

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Нестеренко А.В.

Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1

Ключевые слова: клиническое течение, туберкулез у ВИЧ-инфицированных, эпидемиологическая ситуация

TUBERCULOSIS CLINICAL PROGRESSION AMONG PATIENTS WITH HIV-INFECTION

A. V. Nesterenko

Krasnoyarsk regional tuberculosis dispensary №1

Keywords: clinical progression, tuberculosis with HIV positive patients, epidemiological situation

Стремительное распространение ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации не могло не отразиться на эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

В 2012 году на территории Красноярского края состояло под наблюдением на конец года 6637 больных туберкулезом (учетная форма №33), 11468 ВИЧ-инфицированных (ф. №61), 871 с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция (ф. № 61).

Заболеваемость туберкулезом в Красноярском крае в 2012 году составила 95,3 на 100 тыс. населения (ф. №8 на 100 тыс.). С каждым годом число пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция прогрессивно увеличивается (2008г-129, 2009 год - 178, 2010г – 211, 2011г– 264, 2012г - 265 новых случаев). Общее число больных активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией возросло за пять лет на 351 человек и составляет на 01.01.2013г 710 человек. ВИЧ-инфицированных детей с установленным диагнозом туберкулез на 01.01.2013 г. – 7 (ф. №63).

Смертность от туберкулеза в Красноярском крае снизилась за пять лет на 53,5% и составляет за 2012 год 15,9 на 100 тыс. населения (ф. №8). Наряду с этим отмечается увеличение умерших больных ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции, в 2012 году – 111 пациентов (2010г - 64 , 2011г - 99) (ф. №61).

В современных условиях у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез имеет особенности, как в клиническом течении, так и в его исходах, что обуславливает трудности в диагностике и лечении таких больных.

**Цель исследования:** определить особенности клинического течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 363 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания госпитализированных для лечения в КГКУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1» в период с 2008-2011 гг., из них

204 пациента с впервые выявленной сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция (ВИЧ/ТБ), 159 пациентов без ВИЧ-инфекции (ТБ) (таблица 1).

Таблица 1. – Количество больных вошедших в разработку

	2008г.	2009г.	2010г.	2011г.	Итого
Количество больных ВИЧ/ТБ	22 (6,0%)	55 (15,1%)	59 (16,2%)	68 (18,7%)	204 (56,1%)
Количество больных ТБ	37 (10,1%)	41 (11,2%)	39 (10,7%)	42 (11,5%)	159 (43,8%)
Общее количество	59 (16,3%)	96 (26,4%)	98 (26,9%)	110 (30,4%)	363 (100%)

больных					
---------	--	--	--	--	--

С целью определения клинических особенностей течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией учитывался уровень CD4 (таблица 2).

Таблица 2. – Уровень CD4 у пациентов ВИЧ/ТБ

Количество CD4	CD4 < 100 клеток	CD4 100-199 кл	CD4 200-349 кл	CD4 350-400 кл	CD4 > 500 клеток	Всего
Количество больных ВИЧ/ТБ	94 (46%)	48 (23,6%)	39 (19,2%)	14 (6,8%)	9 (4,4%)	204 (100%)

**Результаты.** Диагноз туберкулез был установлен на основании выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) у 56,8% (n=116) пациентов ВИЧ/ТБ и 49,6% (n=79) пациентов ТБ. Гистологическая верификация диагноза была у 14,2% (n=29) ВИЧ/ТБ, 5,0% (n=8) - ТБ. Диагноз подтвержден обнаружением ДНК МБТ методом ПЦР у 10,7% (n=22) пациентов ВИЧ/ТБ, 22% (n=35) - ТБ, на основании комплекса клинико-рентгенологических признаков 15,6% (n=32) у пациентов ВИЧ/ТБ, 23,8% (n=38) у пациентов ТБ, от эффекта специфической терапии у 18,1% (n=32) пациентов ВИЧ/ТБ.

При обращении за медицинской помощью туберкулез был выявлен у 94,6% (n=193) пациентов ВИЧ/ТБ, у 51% (n=81) пациентов ТБ, причем, чем более угнетен иммунитет, тем чаще туберкулез выявлялся при обращении за медицинской помощью, профилактически у 5,4% (n=11) пациентов ВИЧ/ТБ и 49% (n=78) - пациентов ТБ (таблица 3).

Таблица 3. – Метод выявления туберкулеза

	ВИЧ/ТБ CD4<100	ВИЧ/ТБ CD4 100-199	ВИЧ/ТБ CD4 200-345	ВИЧ/ТБ CD4 350-499	ВИЧ/ТБ CD4>500	ТБ
Проф. осм. ФЛГ	1 (1,0%)	2 (4,2%)	3 (7,6%)	2 (14,2%)	3 (33,3%)	78 (49%)
Обращ. с жалобами	93 (99,0%)	46 (95,8%)	36 (92,3%)	12 (85,7%)	6 (66,6%)	81 (51%)

При анализе течения инфекционного процесса было установлено, что в 67,6% (n=138) наблюдений у пациентов ВИЧ/ТБ клиническая симптоматика туберкулеза развивалась подостро, в течение 1,5 – 2 месяцев с быстрым нарастанием интоксикационного синдрома, слабости, снижения веса. Острое начало отмечено в 21,5% (n=44) случаях, бессимптомное в 10,7% (n=22) наблюдениях. У пациентов ТБ острое начало заболевания встречалось в 3,1% (n=5) наблюдений, подострое – 68,5% (n=109), малосимптомное – 28,3% (n=45).

У 46 (22,5%) пациентов ВИЧ/ТБ клинические проявления туберкулеза начинались с гиперплазии периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, подмышечных групп) на фоне лихорадки до 39-40 градусов. Интоксикационный синдром проявлялся фебрильной температурой у 153 (75,0%) пациентов ВИЧ/ТБ, потливостью, прогрессирующим похуданием (снижение массы тела более чем на 10%) у 127 (62,2%) больных ко-инфекцией. Жалобы на сухой кашель предъявляли 144 (70,5%) пациента ВИЧ/ТБ, 80 (39,%) отмечали одышку. Рентгенологически в это время патологии в ткани легких и внутригрудных лимфатических узлах не определялось.

У 95% больных ВИЧ-инфекцией с генерализованным туберкулезом имелись признаки гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов.

У пациентов без ВИЧ-инфекции симптомы интоксикации регистрировались в 33,9% (n=54) случаев, у всех пациентов при рентгенологическом обследовании определялись патологические изменения.

В структуре клинических форм, у впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией чаще регистрировался диссеминированный туберкулез (n=82; 40,1%), причем у 55 (26,9%) пациентов с генерализованным поражением (таблица 4).

Таблица 4. – Клинические формы туберкулеза пациентов ВИЧ/ТБ

	2008г.	2009г.	2010г.	2011г	Всего
ОТЛ	1(4,6%)	1(1,9%)	1(1,7%)	4(5,8%)	7(3,4%)
Милярный	2(9,0%)	2(3,6%)	3(5,1%)	4(5,8%)	11(5,4%)
ДТЛ	9(40,9%)	19(34,6%)	20(33,9%)	23(33,9%)	71(34,8%)
ИТЛ	5(22,7%)	16(29,1%)	14(23,8%)	17(25%)	52(25,5%)
Казеозная пневмония	1(4,6%)	4(7,2%)	4(6,8%)	4(5,9%)	13(6,4%)
Туберкулема	1(4,6%)	1(1,9%)	2(3,3%)	2(2,9%)	6(2,9%)
Кавернозный	0	0	0	0	
ФКТ	1(4,6%)	4(7,2%)	6(10,2%)	6(8,9%)	17(8,5%)
Туб. Плеврит	2(9,0%)	6(10,9%)	7(11,9%)	8(11,8%)	23(11,3%)
Туб. кишечника	0	2(3,6%)	0	0	2(0,9%)
Туб. сальпингит	0	0	2(3,3%)	0	2(0,9%)
	22(100%)	55(100%)	59(100%)	68(100%)	204(100%)

У пациентов без ВИЧ-инфекции чаще регистрировался инфильтративный туберкулез 49% (n=78), диссеминированный туберкулез – 33,9% (n=54), очаговый туберкулез – 8,1% (n=13), туберкулезный плеврит – 5,0% (n=8), казеозная пневмония установлена у 1,25% (n=2), кавернозный туберкулез – 1,25% (n=2), фиброзно-кавернозный туберкулез – 1,25% (n=2).

Локализация очагов при внелегочном туберкулезе, у ВИЧ-инфицированных, существенно отличается от таковой у пациентов без ВИЧ. Изолированные внелегочные очаги без туберкулеза органов грудной клетки были обнаружены только у 4 (1,9%) больных. Туберкулез кишечника, осложненный перфорацией и перитонитом (n=2; 0,9%) установлен при аутопсии и туберкулезный сальпингит диагностированный у 2 (0,9%) пациенток при гистологическом исследовании операционного материала. Во всех остальных случаях туберкулез носил полиорганый и генерализованный характер.

У больных ВИЧ/ТБ положительные пробы «Диаскинтест» регистрировались в 91% (n=56) у пациентов с уровнем CD4 200-500 клеток, у пациентов ВИЧ/ТБ с CD4 менее 100 клеток - 4,2% (n=4), CD4 100-199 клеток - 33,3% (n=16). У пациентов ТБ положительный «Диаскинтест» встречался в 82,3% (n=131).

Деструкция легочной ткани определялась у 85 (41,5%), впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, бактериовыделение регистрировалось у 106 (51,9%) пациентов (таблица 5). МБТ при использовании метода люминесцентной микроскопии и/или посева были обнаружены в мокроте у 106 (51,9%) человек, у 30 (14,7%) пациентов в другом патологическом материале (отделяемое из свища, ликвор, экссудат). Из 106 пациентов МБТ (+), культуральным методом бактериовыделение было подтверждено у 92 (86,7%) пациентов.

Таблица 5. – Наличие деструкции легочной ткани и бактериовыделения у больных ВИЧ/ТБ

	2008г.	2009г.	2010г.	2011г	Всего
Распад CV(+)	13	26 (12,7%)	18	28 (13,7%)	85

	(6,3%)		(8,8%)		(41,6%)
МБТ(+)	13 (6,3%)	28 (13,7%)	30 (14,7%)	35 (17,1%)	106 (51,9%)
МБТ(+)/CV(+)	100%	107%	166%	125%	124%

По данным наблюдения, у ВИЧ-инфицированных больных преобладало бактериовыделение над фазой распада.

Был проведен анализ соотношения наличия деструкции в легочной ткани и частоты выявления микобактерий в мокроте. В результате анализа установлено, что чем более выражено снижение количества CD4 лимфоцитов у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, тем чаще обнаруживали микобактерии при отсутствии деструкции в легочной ткани, что соответствует наблюдениям других авторов.

Первичная лекарственная устойчивость МБТ определялась у 34 (36,9%) больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ, из них множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя регистрировалась у 16 (17,3%) пациентов.

У пациентов без ВИЧ-инфекции бактериовыделение регистрировалось у 70,5% (n=112), в том числе из мокроты – 68,5% (n=109), из другого патологического материала (экссудат, моча) – 1,9% (n=3). Первичная лекарственная устойчивость МБТ у пациентов без ВИЧ определялась в 10,7% (n=12) наблюдений, множественная лекарственная устойчивость в 7,1% (n=8). Деструкция легочной ткани устанавливалась у 69,8% (n=111) больных туберкулезом без ВИЧ. Соотношение выявления МБТ и деструкции легочной ткани составило у пациентов ТБ 0,9%.

Лечение пациентам назначалось сразу после утверждения диагноза на врачебной комиссии. На основании приказа МЗ РФ № 109 138 (67,6%) больных ВИЧ/ТБ, 132 (83%) больных ТБ получали I режим химиотерапии, пациентам из контакта с больными туберкулезом и пенитенциарных учреждений, с осложненным течением туберкулеза, с остро прогрессирующими формами назначался II Б режим химиотерапии 66 (32,3%) больных ВИЧ/ТБ и 27 (16,9%) больных ТБ. После получения результатов лекарственной чувствительности проводилась коррекция химиотерапии. IV режим химиотерапии получали 16 (7,8%) пациентов ВИЧ/ТБ и 8 (5,0%) пациентов ТБ. Больным ВИЧ/ТБ с уровнем CD4 менее 350 клеток назначалась противовирусная терапия через 2 недели приема противотуберкулезных препаратов. ВААРТ получало 112 (54,9%) больных, остальные пациенты, нуждающиеся в проведении ВААРТ, отказались от терапии.

При выборе препаратов для проведения ВААРТ, учитывались сложные взаимодействия между лекарственными средствами, проводился динамичный контроль лабораторных показателей.

40 (19,6%) пациентов ВИЧ/ТБ и 20 (12,5%) пациентов ТБ выписаны из стационара преждевременно в связи с нарушением больничного режима или самовольным уходом, что является одной из причин низкой эффективности лечения и формирования лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Добиться положительного эффекта от консервативного лечения, у впервые выявленных больных в виде прекращения бактериовыделения (n=57; 53,9%) и закрытия полостей распада (n=30; 35,2%), удавалось только у тех пациентов, которые непрерывно получали противотуберкулезную химиотерапию в сочетании с ВААРТ. Эффективность лечения больных ТБ составила 84,9% (n=135) по прекращению бактериовыделения и 54,7% (n=87) по закрытию полости распада.

У пациентов ВИЧ/ТБ, которые, отказывались от противовирусной терапии или самостоятельно прекращали принимать препараты 28 (13,7%), чаще это лица, продолжающие принимать внутривенные наркотики, прогрессировали оба заболевания. Эффективность лечения туберкулеза у данной категории больных является низкой.

Летальность составила 35(17,1%), при этом большинство пациентов ВИЧ/ТБ умирали от прогрессирующего туберкулеза (92,6% от числа умерших). Из больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом умер 1 пациент (0,6%).

**Заключение.** Обобщая клинические проявления туберкулеза, пациентов с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ выделен ряд особенностей течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами: подострое начало заболевания (66,2%), выражение симптома интоксикации (75,0%), снижение массы тела более чем на 10% (62,2%), увеличение периферических лимфатических узлов (22,7%), одышка (39,2%), сухой кашель реже со слизистой мокротой (71,0%), поражение нескольких органов туберкулезным процессом (46,4%).

У пациентов без ВИЧ-инфекции чаще встречается малосимптомное течение туберкулеза (66,0%), в 96% регистрируется только туберкулез органов дыхания.

Трудности диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны, не только с атипичным клиническим течением туберкулезного процесса, но и с особенностями рентгенологической картины туберкулеза, недостаточно информативными методами иммунологической диагностики.

Клинические формы туберкулеза у пациентов ВИЧ/ТБ часто остро прогрессирующие (11,7%), генерализованные (26,9%). У этих пациентов большой процент выявления первичной лекарственной устойчивостью микобактерий (36,9%), в том числе множественной (17,3%), что затрудняет лечение и неблагоприятно влияет на клинический прогноз, отмечается высокая летальность. Следовательно, категория ВИЧ-инфицированных пациентов требует особого внимания и важным является проведение профилактических мероприятий, направленных на своевременное выявление туберкулеза, а именно профилактическое флюорографическое обследование 2 раза в год (постановлением Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"»).

Для корреспонденции:

Нестеренко Анна Викторовна

Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1,

Врач фтизиатр.

660079, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 26.

E mail: nesterenko.a@list.ru

Тел: 83912617665