



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одеський національний медичний університет

Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є однією з найскладніших проблем фтизіатрії. Особливу зацікавленість викликає контингент хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 у плазмі крові до 50 кл/мкл, що свідчить про прогресування ВІЛ та розвиток тяжкої імунодепресії. У таких пацієнтів частіше спостерігаються тяжкі генералізовані форми з поліорганными ураженнями, позалегеновими локалізаціями туберкульозу (ТБ).

Ми представляємо клінічний випадок хворої В., 27 років. Клінічний діагноз: В-20 ВІЛ-інфекція ІV клінічної стадії. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обох легень (дисемінований) дестр + (фаза інфільтрації); туберкульоз внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, туберкульоз кишечника; мбт + мг + риф + м + к + рез. 1 + (HRES) рез. 2 + (Et) гіст. 0 кат. 4 (новий випадок) ког. 2 (2015).

Ускладнення: дихальна недостатність 1-го ступеня. Вторинна анемія, тяжкий перебіг. Кахексія. Глибока імуносупресія. Поліорганна недостатність.

Супутні захворювання: екзофіативний дерматит; тромбоцитопенічна пурпура; орофарингеальний кандидоз; первинний гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; токсичний гепатит; хронічна ниркова недостатність 2-го ступеня; енцефалопатія; нейроретиніт вірусного генезу (CMV, Toxo, Rub); генітальний герпес; аменорея.

Пацієнтка отримувала разом зі стандартним лікуванням препарат внутрішньовенного імуноглобуліну G (у якості патогенетичного впливу) з розрахунку 4 мл/кг внутрішньовенно крапельно у два етапи. Вводили повільно (30 кр./хв) після 17-ї години.

Висновки. Внаслідок застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (IgG) у комбінації зі стандартними схемами протитуберкульозних препаратів другого ряду та антиретровірусної терапії досягнуто поліпшення клініко-лабораторних даних та зменшення виявів синдрому відновлення імунної системи.

Ключові слова

Хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ-інфекція.

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією є однією з найскладніших проблем фтизіатрії [6]. Така коморбідність призвела до зростання показників захворюваності та смертності й зміни уявлення про класичний туберкульозний процес, який у хворих з ВІЛ-інфекцією перебігає атипово і нестандартно [7].

Особливу зацікавленість викликає контингент хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 у плазмі крові до 50 кл/мкл, що свідчить про прогресування ВІЛ та розвиток тяжкої імунодепресії. У таких пацієнтів частіше спостерігаються тяжкі генералізовані форми з поліорганными ураженнями, позалегеновими локалізаціями туберкульозу (ТБ) [1, 5]. У хворих з рівнем CD4-лімфоцитів до 200 кл/мкл будова туберкульозної гранульоми кардинально відрізняється від класичної. На тлі імунодефіциту, зумовленого ВІЛ,

гранульома неструктурована через брак природних бар'єрів, що сприяє поширенню казеозних мас у органи та тканини гематогенним шляхом та розвитку поліорганного ураження [3].

Діагностика генералізованих та позалегенових форм ХРТБ на тлі ВІЛ є частково ускладненою через олігобацилярність, а також те, що позалегенові форми ТБ не мають патогномонічних для нього симптомів [4]. Тому в разі підозри на ТБ потрібно намагатися отримати біологічний матеріал для мікроскопічного, культурального, молекулярно-генетичного та патогістологічного досліджень. Також через труднощі виявлення збудника ТБ зростає доцільність використання інструментальних методів діагностики, зокрема візуалізації – комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД) [3, 5].

Окремо слід виділити синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), або імунореактивності у хворих на ХРТБ/ВІЛ. Погіршення клінічного стану хворих спостерігається після початку протитуберкульозної терапії (ПТТ). Таку реакцію пов'язують зі стимуляцією імунної відповіді ендотоксинами зруйнованих мікобактерій [2, 10]. Посилення виявів ССЗВ також спостерігається через кілька тижнів після початку прийому антиретровірусної терапії (АРВТ), приблизно від 10 до 180 діб, але частіше протягом перших 60 діб. Що нижчий рівень CD4-лімфоцитів, то вища частота виникнення синдрому імунореактивності [2, 9]. Маніфестні вияви синдрому: лихоманка, генералізована аденопатія, увеїт, інфільтрати в легенях, полісерозит, неврологічні розлади, ураження нових органів та систем, активізація опортуністичних та ВІЛ-асоційованих захворювань, навіть на тлі ефективної АРВТ й ПТТ [8].

Тобто цілком очевидно, що труднощі лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії не подолано. Актуальним є питання про можливість превентивної, або прямої корекції ССЗВ на тлі поєднаної терапії. З огляду на потребу в імунологічній підтримці під час лікування ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії, ми використовували препарат внутрішньовенного імуноглобуліну IgG у комбінації зі стандартними схемами ПТТ другого ряду та АРВТ.

Клінічний випадок. *Хвора В., 27 років.* Клінічний діагноз: В-20 ВІЛ-інфекція IV клінічна стадія. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обох легень (дисемінований) дестр. + (фаза інфільтрації); туберкульоз внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, туберкульоз кишечника; мбт + мг + риф. + м + к + рез. 1 +

+ (HRES) рез. 2 + (Et) гіст. 0 кат. 4 (Новий випадок) ког. 2 (2015).

Ускладнення: дихальна недостатність 1-го ступеня. Вторинна анемія, тяжкий перебіг. Кахексія. Глибока імуносупресія. Поліорганна недостатність.

Супутні захворювання: ексфолювативний дерматит; тромбоцитопенічна пурпура, орофарингальний кандидоз; первинний гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; токсичний гепатит; хронічна ниркова недостатність 2-го ступеня; енцефалопатія; нейроретиніт вірусного генезу (CMV, Toxo, Rub); генітальний герпес; аменорея.

Потрапила до Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, виразну слабкість, схуднення на 15 кг за останніх 4 міс, задуху під час фізичного навантаження, сухий кашель, свербіж та лущення шкіри.

Анамнез хвороби: на туберкульоз не хворіла. Востаннє флюорографію виконано в 2012 р. (норма). В травні 2015 р. проходила медичну комісію, виявлено патологічні зміни в легенях. Скеровано до фтизіатра. Під час дообстеження: позитивний результат на ВІЛ, мікроскопія мокротиння КСБ +, ПЛР + мбт + риф +. Діагностовано туберкульоз. Госпіталізовано до відділення хіміорезистентного туберкульозу Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру.

Огляд: загальний стан тяжкий, шкіра суха з ділянками виразного лущення. Набряки гомілок, петехіальний висип на передній поверхні обох гомілок (рис. 1).

Над легенями перкуторний звук укорочений, послаблене везикулярне дихання, у нижніх відділах поодинокі сухі свистячі хрипи, ЧД 22 уд./хв. Межі серця розширені. Тони серця приглушені, ритмічні, PS = ЧСС = 86 уд./хв, АТ – 100/60 мм рт. ст.

Язик обкладений білим нальотом з ознаками кандидозу. Живіт під час пальпації здутий, болісний у надчеревній ділянці та в правому підребер'ї, печінка збільшена на 12 см, нирки не пальпуються, під час постукування по поперековій ділянці відчувається біль з обох боків.

Загальний аналіз крові: лейкоцити – $14,5 \cdot 10^9/\text{л}$; лімфоцити – 18%, моноцити – 2%, гранулоцити – 74,1%; еозинофіли – 15%; паличкоядерні – 12%; сегментоядерні – 62,1%; гемоглобін – 70 г/л; еритроцити – $2,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити – $50 \cdot 10^9/\text{л}$; ШОЕ – 80 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін – 54 мкм/л; тимолова проба – 13 од.; АЛТ – 120 О/л; АСТ – 115 О/л; сечовина – 15,4 ммоль/л; креатинін – 180 мкмоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л. Тироксин (вільний) – 0,648.



Рис. 1. Зовнішній вигляд хворої В., 27 років, до лікування

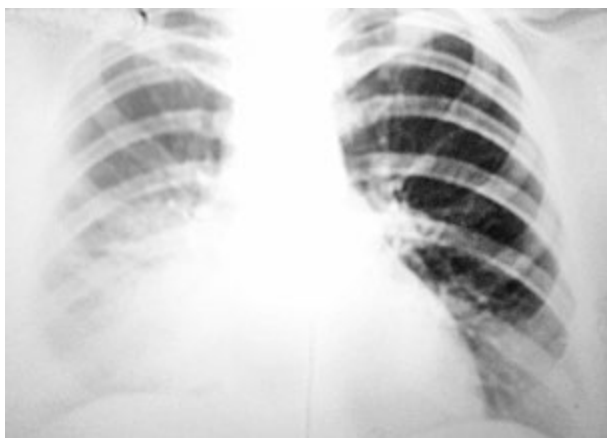


Рис. 2. Рентгенограма ОГП хворої на ХРТБ/ВІЛ до лікування

Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів становила 22 кл/мкл, вірусне навантаження – 1380500 РНК коп/мл. ПЛР(+) CMV, Toxo, Rub.

Посів мокротиння на рідке живильне середовище «Вастес»: КСБ1+, корд-фактор. Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до препаратів першого ряду: рез. 1 + HRSE. У разі посіву мокротиння на тверде живильне середовище Левенштейна—Єнсена отримано ріст мікобактерії та результати ТМЧ зі стійкістю до етіонаміду.

На оглядовій рентгенограмі органів грудної порожнини (ОГП): справа верхньої та середньої частки малоінтенсивні осередки, в S9 та середній частці фокус інфільтрації з деструкціями. Зліва в S3, S6 осередки. Збільшені лімфовузли в коренях легень (рис. 2).

Під час МРТ органів черевної порожнини виявлено збільшення внутрішньочеревних лімфовузлів.

Хворій призначено внутрішньовенний імуноглобулін «Біовен» 5% з розрахунку 4 мл/кг внутрішньовенно-крапельно у два етапи. Вводили повільно (30 крапель/хв) та після 17-ї години.

На другу добу стан хворої поліпшився, знизилася температура тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$, наліт на слизовій оболонці язика зменшився, помітно зменшився петехіальний висип пурпури. Свербіж шкіри зник, лущення припинилося (рис. 3).

Призначено ПТТ препаратами другого ряду, згідно з результатами ТМЧ, а також «Бісептол 480» по 2 таблетки/добу, флуконазол по 200 мг/добу, «Квамател» по 20 мг двічі на добу, «Урсохол» по 2 капсули ввечері, тироксин по 100 мл, «Ліпін» по 50 мл та «Тівортін» по 100 мл внутрішньовенно-крапельно, тіотріазолін по 4,0 мл в/в (100 мг), «Мілдракор» по 5,0 мл в/в (500 мг), «Суфер» по 5,0 мл в/в (100 мг заліза).

Через 2 тиж стан хворої стабільний, на ПТТ реакція задовільна, температура тіла $37,0^{\circ}\text{C}$. Повторно призначено лабораторні дослідження крові.

Загальний аналіз крові: лейкоцити – $9,1 \cdot 10^9/\text{л}$; лімфоцити – 48%, моноцити – 11%, гранулоцити – 63,4%; еозинофіли – 5%; паличкоядерні – 6%; сегментоядерні – 57,4%; гемоглобін – 102 г/л; еритроцити – $3,43 \cdot 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити – $90 \cdot 10^9/\text{л}$; ШОЕ 54 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін – 28,0 мкм/л; тимолова проба – 9,0 од.; АЛТ – 56 О/л; АСТ – 42 О/л; сечовина – 9,8 ммоль/л; креатинін – 132 мкмоль/л; глюкоза крові – 5,1 ммоль/л.

Після повторної консультації у інфекціоніста Одеського обласного центру по боротьбі зі СНІДом додатково призначено АРВТ. Перед початком АРВТ знову хвора отримала «Біовен» за схемою.



Рис. 3. Вигляд хворої після лікування

Через 1 міс лікування — стан хворої стабільний. Скарги тільки на слабкість. Згідно зі схемою, повторно внутрішньовенно введено імуноглобулін. Лабораторні дані через місяць лікування також поліпшилися.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$; лімфоцити — 42 %, моноцити — 10 %, гранулоцити — 60,4 %; еозинофіли — 4 %; паличкоядерні — 2 %; сегментоядерні — 57,4 %; гемоглобін — 110 г/л; еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити — $105 \cdot 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 41 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін — 22,0 мкм/л; тимолова проба — 7,0 од.; АЛТ — 17 О/л; АСТ 33 О/л; сечовина — 8,0 ммоль/л; креатинін — 105 мкмоль/л; глюкоза крові — 5,7 ммоль/л.

Мікроскопія мокротиння: кислотостійкі бактерії не виявлено.

Через 4 міс лікування стан хворої задовільний. Препарати переносить добре. Апетит поліпшився, маса тіла збільшилася на 7 кг. Слизова оболонка язика без нальоту. На оглядовій рентгенограмі ОГП помітно розсмоктування значної частини осередків та інфільтрації, на місці деструкції фіброзний тяж, зменшення та ущільнення внутрішньогрудних лімфовузлів. Настала конверсія мокротиння. Кількість CD4^+ -лімфоцитів також збільшилася до 135 кл/мкл. Вірусне навантаження ВІЛ також значно зменшилося (< 40 РНК коп./мл).

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $4,1 \cdot 10^9/\text{л}$; лімфоцити — 39 %, моноцити — 5,0 %, гранулоцити — 60,4 %; еозинофіли — 4 %; паличкоядерні — 2 %; сегментоядерні — 57,4 %; гемоглобін — 115 г/л; еритроцити — $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$; тромбоцити — $195 \cdot 10^9/\text{л}$; ШОЕ — 38 мм/год.

Біохімія крові: загальний білірубін — 20,0 мкм/л; тимолова проба — 6,0 од.; АЛТ — 25 О/л; АСТ —



Рис. 4. Рентгенограма ОГП хворої на ХРТБ/ВІЛ після лікування

30 О/л; сечовина — 7,2 ммоль/л; креатинін — 101,5 мкмоль/л; глюкоза крові — 5,7 ммоль/л.

Після закінчення лікувального курсу знизилася температура тіла, збільшилася маса тіла на 14 кг, поліпшилися показники загального та біохімічного аналізів крові.

На рентгенограмі ОГП помітно розсмоктування осередково-інфільтративних змін у легенях, ущільнення та зменшення внутрішньогрудних лімфовузлів (рис. 4).

Висновки

Внаслідок застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну (IgG) у комбінації зі стандартними схемами протитуберкульозних препаратів другого ряду та АРВТ досягнуто збільшення кількості CD4^+ -лімфоцитів, знижен-

ня вірусного навантаження ВІЛ, ліквідації опортуністичних інфекцій без виразних побічних реакцій та зменшення виявів синдрому відновлення імунної системи.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; збір матеріалу — А.В. Капрош; обробка матеріалу — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; статистична обробка даних — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; написання тексту — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; редагування тексту — Н.А. Мацегора.

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. Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Мартынова Е.В. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких.— 2009.— № 11.— С. 40–48.
3. Мельник В.М., Новожилова О.І., Матусевич В.Г. та ін. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії // Укр. пульмонолог. журн.— 2007.— № 2.— С. 49–52.
4. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі «Туберкульоз. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах [Текст].— 363 с.— http://www.dec.gov.ua/mtd/_tuberk.html.
5. Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеновий і міліарний туберкульоз у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2018.— № 1.— С. 90–95
6. Петренко В.І., Процюк Р.Т. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 16–29.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турчинов Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонолог. журн.— 2016.— № 3.— С. 5–10.
8. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal // Clin. Infect. Dis.— 2009.— N 48.— P. 101–107.
9. French M.A., Lenzo N., John M. et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART // HIV Med.— 2000.— N 1.— P. 107–115.
10. Huru K., Mulu K., Mengistu G. et al. Immune Reconstitution syndrome in an antiretroviral treatment of tuberculosis patient // Jpn. J. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 61.— P. 205–209.

Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одесский национальный медицинский университет

Клинический пример применения иммуноглобулина G при химиорезистентном туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в состоянии тяжелой иммуносупрессии

Химиорезистентный туберкулез (ХРТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией является одной из самых сложных проблем фтизиатрии. Особый интерес вызывает контингент больных ХРТБ/ВИЧ с уровнем CD4 в плазме крови ниже 50 кл/мкл, что свидетельствует о прогрессировании ВИЧ и развитии тяжелой иммунодепрессии. У таких пациентов чаще наблюдаются тяжелые генерализованные формы с полиорганными поражениями, внелегочными локализациями туберкулеза (ТБ).

Мы представляем клинический случай больной В., 27 лет. Клинический диагноз: В-20 ВИЧ-инфекция IV клинической стадии. А19.0 МРТБ (24.07.2015) обоих легких (диссеминированный) дестр. + (фаза инфильтрации); туберкулез внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, туберкулез кишечника; мбт + мг + риф. + м + к + рез. 1 + (HRES) рез. 2 + (Et) гист. 0 кат. 4 (новый случай) ког. 2 (2015).

Осложнения: дыхательная недостаточность 1-й степени. Вторичная анемия, тяжелое течение. Кахексия. Глубокая иммуносупрессия. Полиорганный недостаточность.

Сопутствующие заболевания: эксфолиативный дерматит; тромбоцитопеническая пурпура; орофарингеальный кандидоз; первичный гипотиреоз средней тяжести, декомпенсация; токсический гепатит; хроническая почечная недостаточность 2-й степени; энцефалопатия; нейроретинит вирусного генеза (CMV, Toxo, Rub); генитальный герпес; аменорея.

Пациентка получала вместе со стандартным лечением препарат внутривенного иммуноглобулина G (в качестве патогенетического воздействия) из расчета 4 мл/кг внутривенно капельно в два этапа. Вводили медленно (30 капель/мин) после 17.00.

Выводы. В результате применения внутривенного иммуноглобулина (IgG) в комбинации со стандартными схемами противотуберкулезных препаратов второго ряда и антиретровирусной терапии было достигнуто улучшение клинико-лабораторных данных и уменьшение проявлений синдрома восстановления иммунной системы.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, ВИЧ-инфекция.

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Clinical case of immunoglobulin G application with chemo-resistant tuberculosis in combination with HIV-infection with severe immunosuppression

Chemo-resistant tuberculosis in combination with HIV infection is one of the most difficult problems of modern phthiology. Of particular interest is the contingent of patients with MDR TB/HIV with a level of CD 4 in blood plasma below 50 cells/ μ l, indicating the progression of HIV, and the development of severe immunosuppression in the patient's body. Such patients are more likely to have severe, generalized forms with multiple organ lesions, extra-pulmonary localizations tuberculosis (TB).

We represent a clinical case of a patient V., 27 years old. Clinical diagnosis: B-20 HIV-infection IV clinical stage. A19.0 MDR TB (24.07.2015), both lungs (disseminated) destruction + (infiltrative phase) tuberculosis of the intrathoracic and intraabdominal lymph nodes, intestinal tuberculosis; mbt + mg + rif + m + c + resist 1 + (HRES) resist 2 + (Et) hist 0 cat 4 (new case) coh 2 (2015).

Complications: respiratory failure, type 1. Secondary anemia, severe course. Cachexia. Severe immunosuppression. Polyorganic insufficiency.

Concomitant diseases: exfoliative dermatitis. Thrombocytopenic purpura. Oropharyngeal candidiasis. Primary hypothyroidism, moderate, decompensation. Toxic Hepatitis. Stage 2 of chronic renal disease. Encephalopathy. Neuroretinitis of the viral genesis (CMV, Toxo, Rub). Genital herpes. Amenorrhea.

The patient received with the standard treatment the intravenous immunoglobulin G, as a pathogenic effect, at a rate of 4 ml/kg intravenously in two steps. It was introduced slowly (30 drops/ minute) and after 5 pm.

Conclusions. As a result of the use of the intravenous immunoglobulin (Ig G) in combination with the standard regimens of second-line anti-TB drugs and antiretroviral therapy, improved clinical features and laboratory data and reduced manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome.

Key words: chemo-resistant tuberculosis, HIV-infection.

Контактна інформація:

Мацегора Ніна Анатоліївна, проф. кафедри фтизіопульмонології
65003, Одеса, вул. Отамана Головатого, 30
E-mail: nmatsegora@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2019 р.