

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ФТИЗИАТРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Тюлькова Т.Е., Кашуба Е.В., Ушарова Н.А., Замятина Л.И., Каленова Л.Ф., Перишина С.В.
ГБОУ ВПО «Тюменская медицинская академия» Минздрава России, г. Тюмень

CO-MORBIDITY IN PRACTICE TB CLINICIAN AT THE PRESENT STAGE

Tyulkova T.E., Kashuba E.V., Usharova N. A., Zamyatina L.I., Kalenova L.F., Pershina S.V.
Tyumen medical Academy, Tyumen

Резюме. В Тюменской области за последнее время все чаще регистрируется сочетанная патология «описторхоз-туберкулез-ВИЧ». Ее особенности не изучены. Цель: выявление особенностей течения сочетанной патологии туберкулез – описторхоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Материалы: обследованы 31 пациент с сочетанием «описторхоз-туберкулез» (1-ая группа) и 32 – с сочетанием «описторхоз-туберкулез-ВИЧ» (2-я группа). Результаты и обсуждение. В обеих изучаемых группах достоверных различий по клиническим формам не выявлено. Распространение, деструкция и бактериовыделение отмечались у одинакового числа пациентов. При сочетании патологии туберкулез-описторхоз-ВИЧ не выявлено суммирующего эффекта и усугубление тяжести нозологий. В периферической крови пациентов 1-й группы отмечалась эозинофилия, тогда как во 2-ой группе - гиперпродукция γ -глобулинов, что в обоих случаях свидетельствовало об активации гуморального пути иммунного ответа по гиперчувствительности немедленного типа без уточнения вида (I, III по Gell Coombs). Прогрессирование туберкулезной инфекции через 90 доз от начала терапии связывали с формированием вторичной множественной лекарственной устойчивости только у пациентов 1-ой группы. Увеличение биохимических показателей во 2-ой группе коррелировало с наличием ВИЧ в организме, т.к. режимы химиотерапии, сопутствующая патология были аналогичны в обеих группах. Т.о., при наличии сочетанной патологии «описторхоз-туберкулез» наряду с противотуберкулезной терапией следует проводить дегельминтизацию для профилактики вторичной лекарственной устойчивости, а при наличии ВИЧ – более широко пропагандировать прием антиретровирусных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, описторхоз, ВИЧ-инфекция

Summary. In the Tyumen region lately the combined pathology of " opistorchosis - tuberculosis - HIV" even more often is registered. Its features aren't studied. Purpose: detection of features of a course of the combined pathology tuberculosis – opistorchosis at patients with HIV infection. Materials: are surveyed 31 patients with a combination " opistorchosis -tuberculosis" (the 1st group) and 32 – with a " opistorchosis - tuberculosis - HIV" combination (the 2nd group). Results and discussion. In both studied groups of reliable distinctions on clinical forms it isn't revealed. Distribution, destruction and secretion of mycobacteriae were noted at identical number of patients. At a combination of pathology of tuberculosis - opistorchosis - HIV it isn't revealed summarizing effect and aggravation of weight of disease. In peripheral blood of patients of the 1st group the eosinophiliya whereas in the 2nd group – high production γ -globulinovs that in both cases testified to activation of a humoral way of the immune answer on hypersensitivity of immediate type without look specification (I, III on Gell Coombs) was noted. Progressing of a tubercular infection through 90 doses from the beginning of therapy connected with formation of secondary multiple medicinal stability only at patients of the 1st group. The increase in biochemical indicators in the 2nd group correlated with HIV existence in an organism since the chemotherapy modes, accompanying pathology were similar in both groups. Thus in the presence of the combined pathology " opistorchosis -tuberculosis" along with antitubercular therapy it is necessary to carry out a degelminitization for prevention of secondary medicinal stability, and in the presence of HIV – to appoint reception of anti-retrovirus preparations more widely.

Keywords: tuberculosis, opistorchosis, HIV infection

Эволюция человечества сопряжена с появлением новых инфекций, не умаляя значимости старых возбудителей. XX век не явился исключением: на арене появилась «чума XXI века» – вирус иммунодефицита человека (HIV, ВИЧ), который распространен по всему земному шару, в том числе в Тюменской области. Описторхоз, открытый итальянским ученым Ривольта в 1884 году, не сдвигая своих позиций через века, является эндемичным для некоторых регионов России, том числе, Тюменской области. По данным ВОЗ с 90-х годов XX века Россия вошла в число стран с «высоким бременем туберкулеза». Внутри страны одно из лидирующих мест по заболеваемости этой инфекцией занимает Уральский Федеральный округ, в состав которого входит Тюменская область. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Тюменской области в 2013 году отмечалась 93,2 на 100 000 населения, описторхозом 238 на 100 000 населения, а туберкулезом 84,7 на 100 000 населения. Т.о., в нашем регионе возможно сочетание трех и более нозологий у одного пациента. Каждая из которых по отдельности приводит к комплексу нарушений в системе «паразит-хозяин» [1- 3]. При сочетании двух инфекций и более следовало бы предположить о наличии их суммирующего эффекта. По данным литературы известно, что при сочетании туберкулеза и описторхоза наиболее выражены метаболические и функциональные нарушения (Н.Н. Самко, 1990 г). Если при заражении описторхозом большого туберкулезом формируются глубокие иммунные нарушения клеточного звена [4, 5], то при заражении ВИЧ, происходит угнетение иммунного ответа до полной анергии иммунитета с развитием экссудативно-альтеративных тканевых реакций [6], что способствует беспрепятственному распространению туберкулезной инфекции вплоть до гибели пациента. Как взаимовлияние описторхоза на *Mycobacteriae tuberculosis* (МБТ) при их паразитоценоотических связях зависит от стадии инвазии описторхозами [7], так и при вирусно-бактериальных взаимодействиях ВИЧ на МБТ, развитие сценария зависит от стадии ВИЧ-инфекции [8]. Кроме того, не маловажную роль оказывает и степень патогенности штаммов МБТ [1, 6]. В свою очередь, если присоединение туберкулезной инфекции (маловирулентных, вирулентных и вакцинных штаммов) к описторхозу оказывает влияние на снижение выделения яиц описторхозов (Л.Ф. Каленова, 2005г), то при внедрении МБТ у ВИЧ-инфицированного, происходит развитие остро прогрессирующих форм туберкулеза. В условиях изменяющейся резистентности организма при наличии ВИЧ-инфекции не изучены особенности сочетанной патологии «туберкулез-описторхоз».

В связи с этим нам представилось интересным поставить перед собой **цель:** изучить особенности течения сочетанной патологии туберкулез – описторхоз у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Нами обследованы пациенты, находившиеся на лечении в стационаре ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» в 2013г, у которых при обследовании выявлены *Opistorchis felineus*. 1-ую группу составили пациенты с сочетанием патологий «туберкулез-описторхоз» (n=31), 2-ую группу – пациенты, у которых помимо сочетанной патологии, отмечалось наличие ВИЧ-инфекции (n=32). РНК возбудителя определялась в широких пределах от 500 до $3,32 \cdot 10^5$ (.), уровень CD4⁺ лимфоцитов – 29-728 кл/мкл, соотношение CD4⁺/CD8⁺ от 0,15 до 1,0бед. ВААРТ принимали четверть пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета прикладных программ “Microsoft Excel 2007”, БИОСТАТИСТИКА для Windows v.4.03. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели) с определением стандартного отклонения (δ). Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировались с помощью *t*-критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий по Levene, и критерия *Манна-Уитни* (*U*), который представляет непараметрическую альтернативу *t*-критерию для независимых выборок. При анализе рассчитывался 95% доверительный интервал (95%ДИ), который считался статистически достоверным, если внутри него не содержалось значение 0. Сравнение дискретных признаков

выполнено с помощью таблиц сопряженности, при этом частоту встречаемости описываемого признака в исследуемых группах оценивали по значимости χ^2 . В случае малого количества наблюдений (менее 5) использовали точный критерий Фишера. Равенство дисперсий определялось в F-тесте. Для точности оценки долей использовался критерий z с поправкой Йетса на непрерывность. За статистически значимые различия принимался уровень значимости $p \leq 0,05$. Для установления связи между изучаемыми явлениями применяли коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты. Нами установлено, что группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($43,5 \pm 11,8$ лет и $38,9 \pm 7,7$ г., соответственно (95%ДИ -0,4 до 9,6, $p=0,07$) и полу: мужчины в обеих группах регистрировались достоверно чаще женщин (64,5% и 75%, $p=0,8$). Пациенты оценивали свои социально – бытовые условия как удовлетворительные 19 человек в 1-ой группе (61,3%), каждый четвертый человек во 2-ой (табл.1).

Таблица 1 - Социально-бытовые условия у пациентов с сочетанной патологией

Признак соц-быт условий	1гр, n=3 1	2гр, n=3 2	Разность долей	Станд. ошибка разности	95% доверительный интервал		z	P
					нижняя граница	верхняя граница		
удовлетворительные	19	8	0,363	0,124	0,118	0,607	2,656	0,008
неудовлетворительные	12	24	-0,363	0,124	-0,607	-0,11	2,656	0,008

Вредные привычки отмечали одинаково часто: алкоголь употребляли в излишнем количестве 51,6% больных в 1-ой и 50% - во 2-ой группах. Среди сопутствующей патологии пациенты без ВИЧ страдали язвенной болезнью желудка, гипертонической болезнью, ревматоидным артритом в единичных случаях, тогда как при сочетании с ВИЧ – венерическими заболеваниями: сифилис (2 человека) и трихомониаз (1 человек), что, возможно, предполагало половой путь передачи ВИЧ-инфекции. Это предположение подтверждалось отсутствием достоверных различий в употреблении психотропных и наркотических препаратов: сознавались в пагубной привычке единичные пациенты 1-ой группы и почти каждый пятый (21,8%) среди больных 2-ой группы, ($p=0,065$). Следует отметить, что среди сопутствующей патологии вирус HCV одинаково частота встречался у пациентов обеих изучаемых групп (6 из 31 и 16 из 32, $p=0,086$), что также могло иметь место при половом пути заражения ВИЧ.

Давность наблюдения пациентов в ГБУЗ ТО ОПТД составила в 1 группе $27,7 \pm 28,5$ месяцев, а во 2-ой – $22,1 \pm 24,8$ месяца (95% ДИ от -7,847 до 19,05), что не имело статистических отличий. В связи с этим пациентов первой группы диспансерного учета (ГДУ) зарегистрировали 23 из 31 пациента без ВИЧ и 24 из 32 с наличием ВИЧ ($p=0,829$); второй ГДУ – по 7 человек из каждой группы наблюдения. Диагностическую «нулевую» группу имели в единичных случаях пациенты обеих изучаемых групп.

В структуре клинических форм, как и в целом в популяции, преобладал инфильтративный туберкулез, без достоверных различий между группами: по 54,8% и 46,8%, соответственно, $p > 0,05$ (табл.2). При этом деструкция выявлена у каждого второго в 1 –ой группе и каждого третьего пациента 2-ой группы ($p > 0,05$). Бактериовыделение зарегистрировано в таком же проценте случаев (48,4% против 33,3%, $p > 0,05$).

Таблица 2 - Клинические формы туберкулезной инфекции у пациентов с сочетанной патологией

	Абсолютные числа		Итого	Частота встречаемости в %		Отношение шансов для выборки пациентов (1-я гр.\ 2-я гр.)		
						Значение	95% доверительный интервал	
	1-ая группа	2-ая группа	0	1-ая группа	2-ая группа		0	Нижняя граница
Всего пациентов:	31	32	63	-	-	-	-	-
Очаговый	5	1	6	16,1	3,2	1,31	-0,01	0,27
Инфильтративный	17	15	32	54,8	46,8	0,38	-0,16	0,32
Диссеминированный	5	12	17	16,1	37,4	1,62	-0,43	0,006
Хронический	4	3	7	13,0	9,4	0,05	-0,11	0,19
плеврит	0	1	3	0,0	3,2	-	-	-

Нами замечено, что только в 1-ой группе (у 4 из 31, $p=0,11$) высевались микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью. Вероятно, в связи с этим, отрицательная динамика в виде прогрессирования туберкулезного процесса отмечалась тоже только у 6 пациентов этой группы ($p=0,028$) (см.табл.3) Положительной динамикой мы считали частичное или полное рассасывание очаговых теней и\или формирование туберкулом. Достоверных различий между группами мы не заметили (табл.3).

Таблица 3 - Рентгенологическая динамика через 3 месяца от начала специфической химиотерапии

Признак	1гр, n=31	2гр, n=32	Разность долей	Станд.ошибка разности	95% доверительный интервал			
					нижняя граница	верхняя граница		
Отсутствует	17	24	-0,202	0,120	-0,437	0,333	1,417	0,157
Отрицательная	6	0	0,194	0,740	0,486	0,339	2,191	0,028
Положительная динамика	8	7	0,04	0,107	-0,170	0,250	0,077	0,939

При изучении показателей периферической крови у пациентов 1-ой группы имело место увеличение количества лейкоцитов ($p=0,04$), эозинофилов ($p=0,013$) и гематокрита ($p=0,04$) относительно 2-ой группы (табл.4). В биохимическом анализе крови только у пациентов 2-ой группы отмечалось достоверное повышение прямого билирубина ($p=0,03$), щелочной фосфатазы (ЩФ) ($p=0,002$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($p=0,000$), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) ($p=0,003$) и γ -фракции глобулинов ($p=0,001$) и снижение альбумина ($p=0,01$) при отсутствии колебаний уровня общего белка ($p=0,066$) (табл.5).

Таблица 4 - Показатели периферической крови у пациентов с сочетанной патологией

Показатели	M±δ		Z	p
	1-ая группа n=31	2-ая группа n=32		
Лейкоциты, *10 ⁹	9,27±3,7	6,35±2,68	3,596	0,04
Палочкоядерные нейтрофилы,%	6,7±5,1	6,16 ±2,7	0,523	0,603
Сегменто-ядерные нейтрофилы,%	50,0±13,8	57,58±10,9	0,523	0,603
Лимфоциты,%	33,6±12,47	29,16 ±13,9	0,901	0,367
Эозинофилы,%	4,6±6,0	2,0±1,4	2,481	0,013
Моноциты,%	4,4±2,6	5,7 ±3,5	0,898	0,376
СОЭ, мм\час	32,2±14,1	41,6 ±22,8	1,111	0,064
Hb, г\л	122,3±22,8	112,2 ±25,38	1,681	0,1
Тромбоциты, тыс	432,5±162,8	344,0 ±224,9	0,982	0,08
Ht	37,6±5,7	33,8 ±7,1	3,216	0,04

Таблица 5 - Биохимические показатели крови у пациентов с сочетанной патологией

Показатели	M±δ		Z	p
	1-ая группа n=31	2-ая группа n=32		
Общий белок, г\л	71,3±9,8	72,58±13,0	0,596	0,066
Прямой билирубин,мкмоль\л	2,23±6,1	5,93 ±6,2	2,447	0,03
Щелочная фосфатаза, Ед\л	258,0±106,4	343,8±138,0	3,123	0,002
АСТ, ммоль\л	26,9±16,9	41,63 ±14,6	3,901	0,000
АЛТ, ммоль\л	23,6±21,9	34,5±21,8	1,982	0,052
γ-ГТП, ммоль	64,6±71,0	139,6 ±88,34	3,618	0,003
Альбумин,г\л	44,5±7,5	34,59 ±7,4	3,744	0,01
γ – фракция глобулинов,%	25,8±4,5	36,6 ±6,7	3,281	0,001

Обсуждение. По данным литературы описторхоз способен изменять иммунную реактивность организма с активацией гуморального пути иммунного ответа [2, 4, 5, 7], который при туберкулезной инфекции оказывается неадекватным и способен приводить к развитию распространенных клинических форм туберкулеза [1]. В случае с ВИЧ – инфекцией ожидалось еще большее угнетение клеточного звена с развитием гранулем экссудативно-альтеративного типов, что должно было проявиться в виде распространенных и\или деструктивных форм [6]. В нашем исследовании этого не отмечено и нами регистрировались те же клинические формы, что и в целом в популяции (табл.2). Деструктивных форм и бактериовыделения отмечалось одинаковое количество случаев.

По данным ряда авторов (Н.Н. Самко, 1990 г). при сочетанной патологии «туберкулез-описторхоз» в легких развивались более сильные специфические воспалительные изменения, а в печени – менее интенсивные, чем при каждом заболевании в отдельности. В связи с чем, ожидалось увеличение показателей функции печени в обеих группах, но в нашем исследовании данные биохимического анализа были отличными только у представителей 2-ой группы. Т.к. в этой группе употребление психотропных и наркотических препаратов отмечалось несколько чаще (p=0,065), мы изучили их связь с повышенными показателями ЩФ, АСТ. Корреляции между употреблением наркопрепаратов и изменением биохимии не выявлено (с ЩФ (R= -0,32), с АСТ (R = -0,42)). Учитывая, что вирус HCV одинаково часто встречался у пациентов обеих групп (6 из 31 и 16 из 32, p=0,086), а изменение биохимических показателей в виде повышения щелочной фосфатазы (p=0,002), аспаратаминотрансферазы (p=0,000) и γ-глутамилтранспептидазы (p=0,003) отмечалось только во 2-ой группе, то влияние вирусного гепатита на изменение показателей также мы не доказали. Корреляцию показателей ЩФ (R=0,47), АСТ (R=-0,55) мы заметили только с наличием ВИЧ. Кроме того,

наличие ВИЧ коррелировало с уровнем γ – глобулинов ($R=0,70$), что являлось признаком активации гуморального звена. При таких изменениях в иммунном статусе ожидаемо преобладание распространенных форм туберкулезной инфекции. Однако, в нашем исследовании этого не наблюдалось. При дальнейшем изучении особенностей иммунного реагирования было уточнено, что у пациентов 1-ой группы в общем анализе крови преобладали эозинофилы (см.табл.4), запускающие формирование IgE – зависимых гранулем (А.Н. Маянский, 2001), которые также не способствовали в полной мере ограничению инфекции. Несмотря на то, что у пациентов 2-ой группы отмечалось формирование тройного сочетания патологий «описторхоз-туберкулез-ВИЧ», мы не отмечали взаимного суммирующего эффекта патологий и усугубления клинической картины. Кроме того, следовало отметить, что по данным рентгенологического обследования, только у пациентов 1-ой группы выявлялось прогрессирование туберкулезного процесса (табл.3) за счет наличия МБТ с множественной лекарственной устойчивостью. Возвращаясь к сказанному, что при описторхозе в легких развивались более сильные специфические воспалительные изменения, для купирования которых требовалось более пролонгированное время, за которое успевала развиться МЛУ к противотуберкулезным препаратам. В нашем исследовании она диагностировалась преимущественно через 1-2 мес от начала терапии, что мы относили к вторичной лекарственной устойчивости.

Со стороны показателей периферической крови обращало внимание отсутствие реакции лейкоцитов у пациентов в группе с ВИЧ-инфекцией, для которых была характерна цитопения. Это находило отражение в снижении уровня гематокрита (табл.4).

Сниженный синтез альбуминов во 2-ой группе не коррелировал ни с измененными ЩФ и АСТ, ни с ВИЧ. Возможно, он связан с другими причинами, среди которых можно предположить алиментарное голодание.

Т.е. при сочетании тройной патологии туберкулез-описторхоз-ВИЧ не выявлено суммирующего эффекта и усугубление тяжести нозологий. При сочетании «описторхоз – туберкулез» отмечалась эозинофилия, тогда как при тройной патологии «описторхоз-туберкулез – ВИЧ» - гиперпродукция γ -глобулинов, что в обоих случаях свидетельствовало об активации гуморального пути иммунного ответа по типу гиперчувствительности немедленного типа без уточнения вида (I, III Gell, Coombs). Прогрессирование туберкулезной инфекции при контрольном рентгенобследовании через 60-90 доз от начала терапии связывали с формированием вторичной множественной лекарственной устойчивости только у пациентов 1-ой группы. Увеличение биохимических показателей во 2-ой группе коррелировало с наличием ВИЧ в организме. Т.о., при наличии сочетанной патологии «описторхоз-туберкулез» наряду с противотуберкулезной терапией следует проводить дегельминтизацию для профилактики вторичной лекарственной устойчивости, а при наличии ВИЧ – более широко рекомендовать прием антиретровирусных препаратов.

Литература

1. Барри Р. Блума. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Руководство. [Пер. с англ.] М., Медицина; 2002.: 1-677.
2. Дроздова, Т.Г. Клинико-иммунологическая характеристика описторхоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: Новосибирск, 1987: 1-19.
3. Ерохин, В.В. Патоморфогенез туберкулеза. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. Москва, 2000: 13-17.
4. Стрелис А.К., Задорожний А.И., Кузьмичев М.А. и др. Некоторые особенности течения туберкулеза легких в сочетании с хроническим описторхозом. Мед. паразитол. и паразитарн. болезни 1985; 5: 11 – 13.
5. Постникова Т.Ф. Иммунологическая реактивность хозяина при описторхозе. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук 1988; 22.

6. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий. Уральский медицинский журнал. 2011; 01-79: 67-71
7. Каленова Л.Ф. Физиологические механизмы иммунной системы человека и млекопитающих при описторхозной инвазии. Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук: Тюмень; 2005: 39.
8. Гринберг Л.М., Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии. Научные труды Всероссийской Научно-практической конференции; 2008 октябрь 29-31; Санкт-Петербург: 2008: 224-227.
9. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Глава 4. Туберкулез и ВИЧ-инфекция. В: Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. ООО «Береста» Санкт-Петербург; 2011. 13-118.

Автор, ответственный за переписку:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
tulkova2006@rambler.ru