

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Клинические проявления ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, так же как и морфологическая картина, зависят от степени выраженности иммунодефицита. Говоря об особенностях течения ТБ у больных сочетанной инфекцией, обычно разделяют течение ВИЧ-инфекции на два периода: период ранних проявлений ВИЧ-инфекции (3–4А стадии по классификации В.И. Покровского) и поздних проявлений ВИЧ-инфекции (4Б–5 стадии, стадии СПИДа). Ко второму периоду целесообразно отнести и стадию 2В (острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями) [86, 92, 107].

Базовые клинические исследования показали, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулезной инфекции не отличаются от течения ТБ у людей без ВИЧ-инфекции [112]. В этот период ТБ обычно проявляется изолированным торакальным процессом, с образованием очагово-инфильтративных изменений, преимущественно в верхнезадних отделах легких и часто с образованием полостей распада (CV), а ТБ множественных локализаций встречается не чаще чем в 5–10% наблюдений [10, 106, 111, 118, 192, 216]. Туберкулез на ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко выявляется активно при плановом скрининговом флюорографическом обследовании [1, 118]. В этот период чувствительность к туберкулину, как правило, сохранена и сопоставима с данными у пациентов без ВИЧ-инфекции [11, 104, 105, 111]. В целом процесс протекает по типу вторичного ТБ [93, 109].

ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений до сих пор остается малоизученной проблемой. По данным исследователей, клинические проявления на этой стадии встречаются в 53–93% случаев [191, 199]. В период острой ВИЧ-инфекции, когда имеет место транзиторное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов (стадия 2В), ТБ может развиваться как вторичное заболевание, но ввиду умеренной иммуно-

супрессии, характерной для этого периода, в большинстве случаев характеризуется типичными проявлениями. Как правило, диагностика специфического процесса в этот период не представляет значительных сложностей. Мы отмечаем развитие различных вторичных заболеваний у больных на стадии первичных проявлений в 28,4% случаев, при этом ТБ развился лишь в 3% наблюдений и ограничивался легочным поражением [70].

По мере прогрессирования иммунодефицита ТБ приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфоогематогенной диссеминации [93, 159]. А.М. Пантелеев считает, что рассматривать такое течение ТБ с патогенетической точки зрения как истинно первичное представляется сомнительным. Скорее всего, речь идет о развитии вторичного ТБ, текущего по типу первичного в связи с измененной иммунологической реактивностью. Автор полагает, что развитие ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией, с выраженным иммунодефицитом проходит несколько этапов: на начальном этапе происходит преимущественное поражение ТБ органов лимфатической системы — внутригрудных, мезентериальных и периферических лимфатических узлов. Позже, на следующем этапе, присоединяется гематогенная генерализация с картиной острого милиарного ТБ. При уровне CD4⁺-лимфоцитов <100 клеток/мкл гематогенная генерализация процесса развивается, минуя лимфогенную стадию, быстро приводя к летальному исходу [86, 88]. Клиническая картина ТБ в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Острота и скорость развития ТБ напоминает течение неспецифической бактериальной инфекции, причем темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита [12, 106].

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается ТБ множественных локализаций [2, 115]. Внегочные проявления ТБ регистрируют у 35–70% больных с глубоким иммунодефицитом [118, 167].

Исследования, проведенные В.И. Шахгильдян и соавт., которые изучали спектр легочной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов инфекционного стационара г. Москвы в зависимости от степени иммуносупрессии, показали, что среди всех больных с поражением легких ТБ был выявлен в 40,4% случаях; у 44,8% пациентов он был генерализованным. При этом в группе больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов >500 клеток/мкл ТБ легких был выявлен в 9,5% случаев, а генерализованный — у 2,4%; в группе от 200 до 500 CD4⁺-лимфоцитов — у 21,5 и 6,6% пациентов соответственно, а среди боль-

ных с уровнем CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл — в 25,8 и 28,1% случаях соответственно [116].

Рентгенологическая картина отображает морфологические изменения в легочной ткани. В многочисленных работах подчеркивается, что скиалогический синдромокомплекс ТБ легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бывает атипичным. Однако особенности лучевых проявлений у данной категории больных, по данным разных авторов, неоднозначны. Наиболее часто (до 70%) рентгенологи отмечают увеличение корней легких и верхнего средостения за счет поражения внутригрудных лимфатических узлов, нередко с прикорневой инфильтрацией [9, 10, 78, 108]. По данным ряда авторов, до 30% изменений в легких может не регистрироваться. При этом обзорная рентгенограмма легких не всегда отражает истинный объем поражения легочной ткани [105, 131, 139, 166].

В литературе имеются лишь единичные работы, оценивающие характер рентгенологических изменений в зависимости от степени иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией [166, 205]. Группа врачей из Бразилии изучала корреляцию между рентгенологической картиной и количеством CD4⁺-лимфоцитов у больных с установленным диагнозом ТБ. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 — с числом CD4⁺-лимфоцитов >200 клеток/мкл и группа 2 — <200 клеток/мкл. Было выявлено, что увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в группе 1 составило 11,5%, в группе 2 — 90%; плеврит — 24,1 и 47,6%; интерстициальные поражения — 32,2 и 53,6% наблюдений; распад легочной ткани — 24,1 и 7,1% наблюдений соответственно [139].

Все исследователи отмечают снижение частоты наличия распада на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. По данным различных авторов, частота встречаемости деструктивного ТБ у этой категории больных колеблется от 7 до 36% [4, 73, 83, 105, 120, 139, 168, 205]. В большинстве случаев распад легочной ткани рентгенологически выявляют в виде деструкций, которые имеют небольшой диаметр, как правило, не превышают 0,5–1 см. Такой распад легочной ткани не имеет типичной стенки и не является сформированной каверной.

Во всех клинических классификациях ВИЧ-инфекции (ВОЗ, Центр по контролю заболеваемости США (CDC), Российская клиническая классификация) ТБ относят к вторичным заболеваниям, которые определяют стадию СПИДа (поздние стадии ВИЧ-инфекции). Однако известно, что ТБ не является оппортунистической инфекцией, а микобактерии туберкулеза (МБТ) относят к патогенным микроорганизмам. При этом в Российской Федерации достаточно высокий уровень заболеваемости ТБ среди ВИЧ-негативных пациентов, а инфицирован-

ность взрослого населения по оценочным данным составляет более 50%. В связи с эпидемиологическими особенностями в Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции от 17 марта 2006 г. отмечено, что случаи, в которых ТБ следует рассматривать как проявление СПИДа, у больных ВИЧ-инфекцией должны иметь:

- выраженный иммунодефицит, подтвержденный лабораторными методами или диагностируемый на основании клинических проявлений ВИЧ-инфекции;
- диссеминацию туберкулезного процесса;
- значительное снижение реактивности, регистрируемое при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в туберкулезный процесс (например, лимфатического узла) [81].

Однако в классификации не оговаривается степень иммунодефицита, позволяющая отнести ТБ к вторичному заболеванию, а наличие диссеминации в пределах легочной ткани не всегда говорит о выраженном иммунодефиците. Данные морфологического исследования имеются не в каждом диагностическом случае, а гистологическая оценка и интерпретация биопсийного материала часто носят субъективный характер и во многом зависят от квалификации патоморфолога. Отсутствие четких и объективных клинико-лабораторных критериев, определяющих подходы к установлению диагноза у больного ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, приводит к тому, что врачи затрудняются определить стадию ВИЧ-инфекции при развитии ТБ [107]. Нерешенным в настоящее время остается вопрос о формулировке патологоанатомического диагноза и кодировании по МКБ-10 наблюдений ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению особенностей клинико-рентгенологического течения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, остается открытым вопрос о критериях, которые являются определяющими в вопросе трактовке ТБ как вторичного ВИЧ-ассоциированного заболевания либо как основного заболевания у пациента с сопутствующим диагнозом ВИЧ-инфекции в субклинической стадии.

Нами были изучены особенности клинического течения и лучевой картины впервые выявленного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4⁺-лимфоцитов в начале заболевания [24, 28, 29].

Проанализированы результаты обследования 463 больных в возрасте от 18 до 60 лет с впервые выявленным ТБ. В зависимости от ВИЧ-статуса больные были разделены на две группы. Основную группу составили 304 больных ВИЧ-инфекцией и ТБ (ВИЧ-и/ТБ), группу сравнения — 159 больных ТБ без ВИЧ-инфекции (ТБ).

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с помощью прикладных программ «*BIOSTAT*» и «*STATISTICA 6*». При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц *MS Excel 2007*. Выявление статистических различий между изучаемыми признаками проводилось с помощью дисперсионного анализа, критериев χ^2 , точного критерия Фишера, расчета отношения шансов (ОШ), определения для него границ 95% доверительного интервала (ДИ). За величину уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. Для характеристики тесноты (силы) связи между переменными вычислялся коэффициент корреляции Пирсона.

Пациенты основной группы (ВИЧ-и/ТБ) в зависимости от выраженности снижения количества CD4⁺-лимфоцитов на момент выявления ТБ были разделены на пять подгрупп: первую (ВИЧ-и/ТБ-1) составили 124 пациента (40,8%), у которых количество CD4⁺-лимфоцитов было <100 клеток/мкл; вторую (ВИЧ-и/ТБ-2) — 68 пациентов (22,4%) — CD4⁺-лимфоциты 100–199 клеток/мкл; третью (ВИЧ-и/ТБ-3) — 69 пациентов (22,7%) — CD4⁺-лимфоциты 200–349 клеток/мкл; четвертую (ВИЧ-и/ТБ-4) — 19 пациентов (6,2%) — CD4⁺-лимфоциты от 350–500 клеток/мкл; пятую подгруппу (ВИЧ-и/ТБ-5) — 24 пациента (7,9%), у которых число CD4⁺-лимфоцитов было >500 клеток/мкл (рис. 1).

Для сравнительной оценки влияния туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-негативным статусом на субпопуляцию CD4⁺-лимфоцитов было проведено исследование относительного и абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов у 17 больных ТБ без ВИЧ-инфекции и у 25 здоровых людей, имеющих отрицательные результаты анализов на наличие маркёров ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Результаты обследования показали, что у больных ТБ без ВИЧ-инфекции и больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов >500 клеток/мкл (ВИЧ-и/ТБ-5) средние значения и медиана абсолютного и относительного количества CD4⁺-лимфоцитов достоверно не отличались как между собой, так и с показателями здоровых лиц. Следует отметить, что у пациентов с ТБ без ВИЧ-инфекции количество CD4⁺-лимфоцитов оказалось абсолютно сопоставимо с группой контроля (882 и 872 клеток/мкл по медиане соответственно). На основании этого был сделан вывод, что туберкулезная инфекция не влияла на исходное количество CD4⁺-лимфоцитов. В остальных подгруппах ВИЧ-и/ТБ различия по исходному количеству CD4⁺-лимфоцитов были достоверными согласно дизайну исследования (табл. 1).

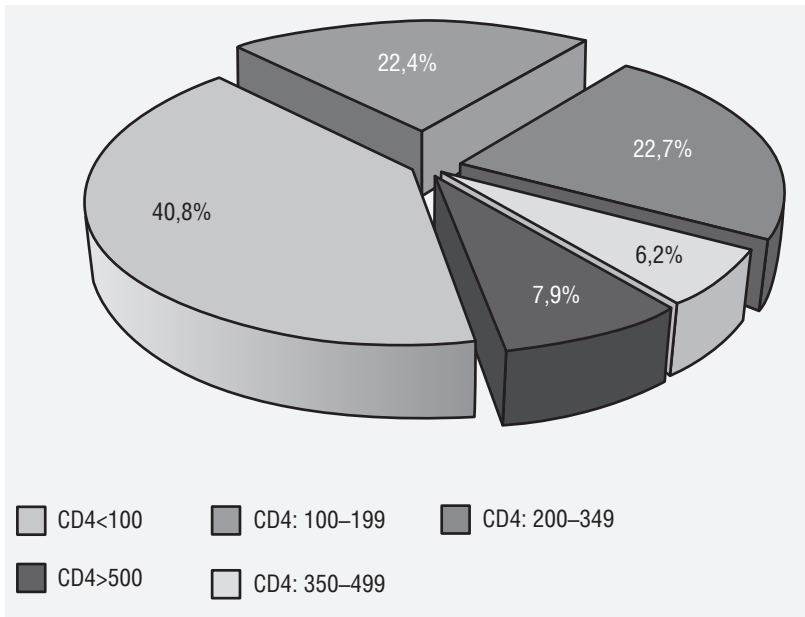


Рис. 1. Распределение больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов

Анализ метода выявления ТБ (по обращаемости или при флюорографическом обследовании у больных ВИЧ-инфекцией показал тесную корреляционную связь способа выявления от степени иммуносупрессии ($r = -0,93$ для ФГ). Было обнаружено, что у больных с исходным количеством CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл (ВИЧ-и/ТБ-1, 2) роль активного выявления полностью отсутствовала. Так, среди этих пациентов активно выявлено лишь два случая ТБ (1,0%) (табл. 2). Было обнаружено, что 57 (29,7%) больных с исходным количеством CD4⁺-лимфоцитов <200 клеток/мкл (ВИЧ-и/ТБ-1, 2) проходили профилактическую флюорографию (ФГ) в течение полугода, в медицинской документации имелось указание на отсутствие изменений корней легких и легочных полей, при этом в последующем ТБ во всех случаях был выявлен по обращаемости. В свою очередь, среди пациентов с исходным количеством CD4⁺-лимфоцитов >500 клеток/мкл (ВИЧ-и/ТБ-5) частота выявления заболевания посредством флюорографического обследования оказалась сопоставима с группой больных без ВИЧ-инфекции (33,3 и 27,0% соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 1

Исходное количество CD4+-лимфоцитов в группах сравнения

Количество CD4+-лимфоцитов	ВИЧ-и/ТБ-1 (n=124)	ВИЧ-и/ТБ-2 (n=68)	ВИЧ-и/ТБ-3 (n=69)	ВИЧ-и/ТБ-4 (n=19)	ВИЧ-и/ТБ-5 (n=24)	ТБ-6 (n=17)	Контроль-7 (n=25)
CD4+-лимфоциты, клеток/мкл							
M±SD	47,5±25,3* ² 3,4,5,6,7	148,6±20,4* ¹ 3,4,5,6,7	274,7±40,1* ¹ 2,4,5,6,7	418,7±31,0* ¹ 2,3,5,6,7	779,9±219,7* ¹ 2,3,4	998,2±416,9* ¹ 2,3,4	880,5±317,5* ¹ 2,3,4
Медиана (min-max)	46 (4-48)	150 (102-198)	278 (201-349)	409 (353-482)	671 (510-1724)	882 (471-1974)	878 (429-1673)
CD4+-лимфоциты, %							
M±SD	6,1±3,21	14,4±7,8	18,8±2,7	21,7±6,2	36,8±7,4	43,3±8,7	40,2±4,9
Медиана (min-max)	6 (1-28)	12 (7-30)	19 (6-25)	22 (14-28)	36 (22-78)	(23-59)	41 (30-50)

* Разница достоверна между столбцами, указанными цифрами ($p < 0,05$).

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ТБ — туберкулез; М — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Таблица 2

Методы выявления туберкулеза в группах сравнения

	ВИЧ-и/ТБ-1 (n=124) N, %	ВИЧ-и/ТБ-2 (n=68) N, %	ВИЧ-и/ТБ-3 (n=69) N, %	ВИЧ-и/ТБ-4 (n=19) N, %	ВИЧ-и/ТБ-5 (n=24) N, %	ТБ-6 (n=159) N, %
По обращаемости	123 (99,2)* ^{3,4,5}	67 (98,5)* ^{4,5}	64 (92,7)* ^{1,4,5}	16 (84,2)	16 (66,7)	116 (73,0)* ^{1,2,3}
Активно, при ФГ	1 (0,8)	1 (1,5)	5 (7,3)	3 (15,8)	8 (33,3)	43 (27,0)
Проходили ФГ в течение 6 мес	35 (28,2)* ^{4,5}	22 (32,3)* ^{4,5}	11 (15,9)* ⁵	2 (10,5)	1 (4,2)	1 (0,6)* ^{1,2,3,4}

* Разница достоверна между столбцами, указанными цифрами ($p < 0,05$).

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ТБ — туберкулез; ФГ — флюорография.