



В.І. Петренко¹, О.В. Панасюк^{1,4}, Г.В. Радиш¹, С.М. Антоняк³, О.Б. Голуб^{3,4},
Л.І. Гетьман^{3,4}, А.С. Євдокимов³, Л.А. Коломійчук³, Я.В. Лопатіна^{3,4},
Л.С. Ничипоренко^{3,4}, Т.В. Супруненко³, О.В. Стополянський¹

¹ Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

² ПВНЗ «Київський медичний університет»

³ ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

⁴ КЗ КОР «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІД»

Залишкові зміни після вилікування мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних осіб

Мета роботи — визначити частоту малих залишкових змін (МЗЗ) і великих залишкових змін (ВЗЗ) та запропонованих нами надвеликих залишкових змін (НВЗЗ) після вилікування туберкульозу (ТБ) легень і органів позалегенової локалізації з мульти- і розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних пацієнтів залежно від використання молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ порівняно із застосуванням лише культуральних.

Матеріали та методи. У клінічному дослідженні взяли участь 44 дорослих ВІЛ-позитивних хворих на мультирезистентний ТБ (МРТБ) легень і органів позалегенової локалізації та аналогічний ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ), яких обстежували і пролікували за національними методами та стандартами. Пацієнтів після вилікування ТБ розподілено на дві ідентичні групи по 22 особи залежно від одночасного використання молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ (І група) порівняно із застосуванням лише культуральних методів (ІІ група).

Результати та обговорення. Частоту МЗЗ і ВЗЗ у пацієнтів І групи встановлено відповідно в 9,0 і 23,0% випадків, у пацієнтів ІІ групи — у 23,0 і 41,0%, різниця між групами не достовірна ($p > 0,05$). Частоту НВЗЗ у пацієнтів І групи встановлено в 52,0% випадків, ІІ групи — у 36,0% ($p < 0,05$). Суттєво вища частота НВЗЗ у ВІЛ-позитивних пацієнтів з вилікуванням МРТБ і РРТБ з багатоорганним ураженням зумовлена швидкою діагностикою ТБ, насамперед міліарного і нервової системи.

Висновки. У ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування МРТБ/РРТБ легень та інших органів рекомендовано виділити НВЗЗ, які включають залишкові зміни легень та інших органів. На їх вищу частоту суттєво впливає швидка діагностика ТБ (міліарного, нервової системи). Щодо МЗЗ і ВЗЗ, то вони однаково часто трапляються у ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування МРТБ/РРТБ легень або інших органів.

Ключові слова

Мульти- і розширенорезистентний туберкульоз, легені, позалегенові локалізації, діагностика, залишкові зміни, поєднання з ВІЛ.

Класифікація залишкових змін на малі і великі після вилікування туберкульозу (ТБ) органів дихання, позалегенової локалізації, наведена в національних підручниках з фізіотриї в Україні [3, 5], потребує свого вдосконалення. Тому що, по-перше, основною проблемою в лікуванні ТБ легень у світі є значне поширення

медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) [6, 7], по-друге, у ВІЛ-позитивних ТБ здатний уражати всі органи і системи організму [1] і, по-третє, чим ще зумовлена знижена ефективність протитуберкульозних препаратів (ПТП) у ВІЛ-інфікованих хворих на мультирезистентний ТБ (МРТБ — це стійкість МБТ як мінімум до ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) із ПТП I ряду).

Враховуючи, що одночасне використання молекулярно-генетичних і культуральних мето-

© В.І. Петренко, О.В. Панасюк, Г.В. Радиш, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман, А.С. Євдокимов, Л.А. Коломійчук, Я.В. Лопатіна, Л.С. Ничипоренко, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський, 2019

дів порівняно із застосуванням лише культуральних скорочує термін встановлення діагнозу МРТБ, що дає змогу своєчасно розпочати антимікобактеріальну терапію (АМБТ) і підвищити її ефективність [8], виникає необхідність у ВІЛ-позитивних осіб вивчити вплив своєчасної діагностики ТБ і адекватної АМБТ на результати вилікуваного, переважно багатоорганного МРТБ та ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ — це стійкість МБТ як мінімум до H, R і як мінімум до одного ін'єкційного — канаміцин — Km, амікацин — Am, капріоміцин — Cm і мінімум одного фторхінолонового — Q — офлоксацин — Ofx, левофлоксацин — Lfx, моксифлоксацин — Mfx) із ПТП II ряду з поглибленим вивченням залишкових змін у легенях та інших органах.

Мета роботи — визначити частоту малих залишкових змін (МЗЗ) і великих залишкових змін (ВЗЗ) та запропонованих нами надвеликих залишкових змін (НВЗЗ) після вилікування туберкульозу (ТБ) легень і органів позалегенової локалізації з мульти- і розширеною резистентністю у ВІЛ-позитивних пацієнтів залежно від одночасного використання молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ порівняно із застосуванням лише культуральних.

Матеріали та методи

У клінічному дослідженні взяли участь 44 пацієнти з ВІЛ-інфекцією після вилікування туберкульозу (ТБ) легень і органів позалегенової локалізації з мульти- і розширеною резистентністю, які проходили обстеження та лікування на клінічних базах названих медичних університетів, Інституту інфекційних хвороб та в низці медичних закладів охорони здоров'я України в 2006–2019 рр.

Критерії уведення ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування МРТБ і РРТБ у дослідження:

- вік 18 років та більше; клінічні, променеві та лабораторні ознаки органопатичних локалізацій, підтверджені відповідними критеріями діагностики (МБТ+, з визначенням ТМЧ до ПТП, зокрема в останні роки з визначенням швидким молекулярно-генетичним методом GeneXpert МБТ/RII, схваленим ВООЗ [8]; Гіст+ біопсійного матеріалу — 7 випадків; ВІЛ-інфекцію підтверджено за допомогою ІФА дворазово, за потреби методами імуноблоту та полімеразно-ланцюгової реакції; наявності результатів після визначення CD4+ Т-лімфоцитів в 1 мм³ перед початком і впродовж основного курсу АМБТ на тлі антиретровірусної терапії (АРТ);
- отримана інформована згода від усіх пацієнтів, залучених до дослідження;

- консультативний висновок лікаря-фтизіатра і лікаря-інфекціоніста про закінчення основного курсу АМБТ з констатацією залишкових змін в органах після вилікування МРТБ і РРТБ та рекомендацією продовження АРТ або на її корекцію;

- рішення відповідної регіональної Центральної лікарської контрольної комісії (ЦЛКК) хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) про вилікування МРТБ і РРТБ.

Критерії вилучення з дослідження ВІЛ-позитивних пацієнтів після закінчення основного курсу АМБТ МРТБ і РРТБ:

- вік 17 років і молодші; хворі на цукровий діабет, казеозну пневмонію; хворі, які не дотримувалися протоколу дослідження та комплексного лікування (АМБТ, АРТ); відсутність результатів ТМЧ до ПТП II ряду;
- відсутність консультативного висновку лікаря-інфекціоніста і лікаря-фтизіатра про закінчення основного курсу АМБТ;
- відсутність рішення відповідної регіональної ЦЛКК ХРТБ про закінчення основного курсу АМБТ.

ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування ТБ розподілено за вісьмома показниками на дві ідентичні групи по 22 особи залежно від одночасного використання молекулярно-генетичних і культуральних методів (I група) порівняно із застосуванням лише культуральних методів (II група). Їхню клінічну характеристику наведено в табл. 1.

Результати аналізу демографічних, імунологічних, типів ТБ, променевих органопатій, клінічних форм ТБ, резистентності МБТ до ПТП, АРТ і СВІС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів після вилікування МРТБ і РРТБ піддавали статистичній обробці з врахуванням показника вірогідності. Пацієнти обох груп не відрізнялися за згаданими показниками, включно з резистентністю МБТ до ПТП, що дає змогу отримати вірогідні дані під час порівняння. Винятком є деякі показники променевої органопатії, зокрема клінічних форм ТБ позалегенової локалізації з ураженням нервової системи (А17), генералізованого варіанта з ураженням печінки, селезінки, серозних оболонок та інших органів міліарного ТБ (А19). Що стосується ТБ легень і його клінічних форм, то I і II групи не відрізнялися між собою за згаданими показниками.

Так, у ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування МРТБ і РРТБ легень та інших органів є спільні стать і вік, імунологічні органопатичні, клінічні форми і варіанти типів ТБ, частоти АРТ і синдрому відновлення імунної системи, а також однакові частота і профіль резистентності МБТ до ПТП залежно від одночасного використання

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих¹ на ко-інфекцію МРТБ і РРТБ/ВІЛ, абс. (%)

Характеристика	Разом	Група		
		I	II	
Стать і вік	Жінки	15 (34,0)	5 (23,0)*	10 (45,0)
	Чоловіки	29 (66,0)	17 (77,0)*	12 (55,0)
	22–29 років	13 (30,0)	5 (23,0)*	8 (36,0)
	30–39 років	26 (59,0)	13 (59,0)*	13 (59,0)
	40–51 рік	5 (11,0)	4 (18,0)*	1 (5,0)
Імунологічна (рівень СД4 клітин/мм ³)	≤ 99	23 (52,0)	12 (55,0)*	11 (50,0)
	≥ 100	21 (48,0)	10 (45,0)*	11 (50,0)
Тип туберкульозу	МРТБ	27 (61,0)	13 (59,0)*	14 (64,0)
	РРТБ	17 (39,0)	9 (41,0)*	8 (36,0)
Органопатійна (променева) згідно з тризначними рубриками МКХ [3]	A15	39 (89,0)	20 (91,0)*	19 (86,0)
	A17	12 (27,0)	9 (41,0)*	3 (14,0)
	A18	59 (134,0)	39 (177,0)**	20 (91,0)
	A19	11 (25,0)	9 (42,0)**	2 (9,0)
Клінічна форма ТБ	Легень, у т.ч.	40 (91,0)	19 (86,0)*	21 (95,0)
	Вогнищева	6 (14,0)	1 (5,0)*	5 (23,0)
	Інфільтративна	15 (34,0)	6 (27,0)*	9 (41,0)
	Дисемінована	19 (43,0)	12 (55,0)*	7 (32,0)
	Позалегенева, у т.ч.	83 (189,0)	57 (259,0)**	26 (118,0)
	Лімфовузли	25 (57,0)	13 (59,0)*	12 (55,0)
	Печінка	13 (30,0)	10 (45,0)**	3 (14,0)
	Селезінка	15 (34,0)	13 (59,0)**	2 (9,0)
	Серозні оболонки	17 (39,0)	12 (55,0)**	5 (23,0)
	Нирки	3 (7,0)	2 (9,0)*	1 (5,0)
	Хребет, суглоби	3 (7,0)	3 (14,0)*	0
	Очі	3 (7,0)	2 (9,0)*	1 (5,0)
	Кишечник	2 (4,0)	2 (9,0)*	0
	Придаток яєчка	1 (2,0)	0	1 (5,0)
	Шкіра	1 (2,0)	0	1 (5,0)
	Резистентність МБТ до ПТП	S	43 (98,0)	21 (95,0)*
E		33 (75,0)	17 (77,0)*	16 (73,0)
Z		14 (32,0)	10 (45,0)*	4 (18,0)
Km/Am		23 (52,0)	13 (59,0)*	10 (45,0)
Q		23 (52,0)	12 (55,0)*	11 (50,0)
Sm		6 (14,0)	5 (23,0)*	1 (5,0)
Et/Pt		15 (34,0)	6 (27,0)*	9 (41,0)
Pas		4	1 (5,0)*	3 (14,0)
АРТ ²	Отримує	39 (89,0)	20 (91,0)*	19 (86,0)
Синдром відновлення імунної системи ²	Вилікуваний	5 (11,0)	3 (14,0)*	2 (9,0)

Примітка. ¹ На старті АМБТ; ² на завершенні основного курсу АМБТ; * показник вірогідно не відрізняється від такого у хворих II групи порівняння ($p > 0,05$); ** показник вірогідно відрізняється від такого у хворих II групи порівняння ($p < 0,05$).

молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ порівняно із застосуванням лише культуральних.

Результати та обговорення

Отже, по-перше, отримана нами позитивна інформація щодо лікування ТБ із множинною органопатією, зокрема й нервової системи і міліарного ТБ, збігається з даними літератури про

переважання ефекту від АМБТ після одночасного застосування молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ порівняно з культуральними [8]. Як відомо з літератури, при наведених клінічних формах ТБ з несприятливим прогностичним перебігом завершується в 100% випадків летально відповідно упродовж 4 тиж і 3 міс за відсутності адекватної АМБТ [2]. По-друге, виявлена в I і II групах спостереження

Таблиця 2. Частота та вид (об'єм) залишкових змін в органах після вилікування МРТБ і РРТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів I і II груп

Залишкові зміни після вилікування туберкульозу (ЗЗПВТ)	Група		
	Разом (n = 44)	I (n = 22)	II (n = 22)
Малі ЗЗПВТ легень або інших органів	7 (16,0)	2 (9,0)*	5 (23,0)
Великі ЗЗПВТ легень або інших органів	14 (32,0)	5 (23,0)*	9 (41,0)
Надвеликі ЗЗПВТ легень та інших органів	23 (52,0)	15 (68,0)**	8 (36,0)

Примітка. * Показник вірогідно не відрізняється від такого в пацієнтів II групи ($p > 0,05$); ** показник вірогідно відрізняється від такого в пацієнтів II групи порівняння ($p < 0,05$).

однакова частота у ВІЛ-позитивних осіб, вилікуваних після МРТБ/РРТБ легень або інших органів (лімфатичні вузли, нирки, очі), очевидно, пов'язана з тим, що хворі з названими клінічними формами ТБ можуть виліковуватися і через 1–3 міс від початку адекватної АМБТ, що вказує на важливість подальшого дослідження (табл. 2).

Дані, наведені в табл. 2, вказують на однакову частоту МЗЗ і ВЗЗ в обох групах і суттєве переважання НВЗЗ у пацієнтів I групи порівняно з II групою, що обґрунтовує, крім МЗЗ і ВЗЗ, виділення нового виду (об'єму) – НВЗЗ.

Так, досліджена частота відомих МЗЗ і ВЗЗ та запропонованих нами НВЗЗ в уражених ТБ органах після вилікування МРТБ/РРТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів залежить від застосування молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики ТБ (I група) порівняно із застосуванням лише культуральних методів (II група).

Наводимо клінічну ілюстрацію. Пацієнт Н., 36 років, безробітний, мешканець міста.

Anamnesis morbi. Розвивалася і виявлялася недуга мляво, поступово: нездужає з лютого 2015 р., коли почали з'являтися перші ознаки загального інтоксикаційного синдрому (слабкість, підвищення температури тіла, пітливість, зниження апетиту) на тлі тривалого покашлю-

вання (можливий легеневий дисемінований синдром), іноді маловираженого дискомфорту в ділянці живота (абдомінальний синдром?) довготривалого болю у крижах (можливий синдром спондиліту), більше після фізичного навантаження, а також у 2016 р. випадково виявлений слабовиражений синдром Керніга (менінгеальний синдром). Уперше звернувся по медичну допомогу (серпень 2015 р.) до лікарів місцевої центральної районної лікарні (ЦРЛ), звідки 11.08.2015 р. з діагнозом: В20, негоспітальна правобічна пневмонія з локалізацією у верхній частці (з рентгенограмою органів грудної клітки (ОГК) від 10.08.2015 р.) направлений у Київ (обласний центр ВІЛ/СНІД – КОЦ ВІЛ/СНІД). На рентгенограмі ОГК у міжреберному ромбі нижче ключиці правого гемітораку визначаються вогнища низької інтенсивності різної величини на тлі посиленого легеневого малюнка (рис. 1А).

Загальний стан хворого 11.08.2015 р. в КОЦ ВІЛ/СНІД був оцінений як задовільний, про що свідчило те, що він вранці того самого дня з місця проживання до м. Києва і по його території самостійно дістався без жодних утруднень, користуючись громадським транспортом. У КОЦ ВІЛ/СНІД виконано GeneXpert MBT/RIF (тест Xpert) з мокротинням і ультразвукове дослід-

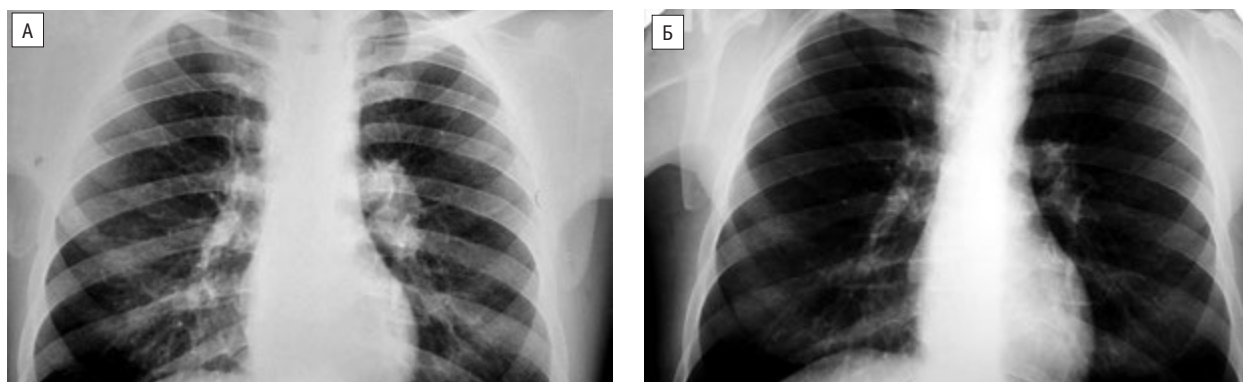


Рис. 1. Рентгенограма ОГК хворого Н., 36 років

А — до початку АМБТ. У міжреберному ромбі нижче правої ключиці визначаються вогнища низької інтенсивності різної величини на тлі посиленого легеневого малюнка, підозра на лівобічну бронхолегеневу лімфаденопатію; Б — після закінчення АМБТ. У обох легенях поодинокі ущільнені вогнища і фіброзні тяжі, у коренях обох легень ущільнені лімфовузли

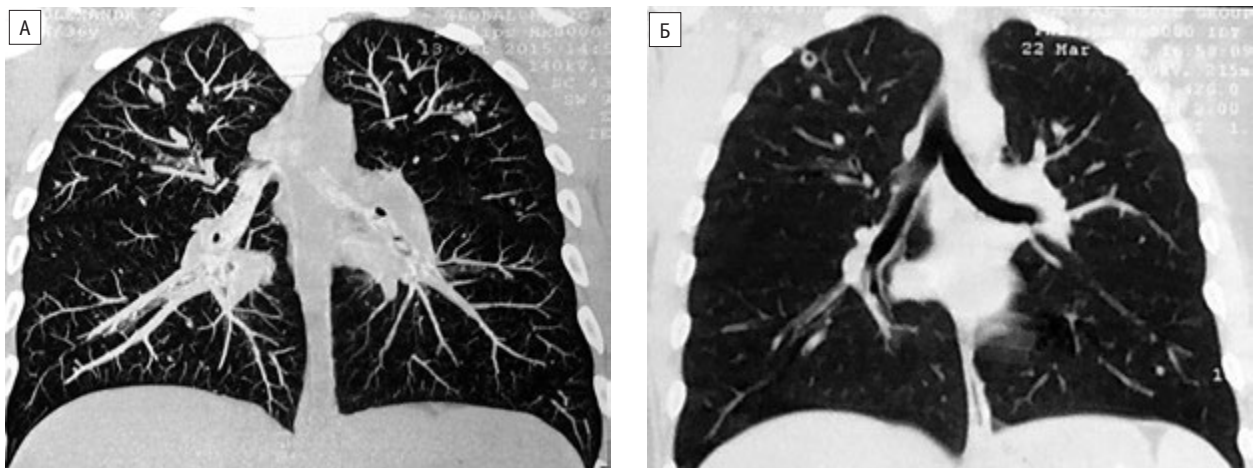


Рис. 2. КТГ ОГК хворого Н., 36 років

А — через 2 міс від початку АМБТ. В обох легенях множинні вогнища різних розмірів і кілька інфільтратів малих розмірів, два з яких з деструкцією, внутрішньогрудна та аксиллярна лімфаденопатія; Б — через 8 міс від початку АМБТ. Констатована позитивна динаміка вогнищевово-інфільтративних змін в обох легенях, внутрішньогрудних і аксиллярних лімфатичних вузлах

ження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), на якому визначається незначне збільшення в розмірах печінки, у проекції печінково-дванадцятипалої зв'язки візуалізуються множинні лімфатичні вузли, найбільший з яких 30×10 мм. Узято кров на аналізи (загальний, біохімічний, вірусне навантаження, СД4). Також цього дня пацієнта проконсультував фтизіатр, який з діагнозом: В20, IV клінічна стадія, ВДТБ (11.08.15) легень і внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, Дестр.(?), МБТО, М0, МГ (у роботі), К 0, Резист. 0, Гіст. 0, Кат. 1, Ког. 3 (2015) рекомендував продовжити необхідне дообстеження і проводити стандартну АМБТ у стаціонарних умовах Київського обласного протитуберкульозного диспансеру — КОПТД (м. Боярка). 12.08.2015 р., після отримання позитивного результату на тест Хpert (МБТ+, Риф+), було змінено діагноз ВДТБ на РифТБ та призначено стандартну АМБТ ($Z_{2,0} E_{1,6} K_{m,1,0} L_{fx,1,0} C_{s,0,75} P_{as,8,0}$).

Після отримання результатів дослідження методом ВАСТЕС мокротиння, узятото 12.08.2015 р. в КОПТД, про те що МБТ+, Резист. I+ (HRZS), Резист. II+ (Km Lfx), у ЦЛКК ХРТБ КОПТД попередній діагноз РифТБ змінено на вперше виявлений туберкульоз із розширеною резистентністю — РРТБ (12.08.2015) правої легені (вогнищевий), периферійних і внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, Дестр-, МБТ+, М-, МГ+, Риф+, К+, Резист. I+ (HRZS), Резист. II+ (Km Lfx), Гіст. 0, Кат. 4 (ВДТБ, РифТБ), Ког. 3 (2015) і рекомендовано розпочати адекватну АМБТ: $8Z_{2,0} E_{1,6} C_{m,1,0} M_{fx,0,4} C_{s,0,75} P_{as,8,0} 12Z_{2,0} E_{1,6} C_{m,1,0} M_{fx,0,4} C_{s,0,75} P_{as,8,0}$ на тлі вітамінотерапії (В₁, В₆) і «Бісептолу» 2 таблетки/добу. Після адаптації до АМБТ і початку появи перших ознак стабілізації туберкульозу (нормалізації темпера-

тури тіла) при рівні в крові СД4 207 клітин/мм³ через один місяць 10.09.2015 р. розпочато АРТ за стандартною схемою.

На контрольних рентгенограмах ОГК спостерігалася лише позитивна динаміка (рис. 1Б).

Крім використання рентгенографії ОГК у прямій і, за потреби, у бічних та прицільних проекціях, а також застосування УЗД ОЧП проведено поглиблене дообстеження як зазначених, так і не згаданих органів іншими променевими методами (комп'ютерна томографія (КТГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)).

Ураження ТБ обох легень і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (рис. 2А); хребта (рис. 3А); головного мозку (рис. 4А) і ОЧП зафіксовано відповідно через 2, 5 і 7 міс після маніфестації в них запального специфічного процесу. Так, на КТГ ОГК від 13.10.2015 р. в обох легенях виявлено множинні вогнища усіх розмірів і кілька інфільтратів малих розмірів, одну з 2 деструкцій малих розмірів у S₁₋₂ лівої легені з товстостінною порожниною розмірами 11,5 мм у діаметрі (підгострий дисемінований варіант), внутрішньогрудну лімфаденопатію (паратрахеальні лімфовузли $20,8 \times 17,7$ мм і біфуркаційні $23,4 \times 13$ мм) та аксиллярну лімфаденопатію (конгломерати справа до 51×30 мм, зліва до $27,6 \times 5,4$ мм) ТБ-етіології; на МРТ поперекового відділу хребта від 21.01.2016 р. виявлено інфільтративну тіню у тілі 12-грудного хребця (Th12, преспондилітична, тобто I фаза спондиліту специфічного генезу); на МРТ головного мозку (ГМ) від 21.03.2016 р. виявлено білатерально в тім'яних частках нечисленні вогнища розмірами від 2 до 9 мм, переважно середньої інтенсивності, аналогічні вогнища субкортикально в лобних частках; на КТГ ОЧП від 22.03.2016 р. виявлено збільшені лімфатичні



Рис. 3. МРТ хребта (поперековий відділ) хворого Н., 36 років

А — на 5-му місяці АМБТ. Виявлена інфільтративна тінь у тілі 12-го грудного хребця; Б — МРТ хребта (грудного і поперекового) на 18-му місяці АМБТ. У тілах хребців Th8, Th9, Th12 визначаються гіперінтенсивні тіні (ущільнені туберкульоми розмірами відповідно 14,3 мм і більше з ділянками звапнення в структурі і по контуру)

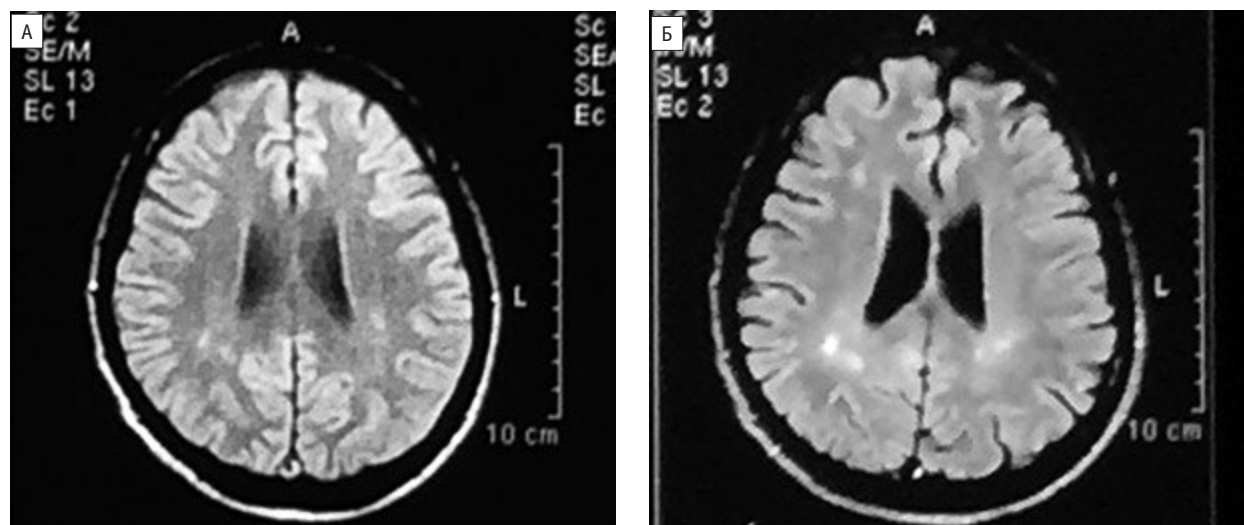


Рис. 4. МРТ головного мозку хворого Н., 36 років

А — на 8-му місяці АМБТ. Виявлені в речовині головного мозку нечисленні вогнища величиною від 2 до 9 мм, переважно середньої інтенсивності; Б — на 18-му місяці АМБТ. У речовині головного мозку визначаються гіперінтенсивні вогнища розмірами 3—4 мм, справа в задньотім'яній ділянці візуалізується туберкульома розмірами 22 мм без ознак перифокального набряку

вузли: воротні, розміром до 16×11 мм; параортальні і паракавальні, розмірами до 18×13 мм, мезентеріальні, розмірами до 9×7 мм; у тілах Th8, Th9 і Th12 визначають туберкульоми з ділянками звапнення в структурі і по контуру; ознаки гепатоспленомегалії.

Надалі в контрольних променевих дослідженнях уражених туберкульозом органів на 8-му і 18-му місяцях від початку лікування АМБТ підтверджено позитивну динаміку лікування. На КТГ ОГК від 22.03.2016 р. (рис. 2Б) порівняно з КТГ ОГК від 13.10.2015 р. у більшості сегментів

верхніх часток обох легень на тлі посиленого судинного малюнка і дрібних фіброзних тяжів, на верхівках, у периферійних відділах і субплеврально відмічено кілька ущільнених малих вогнищ та порожнину розпаду зі стоншеними стінками розмірами до 5 мм. У базальних сегментах справа візуалізуються фіброзні тяжі, в S_6 зліва, діаметром до 2 мм, середньої щільності вогнища. Визначаються кілька збільшених лімфатичних вузлів: аксиллярних з обох боків розмірами до 20×13 мм, паратрахеальні до 12×8 мм, біфуркаційні розмірами до 16×9 мм; на МРТ ГМ від

14.02.2017 р. (рис. 4Б) порівняно з МРТ ГМ від 21.03.2016 р. у ділянці задніх рогів, білатерально визначаються гіперінтенсивні вогнища розмірами 3–4 мм, справа в задньотім'яній ділянці визначається туберкульома розмірами 22 мм без ознак перифокального набряку; на МРТ грудного та попереково-крижового відділів хребта від 28.02.2017 р. (рис. 3Б) порівняно з МРТ поперекового відділу хребта від 21.01.2016 р. і КТГ ОЧП від 22.03.2016 р. у тілах хребців Th8, Th9 і Th12 визначаються гіперінтенсивні тіні (ущільнені туберкульоми) розміром відповідно 14,3 мм і більше з ділянками звапнення в структурі і по контуру, при цьому висота тіла Th12 збережена, на його краніальній ділянці формується хрящовий вузол з помірним склерозом по периферії, а тіла Th8, Th9 клиноподібно деформовані та знижена висота міжхребцевих дисків Th7–8, Th8–9 і Th11–12, що відповідає постспондилітичній – кінцевій III фазі розвитку хвороби як наслідок перенесеного спондиліту з великими залишковими змінами; на УЗД ОЧП від 27.06.2016 р. порівняно з УЗД ОЧП від 11.08.2015 р. та КТГ ОЧП від 22.03.2016 р. у печінці, яка значно збільшена в розмірах, – ознаки дифузних змін, у селезінці – кальцинати, у проекції гепатодуоденальної зв'язки раніше збільшені лімфатичні вузли не візуалізуються.

За результатами поглибленого, зокрема й променевого дослідження, було встановлено кінцевий клінічний діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. РРТБ (12.08.2015) міліарний (варіант генералізований) з ураженням обох легень (підгострий дисемінований), периферійних, внутрішньогрудних і внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, хребта (Th8, Th9 і Th12), оболонки і речовини головного мозку (гострий менінгоенцефаліт), печінки, селезінки, Дестр+ (легені), МБТ+, М-, МГ+, Риф+, К+, Резист. І+ (HRZS), Резист. II+ (Km Lfx), Гіст. 0, Кат. 4 (ВДТБ, РифТБ), Ког. 3 (2015). Хронічний гепатит С (НСV).

За перших 8 міс комплексного лікування із застосуванням АМБТ на тлі АРТ пацієнт додав у вазі 8 кг (із 70 до 78 кг), зникли спочатку симптоми ЗІС, згодом – легеневий, менінгеальний, абдомінальний синдроми, зменшився біль у крижах. У контрольних аналізах мокротиння методом мазка посіву МБТ не виявляли, за винятком їх виявлення ще перед початком АМБТ. Рівень СД4 у периферійній крові підвищився до 500 (33,0%) клітин/мм³ при вірусному навантаженні < 40 РНК ВІЛ копій/мл.

Після завершення основного курсу АМБТ, який тривав 20 міс, було встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Надвеликі

залишкові зміни у вигляді ущільнених вогнищ і фіброзних тяжів в обох легенях, ущільнених периферійних, внутрішньогрудних і внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, туберкульом 3 тіл грудних хребців (Th8, 9, 12), ущільнених вогнищ і туберкульоми речовини головного мозку, фіброзних змін печінки і кальцинатів селезінки після вилікування РРТБ (12.08.2015) міліарного (генералізований варіант) зазначених вище органів, Дестр+, МБТ+, М-, МГ+, Риф+, К+, Резист. + (HRZS), Резист. II+ (Km Lfx), Гіст. 0, Кат. 4 (ВДТБ, РифТБ), Ког. 3 (2015). Стан після вилікування вірусного гепатиту С (генотип 3a).

Пацієнт має державний соціальний захист, отримуючи пенсію як інвалід II групи, щоправда, протягом першого року був інвалідом III групи через те, що було подано початковий діагноз – туберкульоз вогнищевий правої легені, внутрішньочеревних і периферійних лімфовузлів.

Отже, по-перше, клінічна маніфестація вперше виявленого генералізованого ТБ із розширеною резистентністю з багатоорганним ураженням була невиразною і млявою у ВІЛ-позитивного пацієнта, по-друге, кінцевий діагноз РРТБ був повноцінним завдяки променевим методам виявлення органопатії, застосованим у процесі проведення АМБТ на тлі АРТ, і, по-третє, завдяки одночасній молекулярно-генетичній і культуральній діагностиці ТБ вдається своєчасно підтвердити ТБ легень та інших органів, зокрема й нервової системи, міліарного ТБ.

Висновки

У ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) і туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) легень у поєднанні з органами позалегової локалізації рекомендовано, крім малих і великих залишкових змін, виділити додатково надвеликі залишкові зміни, які включають залишкові зміни і легень, і органів позалегової локалізації. На їхню високу частоту впливає швидка діагностика туберкульозу (ТБ), насамперед міліарного ТБ і ТБ нервової системи. Щодо малих залишкових змін і великих залишкових змін, то вони однаково часто трапляються у ВІЛ-позитивних пацієнтів після вилікування МРТБ і РРТБ легень або інших органів.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження засвідчують потребу в подальшому вивченні залишкових змін в органах після вилікування ТБ інших його типів у ВІЛ-інфікованих осіб з метою обґрунтованого формування адекватного комплексного лікування та правильного ужиття заходів, необхідних у найближчий реабілітаційний період їх життя.

Подяка висловлюється лікарям і працівникам тих регіональних установ МОЗ України, у яких у 2006–2019 рр. пацієнтам було надано медичну допомогу та соціально-психологічну підтримку, а також фундації «АнтиСНІД в Україні» за можливість проведення поглибленого променевого комп'ютерного обстеження пацієнтів.

Джерело фінансування: за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція дослідження – В.І. Петренко; дизайн дослідження – О.В. Панасюк, Г.В. Радіш; консультування хворих – О.В. Панасюк, С.М. Антоняк, О.Б. Голуб, Л.І. Гетьман, А.С. Євдокимов, Л.А. Коломійчук, Я.В. Лопатіна, Л.С. Ничипоренко, Т.В. Супруненко, О.В. Стополянський; збір, обробка матеріалу, написання тексту – О.В. Панасюк, Г.В. Радіш, О.Б. Голуб, Я.В. Лопатіна, О.В. Стополянський; статистична обробка матеріалу – Г.В. Радіш; редагування тексту – В.І. Петренко, О.В. Панасюк.

Список літератури

1. Голубовська О.А., Ніколаєва О.Д., Климанська Л.А. та ін. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 5–12.
2. Діагностика позалегового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. Методичні рекомендації, затверджені наказом МОЗ України 06.09.2006 р., № 597, МОЗ України. – К., 2009. – 48 с.
3. Пульмонологія та фтизіатрія: Нац. підручн. у 2-х томах / За ред. Ю.І. Фещенка, В.П. Мельника, І.Г. Ільницького. – Київ–Львів: Атлас, 2011. – 1362 с.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз». – К.: МОЗ України, 2014. – 179 с.
5. Фтизіатрія: Нац. підручн. / За ред. В.І. Петренка. – К.: ВСВ «Медицина», 2015. – 472 с.
6. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet Respir. Med. – 2017. – Vol. 17. – P. 2213–2600. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
7. Galli L., Lancella L., Garazzino S et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis // Italian. Pediatric TB Study Group. Pharmacol. Res. – 2016. – Vol. 105. – P. 176–182.
8. Kim Y.W. et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin – resistant tuberculosis // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (10). – P. 1216–1221.

В.І. Петренко¹, О.В. Панасюк^{1,4}, Г.В. Радіш¹, С.М. Антоняк³, О.Б. Голуб^{3,4}, Л.І. Гетьман^{3,4}, А.С. Євдокимов³, Л.А. Коломійчук³, Я.В. Лопатіна^{3,4}, Л.С. Ничипоренко^{3,4}, Т.В. Супруненко³, О.В. Стополянський¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²ЧВУЗ «Киевский медицинский университет»

³ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев

⁴КУ КОС «Киевский областной центр профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИД»

Остаточные изменения после излечения мультирезистентного туберкулеза и туберкулеза с расширенной резистентностью у ВИЧ-положительных лиц

Цель работы – определить частоту малых остаточных изменений (МОИ) и больших остаточных изменений (БОИ) и рекомендованных нами сверхбольших остаточных изменений (СБОИ) после излечения туберкулеза (ТБ) легких и органов внелегочной локализации с мульти- и расширенной резистентностью у ВИЧ-положительных пациентов в зависимости от использования молекулярно-генетических и культуральных методов диагностики ТБ по сравнению с использованием лишь культуральных.

Материалы и методы. В клиническом исследовании приняли участие 44 взрослых ВИЧ-положительных больных мультирезистентным ТБ (МРТБ) легких и органов внелегочной локализации и аналогичным ТБ с расширенной резистентностью (РРТБ), которые обследованы и пролечены в соответствии с национальными методиками и стандартами. Пациенты после излечения ТБ распределены на две идентичные группы по 22 человека в зависимости от одновременного использования молекулярно-генетических и культуральных методов диагностики ТБ (I группа) по сравнению с использованием лишь культуральных методов (II группа).

Результаты и обсуждение. Частота МОИ и БОИ у пациентов I группы установлена соответственно в 9,0 и 23,0% случаев, у пациентов II группы – в 23,0 и 41,0%, различие между группами недостоверное ($p > 0,05$). Частота СБОИ у пациентов I группы выявлена в 52,0% случаев, II группы – у 36,0% ($p < 0,05$). Существенно больший уровень СБОИ у ВИЧ-положительных пациентов с излечением МРТБ и РРТБ с многоорганным поражением обусловлен ранней диагностикой ТБ, прежде всего милиарного и нервной системы.

Выводы. У ВИЧ-положительных пациентов после излечения МРТБ/РРТБ легких и других органов рекомендуется выделить СБОИ, которые включают остаточные изменения легких и других

органов. На їх високу частоту суттєво впливає швидка діагностика ТБ (міліарного, нервної системи). Відносно МОИ і БОИ, то вони однаково часто зустрічаються у ВІЧ-позитивних пацієнтів після лікування МРТБ/РРТБ легких або інших органів.

Ключові слова: мультимедійно- і розширенорезистентний туберкульоз, легкі, внелегочні локалізації, діагностика, залишкові зміни, поєднання з ВІЧ.

V.I. Petrenko¹, O.V. Panasiuk^{1,4}, G.V. Radysh¹, S.M. Antonyak³, O.B. Holub^{3,4}, L.I. Hetman³, A.S. Evdokimov³, L.A. Kolomyichuk³, Ya.V. Lopatina^{3,4}, L.S. Nychyporenko^{3,4}, O.V. Stopolyansky¹

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² PVNS «Kyiv Medical University», Kyiv, Ukraine

³ L.V. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and Infections Diseases NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Kyiv Area City Center for Prevention and Control of AIDS, Kyiv, Ukraine

Residual changes after treatment of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant in people living with HIV/AIDS

Objective – to determine the frequency of small residual changes (SRC) and large residual changes (LRC), as well as the super large residual changes (SLRC) recommended by us after treatment of pulmonary tuberculosis (TB) and extrapulmonary localization organs with multi and extended resistance in HIV-positive patients, depending on the speed of diagnosis of TB and timely adequate antimycobacterial therapy (AMBT) with antiretroviral therapy (ART).

Materials and methods. The clinical study involved 44 adult HIV-positive patients with multidrug-resistant TB (MDRTB) of lungs and extrapulmonary localization and those with localized TB with extensively drug-resistance (XDR TB), who were examined and treated (AMBT with ART) in accordance with national methods and standards. After treatment of TB, patients are distributed according to eight indicators into two identical groups of 22 people, depending on the simultaneous use of molecular genetic and cultural methods (group I) compared to using only cultural methods (group II).

Results and discussion. The frequency of SRC and LRC in patients of group I was established in 9.0 and 23.0 % of cases, respectively, in patients of group II – in 23.0 and 41.0 %, the difference between the groups was not significant ($p > 0.05$). The frequency of malfunctions in patients of group I was detected in 52.0 % of cases, in patients of group II – in 36.0 % ($p < 0.05$). Significantly, high level of SLRC in HIV-positive patients with cured MDRTB and XDRTB with multiple injuries was obtained due to early diagnosis of TB and adequate AMBT, especially miliary TB and TB of the nervous system. A clinical case illustrates the results.

Conclusions. In HIV-positive patients, after curing lung MDRTB/XDRTB in combination with organ extrapulmonary localization, it is recommended to additionally isolate SLRC, which include SRC and LRC of the lungs and extrapulmonary localization organs. Their high frequency is significantly affected by the rapid diagnosis of TB with the determination of a test for the sensitivity of Mycobacterium tuberculosis (MBT) to anti-TB drugs (PTP) and adequate AMBT against ART. Regarding SRC and LRC, they are equally common in HIV-positive patients after treatment of lung MDRTB/XDRTB or extrapulmonary localization, such as peripheral lymph nodes.

Key words: multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, lungs, extrapulmonary localization, diagnosis, residual changes, combination with HIV.

Контактна інформація:

Петренко Василь Іванович, д. мед. н., проф., зав. каф. фізіотрії та пульмонології
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13.
E-mail: ft@nmn.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2019 р.