

## О. В. Корж, О. В. Павенко, Т. В. Тлустова, Д. С. Мірошніченко КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ У ОСІБ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Відомо, що особи, інфіковані ВІЛ та мікобактеріями туберкульозу (МБТ), мають підвищений ризик захворіти на активний туберкульоз (ТБ), а термін до розвитку активної хвороби є значно меншим, ніж у ВІЛ-негативних [11, 12]. Перебіг туберкульозу на фоні прогресуючого імунодефіциту часто приймає агресивний характер та супроводжується генералізацією інфекції з формуванням позалегенових форм захворювання [1, 2, 3]. Останнім часом проблема ко-інфекції ТБ/ВІЛ широко обговорюється у наукових колах. Отримано наукові дані про нетипову клініко-лабораторну картину як легеневого, так і позалегенового туберкульозу, швидкий несприятливий перебіг та негативний прогноз туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб [4, 13, 14]. Зарубіжні та вітчизняні автори повідомляють, що форма туберкульозу (легенева, позалегенова) залежить від ступеню імуносупресії. На ранній стадії ВІЛ-інфекції клінічна картина туберкульозу схожа з картиною у неінфікованих ВІЛ пацієнтів, і найпоширенішою формою є туберкульоз легень [2, 3]. На цій стадії знаходять кислотостійкі бактерії (КСБ) у мокротинні та деструкції на рентгенограмі. На пізній стадії ВІЛ клініка захворювання нагадує первинний туберкульоз з негативними результатами мазка та інфільтративними змінами у легенях без утворення порожнин. Різко зростає кількість гематогенного дисемінованого (міліарного) туберкульозу, підвищується частота розвитку позалегенових форм захворювання [1, 2]. Разом із тим, існують дані про рідкісне виявлення бактеріовиділення навіть у осіб із відносно збереженим імунітетом та частий розвиток у ВІЛ-інфікованих хворих деструктивного туберкульозу легень [5, 11]. Такі відмінності свідчать про недостатнє освітлення проблеми та диктують необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було визначити клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції ТБ/ВІЛ залежно від ступеню імуносупресії.

**Матеріали та методи.** Було проведено аналіз медичних карт стаціонарних хворих, які знаходилися у стаціонарних туберкульозно-легеневих відділеннях КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» м. Донецька та були виписані протягом 2010 року. Наявність ВІЛ-інфікування підтверджувалася згідно клінічного протоколу [6] методами імуноферментного аналізу та імуноблотінгу у Донецькому центрі СНІДу, там же у 113 ВІЛ-інфікованих пацієнтів виконували імунологічне дослідження з визначенням рівня CD4-лімфоцитів в 1 мкл крові (клітин/мкл). Такі особи були розділені на групи залежно від ступеню імуносупресії. У першу групу увійшло 26 пацієнтів (23,0 %) з рівнем CD4-лімфоцитів, більшим за 350 клітин/мкл, у другу — 17 осіб (15,0 %) з рівнем CD4 349–200 клітин/мкл та в третю — 70 хворих (61,9 %),

в яких кількість CD4-лімфоцитів була меншою за 200 клітин/мкл (стадія власне СНІДу). Всім обстеженим виконувалося комплексне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження. Пробу Манту з 2 ТО було виконано у 22 осіб 1-ї групи та 12 хворим із 2-ї та 3-ї груп. Для виявлення бактеріовиділення проводили триразове мікроскопічне дослідження мазка мокротиння на наявність КСБ, посів на твердеживильне середовище Левенштейна-Йенсена та дослідження на апараті для прискореного зростання КСБ — БАКТЕК.

Отримані дані представляли у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентілю (Me (25 %; 75 %)), достовірність відмінностей оцінювалася за непараметричним критерієм Уїлкоксона, достовірним вважався рівень значущості  $p < 0,05$  [7]. У випадку аналізу якісних показників, наявність відмінностей визначали за використанням методу Фішера [7].

**Результати та обговорення.** За результатами досліджень не було виявлено суттєвих відмінностей між виділеними групами за показниками віку, питомої ваги чоловіків і жінок та соціальним статусом. Середній вік пацієнтів дорівнював відповідно  $(34,5 \pm 0,8)$ ,  $(36,9 \pm 1,9)$  та  $(36,8 \pm 1,1)$  років, чоловіки склали 62,5 %, 52,9 % та 67,1 %, не мали постійного працевлаштування 79,2 %, 58,8 % та 70,1 % хворих,  $p > 0,05$ .

Середній термін від офіційної реєстрації позитивного ВІЛ-статусу до встановлення діагнозу туберкульозу в 1-й групі складав  $(1,6 \pm 0,3)$  років, причому у 68 (60,2 %) пацієнтів він не перевищував одного року, а у половини хворих наявність антитіл до ВІЛ було визначено одночасно з розвитком активного туберкульозу. В 2-й групі зазначений термін був дещо більшим — в середньому  $(2,7 \pm 0,7)$  років, при цьому одночасне виявлення обох інфекцій реєструвалося у 7 (41,2 %) осіб, а проміжок часу до розвитку активного туберкульозу був менший за рік у 9 (52,9 %) ВІЛ-інфікованих. У групі хворих із глибокою імунодепресією (стадія власне СНІДу), діагноз туберкульозу встановлювався в середньому через  $(2,6 \pm 0,2)$  років від офіційної реєстрації ВІЛ-інфікування, у половини осіб ВІЛ-інфекція та активний туберкульоз реєструвалися одночасно, у 42 (60,0 %) хворих термін до виникнення туберкульозу був меншим за рік.

Отже, переважна кількість пацієнтів надходила до протитуберкульозних відділень на стадії глибокої імуносупресії з рівнем CD4-лімфоцитів, нижчим за 200/мкл, причому, незалежно від ступеню імуносупресії, майже у половини хворих наявність ВІЛ-інфікування і активного туберкульозу були встановлені одночасно. Така динаміка свідчить про низький рівень активного виявлення ВІЛ-інфікування серед населення, що є негативним фактором зростання захворюваності та смертності не тільки від туберкульозу, але і ВІЛ-інфікаційних хвороб та інших опортуністичних інфекцій [14]. Не підлягає сумніву, що

своєчасна діагностика ВІЛ-інфікування разом із хіміопротекцією туберкульозу в інфікованих МБТ осіб є актуальним напрямком сучасної медицини, спрямованим на зниження захворюваності та смертності від туберкульозу.

Аналіз стану імунної системи показав, що майже у третини хворих спостерігалось виражене пригнічення імунної системи, коли кількість CD4-лімфоцитів складала менше, ніж 50 клітин/мкл, що значно ускладнювало перебіг туберкульозу та його лікування (рис. 1). Із станом імуносупресії асоціювалися такі показники, як клінічна форма туберкульозу та перебіг захворювання (табл. 1). Так, паралельно зростанню імуносупресії збільшувалась питома вага пацієнтів із дисемінованими і генералізованими формами туберкульозу, частота розвитку туберкульозного плевриту зростала вже після зниження рівня CD4-лімфоцитів нижче 350 клітин/мкл, відносна кількість пацієнтів із туберкульозним менінгітом була практично однаковою в усіх групах. Периферичні лімфатичні вузли вражалися специфічним процесом тільки у хворих із рівнем CD4-лімфоцитів, нижчим за 200 клітин/мкл.

Як видно з таблиці, умови для генералізації туберкульозної інфекції з залученням до патологічного процесу більше двох органів виникали вже при зниженні кількості CD4-лімфоцитів до рівня, нижчого за 350 клітин/мкл. Відомо, що розповсюдження МБТ в організмі та розвиток позалегенових форм захворювання значно ускладнює ведення такого контингенту хворих та погіршує їх прогноз для життя [2, 4, 14]. Отже, отримані результати обґрунтовують доцільність не тільки ретельного контролю стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих, але і початку противірусного лікування як можна раніше. Разом із тим, оптимальні терміни приєднання ВААРТ до специфічної хіміотерапії туберкульозу потребують уточнення.

Останніми роками дискутується питання щодо інформативності туберкулінових проб у ВІЛ-інфікованих осіб. В роботах [9, 10] повідомляється про майже 100 % відсутність у ВІЛ-інфікованих реакції на туберкулін, інші автори реєстрували позитивні проби Манту 2 ТО у половини пацієнтів з активним туберкульозом [12]. В своїх раніше опублікованих працях ми казали про позитивні туберкулінові реакції майже у 93 % ВІЛ-інфікованих хворих з ексудативним туберкульозним плевритом, при цьому розмір папули досягав  $(13,7 \pm 1,2)$  мм [8]. Слід відмітити, що на той час нами не оцінювався стан імунної системи.

Під час оцінки реакції на туберкулін залежно від стану імунітету було встановлено, що при кількості CD4-клітин, більшої за 350/мкл, позитивні проби Манту з 2 ТО реєструвалися у 100 % хворих, середній розмір папули складав  $(10,5 \pm 0,6)$  мм. При знаходженні CD4 у діапазоні 350-200 клітин/мкл у більшості хворих (83,3 %) також реєструвалися позитивні туберкулінові реакції із середнім розміром папули  $(13,3 \pm 0,5)$  мм, в інших осіб проби були негативними, сумнівних не було. При зниженні рівня CD4 за 200 клітин/мкл позитивну реакцію на туберкулін було зафіксовано у 54,5 % осіб, у решти обстежених проба була негативною, середній розмір папули досягав  $(9,1 \pm 0,4)$  мм. Отже, реакція на туберкулін залежала від стану імунної системи, проте кореляції між розміром папули та рівнем CD4-лімфоцитів не набували статистичної значущості ( $R = +0,42$ ,  $p > 0,05$ ). Великий відсоток пози-

тивних проб навіть на фоні глибокого пригнічення імунітету дозволяють зробити висновок, що оцінка туберкулінової чутливості залишається скринінговим методом для визначення потреби у дообстеженні та хіміопротекції туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих осіб.

Аналіз ефективності стаціонарного етапу лікування показав, що найменший відсоток пацієнтів, які були переведені у підтримуючу фазу (ПФ) та виписані з відділення, визначався серед осіб 3-ї групи, серед яких реєструвалася також найбільша питома вага хворих, що продовжили лікування в інтенсивній фазі (ІФ) за місцем проживання або були виписані з відділення до закінчення ІФ через грубі порушення лікарняного режиму або самовільний відхід (табл. 2). Серед пацієнтів, хто продовжив лікування в ІФ за місцем проживання, 10 осіб (47,6 %) були в украї тяжкому стані, і основною причиною виписки із відділення була категорична відмова від госпіталізації самого хворого та його родичів. Частота встановлення діагнозу мультирезистентного туберкульозу із переведенням до 4-ї категорії була приблизно однаковою в усіх групах, і практично не залежала від стану імунної системи.

Розвиток деструктивного туберкульозу легень частіше спостерігався серед хворих 1-ї групи з відносно збереженим імунітетом, що співпадає з результатами досліджень інших авторів [2]. Проте ефективність загоєння деструкцій була низькою в усіх групах, зберігаючись майже у всіх пацієнтів, які були виписані із відділення, при цьому у більшості осіб порожнини в легенях зберігалися і після завершення ІФ лікування та переводу у ПФ.

Бактеріовиділення всіма методами при зменшенні кількості CD4-лімфоцитів до 350/мкл і нижче, було виявлено менше, ніж у половини хворих, причому у 50,0 — 57,7 % бактеріовиділювачів були позитивними результати мікроскопії мазка мокротиння. Отже, ми не можемо погодитися із висновками [2], які наголошують про недоцільність використання мікроскопії в якості скринінгового методу для виявлення туберкульозу у хворих на СНІД. Серед хворих 1-ї групи, імунітет яких був кращим, питома вага мікроскопічного методу у виявленні бактеріовиділення досягала 71,4 %.

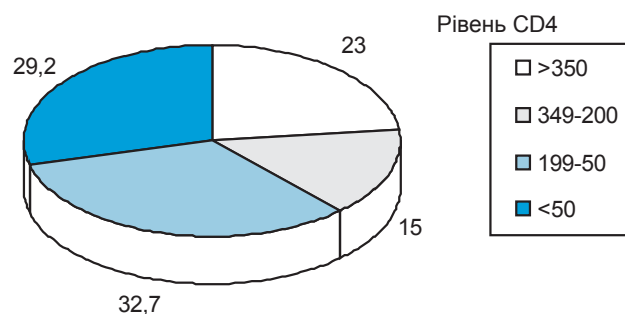
Звертав на себе увагу той факт, що у пацієнтів з імуносупресією частота виявлення бактеріовиділення була вищою, ніж частота розвитку деструкцій у легенях, що було особливо вираженим у пацієнтів 3-ї групи. Схожі результати були отримані у працях [2], де було помічено, що частина хворих без наявного деструктивного процесу у легенях виділяє МБТ. За думкою авторів, причиною цього служили дрібні ділянки розпаду, які не були помітними на рентгенограмах і томограмах. Із свого боку ми пояснюємо таку невідповідність можливістю розвитку аденогенного туберкульозу бронхів, адже по мірі пригнічення імунітету та зниження кількості CD4-лімфоцитів серед хворих помітно зростає частота специфічного ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Ефективність лікування за припиненням бактеріовиділення була достатньо високою і не залежала від ступеню імуносупресії, причому показники негативації мазку були вищими за частоту загоєння каверн. Можна зробити висновок, що ефективність антимікобактеріальної терапії

у ВІЛ-інфікованих за умов збереження чутливості збудника до протитуберкульозних засобів є достатньо високою. Наші висновки не суперечать працям, в яких виражений позитивний ефект від протитуберкульозного лікування пояснювали гарним прониканням препаратів у зону специфічного ураження через відсутність розвинутого клітинного шару навколо вогнищ казеозного некрозу.

**Висновки**

1. Більше половини хворих (62,0 %) на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ надходять у протитуберкульозні відділення у стадії глибокої імуносупресії з рівнем CD4-лімфоцитів, нижчим за 200 клітин/мкл.
2. По мірі зниження рівня CD4-лімфоцитів збільшується питома вага дисемінованих і генералізованих форм туберкульозу, частота розвитку туберкульозного плевриту, ураження внутрішньогрудних та периферичних лімфатичних вузлів.
3. Туберкулінодіагностика може використовуватися у ВІЛ-інфікованих осіб для визначення потреби у дообстеженні на туберкульоз: позитивна проба Манту з 2 ТО реєструється у 100 % хворих із кількістю CD4-лімфоцитів більше за 350 клітин/мкл, у 83,3 % осіб при рівні CD4 від 350 до 200 клітин/мкл та у 54,5 % пацієнтів з кількістю CD4, нижчою за 200 клітин/мкл.



**Рис. Розподілення стаціонарного контингенту хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від ступеня імуносупресії, %**

4. Деструктивний туберкульоз легень частіше розвивається серед хворих із рівнем CD4-лімфоцитів, вищим за 350 клітин/мкл, проте незалежно від стану імунітету ефективність загоєння деструкцій є низькою: на момент переведення у підтримуючу фазу лікування загоєння порожнин досягалося у 0–27,3 % пацієнтів. Частота абацилювання за умов збереження чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів є високою, не залежить від ступеню імуносупресії і по закінченні інтенсивної фази досягається у 80,8–100,0 % бактеріовиділювачів.

Таблиця 1

**Клінічна характеристика туберкульозного процесу у ВІЛ-інфікованих хворих із різним ступенем імуносупресії**

Показники	Групи хворих		
	I, n = 26	II, n = 17	III, n = 70
Туберкульоз легень, у тому числі:	25 (96,1%)	17 (100,0 %)	69,0 (98,6 %)
вогнищевий	1 (4,0 %)	1 (5,9 %)	2 (2,9 %)
інфільтративний	16 (64,0 %)	9 (52,9 %)	23 (33,3 %)
дисемінований	8 (32,0 %)	7 (41,2 %)	42 (60,0 %)
казеозна пневмонія	0	0	2 (2,9 %)
Наявність деструкцій у легенях	16 (61,5 %)	5 (29,4 %)	26 (37,1 %)
Туберкульоз плеври	4 (15,4 %)	5 (29,4 %)	17 (24,3 %)
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	5 (19,2 %)	4 (23,5 %)	27 (38,6 %)
Туберкульозний менінгіт	2 (7,7 %)	2 (11,8 %)	5 (7,1 %)
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	0	0	8 (11,4 %)
Інші позалегеневі локалізації	0	1 (5,9 %)	5 (7,1 %)
Генералізація процесу із залученням більше 2 органів	0	3 (17,6 %)	15 (21,4 %)

Таблиця 2

**Ефективність стаціонарного етапу лікування ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз легень залежно від стану імунітету**

Показники	Групи хворих		
	I, n = 26	II, n = 17	III, n = 70
Переведені у ПФ: кількість осіб	15 (57,7 %)	13 (76,5 %)	32 (45,7 %)
Продовжили лікування в ІФ за місцем проживання: кількість осіб	4 (15,4 %)	2 (11,8 %)	21 (30,0 %)
Виписані за грубі порушення лікарняного режиму: кількість осіб	4 (15,4 %)	1 (5,9 %)	9 (12,9 %)
Переведені в 4-ту категорію з приводу хіміорезистентності: кількість осіб	3 (11,5 %)	1 (5,9 %)	8 (11,4 %)
Наявність деструкцій в легенях перед початком лікування: кількість осіб,	16 (61,5 %)	5 (29,4 %)	26 (37,1 %)
із них осіб із збереженням деструкції на момент виписки із відділення	14 (87,5 %)	4 (80,0 %)	20 (76,9 %)
Бактеріовиділення (всіма методами): кількість осіб,	14 (53,8 %)	6 (35,3 %)	33 (47,1 %)
із них бактеріовиділення за мазком	10 (71,4 %)	3 (50,0 %)	19 (57,7 %)
Негативація мазка серед хворих з позитивним мазком: кількість осіб	8 (80,8 %)	3 (100,0 %)	15 (84,2 %)
Термін абацилювання за мазком: Ме (25 %; 75 %), днів	49,0 (34,2; 80,3)	78,0 (73,5; 90,0)	60,0 (43,5; 84,0)

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пантелеев, А. М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / А. М. Пантелеев // Альманах «Инфекционные болезни — 2007» — Санкт-Петербург, 2008. — С. 165–169.
2. Москаленко, В. Ф. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція / СНІД [Текст] / В. Ф. Москаленко, Р. Г. Процюк // Навчальний посібник. — К.: Медицина, 2009. — 424 с.
3. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции [Текст] / З. Х. Корнилова [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 10. — С. 13–20.
4. Світлична, Т. Г. Ефективність лікування та якість життя хворих на СНІД-асоційований туберкульоз з вираженим імунодефіцитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Тетяна Геннадіївна Світлична. — Київ, 2009. — 24 с.
5. Роша, Л. Г. Патоморфологія легень при ВІЛ-інфекції/СНІД [Текст]: автореф. канд. мед. наук: 14.03.02. / Л. Г. Роша. — Донецьк, 2010. — 19 с.
6. Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання — туберкульоз та ВІЛ-інфекцію [Текст]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.05.2008 № 276.
7. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е. В. Гублер. — Л.: Медицина, 1978. — 293 с.
8. Клиническая характеристика туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных лиц [Текст] // Д. С. Мирошниченко [и др.] // Питання експер. та клініч. мед.: Збірник статей. — 2009. — Т. 1, вип. 13. — С. 63–66.
9. Alexandrina, T. A. Change of the tuberculin reaction in HIV-positive residents with low number of CD4 lymphocytes [Text] / T. Alexandrina, S. Cherenko // Eur. Respir. J. — 2006. — V. 28., Suppl. 50. — P. 302.
10. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings [Text] / Diego Cecchini [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2009. — Vol. 13, № 2. — P. 269–271.
11. Mendelson, M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects [Electronic resource] / Marc Mendelson // British Medical Bulletin. — 2007. <http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ldm009v1>
12. Swaminathan, S. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update [Text] / Soumya Swaminathan, C. Padmapriyadarsini, G. Narendran // Clinical Infectious Diseases. — 2010. — Vol. 50. — P. 1377–1386.
13. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co-infection [Text] / A. Kwara [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2005. — Vol., № 5. — P.485–493.
14. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center [Text] / Nirmala Rajagopalan [et al.] // Am. J. Inf. Dis. — 2009. — № 3, P. 226–231.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КО-ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ У ЛИЦ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ИММУНОСУПРЕССИИ

**Е. В. Корж, О. В., Павенко, Т. В. Тлустова, Д. С. Мирошниченко**

*Резюме*

До 62,0 % больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ поступают в противотуберкулезные отделения на стадии глубокой иммуносупрессии с количеством CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. У таких больных наблюдается наивысший удельный вес диссеминированных и генерализованных форм туберкулеза, туберкулезного плеврита, поражения внутригрудных и периферических лимфатических узлов. Деструкции в легких чаще возникают у больных с уровнем CD4-лимфоцитов, превышающим 350 клеток/мкл, однако независимо от степени иммунодефицита эффективность заживления полостей является низкой и на момент перевода в поддерживающую фазу лечения составляет не более 27,3 %. Состояние иммунитета не влияет на абацилирование, по окончании интенсивной фазы лечения негатаивация мазка происходит у 80,8–100,0 % бактериовыделителей.

### CLINICAL FEATURES OF TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTION IN PATIENTS WITH A DIFFERENT DEGREE OF IMMUNOSUPPRESSION

**E. V. Korzh, O. V. Pavenko, T. V. Tlustova, D. S. Miroshnichenko**

*Summary*

About 62,0 % of tuberculosis/HIV patients are admitted to the tuberculous departments, having advanced immunosuppression with CD4-lymphocytes count below 200 cells/mcl. These patients have a higher rate of disseminated and generalized forms of tuberculosis, tubercular pleurisy, tuberculosis of intrathoracic and peripheral lymphatic nodes. Destructive lesions of lung are more frequent in patients with CD4-lymphocytes count above 350 cells/mcl. However regardless of immunity condition the efficiency of cavity healing is low, not exceeding 27,3 % by the moment of the switch to the maintenance phase of chemotherapy. The state of immunity does not influence the rate of sputum mycobacterial excretion. By the end of the intensive phase a conversion of smear reaches 80,8 — 100,0 % among all smear-positive patients.