

Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики

В.Н.Зими́на¹, Ф.А.Баты́ров², Ю.Р.Зю́зя², А.В.Кра́вченко³,
М.В.То́щевиков², М.Н.Ре́шетников², И.А.Васи́льева¹

¹Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва
(директор – чл.-кор. РАМН, проф. В.В.Ерохин);

²Туберкулезная клиническая больница №7, Москва
(главный врач – проф. Ф.А.Батыров);

³Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва
(директор – акад. РАМН, проф. В.И.Покровский)

Изучали частоту встречаемости и особенности течения и диагностики туберкулеза множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов и объема специфического поражения. В 2006–2010 гг. в Туберкулезной клинической больнице №7 г. Москвы наблюдали 304 пациента с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в 140 (46,1%) случаях диагностирован туберкулез множественных локализаций. Анализ результатов обследования больных с туберкулезом множественных локализаций в зависимости от степени иммуносупрессии выявил тесную обратную корреляционную связь ($r = -0,98$). При проведении диагностического обследования, посредством обнаружения возбудителя и/или гистологической верификации, доказана достоверная этиологическая принадлежность специфического воспаления у 87,1% больных с туберкулезом множественных локализаций. Наиболее диагностически значимым в этой группе было исследование на выявление микобактерий туберкулеза из другого диагностического материала, нежели мокроты, а также комплексное патоморфологическое исследование биопсийного материала. Выявлено, что при развитии генерализованного туберкулеза (поражение трех локализаций и более) доля летального исхода составила 64,1%, что стало самым мощным предиктором неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, CD4⁺-лимфоциты, туберкулез множественных локализаций, генерализованный туберкулез

Multiple-localization tuberculosis in HIV-infected patients: clinical course and diagnosis

V.N.Zimina¹, F.A.Batyrov², Yu.R.Zyuzya², A.V.Kravchenko³,
M.V.Toschevnikov², M.N.Reshetnikov², I.A.Vasilyeva¹

¹Central Tuberculosis Research Institute of RAMS, Moscow
(Director – Corr. Member of RAMS, Prof. V.V.Erokhin);

²Tuberculosis Clinical Hospital №7, Moscow
(Chief Doctor – Prof. F.A.Batyrov);

³Central Research Institute of Epidemiology under Rospotrebnadzor, Moscow
(Director – Acad. of RAMS, Prof. V.I.Pokrovskiy)

The article is concerned with the incidence rate and peculiarities of the clinical course and detection of multiple-localization tuberculosis in HIV-infected patients depending on the source of CD4⁺-lymphocytes and the size of specific lesions. In the period from 2006 to 2010 in Moscow Tuberculosis clinical hospital №7 there were 304 newly detected TB/HIV patients, 140 (46.1%) of whom proved to be multiple-localization tuberculosis cases. The results of the study show that the incidence rate of multiple-localization tuberculosis in HIV patients is closely related to the degree of their immunodeficiency ($r = -0.98$). Authentic etiological property of a specific tuberculosis inflammation was revealed by means of causative agent detection and/or histological verification in 122 (87.1%) patients with multiple-localization tuberculosis, and in terms of diagnosis the most significant test was *Mycobacterium tuberculosis* detection in any diagnostic material other than sputum, as well as a complex pathomorphological examination of the biopsy material. Generalized tuberculosis proved to be the strongest predictor of lethal outcome. Thus the percentage of lethality among cases with 3 or more tuberculosis localizations was much higher (64.1%) than that of patients from other groups.

Key words: tuberculosis, HIV infection, CD4⁺-lymphocytes, multiple-localization tuberculosis, generalized tuberculosis

Для корреспонденции:

Зими́на Вера Николаевна, кандидат медицинских наук,
докторант отдела фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2

Телефон: (499) 268-2770

E-mail: vera-zim@yandex.ru

Статья поступила 05.10.2011 г., принята к печати 21.02.2012 г.

На стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (стадии IVБ, IVВ и V) для туберкулеза характерна склонность к генерализации, нередко с одновременно множественным поражением органов [1–4]. Внегочечные проявления туберкулеза регистрируют у 34–72% больных с глубоким иммунодефицитом, в то время как у пациентов без

ВИЧ-инфекции доля генерализованного туберкулеза не превышает 5–7% [5–7]. Среди внеторакальных локализаций описаны поражения практически всех органов. Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина отражает атипичные для туберкулезного поражения у взрослых особенности – поражение внутригрудных лимфатических узлов, интерстициальную диссеминацию, отсутствие деструкции легочной ткани [8, 9]. Это существенно затрудняет своевременную диагностику туберкулеза и является одной из причин неадекватного лечения, часто приводит к летальному исходу [10, 11].

Целью исследования было изучение особенностей течения и диагностики туберкулеза множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного содержания CD4⁺-лимфоцитов.

Пациенты и методы

В исследовании оценивали результаты обследования 304 больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ), госпитализированных в различные отделения Туберкулезной клинической больницы (ТКБ) №7 г. Москвы в 2006–2010 гг. Среди пациентов преобладали мужчины (78,0%), средний возраст больных – $31,6 \pm 6,4$ года. Продолжительность ВИЧ-инфекции от момента обнаружения антител к ВИЧ до установления диагноза туберкулеза в среднем составила $4,7 \pm 3,3$ года (медиана – 5 лет). У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией при выявлении туберкулеза методом проточной цитометрии исследовали количество и процентное содержание CD4⁺-лимфоцитов. Медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составила 140,0 клеток/мкл крови.

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании обнаружения возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) различными методами (люминесцентная микроскопия, посев на питательные среды), обнаружения ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различном биологиче-

ском материале (мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, экссудате, ликворе, отделяемом из свища, моче, биопсийном материале), а также на основании гистологической верификации, либо наличия эффекта от специфической противотуберкулезной терапии. Биопсийные исследования проводили в соответствии с установленным протоколом. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и Цилю–Нильсену. Для выполнения иммуногистохимического исследования подготовленные срезы обрабатывали антителами *Myc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica v. 7.0». Определяли среднее значение, стандартное отклонение, медиану, проводили оценку различий значений в группах сравнения. Для качественных показателей использовали критерий χ^2 -квадрат и для количественных – дисперсионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 304 больных ВИЧ/ТБ у 140 (46,1%) пациентов (113 мужчин и 27 женщин) диагностирован туберкулез множественных локализаций.

Тяжесть состояния и прогноз течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в значительной степени определяются объемом специфического поражения и степенью вовлечения в инфекционный процесс различных органов и систем. Для изучения особенностей течения и диагностики туберкулеза множественных локализаций все больные ВИЧ/ТБ были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 39 (12,8%) пациентов с «истинно» генерализованным туберкулезом, когда в специфический процесс были вовлечены три органа и системы и более. Во 2-ю группу включен 101 (33,2%) больной. В данной группе помимо туберкулеза органов дыхания выявляли еще одну внеторакальную локализацию. Группу сравнения (3-ю группу) составили 164 (54,0%) больных туберкулезом только органов дыхания. Исходное количество CD4⁺-лимфоцитов в 1-й группе составило $97,0 \pm 63,0$ клеток/мкл (медиана – 74 клеток/мкл), во 2-й группе – $141,2 \pm 92,1$ клеток/мкл (медиана – 112 клеток/мкл), а среди пациентов 3-й группы – $261,6 \pm 186,6$ клеток/мкл (медиана – 187,5 клеток/мкл), различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Анализ результатов обследования больных с туберкулезом множественных локализаций в зависимости от степени иммуносупрессии выявил тесную обратную корреляционную связь ($r = -0,98$). Так, полиорганный туберкулез диагностировали среди пациентов с исходным количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл более чем в половине случаев (54,2%), с количеством CD4⁺-лимфоцитов в диапазоне 200–349 клеток/мкл – у 37,7% больных, а среди пациентов с содержанием CD4-клеток выше 350 клеток/мкл – только у 16,2%.

При проведении углубленного анализа объема туберкулезного поражения в зависимости от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов выявлено, что туберкулез с поражением многих органов и систем (1-я группа) при глубоком иммунодефиците (CD4 < 50 клеток/мкл) диагностиро-

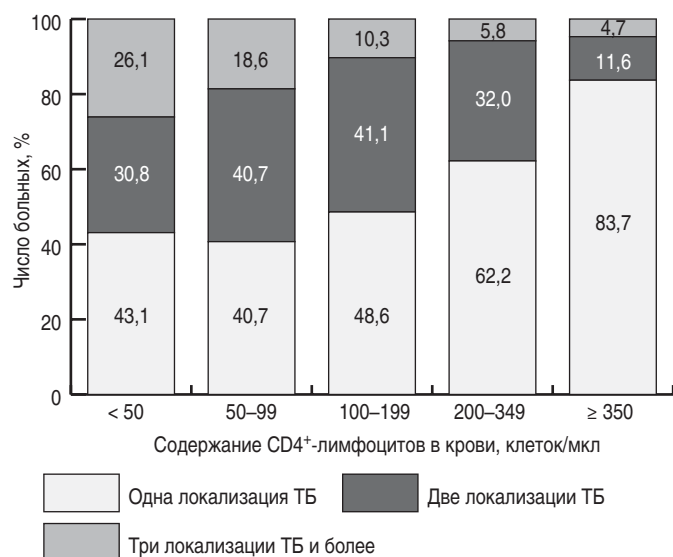


Рис. 1. Распределение больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от объема туберкулезного поражения и степени иммуносупрессии.

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных в группах сравнения

Клинические формы	1-я группа, n = 39		2-я группа, n = 101		3-я группа, n = 164	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	26	66,7*	66	65,3*	74	45,1
Милиарный туберкулез	8	20,5*	10	9,9	6	3,7
Диссеминированный туберкулез	5	12,8	16	15,9	26	15,9
Инфильтративный туберкулез	0	0*	7	6,9	23	14,0
Казеозная пневмония	0	0	0	0	3	1,8
Очаговый туберкулез	0	0	1	1,0	9	5,5
Туберкулезный плеврит/эмпиема	0	0*	1	1,0*	23	14,0

* $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем 3-й группы.

ван более чем у четверти больных (26,1% – 17 человек). По мере снижения степени иммуносупрессии доля «истинно» генерализованного туберкулеза уменьшалась и у пациентов с количеством $CD4 \geq 350$ клеток/мкл составила только 4,7% (рис. 1).

Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных в группах сравнения представлены в табл. 1, откуда следует, что достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с 3-й выявляли туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (66,7, 65,3 и 45,1% соответственно). Обращало внимание также, что в 1-й группе у каждого 5-го больного был диагностирован милиарный туберкулез (20,5 и 3,6% в 1-й и 3-й группах соответственно; $p < 0,05$). Следует отметить, что у трех пациентов «субмилиарную» туберкулезную диссеминацию смогли визуализировать только при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, а на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки она имитировала лишь усиление легочного рисунка.

Всем пациентам 1-й и 2-й групп туберкулез был установлен по обращаемости, в то время как среди больных 3-й группы в 10,4% случаев (17 человек) изменения в легких выявлены при проведении планового флюорографического обследования (различия показателей 2-й группы с 3-й достоверны; $p < 0,05$). При поступлении в стационар состояние было расценено как тяжелое у 18 (46,2%) больных в 1-й группе, у 28 (27,7%) – во 2-й и у 21 (12,8%) – в 3-й, как средней степени тяжести – у 14 (35,9%), 45 (44,6%) и 76 (46,3%) больных в 1–3-й группах соответственно, как удовлетворительное – у 7 (17,9%), 28 (27,7%) и 67 (40,9%) больных в 1–3-й группах. Различия показателей 1-й и 2-й групп с 3-й во всех трех состояниях достоверны ($p < 0,05$). Для интоксикационного синдрома были характерны изнуряющая лихорадка с повышением температуры до высоких и фебрильных значений, потливость, прогрессирующее похудание. У 28 (71,8%), 57 (56,4%) и 64 (39,0%) больных в группах сравнения потеря массы тела составила более 10% ($p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й с 3-й группой). Наличие анемии тяжелой и средней степени тяжести зарегистрировали у 18 (46,2%), 44 (43,6%) и 38 (23,2%) больных ($p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й с 3-й группой).

Методом люминесцентной микроскопии и/или посевом микобактерии туберкулеза были обнаружены у 16 (41,0%), 65 (64,3%) и 92 (56,1%) пациентов анализируемых групп ($p > 0,05$ при сравнении 1-й группы со 2-й), в том числе в мокроте у 10 (25,6%), 31 (30,7%) и 75 (45,7%) пациентов соответственно ($p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й с 3-й группой). У 63 (45,0%) человек с полиорганым туберкулезом (1-я и 2-я группы) МБТ были выявлены из различного био-

логического материала (экссудата, ликвора, отделяемого из свища, биопсийного и операционного материала, кала, мочи). Среди пациентов 3-й группы в 21 (12,8%) случае МБТ обнаружены в плевральном экссудате.

Для выявления внелегочных локализаций туберкулеза потребовался дополнительный объем диагностического обследования. Так, у 187 (61,5%) пациентов ВИЧ/ТБ в начале заболевания и у 82 (26,9%) в динамике в целях мониторинга лечения были выполнены УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; у 117 (38,5%) – эзофагогастроскопия; у 41 (13,5%) – эхокардиография; у 23 (7,5%) – колоноскопия; у 14 (4,6%) – КТ либо магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга; у 16 (5,2%) – КТ органов брюшной полости; у 4 (1,3%) больных – КТ позвоночника и спинного мозга. Спинномозговую пункцию произвели 34 (11,2%) пациентам.

Кроме того, 160 (52,6%) больным ВИЧ/ТБ с отсутствием достоверных признаков туберкулеза (по данным стандартного клинического исследования) и для верификации внелегочного туберкулезного процесса были выполнены биопсии. В 104 случаях применяли малоинвазивные хирургические диагностические методики, у 56 пациентов биопсийный материал получили во время проведения лечебных хирургических вмешательств. Медиана количества $CD4^+$ -лимфоцитов у больных, которым проводили биопсию, составила 122 клеток/мкл (среднее значение – $156,0 \pm 98,9$ клеток/мкл). Биопсии были выполнены 25 (64,1%), 78 (77,2%) и 57 (34,8%) больным в анализируемых группах ($p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й с 3-й группой). Меньшее число проведенных биопсий среди пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й было обусловлено ограничением возможности хирургических вмешательств у больных в тяжелом состоянии.

Гистологически диагноз туберкулеза был верифицирован у 121 больного (75,6% числа проведенных биопсий). У 32 человек (20,0%) выявили морфологические признаки неспецифического воспаления или гнойно-некротические массы. У 7 человек (4,4%) при исследовании биоптата обнаруживали неизмененную ткань. Следует отметить, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией интерпретация туберкулезных изменений в представленных биоптатах вызывала значительные затруднения. Это связано с особенностями морфологической картины туберкулеза при выраженном иммунодефиците, такими как стертость признаков специфического воспаления и волнообразности течения процесса, превалирование экссудативных и альтеративных явлений над продуктивными.

Наибольшие трудности для диагностики представляли случаи с признаками неспецифического воспаления или наличием гнойно-некротических масс. У 25 из 32 упомяну-

Таблица 2. Структура внеторакальных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Пораженные органы и системы	Число больных (n = 140)	
	абс.	%
Органы брюшной полости (мезентериальные лимфатические узлы, кишечник, брюшина, печень)	78	55,7
Периферические лимфатические узлы	36	25,7
Селезенка	22	15,7
ЦНС и мягкие мозговые оболочки	20	14,3
Перикард	19	13,6
Мочеполовая система	14	10,0
Кости и суставы	6	4,3
Надпочечники	5	3,6
Глаза	1	0,7

тых выше пациентов смогли выявить возбудителя туберкулеза посредством дополнительных этапов морфологической диагностики (гистобактериоскопия с окраской по Цилю–Нильсену, иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами *Myc. Tuberculosis*, метод полимеразной цепной реакции с выявлением ДНК микобактерии туберкулеза в материале из парафиновых гистологических блоков). Таким образом, по результатам комплексного патоморфологического обследования биоптатов маркеры туберкулезного воспаления выявили у 146 (48,0%) больных ВИЧ/ТБ (у 59,0, 75,2 и 28,6% пациентов в 1–3-й группах соответственно; $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й с 3-й группой).

В целом достоверная этиологическая принадлежность специфического воспаления посредством обнаружения возбудителя и/или гистологической верификации была доказана у 33 (84,6%) больных 1-й группы и 89 (88,1%) – 2-й, т.е. у 87,1% больных с полиорганым туберкулезом, а также у 121 (73,8%) больного ВИЧ/ТБ 3-й группы ($p < 0,05$ при сравнении 2-й группы с 3-й). В остальных случаях диагноз туберкулеза установлен на основании косвенных критериев и эффекта от проведения специфической тест-терапии.

Анализ диагностики внеторакальных локализаций туберкулезного процесса (с учетом данных аутопсии) показал, что наиболее часто выявляли поражение органов брюшной полости (55,7%) и периферических лимфатических узлов (25,7%), несколько реже диагностировали поражение селезенки (15,7%), туберкулезный менингоэнцефалит (14,2%) и перикардит (13,6%). В свою очередь, такие традиционно лидирующие у больных без ВИЧ-инфекции внелегочные локализации туберкулеза, как мочеполовая и костно-суставная, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией были обнаружены значительно реже – 10,0 и 4,3% соответственно (табл. 2).

Несмотря на проведение адекватной 4–6-компонентной противотуберкулезной терапии, доля летальных исходов среди больных с генерализованным туберкулезом (1-я группа) значительно превышала аналогичные показатели во 2-й и 3-й группах – 25 (64,1%), 13 (12,8%) и 2 (1,2%) больных соответственно ($p < 0,05$). Среди выживших пациентов результаты основного курса лечения отследили у 10 (25,6%), 44 (43,5%) и 95 (57,9%) больных анализируемых групп, лечение признали эффективным в 9 (90,0%), 41 (93,2%) и 91 (95,8%) наблюдениях соответственно ($p > 0,05$).

Клинический пример

Больной Б., 31 год, житель Москвы, поступил в хирургическое отделение Туберкулезной клинической больницы №7

г. Москвы 02.02.2010 с жалобами на боли в нижних отделах живота, больше в левой подвздошной области, тошноту, однократную рвоту, повышение температуры тела до 40°C, общую слабость.

Из анамнеза заболевания выяснено, что диагноз ВИЧ-инфекции пациенту впервые установили в 2000 г. Путь заражения ВИЧ – внутривенное введение психоактивных веществ. На учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом состоит, но наблюдался и обследовался нерегулярно, антиретровирусную терапию (АРВТ) не получал. Плановое флюорографическое обследование проходил много лет назад. Из сопутствующих заболеваний – хронический вирусный гепатит С.

Заболел остро. Отметил подъем температуры тела до фебрильных цифр, нелокализованные боли в животе. Был госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу №2 г. Москвы 20.01.2010, где на основании проведения лучевого обследования заподозрен туберкулез легких. После консультации фтизиатра 29.02.2010 больной переведен в Туберкулезную больницу №11 г. Москвы. 01.02.2010 боли в животе (преимущественно в левой подвздошной области) усилились, не купировались спазмолитиками, была однократно рвота. Пациента осмотрел хирург. 02.02.2010 больной был переведен в хирургическое отделение Туберкулезной клинической больницы №7 с подозрением на туберкулезный перитонит.

Данные объективного обследования при поступлении в ТКБ №7: общее состояние тяжелое, обусловлено интоксикационным и болевым абдоминальным синдромами. Пациент правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, периферических отеков нет, температура тела – 39,1°C. Слизистые бледные. Грудная клетка правильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии обнаруживается легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 135/80 мм рт.ст., ЧСС – 138 в минуту. Язык влажный чистый. Живот правильной формы, не увеличен в объеме, симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации определяется болезненность в нижних отделах живота, больше в левой подвздошной области, где выявляется напряжение мышц живота. Симптом Щеткина–Блюмберга положительный. Печень не увеличена. Анализ периферической крови: Hb – 136 г/л; эр. – $4,8 \times 10^{12}/л$; л. – $28,3 \times 10^9/л$; СОЭ – 24 мм/ч.

В связи с клинической картиной перитонита больному по экстренным показаниям выполнена широкая срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлено умеренное количество (около 300,0 мл) мутного желтого выпота с фибрином. При ревизии внутренних органов обнаружены множественные язвы подвздошной кишки, одна из которых с перфорацией (рис. 2, для сравнения также представлен микропрепарат туберкулеза кишечника у пациента без ВИЧ-инфекции), и несколько язв в состоянии предперфорации. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия.

Из обследования в послеоперационном периоде: в трех образцах мокроты МБТ методом люминесцентной микроскопии и посева не обнаружены. В содержимом брюшной по-

лости методом ПЦР выявлена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, методом посева МБТ обнаружены, культура чувствительная ко всем антибактериальным препаратам. При гистологическом исследовании операционного материала выявлен инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника с перфорацией туберкулезной язвы, субтотальный казеозный мезаденит, фибринозно-гнойный перитонит.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 21.01.2010 – неомогенная инфильтрация в верхней доле слева, связанная с корнем, справа в среднем легочном поле участок ограниченного затемнения из сливающихся очаговых теней. При томографическом исследовании органов грудной клетки выявлены увеличенные лимфатические узлы левой парааортальной, трахеобронхиальной и бронхоплевральной групп.

Реакция на пробу Манту отрицательная. Иммунологический статус на 25.02.2010: количество CD4-лимфоцитов – 68 клеток/мкл (8%), CD8-лимфоцитов – 485 клеток/мкл (57%), соотношение CD4/CD8 равно 0,485.

При сопоставлении клинико-лучевой картины и данных лабораторного обследования установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия IVB, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (инфильтративная форма) с бронхолегочным поражением верхней доли слева, МБТ(–). Инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника, туберкулезный мезаденит, перитонит МБТ(+), лекарственная чувствительность. Гемиколэктомия от 02.02.2010.

Больному назначена противотуберкулезная терапия: камицин, левофлоксацин, рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол, терапию разворачивали постепенно, в раннем послеоперационном периоде был только паренте-

ральный путь введения. К лечению добавлен триметоприм-сульфаметоксазол в профилактической дозе 960 мг через день. Через 5 нед после начала противотуберкулезной терапии к лечению присоединена антиретровирусная терапия по схеме – комбивир и эфавиренз.

В результате комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии интоксикационный синдром купирован через 3 нед, бактериовыделение отсутствовало весь период наблюдения. Отмечали гладкое течение послеоперационного периода, швы сняты на 14-е сутки. Болевой абдоминальный синдром стойко купирован, явления кишечной диспепсии в виде послабленного стула сохранялись в течение двух месяцев, затем стул нормализовался. Через 4 мес лечения при контрольном рентгенологическом обследовании отмечена выраженная положительная динамика в виде значительного рассасывания инфильтрации в легочной ткани с формированием участков ограниченного фиброза в S₁₊₂ слева, улучшение структуры левого корня.

При мониторинге эффективности лечения через 1 и 3 мес АРВТ не отмечено существенной динамики роста CD4⁺-лимфоцитов. Иммунологический статус от 10.06.2010 (3 мес терапии): количество CD4-лимфоцитов – 81 (13%), CD8-лимфоцитов – 388 (62%), соотношение CD4/CD8 равно 0,21. Решено в схеме АРВТ эфавиренз заменить на калетру (лопинавир/ритонавир). Пациент через 4 мес лечения в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторный этап лечения.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что частота развития полиорганного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией тесно связана с глубиной иммунодефицита. При этом доля «истинно» генерализованного туберкулеза (поражение туберкулезом трех локализаций и более) у больных с глубоким иммунодефицитом (CD4⁺-лимфоциты – менее 50 клеток/мкл) достигала 26,1% и уменьшалась по мере снижения степени иммуносупрессии, составляя только 4,7% у больных с исходным количеством CD4-клеток более 350 клеток/мкл.

Лечебно-диагностическая помощь больным ВИЧ-инфекцией с туберкулезом множественных локализаций сложна и требует мультидисциплинарного подхода с применением различных хирургических методов диагностики и лечения. При проведении комплексного диагностического обследования достоверная этиологическая принадлежность специфического воспаления посредством обнаружения возбудителя и/или гистологической верификации доказана у 122 (87,1%) больных с полиорганным туберкулезом (1-я и 2-я группы) и у 121 (73,8%) пациента с поражением только органов дыхания ($p < 0,05$). В остальных случаях диагноз туберкулеза был установлен на основании косвенных критериев и эффекта от проведения специфической тест-терапии.

Несмотря на то, что во всех случаях полиорганного туберкулеза обнаруживали специфическое поражение органов дыхания, более значимым диагностическим критерием у этой категории больных было исследование на выявление микобактерий туберкулеза из другого диагностического материала, нежели мокроты. Проведение биопсии дало воз-



Рис. 2. Инфильтративно-язвенный туберкулез кишечника с перфорацией: а – нефиксированный макропрепарат; б – в стенке кишки обильная клеточная инфильтрация, полнокровие, гнойно-некротический туберкулезный очаг без признаков специфического воспаления (туберкулез при ВИЧ-инфекции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100; в – в стенке кишки сливающиеся эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с казеозным некрозом и единичными лейкоцитами в центре, лимфоидный вал по периферии (туберкулез без ВИЧ-инфекции). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

возможность достоверно верифицировать специфический процесс у 48,0% пациентов ВИЧ/ТБ, в том числе у 70,7% больных с туберкулезом множественных локализаций. Однако у больных ВИЧ-инфекцией черты классической морфологической картины специфического туберкулезного воспаления утрачивались на фоне иммунодефицита. Поэтому выявление гистологических маркеров туберкулеза вызывало значительные трудности, требовало от врача-патологоанатома знаний и опыта исследования морфологических препаратов у данной категории больных, а также применения дополнительных этапов морфологической диагностики – гистобактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену, иммуногистохимического исследования с мышиными моноклональными антителами *Myc. Tuberculosis*, метода полимеразной цепной реакции с выявлением ДНК микобактерии туберкулеза в материале из парафиновых гистологических блоков.

Выявлено, что генерализованный туберкулез является самым мощным предиктором летального исхода (особенно при развитии туберкулезного менингоэнцефалита). Так, доля летальных исходов среди больных с туберкулезом трех локализаций и более значительно превышала аналогичный показатель в группах сравнения (64,1, 12,8 и 1,2% соответственно, $p < 0,05$). При этом среди выживших пациентов (с высокой приверженностью к терапии) эффективность основного курса лечения в анализируемых группах была сопоставима.

Литература

1. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 43 с.
2. Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шаги́льдян В.И., Груздев Б.М. Течение туберкулеза и особенности его диагностики у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания: Мат-лы VIII Рос. съезда фтизиатров. М., 2007. С.371–372.
3. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туберкулеза. 2007. №7. С.16–19.
4. Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Пробл. туберкулеза. 2007. №1. С.22–26.
5. Батыров Ф.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
6. Duncanson F.P., Hewlett D.Jr., Maayan S. et al. Mycobacterium tuberculosis infection in the AIDS: a review of 14 patients // Tubercle. 1986. V.67. P.295–302.
7. Castro K.G. Tuberculosis as an Opportunistic Disease in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus // Clin. Infect. Dis. 1995. V.21. №1. P.66–71.
8. Бабаева И.Ю., Фролова О.П., Демикова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Пробл. туберкулеза. 2006. №10. С.20–25.
9. Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шаги́льдян В.И. и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // Тер. архив. 2007. №11. С.31–35.
10. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.: П.Валент, 2010. 490 с.
11. Kwara A., Carter E.J., Rich J.D., Flanagan T.P. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients // AIDS Patient Care STDS. 2004. V.18. №6. P.341–347.

Информация об авторах:

Батыров Фарит Ахатович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Туберкулезной клинической больницы №7
Адрес: 107014, Москва, ул. Барболина, 3
Телефон: (499) 268-6630
E-mail: tkb7@mosgorzdrav.ru

Зюзя Юлия Рашидовна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом Туберкулезной клинической больницы №7
Адрес: 107014, Москва, ул. Барболина, 3
Телефон: (499) 268-2526
E-mail: zuzaju@mail.ru

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15, корп. 2
Телефон: (495) 366-0518
E-mail: kravtchenko@hivrusia.net

Тоцевиков Михаил Васильевич, заведующий отделением торакальной хирургии Туберкулезной клинической больницы №7
Адрес: 107014, Москва, ул. Барболина, 3
Телефон: (499) 268-2830

Решетников Михаил Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения общей хирургии Туберкулезной клинической больницы №7
Адрес: 107014, Москва, ул. Барболина, 3
Телефон: (499) 268-2810

Васильева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза РАМН
Адрес: 107564, Москва, Яузская ал., 2
Телефон: (499) 748-3026
E-mail: vasil39@list.ru

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов «Инфекционные болезни»

Главный редактор

академик РАМН, профессор **В.И.Покровский**,
директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
председатель правления Национального научного общества инфекционистов

Заместитель главного редактора

академик РАМН, профессор **В.В.Малеев**,
заместитель директора по научной и клинической работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора



www.phdynasty.ru

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru
По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru
Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru