

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова

Цель – оценка особенностей клинических проявлений генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в условиях северного региона. Были изучены показатели микробиологического исследования мокроты, промывных вод бронхов, экссудат, ликвор, отделяемое из свища, биопсийный, операционный материал, результаты компьютерной томографии легких у 30 больных с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в Сургутском клиническом противотуберкулезном диспансере. Туберкулез внелегочных локализаций: мочеполовой системы – у 12 (40 %); менингит – у 9 (30 %); спондилит – у 9 (30 %); кишечника – 8 (26,7 %); экссудативный плеврит – у 5 (16,7 %) сопутствовали туберкулезу легких. У 6 (20 %) пациентов диагностировано поражение трех и более систем. Среди больных генерализованным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, выделявших микобактерии туберкулеза, у 5 из 14 пациентов достигнуто абацеллирование (35,7 %). Летальный исход зарегистрирован у 23,3 % (n = 7) больных.

Ключевые слова: генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных причин роста туберкулеза во всем мире является эпидемия ВИЧ-инфекции. По данным ВОЗ, до половины людей в мире, живущих с ВИЧ и СПИД, заболевают туберкулезом [1]. Известно, что туберкулез на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В, 5) характеризуется остро прогрессирующим течением и склонностью к генерализации, нередко с одновременно множественным поражением внеплевральных локализаций [2–3].

Генерализованный туберкулез – это своеобразная по своему патогенезу и клиническим проявлениям распространенная форма заболевания с вовлечением в патологический процесс двух и более органов, возникновение и течение которой связано с распространением микобактерий туберкулеза гематогенным путем. Патогенез генерализованного туберкулеза,

прежде всего, связан с наличием бактериемии. Чаще он возникает при первичном туберкулезе в период рассеивания микобактерий в организме. При вторичных формах заболевания микобактерии проникают в кровь из недостаточно заживших или обострившихся очагов в легких, лимфатических узлах, костях, почках и других органах [4].

Возникновению бактериемии в значительной мере способствует гиперсенсibilизация организма на почве бактериальной или вирусной инфекции, аллергических расстройств, авитаминоза, нарушения белкового и других видов обмена, специфическая суперинфекция при длительном и массивном контакте с бактериовыделителями, а также иммунодефицитное состояние и нарушение фагоцитарной функции макрофагов. Чаще всего генерализация процесса наступает

GENERALIZED TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS IN CONDITIONS OF THE NORTHERN REGION

N. V. Kuzmina, N. V. Nelidova

The purpose of the study is to assess the features of clinical manifestations of generalized tuberculosis in HIV-positive patients living in the conditions of the Northern Region. Indicators of a microbiology testing of sputum, epithelial lining fluids, exudate, cerebrospinal fluids separated from fistula, biopsy and operational material, results of a computed tomography of lungs of 30 patients with generalized tuberculosis and HIV infection undergoing treatment in the Surgut Clinical Antituberculosis Dispensary are studied. Tuberculosis is detected in the following extrapulmonary localizations: urogenital system in 12 patients (40 %); meningitis in 9 (30 %); spondylitis in 9 (30 %); intestines in 8 (26.7 %); pleural effusion in 5 (16.7 %). Damage of three and more systems is detected in 6 patients (20 %). Among the 14 patients with generalized tuberculosis and HIV infection egesting mycobacteria of tuberculosis, in 5 of them, an abacillation (35.7 %) is reached. The 23.3% (n = 7) of patients have fatal cases.

Keywords: generalized tuberculosis, HIV infection.

при гематогенных формах туберкулеза – диссеминированном и милиарном туберкулезе, которые являются результатом иммунной недостаточности [5]. Генерализованный туберкулез может протекать с преобладанием резко выраженных явлений общей интоксикации (гектическая температура, головная боль, затемненное сознание, иногда бред, могут быть розеолезные высыпания на коже, резкая тахикардия) или симптомов дыхательной недостаточности (резкая одышка – до 50–60 дыхательных движений в мин, цианоз) на фоне интоксикации. Помимо этого могут отмечаться менингит, менингоэнцефалит как проявление генерализованного туберкулеза или менингизм, т. е. легкие менингеальные знаки вследствие отека мозговых оболочек как проявления общей интоксикации [2, 4].

Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов бронхолегочная симптоматика зачастую не выражена, а рентгенологическая картина характеризуется атипичным для туберкулезного поражения у взрослых скиологическим синдромом (поражение корней легких, интерстициальная диссеминация, отсутствие деструкции легочной ткани) [6–7]. Кроме того, клиническую картину болезни у этой категории больных может определять не только туберкулез, но и сочетание его с рядом других вторичных заболеваний [2, 7]. Эти особенности существенно затрудняют своевременную диагностику туберкулеза [1–2].

Цель работы – оценка особенностей клинических проявлений генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в условиях северного региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных исследования 30 больных генерализованным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в Сургутском клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2015 по 2017 годы. Анализ проводился по данным историй болезни пациентов. Критериями включения являлись наличие у больного генерализованного туберкулеза, ВИЧ-инфекции, данных клинико-рентгенологического исследования в соответствии с приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Критерием исключения не было. Набор в группу был закончен после получения данных на 30 человек.

Всем больным помимо общеклинического исследования проводили рентгено-томографическое исследование легких, минимум трехкратное микробиологическое исследование мокроты или промывных вод бронхов на обнаружение МБТ, а при необходимости – в другом биологическом материале (экссудат, ликвор, отделяемое из свища, биопсийный, операционный материал и др.). До начала лечения всех больных тестировали на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С, определяли показатели клеточного иммунитета, у части пациентов – уровень вирусной нагрузки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе преобладали мужчины – 21 человек (70 %), средний возраст пациентов составил 31,2 ± 7,02. Лиц без определенного места жительства было 10 % (3 человека), 1 больной (3 %) являлся представи-

телем коренных малочисленных народов севера (ханты). В местах лишения свободы ранее пребывали 16 больных (53,3 %), не имели постоянной работы 27 человек (90 %), инвалидом по туберкулезу являлся 1 человек (3,3 %), не состояли в браке 18 человек (60 %). По данным анамнеза жизни 83,3 % больных (25 человек) указывали на употребление наркотических веществ, 63,3 % (19 человек) – на злоупотребление алкоголем.

Практически всем пациентам диагноз туберкулеза был установлен по обращению за медицинской помощью – 28 человек (93,3 %). Впервые диагноз туберкулеза установлен у 20 человек (66,7 %). При анализе распределения по клиническим формам туберкулеза легких установлено, что чаще всего среди этой группы больных встречался диссеминированный туберкулез – у 93,3 % пациентов (28 человек), инфильтративный туберкулез выявлен у 66,7 % (2 человека).

Анализ внелегочных поражений показал, что туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных больных чаще всего осложнялся развитием туберкулеза мочеполовой системы – у 12 больных (40 %), по 9 пациентов имели туберкулезный менингит и туберкулезный спондилит (30 %). У 8 больных (26,7 %) выявлен туберкулез кишечника, у 5 больных (16,7 %) – экссудативный плеврит туберкулезной этиологии. По одному больному (3,3 %) имели туберкулез почек, бронха, селезенки, туберкулезный перикардит. У 6 пациентов (20 %) диагностировано поражение трех и более систем.

У 19 человек (63,3 %) генерализация туберкулеза развивалась на фоне вирусного гепатита С, еще у 3 человек (10 %) – на фоне вирусного гепатита С и В. Все больные были проконсультированы психиатром-наркологом, наркотическая и алкогольная зависимости выявлены у 15 и 21 пациента (50 % и 70 % соответственно).

Анализ жалоб, предъявляемых больными при поступлении в стационар, показал, что ведущим легочным симптомом у большинства больных была одышка – у 18 человек (60 %), кашель выявлен у 8 пациентов (26,7 %), у половины их них – с выделением мокроты. Интоксикационный синдром характеризовался выраженной слабостью у 21 человека (70 %), изнуряющей лихорадкой с повышением температуры до высоких и фебрильных цифр – у 10 больных (30 %), потливостью – у 20 человек (66,7 %), прогрессирующим похуданием – у 17 больных (56,7 %).

При поступлении в стационар у 6 (31,9 %) больных состояние было расценено как тяжелое, у 39 (41,5 %) – средней степени тяжести, у 25 (26,6 %) – удовлетворительное. Изменение сознания обнаружено у 10 человек (33,3 %). Бледность кожных покровов при осмотре выявлена у 17 больных (56,7 %), снижение индекса массы тела – у 20 больных (26,7 %), увеличение периферических лимфатических узлов при пальпации обнаружено у половины больных. Изменение дыхания отмечено у 12 больных (40 %), еще столько же пациентов имели тахикардию, увеличение частоты дыхательных движений – у 10 больных (33,3 %), увеличение печени – у 13 (43,3 %).

При исследовании общего анализа крови получены следующие данные. Среди показателей красной крови при поступлении снижение гемоглобина выявлено у 12 больных (40 %), эритроцитов – у 13 больных (43,3 %). Лейкоцитоз отмечался лишь у 1 больного (3,3 %), более чем у половины больных выявлена лейкопения – у 16 человек (53,3 %). Лимфопения, свиде-

тельствующая о значении недостаточности иммунной системы в развитии этой формы туберкулеза, была выявлена у 10 больных (33,3 %) и варьировалась от 5 % до 20%. Однако у большей части больных отмечался нормальный уровень лимфоцитов, а в некоторых случаях – лимфоцитоз. Наличие достаточного количества основных иммунокомпетентных клеток, с одной стороны, и генерализованный характер процесса – с другой, указывают на функциональную недееспособность лимфоцитов [5]. Биохимическое исследование крови выявило повышение уровня АСТ при поступлении у 10 пациентов (30,3 %) и АЛТ – у 13 человек (43,3 %), что отражает активность хронического вирусного гепатита С, с одной стороны, с другой – может быть следствием злоупотребления алкоголем.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте обнаружены у 14 больных (46,6 %), при этом метод люминисцентной микроскопии позволил выявить бактериовыделение у 8 человек (26,7 %), посев на жидкие питательные среды – у 11 человек (36,6 %), посев на плотные среды – у 12 больных (40 %). У 12 больных (40 %) МБТ выделены не из мокроты, а из другого биологического материала (экссудат, моча, кал, биопсийный и операционный материал). Лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам наблюдалась у 13 больных (43,3 %), еще у 2 больных она была выявлена до настоящей госпитализации. Множественную лекарственную устойчивость имели 10 человек (33,3 % ВИЧ-инфицированных больных генерализованным туберкулезом и 71,4 % бактериовыделителей), широкую лекарственную устойчивость – 3 человека (10 % и 21,4 % соответственно).

При рентгенографии органов грудной клетки у половины больных выявлены поражения корня легкого (за счет внутригрудной лимфоаденопатии), диссеминация в легких встречалась практически у всех больных – 28 человек (93,3 %), распад ткани легкого менее чем у половины больных – 14 человек (46,7 %).

На момент проведения исследования все больные находились в стадии вторичных заболеваний (4Б, 4В) (Рос. клинич. классификация, 2006 г.). У 3 больных (10 %) туберкулез предшествовал ВИЧ-инфекции, у 4 пациентов (13,3 %) оба заболевания выявлены одновременно. В 76,7 % случаев (23 человека) туберкулез развился на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ-инфекцией, продолжительность ВИЧ-инфицированности до выявления туберкулеза у этих больных в среднем составила $7,2 \pm 1,4$ года. При этом в течение первых двух лет наблюдения по ВИЧ-инфекции туберкулез выявлен лишь у 3 человек (10 %), в период с 3 до 5 лет наблюдения – у 5 больных (16,7 %), в период с 6 до 10 лет наблюдения – у 9 больных (30 %), в период с 11 лет и более – у 6 человек (20 %).

У 27 больных (90 %) оказались доступными данные исследования уровня CD4-лимфоцитов, из них только у 2 человек (7,4 %) наблюдалось нормальное значение этого показателя, понижение – у 25 больных (93,6 %), причем у 18 человек (66,7 %) отмечено снижение его ниже $0,2 \times 10^9$ л. Показатели вирусной нагрузки исследовались у 19 пациентов, лишь 6 (31,6 %) из них имели менее 500 копий в мл, у остальных значения этого показателя составляли более 15 000 копий в мл.

Высокоактивная антиретровирусная терапия проводилась у 11 человек (36,7 %), 10 больным (33,3 %) она была не показана по тяжести состояния, остальные пациенты отказались от приема препаратов.

На фоне проводимой антиретровирусной и противотуберкулезной терапии в группе пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов $0,2 \times 10^9$ л – $0,4 \times 10^9$ л отмечено повышение этого показателя лишь у 3 из 7 человек, у остальных 4 человек тенденция к его снижению сохранялась. Из 18 больных со снижением CD4-лимфоцитов ниже $0,2 \times 10^9$ л только у одного их уровень приблизился к нижней границе нормы (с $0,03 \times 10^9$ л до $0,316 \times 10^9$ л).

При анализе эффективности лечения по показателю прекращения бактериовыделения выявлено, что среди больных генерализованным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, выделявших микобактерии туберкулеза при поступлении, лишь у 5 из 14 пациентов достигнуто абациллирование (35,7 %). Закрытие полостей распада на фоне лечения наступило у такого же количества больных (5 из 14 человек, 35,7 %).

9 (30 %) больных генерализованным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией закончили интенсивную фазу терапии с положительной клинико-рентгенологической динамикой (у большинства к лечению была присоединена АРВТ) и были выписаны на амбулаторный этап долечивания. 14 больных (46,7 %) самостоятельно прервали лечение.

Летальный исход зарегистрирован у 7 человек (23,3 %). Основной причиной смерти у всех умерших стала ВИЧ-инфекция с проявлениями микобактериальной инфекции. Лишь 3 из 7 умерших наблюдались в центре «Анти-СПИД», из них только 1 из 7 больных получал антиретровирусную терапию, которая была ранее предложена остальным пациентам, но они отказались от ее приема по различным причинам. У всех умерших отмечалось снижение уровня CD4-лимфоцитов ниже $0,4 \times 10^9$ л, у 6 из них показатель был ниже $0,2 \times 10^9$ л. Почти у половины умерших от туберкулеза легких данное заболевание осложнилось развитием туберкулезного менингита, туберкулезного спондилита, туберкулеза мочеполовой системы (у 3 человек из 7), у 6 из 7 пациентов – поражением внутригрудных лимфатических узлов. Причинами неэффективности лечения являлись наличие сопутствующих иммуносупрессивных заболеваний, распространенные деструктивные изменения в легких, низкая приверженность к терапии, самовольное прерывание лечения на фоне пагубного употребления алкоголя, наркотических веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Портрет больного генерализованным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией представлен в основном мужчиной молодого возраста с признаками социальной дезадаптации. Продолжительность ВИЧ-инфицированности до выявления туберкулеза у этих больных в среднем составила $7,2 \pm 1,4$ года. Среди сопутствующих заболеваний преобладали хронический вирусный гепатит С, наркотическая и алкогольная зависимости.

У 2/3 больных туберкулез был выявлен впервые при обращении в общую лечебную сеть. Преобладали распространенные процессы (диссеминированный туберкулез легких), почти у половины больных встречался туберкулез мочеполовой системы, у трети больных – туберкулезный менингит, туберкулезный спондилит, туберкулез кишечника. Треть больных находились в тяжелом состоянии, у такого же количества больных выявлено изменение сознания. У по-

ловины пациентов выявлена лейкопения, у трети – лимфопения.

Бактериовыделение выявлено менее чем у половины больных, в том числе у 40 % МБТ выделены не из мокроты, при этом четверть пациентов имели лекарственную устойчивость, из них 33,3 % и 10 % – множественную и широкую лекарственную резистентность соответственно. Распад ткани легкого и внутригрудную лимфоаденопатию имели почти половина больных. У большей части больных туберкулез появился на фоне ВИЧ-инфекции в продленной стадии со снижением абсолютного уровня CD4-лимфоцитов, у 66,7 % больных – ниже $0,2 \times 10^9$ л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Сеницын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 № 9. С. 8–18.
2. Зимица В. Н., Батыров Ф. А., Зюзя Ю. Р., Кравченко А. В., Тоцевиков М. В., Решетников М. Н., Васильева И. А. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник РГМУ. 2012. № 2. С. 45–50.
3. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 3. С. 3–9.
4. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Течение генерализованного туберкулеза в условиях северного региона // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 6. С. 22–24.
5. Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Туберкулез у пациентов, умерших от ВИЧ-инфекции в условиях северного региона // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 3. С. 62–64.
6. Климова Н. В., Гаус А. А. Туберкулез у больных СПИДом // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3. С. 19–26.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. : Триада, 2014. 56 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузьмина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Сургутский государственный университет; e-mail: kuzmina_nv@surgu.ru.

Нелидова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, Сургутский государственный университет; e-mail: nelidovanv80@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Kuzmina – Doctor of Science (Medicine), Professor, Surgut State University; e-mail: kuzmina_nv@surgu.ru.

Natalya V. Nelidova – PhD (Medicine), Associate Professor, Surgut State University; e-mail: kuzmina_nv@surgu.ru.