

УДК 616-002.5-039.35:616.98:578.828НIV

Зоркальцева Е.Ю., Егорова Ю.О., Воробьева О.А., Батунова Е.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

«Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации

Цель исследования. Изучить клинические проявления рецидивов туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, охарактеризовать причины рецидивов у больных сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 66 пациентов, из них 36 - с рецидивами туберкулёза, 30 - с рецидивами туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Обследование проводилось с использованием общеклинических, лучевых, микробиологических (молекулярно-генетических, бактериоскопических, посевов на плотные и жидкие питательные среды), иммунологических методов. Статистическая обработка проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента и χ^2 с поправкой по Йетсу.

Результаты. Установлено, что наиболее частой клинической формой при первичном выявлении был инфильтративный туберкулёз. Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции до регистрации туберкулёза впервые составила $3,87 \pm 0,3$ года, после клинического излечения до возникновения рецидива заболевания – $1,9 \pm 0,3$ лет. Рецидивы у ВИЧ-инфицированных развиваются раньше (через $1,7 \pm 0,3$ года) по сравнению с изолированным туберкулёзом ($9,4 \pm 0,8$ лет) и характеризуются значительно более тяжёлым течением (менингоэнцефалит – 23,3% больных, генерализованные формы туберкулёза – 13,4%), высоким удельным весом множественной лекарственной устойчивости - 65%. Развитие рецидивов происходит на фоне низкого иммунного статуса (уровень CD4+ составил $0,01 \cdot 10^9 - 0,300 \cdot 10^9$). 25 человек (83,3 %) не получали антиретровирусную терапию, и только 5 (16,7%) принимали антиретровирусные препараты в течение месяца до регистрации рецидива. Факторами, способствующими развитию рецидивов, являются отсутствие антиретровирусной терапии и наркотическая зависимость.

Заключение. Рецидивы туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией характеризуются значительно более неблагоприятным течением по сравнению с изолированным туберкулёзом, развиваются на фоне низкого иммунного статуса. Факторами, способствующими рецидивам, являются отсутствие антиретровирусной терапии и наркотическая зависимость.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулёз, рецидивы, туберкулёзный менингоэнцефалит, множественная лекарственная устойчивость

Zorkal'ceva E. Yu., Egorova Yu. O., Vorob'eva O. A., Batunova E. V.

CHARACTERISTICS OF RECURRENCE OF TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS WITH HIV INFECTION

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia, Irkutsk

The aim of the research. To study the clinical manifestations of recurrence of tuberculosis in patients with HIV infection, to characterize the causes of recurrences in patients with HIV infection.

Materials and methods. Surveyed 66 patients, 36 with recurrence of tuberculosis, 30 with recurrence of tuberculosis, combined with HIV infection. The survey was conducted using clinical, radiological, microbiological (molecular-genetic, microscopy, cultures on liquid and dense nutrient medium), immunological methods. Statistical processing was carried out using student T-test and χ^2 adjusted for Yates.

Results. It was found that infiltrative tuberculosis was the most common clinical form in primary detection. The average duration of HIV infection before the registration of tuberculosis for the first time was 3.87 ± 0.3 years, after cure before the recurrence of the disease – 1.9 ± 0.3 years. Recurrence in HIV-infected developed earlier (after 1.7 ± 0.3 years) compared with isolated tuberculosis (9.4 ± 0.8 years) and are characterized by more severe forms of disease (meningoencephalitis – 23.3% of patients, generalized forms of tuberculosis – 13.4%), a high proportion of multidrug resistance - 65%. The development of recurrence occurs in patients with low immune status (level of CD4+ lymphocytes $0,01 \cdot 10^9 - 0,300 \cdot 10^9$). 25 people (83.3 %) were not

receiving antiretroviral therapy, and only 5 patients (16.7%) took antiretroviral drugs during the month before the registration of a recurrence. Factors contributing to the development of recurrence are the lack of antiretroviral therapy and using narcotic drugs.

Conclusion. Recurrences of tuberculosis in patients with HIV infection are characterized more unfavorable course compared to isolated tuberculosis, developed in patients with low immune status. Factors contributing to Recurrences are the lack of antiretroviral therapy and drug dependence.

Key words: HIV infection, tuberculosis, recurrences, tuberculous meningoencephalitis, multidrug resistance

Рецидивы туберкулеза легких в условиях напряженной эпидемической ситуации характеризуются высокой частотой и ранними сроками развития, запоздалой диагностикой, распространенными деструктивными поражениями легких, тяжелыми клиническими проявлениями, наличием сопутствующих заболеваний, массивным бактериовыделением и высоким уровнем лекарственной устойчивости, связанными с ними трудностями лечения и большой опасностью заражения окружающих [5]. Выделены факторы, наиболее существенно влияющие на рецидивирование специфического процесса: лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) при исходном заболевании, хронический алкоголизм, наличие стойкой утраты трудоспособности, большие остаточные изменения в органах дыхания после излечения туберкулеза, неполноценный основной курс химиотерапии, отсутствие противорецидивного лечения, интеркуррентные заболевания, семейная неустроенность [1, 4]. Проблеме рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией уделено в литературе небольшое внимание, однако в настоящее время она является актуальной [2], т.к. туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции значительно реже излечивается, и в 30% приводит к рецидиву, причем регистрируются более распространенные формы туберкулезного процесса [3]. Ускоряет развитие рецидива туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией наличие больших или малых остаточных посттуберкулезных изменений [2].

Цель исследования. Изучить клинические проявления рецидивов туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, охарактеризовать причины рецидивов у больных сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 66 пациентов, находящихся на стационарном лечении в ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница» в 2016-2018 гг. Из них пациентов с рецидивами туберкулеза было 36, с рецидивами туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией – 30 человек. Все пациенты были обследованы с помощью общеклинических методов, рентгенологических, включая мультиспиральную компьютерную томографию легких, микробиологических и иммунологических. Микробиологические методы включали бактериоскопию, определение ДНК МБТ в мокроте (по показаниям, в другом патологическом материале) с помощью GeneXpert с исследованием устойчивости к рифампицину, посеvy на плотные и жидкие (БАКТЕК) питательные среды. Статистическая обработка проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента и χ^2 с поправкой по Йетсу.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиалом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. Возрастно-половая структура пациентов сравниваемых групп имела отличия. По полу пациенты распределились следующим образом – среди пациентов с рецидивами туберкулеза женщин было 23 (34,8%), мужчин 43 (65,2%), а среди лиц с рецидивами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией женщин - 9 (30%), мужчин - 21 (70%), $P>0,05$. Средний возраст у больных с рецидивами туберкулеза составил $40,98\pm 0,55$ лет, а при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции – $36,6\pm 1,2$ года ($P<0,01$).

Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции до регистрации туберкулеза впервые составила $3,87\pm 0,3$ года, а до возникновения рецидива заболевания после клинического излечения – $1,9\pm 0,3$ лет.

Необходимо отметить, что 25 человек (83,3 %) не получали антиретровирусную терапию (АРВТ), и только 5 (16,7%) начали прием антиретровирусных препаратов за один месяц до регистрации рецидива. Количество CD4+ лимфоцитов на момент выявления рецидива ту-

беркулеза в среднем составило $0,01 \cdot 10^9 - 0,300 \cdot 10^9$. Можно допустить, что у трех пациентов, недавно начавших АРВТ, либо имел место невыявленный туберкулезный процесс, либо рецидив развился на фоне старта АРВТ.

Средний срок от момента регистрации туберкулеза впервые и рецидивом у ВИЧ-позитивных пациентов составил $1,7 \pm 0,3$ года, тогда как у ВИЧ-негативных – $9,4 \pm 0,8$ года ($P < 0,01$).

Исходные клинические формы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и клиническая структура рецидивов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая структура впервые выявленного туберкулеза и рецидивов у больных ВИЧ-инфекцией

Клиническая форма	Туберкулез+ВИЧ впервые		Туберкулез+ВИЧ рецидив	
	n	%	n	%
Инфильтративный*	19	62,7	12	40
Диссеминированный	4	13,3	4	13,4
Туберкулома	1	3,3	-	-
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1	3,3	1	3,3
Плеврит	2	6,7	1	3,3
Менингоэнцефалит*	-	-	9	23,3
Генерализованный туберкулез*	1	3,3	4	13,4
Туберкулезный спондилит	-	-	1	3,3
Очаговый	2	6,7	1	
Всего	30	100,0	30	100,0

* – $P < 0,05$ согласно критерию χ^2

Можно заключить, что на фоне отсутствия выраженной иммуносупрессии при первичном заболевании преобладают инфильтративные формы туберкулеза ($\chi^2 = 6,1$; $P = 0,036$), рецидивы же проявляются тяжелыми клиническими проявлениями с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и генерализацией процесса.

Как видно из таблицы 2, основным фактором, способствующим рецидивам туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, явилась наркотическая зависимость ($P < 0,01$). Одинаково редко ВИЧ-позитивные и ВИЧ-негативные пациенты с рецидивами получали противорецидивные курсы.

Таблица 2

Факторы риска рецидивов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции

Факторы	Туберкулез		Туберкулез + ВИЧ-инфекция		P согласно χ^2
	n	%	n	%	
Употребление наркотиков	1	4,5	23	90,4	$< 0,01$
Курение	11	50	14	66,6	$> 0,05$
Употребление алкоголя	17	45,4	16	66,6	$> 0,05$
Противорецидивные курсы	4	9,0	4	18,1	$> 0,05$
Всего	36	100,0	30	100,0	

Клиническая структура рецидивов у пациентов с ВИЧ-инфекцией имела существенные отличия по сравнению с больными с изолированным туберкулезом (Табл. 3).

Таблица 3

Клиническая структура рецидивов при изолированном туберкулезе и при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Клиническая форма	Туберкулез		Туберкулез + ВИЧ-инфекция	
	n	%	n	%
Очаговый	1	2,7	-	-

Инfiltrативный	22	59,4	12	39,6
Диссеминированный	1	2,7	4	13,2
Фиброзно-кавернозный	10	27	-	-
Внелегочный*	2	5,4	12 (9-МЭ**)	39,6
Генерализованный туберкулез	-	-	4 (2-МЭ**)	13,2
Всего	36	100,0	30	100,0

Примечание: * – $\chi^2=9,6$; $P=0,02$; ** – туберкулезный менингоэнцефалит.

Из таблицы видно, что при рецидивах у ВИЧ-инфицированных реже встречались инфильтративные формы, чаще – диссеминированные, однако различия статистически не значимы. Фиброзно-кавернозный туберкулез в структуре рецидивов у больных сочетанной патологией отсутствовал, значимо чаще выявлялись внелегочные локализации и генерализованные формы, с поражением мозговых оболочек и ЦНС в 36,7% случаев.

Еще одной особенностью рецидивов туберкулеза при сопутствующей ВИЧ-инфекции явилась значительная частота бактериовыделения – у 20 (66,6%) больных, а среди бактериовыделителей – высокая частота множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – 13 больных (65%). При этом аналогичные показатели у пациентов с рецидивами без ВИЧ-инфекции составили 13 (36,1%) и 7(53,8%), $P>0,05$.

Выводы:

1. Факторами, предрасполагающими к развитию рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, являются: отсутствие антиретровирусной терапии, низкий иммунный статус, употребление наркотических веществ.
2. Рецидивы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией развиваются в более ранние сроки ($1,7\pm 0,3$ года), чем у больных изолированными формами туберкулеза ($9,4\pm 0,8$ года).
3. Клинические проявления рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией характеризуются крайне неблагоприятным течением, в 13,2% случаев развиваются генерализованные формы туберкулеза, а у 36,7% больных развивается туберкулезный менингоэнцефалит.
4. У 66,6% пациентов с ВИЧ-инфекцией рецидив туберкулеза протекает с бактериовыделением, из них 65% имеют МЛУ.

Литература:

1. Сельцовский П.П., Плиева С.С., Свистунова А.С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015. 3. 4.
2. Эйсмонт Н.В., Сенин А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Фтизиатрия и пульмонология. 2013. 1. 28.
3. Пантелеев А. М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2011. 88 (5). 97-98.
4. Батыршина Я.Р., Петренко Т.И. Факторы, ассоциированные с прерываниями курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2015. 6. С. 26-27.
5. Писаренко Н.К., Кульчицкая С.С., Вилк В.В. Рецидивы туберкулеза легких в условиях сложной эпидемиологической ситуации. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. 1-2. С.-86-87.

References:

1. Sel'covskij P.P., Plieva S.S., Svistunova A.S. Risk factors for early recurrences of tuberculosis of respiratory organs. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya. 2015.3. 4. in Russian.
2. EНjsmont N.V., Senin A.M. Recurrences of tuberculosis in patients with HIV infection. Ftiziatriya i pul'monologiya. 2013. 1. 28. in Russian.
3. Panteleev A. M. Recurrences of tuberculosis in patients with HIV infection. Tuberkulez i bolezni legkih. 2011. 88(5). 97-98. in Russian.

4. Batyrshina YA.R., Petrenko T.I. Factors associated with interruptions of the course of polychemotherapy in patients with tuberculosis with multiple and extreme drug resistance of the pathogen. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015. 6. С. 26- 27. in Russian.
5. Pisarenko N.K., Kul'chickaya S.S., Vilk V.V. Recurrences of pulmonary tuberculosis in in conditions difficult epidemiological situation. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*2014. 1-2. С.-86-87. in Russian.