 3. до лікування

Вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) (20.03.2018) міліарний з ураженням легень, дестр. (-), внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, МБТ+, М+, МГ-, К (у роб.) головного мозку, МБТ+, М-, МГ+, РІФ (-), К (у роб.), резист. 0, гіст. 0, кат. 1 ког. 1 (2018).

Орофарингеальний кандидоз, рецидивуючий перебіг. Рецидивуюча герпетична інфекція HSV – (II).

Призначено лікування з урахуванням тяжкого стану хворого, ураження оболонки головного мозку, наявності ентеропатії та нефропатії на тлі тяжкої імуносупресії. Більшість препаратів рекомендовано використовувати парентерально. Враховуючи імуносупресію (CD4 26 клітин), до препаратів 1-го ряду додали два бактерицидні засоби 2-го ряду: канаміцин і левофлоксацин.

*Режим хіміотерапії:* внутрішньовенно (в/в) ізоніазид 0,3 г, рифампіцин 0,6 г, етамбутол 1,2 г, левофлоксацин 1,0 г, внутрішньом'язово канаміцин 1,0 г, перорально піразинамід 1,5 г, флуконазол 200 мг/добу.

*Симптоматична терапія:* дексаметазон 8 мг, електроліти в/в, вітамін В<sub>6</sub>, аргініну гідрохлорид в/в, пробіотик.

Поряд із цим пацієнт отримував профілактичне лікування опортуністичних інфекцій: сульфаметоксазол та триметоприм 400 мг/80 мг по 2 таблетки на добу, азитроміцин 1200 мг 1 раз на тиждень.

Через тиждень на тлі дезінтоксикаційної терапії біохімічні показники покращилися: АСТ 35,3 ммоль/л, АЛТ 33,8 ммоль/л, креатинін 110,3 мкмоль/л. Відмічена також позитивна динаміка показників спинномозкової рідини.

Спинномозкова рідина 31.03.2018: прозора, слабкомутна, реакція Нонне-Апельта (+) слабкопозитивна, реакція Панді (++) , глюкоза 1,7 ммоль/л, білок 0,333 г/л, цитоз 31:3, співвідношення нейтрофілів 68 %, лімфоцити 32 %; фібринозна плівка відсутня.

При дообстеженні змін у паренхімі мозку не виявлено.

Проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку: серединні структури не зміщені; шлуночки звичайної форми, бокові симетричні не розширені; підпаутинний простір не розширений; паренхіма мозку без об'ємно-вогнищевих змін; очне яблуко, зорові нерви без особливостей; ретробульбарна клітковина вільна. Висновок: ознак вогнищевої, об'ємної патології головного мозку не виявлено.

Виявити МБТ методом посіву в мокротинні не вдалося. Отриманий позитивний результат посіву зі спинномозкової рідини: Vactec МБТ (+).

Vactec: тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до хіміотерапії від 31.03.2018 резист I (HSE), резист II (Et) отримано 23.04.2018.

Після отримання даних посіву МБТ на рідке середовище і ТМЧ лікування скориговано, діагноз змінено.

Полірезистентний туберкульоз (ПРТБ) (20.03.2018) міліарний з ураженням легень, дестр. (-), внутрішньогрудних лімф. вузлів, МБТ+, М+, МГ-, К- головного мозку, МБТ+, М+, МГ+, РІФ (-), К+, резист. I (HSE), резист. II (Et), гіст. 0, кат. 4 (ВДТБ) ког. 2 (2018).

Лікування змінено з урахуванням результатів ТМЧ: в/в рифампіцин 0,6 г, левофлоксацин 1,0 г, в/м канаміцин 1,0 г, перорально піразинамід 1,5 г, теризидон 0,75 г.

Проведено контроль лікування.

Спинномозкова рідина (06.05.2018) прозора, слабкомутна, реакція Нонне-Апельта (-), реакція Панді (-), глюкоза 1,8, білок 0,33 г/л, цитоз 49:3, фібринозна плівка відсутня.

Лейкоцити  $6,9 \times 10^9$ , Нв 113 г/л, ШОЕ 34 мм/год.

## ■ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД

Протягом 2 місяців лікування досягнуто стабілізації загального стану, знебацилення за мазком та культурою і повного розсмоктування міліарної дисемінації в легенях (рентгенологічне обстеження ОГП від 20.05.2018).

Рентгенологічно через 2 місяці лікування: дисемінація в легенях практично розсмокталася, зліва в підключичній зоні локальний лінійний фіброз. Лімфатичні вузли середостіння звичайних розмірів (рис. 3).

Пацієнту розпочата АРТ за схемою AZT + 3TC + EFV (зидовудин + ламівудин + ефаверенц). Переносимість задовільна. Лікування продовжено до кінця інтенсивної фази, 2 місяці після корекції лікування. На кінець інтенсивної фази стан хворого задовільний, скарг немає. Аускультативно над легенями без змін. Рентгенологічно – розсмоктування вогнищ дисемінації. МБТ (-) протягом 2 місяців за мазком і посівом. Лейкоцити крові  $4,1 \times 10^9$ , Нв 136 г/л, ШОЕ 26 мм/год. Біохімічні показники крові: АЛТ 13,7 ммоль/л, АСТ 34,0 ммоль/л, креатинін 93,4 мкмоль/л. Закінчено інтенсивну фазу лікування. У подальшому хворий закінчив основний курс лікування з позитивним результатом.

**Обговорення клінічного випадку.** Застосування контрольованої терапії з урахуванням даних ТМЧ, стандартів лікування хіміорезистентного туберкульозу й особливостей випадку забезпечує виліковування туберкульозу, швидке знебацилення, розсмоктування вогнищ дисемінації. При лікуванні ВІЛ-інфікованого пацієнта з ТБ необхідно пам'ятати про наявність мальабсорбції, яка знижує концентрації препаратів у крові і тканинах. При ураженні головного мозку в режим хіміотерапії слід включати препарати, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр. У цьому клінічному випадку при розробленні схеми лікування враховували дані GeneXpert МБТ (+), РІФ (-), ураження ЦНС і наявність імуносупресії CD4 26 кл/мкл, що дозволило в короткий термін ліквідувати інтоксикацію, покращити стан хворого, припинити бактеріовиділення.



**Рис. 3.** Оглядова рентгенограма пацієнта 3. через 2 міс інтенсивної терапії

Інтенсивна внутрішньовенна терапія забезпечила ліквідацію ознак ураження мозкових оболонок, повне розсмоктування міліарної дисемінації в легенях. Хворому своєчасно була призначена АРТ. Подальше лікування пероральними препаратами закріпило отриманий позитивний ефект.

### Висновки

Цей клінічний випадок свідчить про необхідність персоніфікованого підходу до лікування ТБ. Призначення внутрішньовенної терапії у разі розповсюджених форм туберкульозу, позалегенової локалізації процесу, за яких при оральному прийомі препаратів не утворюються достатні концентрації протитуберкульозних препаратів, ВІЛ-інфекції за наявності ентеропатії та тяжкої імуносупресії сприяло досягненню бажаного результату – виліковуванню хворого з генералізованим туберкульозом і ВІЛ-інфекцією.

### Література / References

1. Фещенко Ю. І., Гуменюк М. І., Королюк О. Я. Існуючі можливості підвищення ефективності лікування туберкульозу. *Infusion chemotherapy*. 2018. 1 (18): 6-12. Doi: 10.32902/2663-0338-2018-1-6-12.
2. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. Туберкульоз – 2018. Режим доступу: <https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance>.
3. Wang JY, Hsueh PR, Wang SK et al. Disseminated Tuberculosis. A 10-Year Experience in a Medical Center. *Medicine (Baltimore)*. 2007; Vol. 86: 39-46.
4. Ribeiro S, Trabulo D, Cardoso S, Oliveira A, Cremers I. Disseminated Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: The answer is in the Liver. *GE Port J Gastroenterol*. 2015. Vol. 23 (4): 208-213.
5. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Military tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet infect. Dis*. 2005. Vol. 5: 415-430.
6. Shaw JE, Pasipanodya JG, Gumbo T. Meningeal tuberculosis: high long-term mortality despite standart therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2010. Vol. 89 (3): 189-195.
7. Rustami R, Ganiem AR, Dian S et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculosis meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet infect. Dis*. 2013. Vol. 13 (1): 27-35.
8. Pinheiro VG, Ramos LM, Monteiro HS et al. Intestinal permeability and malabsorption of rifampicin and isoniazid in active pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2006. Vol. 10 (6): 374-379.
9. Sahai I, Gallicano K, Swick L et al. Reduced plasma concentration of anti-tuberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann intern Med*. 1997. Vol. 127: 289-293.
10. Peloguin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002. Vol. 62: 2169-2183.
11. Mishin VY. Effectiveness of treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with parenteral and oral administration of anti-TB drugs. *Pulmonology*. 2011. Vol. 1: 55-59.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

#### **Ніколаєва Ольга Дмитрівна**

Доцент кафедри фізіотерії і пульмонології  
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.  
Канд. мед. наук.  
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-5130-2787](https://orcid.org/0000-0001-5130-2787)

#### **Nikolaeva Olga Dmytrivna**

Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology,  
Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education.  
PhD.  
10 M. Amosova str, Kyiv, 03038, Ukraine.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-5130-2787](https://orcid.org/0000-0001-5130-2787)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

#### **Ніколаєва Ольга Дмитрівна**

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.  
Тел.: +380 (50) 562-79-94  
E mail: [demenikos@gmail.com](mailto:demenikos@gmail.com)

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-31-35