



С.О. Черенко¹, Н.А. Марченко², Л.Я. Манів¹

¹ ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду призначення її відносно основного курсу хіміотерапії

Мета дослідження — встановити частоту та тяжкість синдрому відновлення імунної системи під впливом антиретровірусної терапії хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Матеріали та методи. У проспективному контрольованому дослідженні, в якому взяли участь 128 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, 64 особам призначено антиретровірусну терапію. Методом підбору пари за статтю, віком, характером туберкульозного процесу та ступенем імунодефіциту, наявністю опортуністичних захворювань було сформовано групу порівняння хворих, які не отримували антиретровірусної терапії. У кожній групі у 44 (68,7 %) пацієнтів був туберкульоз легень. У 20 (31,3 %) пацієнтів із позалегеновим туберкульозом був міліарний туберкульоз із ураженням легень та внутрішньогрудних і черевних лімфатичних вузлів, туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів. Опортуністичні хвороби діагностовано у 51 хворого кожної групи: орофарингіальний кандидоз, вірусний гепатит В та/або С. У 32 хворих кожної групи виявлено виразний імунодефіцит ($CD4^+$ було менше 50 в 1 мкл, у решти пацієнтів — $> 50 < 200$ клітин в 1 мкл).

Результати та обговорення. Після призначення антиретровірусної терапії у більшості пацієнтів погіршився перебіг туберкульозу або захворювання на туберкульоз, що визначалося як синдром відновлення функції імунної системи (СВІС): у 33 (51,6 %) із 64 пацієнтів, з яких 5 (7,8 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та інших опортуністичних хвороб. У контрольній групі погіршення або стан без змін на тлі протитуберкульозного лікування спостерігали у 45,3 % хворих ($p > 0,05$), 29,7 % пацієнтів померли протягом основного курсу хіміотерапії від генералізованого туберкульозу ($p < 0,05$). СВІС спостерігали з 2-го тижня від початку антиретровірусної терапії до 3 міс її проведення — в середньому через $(5,1 \pm 0,5)$ тиж. СВІС частіше розвивається в 2–4 тиж, коли кількість $CD4^+$ -лімфоцитів становить 1–20 клітин/мкл (у 76,5 % хворих порівняно з 9,1 %, в яких кількість $CD4^+$ -лімфоцитів перевищувала 50 клітин/мкл; $p < 0,05$).

Висновки. Розвиток синдрому відновлення імунної системи та тяжкість його перебігу зумовлені малою кількістю (до 50 клітин/мкл) $CD4^+$ -лімфоцитів, позалегеновою формою туберкульозу. Синдром відновлення імунної системи розвивається в будь-який період протитуберкульозної хіміотерапії у пацієнтів із виразним імунодефіцитом, а тяжкість його перебігу з ризиком летального наслідку визначається низьким рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів (до 50 клітин/мкл).

Ключові слова

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, синдром відновлення імунної системи.

Призначення антиретровірусної терапії (АРТ) пов'язано зі змінами перебігу та клінічною презентацією багатьох опортуністичних захворювань. У перші місяці АРТ у хворих розвивалися мікобактеріози, туберкульоз, цитомегаловірусні ретиніти [2, 4, 8]. Цей синдром назвали синдромом ре-активації, або синдромом імунної реконституції. В Україні його називають синдромом відновлення імунної системи [1]. Він зумовлений відновленням специфічної відповіді імунної системи на інфекційні збудники, що виявляється посиленою запальною реакцією [4].

Тяжкість синдрому відновлення імунної системи визначається ступенем імунодефіциту на початку АРТ [3, 6]. Оскільки в Україні туберкульоз виявляють у більшості випадків ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за виразного імунодефіциту, можна очікувати розвитку цього синдрому у багатьох хворих. Тяжкі вияви синдрому відновлення функції імунної системи, які призводять до летальних наслідків, є основною причиною відкладання АРТ, що сприяє поглибленню імунодефіциту та замикає хибне коло щодо низької ефективності лікування цих хворих [3, 5].

Мета дослідження — вивчення впливу антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від стану імунітету та періоду призначення її відносно основного курсу хіміотерапії.

Матеріали та методи

Проведено проспективне контрольоване дослідження, в якому взяли участь 64 хворі на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Їм призначено АРТ за 2–6 міс до виявлення туберкульозу, або вони отримували АРТ на тлі протитуберкульозного лікування. Серед цих хворих чоловіків було 46 (71,8 %), жінок — 18 (28,2 %). Середній вік становив ($34,8 \pm 3,2$) року, переважали особи від 18 до 40 років. У 44 (68,3 %) пацієнтів був туберкульоз легень, з них у 21 (47,7 %) визначили бактеріовиділення, у 15 (34,1 %) — осередки деструкції в легенях. У 21 (47,7 %) пацієнта була інфільтративна форма туберкульозу, у 23 (52,3 %) — дисемінована. В усіх випадках спостерігався поширений легеневи процес з ураженням як мінімум однієї частки легені. Серед 20 (31,7 %) пацієнтів з позалегеневи туберкульозом у 2 був ексудативний плеврит та туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, у 12 міліарний туберкульоз із ураженням легень, внутрішньогрудних і черевних лімфатичних вузлів, у 3 — туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, у 2 — туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів. Опортуністичні захворювання виявили у 51 хворого: вірусний гепатит

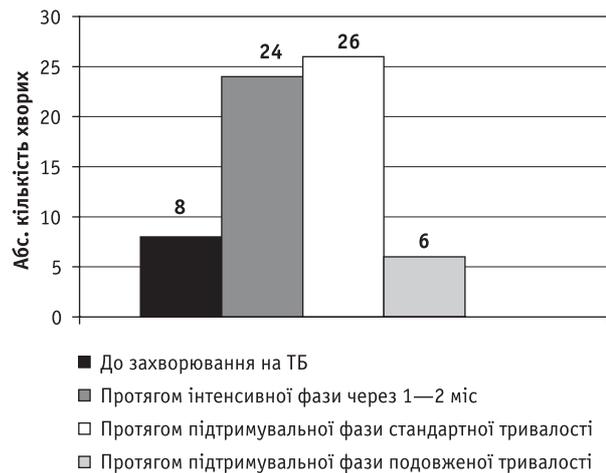


Рисунок. Термін призначення АРТ відносно основного курсу хіміотерапії

В та/або С без/або з ознаками активності (білірубін та АЛТ були на рівні контрольних значень або вищими) — у 51 (79,7 %), орофаренгіальний кандидоз — у 14 (21,8 %). У одного пацієнта могли бути кілька опортуністичних захворювань.

Методом підбору пари за статтю, віком, характером туберкульозного процесу та ступенем імунодефіциту, наявністю опортуністичних захворювань було сформовано групу порівняння хворих, які не отримували АРТ. Таким чином, серед хворих контрольної групи була така ж сама кількість чоловіків та жінок із легеневи та позалегеневи процесом.

Усі результати представляли у вигляді кількості (n) обстежених хворих у групі, середньоарифметичного значення (M), помилки середньоарифметичного значення (m), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Обчислювали довірчі інтервали при заданому рівні значущості $\alpha \leq 0,05$. Для оцінки статистично значущої різниці між середніми значеннями показників у вибірках використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами $p \leq 0,05$.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Термін призначення АРТ хворим основної групи відносно основного курсу хіміотерапії наведено на рисунку.

Отже, АРТ призначали переважно (56 особам, або 87,5 %) протягом основного курсу хіміотерапії, частині хворих (8, або 29,2 %) — до захворювання на туберкульоз.

Таблиця 1. Кількість CD4⁺-лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ у групах порівняння

Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів	Основна група (n = 64)		Контрольна група (n = 64)	
	Абс.	%	Абс.	%
1–20	17	26,6	17	26,6
21–50	15	23,4	17	26,6
51–100	11	17,2	14	21,9
> 100 < 350	21	32,8	18	28,1

Під час призначення АРТ у всіх пацієнтів був імунодефіцит різного ступеня. Кількість CD4⁺-лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ на момент призначення АРТ наведено в табл. 1.

Хворі з груп порівняння не відрізнялися за ступенем імунодефіциту. Приблизно у половини хворих в обох групах був значний імунодефіцит, і кількість CD4-лімфоцитів становила менше або 50 клітин/мкл у 32 (50,0 %) пацієнтів основної і у 34 (53,1 %) контрольної групи.

Крім протитуберкульозної хіміотерапії, пацієнтів лікували від опортуністичних хвороб. На момент призначення АРТ у всіх пацієнтів були проліковані інші опортуністичні хвороби (крім вірусних гепатитів). У 49 осіб (76,6 %) під час призначення АРТ на тлі протитуберкульозного лікування було досягнуто клініко-рентгенологічного поліпшення, що виявлялося зменшенням або зникненням клінічних симптомів хвороби, частковим розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін у легенях, рідини в плевральній порожнині, зменшенні лімфатичних вузлів, у більшості випадків — у припиненні бактеріовиділення (у 7 хворих із виразним імунодефіцитом було бактеріовиділення під час призначення АРТ). У 13 пацієнтів зберігалися порожнини розпаду в легенях. У 15 хворих із виразним імунодефіцитом на час призначення АРТ стан був без істотних змін порівняно з

початком лікування. У 8 осіб АРТ призначено до захворювання на туберкульоз, у 4 випадках туберкульоз виявлено через 2–6 міс, у 2 — через 1–1,5 року. В усіх цих випадках призначення АРТ до діагностики туберкульозу симптомів або ознак хвороби за клінічними та рентгенологічними даними не було.

Вплив АРТ на перебіг туберкульозу наведено в табл. 2.

Після призначення АРТ майже у половини пацієнтів погіршився перебіг туберкульозу або розвинулося захворювання на туберкульоз, що визначалося як синдром відновлення імунної системи (СВІС): у 33 (51,6 %) із 64 пацієнтів, з яких 5 (7,8 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та приєднання інших опортуністичних інфекцій. У 31 хворого (48,4 %) не було ніяких негативних явищ на тлі призначення і спостерігалось клініко-рентгенологічне поліпшення.

У всіх 25 хворих із погіршенням перебігу туберкульозу продовжували АРТ та протитуберкульозну терапію. Тільки в 3 випадках їх відмінено через загострення вірусного гепатиту зі значним підвищенням рівня білірубину та АЛТ.

У значній кількості хворих з групи порівняння під час лікування стан не зазнав значних позитивних змін: у 45,3 та у 48,4 % осіб зауважено клініко-рентгенологічне поліпшення через 1–2 міс лікування. Значна кількість хворих (29,7 %) померла протягом основного курсу хіміотерапії (переважно в інтенсивну фазу). В групі АРТ померли тільки 9,6 % пацієнтів, що вірогідно менше, ніж у групі порівняння, хоча в обох групах була однакова кількість хворих з виразним імунодефіцитом (кількість CD4⁺-лімфоцитів становила 1–50 клітин/мкл) — відповідно 31 і 34 особи. Отже, у разі призначення АРТ хворим із виразним імунодефіцитом, попри розвиток СВІС, показник виживання був у 3 рази вищим, ніж без АРТ.

Таблиця 2. Вплив АРТ на перебіг туберкульозу та інших опортуністичних захворювань у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Перебіг туберкульозу	Основна група (n = 64)		Контрольна група (n = 64)	
	Абс.	%	Абс.	%
Поліпшення	31	48,4	31	48,4
Погіршення/без істотних змін	25	39,1	29	45,3
У т. ч. поява симптомів туберкульозу/продовжують визначатися	20	31,5	10	15,6*
У т. ч. рентгенологічне погіршення/без змін	20	31,5	10	15,6*
У т. ч. поширення туберкульозу на інші органи (легенева/позалегенева)	6	9,4	4	6,3
У т. ч. померли від туберкульозу та інших опортуністичних хвороб	5	7,8	19	29,7*
Захворювання на туберкульоз	8	12,5*	0	0,0

Примітка. *Міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється (p < 0,05).

СВІС ми спостерігали від 2-го тижня до 3 міс проведення АРТ. Термін розвитку синдрому після початку АРТ наведено в табл. 3.

Таким чином, СВІС частіше розвивався через 1–4 тиж. Середній термін розвитку СВІС становив $(5,1 \pm 0,5)$ тиж. Ми проаналізували терміни розвитку СВІС залежно від стану імунітету (табл. 4).

Як свідчать дані табл. 4, СВІС частіше (76,5 % хворих) розвивається протягом 1–4 тиж, коли кількість $CD4^+$ -лімфоцитів становить 1–20 клітин/мкл, за їхньої кількості понад 50 клітин/мкл – 9,1 % випадку ($p < 0,05$). У 5–8 тиж СВІС не залежить від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів. У 9–12 тиж і більше він розвивався в осіб, у яких кількість $CD4$ -лімфоцитів перевищувала 100 клітин/мкл, проте різниця показників статистично не відрізняється.

Ми проаналізували частоту розвитку СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії (табл. 5). У 8 осіб туберкульоз як СВІС розвинувся після призначення АРТ.

Отже, СВІС розвивається в будь-який період основного курсу хіміотерапії. Вірогідну різницю за частотою СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії виявлено лише в разі виконання її в інтенсивну фазу ($p < 0,05$). Летальні випадки у разі АРТ були зумовлені тим, що у цих пацієнтів були генералізовані форми туберкульозу і АРТ призначали їм за життєвими показаннями, оскільки $CD4^+$ -лімфоцитів було менше 20 клітин/мкл.

Таблиця 3. Термін розвитку СВІС після початку АРТ ($n = 33$)

Термін, тиж	Кількість хворих	
	Абс.	%
1–4	17	51,5*
5–8	6	18,2
9–12	4	12,1
Понад 12 тиж	6	18,2

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від інших термінів ($p < 0,05$).

Ми проаналізували випадки смерті під час АРТ та визначили чинники, які могли ускладнити перебіг туберкульозного процесу і знизити ефективність протитуберкульозної хіміотерапії (табл. 6).

Померли внаслідок розвитку СВІС пацієнти з низьким рівнем $CD4$ -лімфоцитів, переважно до 20 клітин/мкл (4 випадки), в одного з них він був нижчим за 50 клітин/мкл. У хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, у яких не розвинувся СВІС, рівень $CD4$ -лімфоцитів перевищував 50 клітин/мкл на час призначення АРТ, переважали легеневі форми туберкульозу.

Серед тих, кому призначили АРТ у ранні терміни, було більше пацієнтів із низьким вмістом $CD4$ -лімфоцитів (до 20 клітин/мкл), що й стало причиною раннього призначення АРТ. Проте в цьому випадку на розвиток СВІС та летальність пацієнтів вплинуло не раннє призначення, а низька кількість $CD4$ -лімфоцитів, оскільки АРТ проводили за життєвими показаннями.

Таблиця 4. Терміни розвитку СВІС залежно від стану імунітету

Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів на час призначення АРТ, клітин/мкл	Кількість хворих	Терміни розвитку СВІС, тиж					
		1–4		5–8		9 і більше	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1–20	17	13	76,5**	1	8,3	0	0,0
21–50	15	3	20,0*	3	20,0*	0	0,0
51–100	11	1	9,1	2	18,2	2	18,2
> 100 < 350	21	0	0,0	0	0,0	8	38,1
Разом	64	17	26,6*	6	9,3	10	12,5

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від показників у інші терміни ($p < 0,05$); **значення показника вірогідно відрізняється від показника за іншими діапазонами кількості $CD4^+$ -лімфоцитів ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Частота розвитку СВІС залежно від терміну призначення АРТ щодо основного курсу хіміотерапії

Термін призначення АРТ	Кількість хворих	Кількість хворих, у яких розвинувся СВІС	У т. ч. СВІС, що призвів до смерті
Через 1–2 міс	24	17	70,8*
Протягом підтримувальної фази стандартної тривалості	26	6	23,1
Протягом підтримувальної фази подовженої тривалості	6	2	33,3
Разом	64	25	39,1

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від показників у інші терміни призначення АРТ ($p < 0,05$).

Таблиця 6. Частота обтяжливих чинників у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які ускладнюють перебіг туберкульозного процесу та знижують ефективність протитуберкульозної хіміотерапії (n = 64)

Обтяжливі чинники	Кількість хворих	СВІС немає (n = 31)		СВІС, що не призвів до смерті (n = 28)		СВІС, що призвів до смерті (n = 5)	
Кількість CD4-лімфоцитів ≤ 20	17	3	9,7	10	35,7*	4	80,0 [#]
Кількість CD4-лімфоцитів $\leq 50 > 20$	15	9	29,0	5	93,3*	1	6,7 [#]
Кількість CD4-лімфоцитів $\leq 100 > 50$	11	6	19,4	5	17,9	0	0,0
Кількість CD4-лімфоцитів $> 100 \leq 350$	21	13	41,9	8	28,6*	0	0,0
Наявність опортуністичних захворювань до АРТ	51	22	70,9	24	85,7	5	100,0
Позалегеневий туберкульоз	20	2	6,5	13	46,4*	5	100,0 [#]
Раннє призначення АРТ (до 3 міс ПТХТ)	24	3	25,0	16	57,1*	5	100,0 [#]

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від такого у пацієнтів без СВІС ($p < 0,05$); [#]значення показника вірогідно відрізняється від такого у пацієнтів із СВІС, який не призвів до смерті.

Висновки

У 51,6 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, у яких на час призначення АРТ на тлі протитуберкульозного лікування або до захворювання на туберкульоз кількість CD4⁺-лімфоцитів була меншою за 350 клітин/мкл, у середньому через (5,1 \pm 0,5) тиж розвивається синдром, який полягає в клініко-рентгенологічному погіршенні перебігу туберкульозу або захворюванні на туберкульоз, від чого помирають 7,8 % хворих. У разі призначення АРТ хворим із виразним імунодефіцитом, попри

розвиток СВІС, показник виживання був у 3 рази вищим, ніж без АРТ.

Розвиток синдрому відновлення імунної системи та тяжкість його перебігу зумовлені малою кількістю (до 50 клітин/мкл) CD4⁺-лімфоцитів, позалегеневою формою туберкульозу. Синдром відновлення імунної системи розвивається в будь-який період протитуберкульозної хіміотерапії у пацієнтів із виразним імунодефіцитом, а тяжкість його перебігу з ризиком летального наслідку визначається низьким рівнем CD4-лімфоцитів (до 50 клітин/мкл).

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків». — С. 125.
2. Breen R.A. et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? // AIDS.— 2006.— Vol. 20, N 3.— P. 473–474.
3. Breton G. et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16.— P. 1365–1370.
4. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV co-infection, 2011 [Electronic resource] // http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv_954_online_final.pdf.
5. Dickson S.J. et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy // Thorax.— 2007.— Vol. 62, N 11.— P. 964–968.
6. Havlir D.V. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis // New Engl. J. Med.— 2011.— Vol. 365, N 16.— P. 482–491.
7. Kim A.A. et al. Adverse Events in HIV-Infected Persons Receiving Antiretroviral Drug Regimens in a Large Urban Slum in Nairobi, Kenya, 2003–2005 // J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care.— 2007.— Vol. 6, N 3.— P. 206–209.
8. The strategies for management of antiretroviral therapy (SMART) study group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART) — naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study // J. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 197.— P. 1133–1144.

С.А. Черненко¹, Н.А. Марченко², Л.Я. Манив¹

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Влияние антиретровирусной терапии на течение туберкулеза у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от состояния иммунитета и периода назначения ее в процессе основного курса химиотерапии

Цель исследования — установить частоту и тяжесть синдрома восстановления иммунной системы под влиянием антиретровирусной терапии больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

Матеріали і методи. В проспективному контролююму дослідженні, яке включало 128 хворих з новими випадками поєднаної інфекції туберкульозу/ВІЧ, 64 пацієнта отримували антиретровірусну терапію. Методом підбору пари за статтю, віком, характером туберкульозного процесу та ступеню імунodefіциту, наявністю опортуністических захворювань була сформована група порівняння хворих, які не отримували антиретровірусну терапію. В кожній групі по 44 (68,7%) пацієнтів був туберкульоз легень. У 20 (31,3 %) пацієнтів з внемозичним туберкульозом був милиарний туберкульоз з ураженням легень, внутрішньогрудних та бришних лімфатических вузлів, туберкульоз периферических лімфатических вузлів. Опортуністическі захворювання були у 51 хворого кожної групи: орофарингіальний кандидоз, вірусний гепатит В і/або С. У 32 хворих кожної групи був виражений імунodefіцит — кількість CD4 була менше 50 кліток/мкл, у решти — $> 50 < 200$ кліток/мкл.

Результати і обговорення. Після призначення АРТ у 33 (51,6 %) з 64 пацієнтів відзначали погіршення перебігу туберкульозу або захворювання туберкульозом, що визначалося як синдром відновлення імунної системи. З них 5 (7,8 %) померли від генералізації туберкульозного процесу та інших опортуністических захворювань. У 45,3 % хворих ($p > 0,05$) контрольної групи спостерігали погіршення або стан без змін на фоні протитуберкульозного лікування, 29,7 % померли в перебігу основної курсу хіміотерапії від генералізованого туберкульозу ($p < 0,05$), що в 3 рази більше, ніж в основній групі. Синдром спостерігали з 2-ї тижня від початку антиретровірусної терапії до 3 міс її проведення — в середньому через $(5,1 \pm 0,5)$ тижнів. Частіше він розвивався в терміни 2–4 тижнів, коли кількість CD4-лімфоцитів становить 1–20 кліток/мкл (у 76,5 % хворих порівняно з 9,1 % при їх кількості більше 50 кліток/мкл; $p < 0,05$). У пацієнтів з вираженим імунodefіцитом під впливом антиретровірусної терапії вказаний синдром розвивається в будь-який період протитуберкульозної хіміотерапії, а тяжкість його проявлення з ризиком летального результату визначається низьким рівнем CD4-лімфоцитів (менше 50 кліток/мкл).

Висновки. У пацієнтів з вираженим імунodefіцитом під впливом антиретровірусної терапії вказаний синдром розвивається в будь-який період протитуберкульозної хіміотерапії, а тяжкість його проявлення з ризиком летального результату визначається низьким рівнем CD4-лімфоцитів (менше 50 кліток/мкл).

Ключові слова: ко-інфекція туберкульозу/ВІЧ, синдром відновлення імунної системи.

S.O. Cherenko¹, N.A. Marchenko², L.Ya. Maniv¹

¹SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²SO «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

Influence of antiretroviral therapy on the course of tuberculosis in patients with tuberculosis/HIV co-infection depending on the severity of immunosuppression and period of application during the main course of treatment

Objective — to study the frequency and severity of immune reconstitution syndrome under the influence of antiretroviral therapy (ART) in patients with TB/HIV co-infection.

Materials and methods. A prospective, controlled study included 128 patients with new cases of TB/HIV co-infection, 64 patients of them were receiving ART. The method of selection of a pair according to sex, age, nature of tuberculosis and the degree of immunodeficiency, the presence of opportunistic infections was used to form control group of patients not receiving antiretroviral therapy. Each group had 44 (68.7 %) pulmonary tuberculosis cases. 20 (31.3 %) patients with extrapulmonary tuberculosis had miliary tuberculosis involving abdominal and intrathoracic lymph nodes, tuberculosis of peripheral lymph nodes. Opportunistic diseases were revealed in 51 patients of each group — oropharyngeal candidosis, viral hepatitis B and/or C. 32 patients of each group presented severe immunodeficiency — CD4 count was less than 50 cells/mcl, in the rest of the patients — $> 50 < 200$ cell/mcl.

Results and discussion. Following the appointment of ART 33 (51.6 %) of 64 patients had worsening of tuberculosis course or had developed TB, which was defined as immune reconstitution syndrome (IRS).

5 (7.8 %) of them died of the generalization of tuberculosis and other opportunistic diseases. 45.3 % of patients of the control group had worsening of TB course ($p > 0.05$), 29.7% of them died during the chemotherapy of generalized tuberculosis ($p < 0.05$). IRS was observed starting from the 2nd week till the 3rd month of ART— in average (5.1 ± 0.5) weeks. IRS commonly develops in 2–4 weeks, when the number of CD4 lymphocytes is 1–20 cells/mcl (in 76.5 % of patients versus 9.1 % of cases when the CD4 cell count was higher than 50 cells/mcl, $p < 0.05$).

Conclusions. Patients with severe immunodeficiency who undergo ART develop IRS in any time of antituberculosis therapy. Severity of its manifestations with the risk of lethal outcome is determined by the low level of CD4 lymphocytes (less than 50 cells/mcl).

Key words: TB/HIV co-infection, immune reconstitution syndrome.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фізизіатрії ДУ «Національний інститут фізизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2013 р.