

А. В. Капрош, Н. А. Мацегора

РІЗНОМАНІТНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ФОРМ СЕРЕД ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

А. В. Капрош, Н. А. Мацегора

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В данном исследовании представлены результаты клинических наблюдений 104 пациентов с химиорезистентными формами туберкулеза (ХРТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией в IV клинической стадии. В зависимости от степени иммуносупрессии пациенты были разделены на 3 группы: с уровнем CD4 < 50 кл/мкл, CD4 < 200 кл/мкл и CD4 > 200 кл/мкл. В каждой группе были изучены разновидности клинических форм легочного туберкулеза (ТБ), распространенность процесса и наличие деструктивных изменений в легочной ткани, а также поражения систем органов туберкулезным процессом с формированием внелегочных форм ТБ. Установлено, что клинические характеристики ТБ прямо зависят от уровня и глубины иммунодефицита у больных ХРТБ/ВИЧ. Чем глубже иммуносупрессия, тем больше регистрировалось генерализованных туберкулезных поражений с вовлечением легких и других систем органов, а также отмечалось отсутствие деструкций в легочной ткани.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, внелегочный туберкулез, вирус иммунодефицита человека, CD4+ лимфоциты.

UDC 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

A. V. Kaprosh, N. A. Matsegora

A NUMBER OF CLINICAL FORMS AMONG PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND HIV DEPENDING ON THE DEGREE OF LEVEL OF IMMUNOSUPPRESSION

The Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. The combination of tuberculosis (TB) and HIV infection is a significant medical and social problem, since this new comorbid condition is characterized by a more severe component due to the predominance of drug resistant tuberculosis (MDR TB), which adversely affects the outcomes of treatment.

Aim. To investigate the diversity of clinical forms among patients with MDR TB/HIV depending on the severity of immunosuppression.

Materials and methods. Under observation, there were 104 patients with MDR TB/HIV. Depending on the degree of immunosuppression, the patients were divided into 3 groups: with CD4 < 50 cells/ml, CD4 < 200 and CD4 > 200 cells/ml. In each group, the types of clinical forms of pulmonary tuberculosis, the prevalence of the process and the presence of destructive changes in the lung tissue, as well as the damage of the process organs to the formation of extrapulmonary forms of tuberculosis, were studied.

Results and discussion. In patients with disseminated TB with a CD4 level < 50 cells/ml, most of all, there is no destruction (55.8%) and miliary TB (28.9%). For patients with CD4 < 50 cells/ml, predominance of disseminated and miliary forms of TB with a lesion of not only lungs, but also other organs, which confirms hematogenous dissemination is typical. Among the extrapulmonary localizations, the lymphatic system, namely, TB of the intra-thoracic lymph nodes, prevails.

Conclusions. It was established that the clinical characteristics of TB directly depend on the level and depth of immunodeficiency in patients with MDR TB/HIV. The deeper immunosuppression, the more generalized tuberculosis lesions were recorded involving lungs and other organ systems, and there was a lack of destruction in the lung tissue.

Key words: drug resistant tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, HIV, CD4+ lymphocytes.

Вступ

Поєднання ВІЛ-інфекції з туберкульозом (ТБ) є суттєвою медичною та соціальною проблемою, оскільки цей новий ко-

морбідний стан характеризується більш тяжкою складовою, викликаною переважанням хіміорезистентних форм туберкульозу (ХРТБ), що негативно впливає на результати

лікування [4; 7–10]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ТБ є однією з провідних причин смерті серед ВІЛ-інфікованих людей. У 2015 р. 35 % випадків смерті були зумовлені саме ТБ, а ХРТБ у світі розвинувся у 480 000 людей.



Серед 27 країн з високим рівнем мультирезистентного туберкульозу Україна посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків (після Індії, Китаю, Росії, Філіппін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії) [2; 6].

Патогенетичні особливості поєднання ХРТБ/ВІЛ відрізняються від класичного туберкульозного запалення пригніченням формування туберкульозної гранульоми або повною її відсутністю, проте посилення явищ альтерації та ексудації, лейкоцитарної реакції, казеозно-некротичних змін розповсюджується в усіх органах і системах організму. Різко зростає кількість гематогенного дисемінованого (міліарного) ТБ, підвищується частота розвитку позалегенових форм захворювання [3; 5]. Слід наголосити, що при збереженому рівні імунологічного стану клінічні форми ХРТБ/ВІЛ суттєво не відрізняються від таких при класичному ХРТБ. Втім, у літературі досі не описуються особливості клінічного перебігу ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, тимчасом як це уявляється вельми важливим для вибору лікувальної тактики у вказаних хворих.

Мета роботи — дослідити різноманітність клінічних форм серед хворих на ХРТБ/ВІЛ залежно від ступеня вираженості імуносупресії.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 122 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які лікувалися в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері з 2012 по 2016 рр. ВІЛ-інфекцію підтверджували за допомогою імуноферментного аналізу двократно, за потреби — методом імуноблоту та полімеразної лан-

цюгової реакції [2]. У всіх хворих визначали кількість CD4+ лімфоцитів у мікролітрах. Туберкульоз виявляли за допомогою мікроскопічного, бактеріологічного, молекулярно-генетичного методів діагностики. З метою виявлення позалегенового ТБ виконували: мікроскопічне дослідження за Цілем — Нільсеном для виявлення кислотостійкості бактерій у мазках-відбитках і виділення культури у біологічному матеріалі — ексудаті, лікворі, біоптатах [1; 2], проводили гістологічну верифікацію біопсійного матеріалу, рентгенографію та комп'ютерну томографію.

Залежно від ступеня імуносупресії хворі на ХРТБ/ВІЛ були розділені на 3 групи:

— 1-ша група — 52 пацієнти, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл;

— 2-га група — 52 пацієнти, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл;

— 3-тя група — 18 пацієнтів, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був вище 200 кл/мкл.

Отже, досліджувані хворі мали різні рівні імуносупресії.

Результати дослідження та їх обговорення

У вибірці хворих, які підлягали аналізу (табл. 1), чоловіків було в 1,3 разу більше

(57,4 %), ніж жінок (42,6 %). Розподіл хворих за віковою структурою свідчив, що найбільше хворіли пацієнти віком 29–37 (49,2 %) та 38–46 років (31,2 %), менша кількість випадків — це пацієнти віком 47–55 років (10,7 %) і найменша — віком 20–28 років (9 %).

За розподілом клінічних форм в обох групах найчастіше діагностувався дисемінований туберкульоз з ураженням легень: у 32 (61,5 %), 33 (63,5 %) та 7 (38,9 %) хворих відповідно 1, 2, 3-ї груп. Проте міліарні форми туберкульозу переважали у хворих 1-ї групи (32,7 %), порівняно з 2-ю (9,6 %), та виявлялись у 3,4 разу частіше, а в 3-й групі не реєструвалися (табл. 2).

Інфільтративні зміни спостерігалися у хворих 1-ї групи менше в 4 рази, ніж у 2-й групі (5,8 % проти 23 %), та більше в 1,3 разу, ніж у 3-й групі.

Вогнищеві форми діагностовано в 2-й групі — 2 (3,8 %) випадки та в 3-й групі — 1 (5,6 %) випадок.

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з глибокою імуносупресією рідко спостерігалися деструктивні зміни в легенях. Деструктивних форм вогнищевого ТБ у групах обстежених не було зареєстровано зовсім, без деструкцій у 2-й групі — 2 (3,9 %) випадки. При інфільтративно-

Таблиця 1

Розподіл хворих на ХРТБ/ВІЛ за віком і статтю, абс. (Q±m_q, %)

Показник	1-ша група (n=52), CD4 < 50	2-га група (n=52), CD4 < 200	3-тя група (n=18), CD4 > 200
Вік, років			
20–28	7 (13,50±0,66)	3 (5,80±0,45)	1 (5,60±1,35)
29–37	24 (46,20±0,96)	24 (46,20±0,96)	12 (66,70±2,77)
38–46	14 (26,90±0,85)	20 (38,50±0,94)	4 (22,20±2,44)
47–55	7 (13,50±0,66)	5 (9,60±0,57)	1 (5,60±1,35)
Стать			
Чоловіки	26 (50,00±0,96)	31 (59,60±0,94)	13 (72,20±2,64)
Жінки	26 (50,00±0,96)	21 (40,40±0,94)	5 (27,80±2,64)



Деструктивні форми туберкульозу залежно від рівня імуносупресії, абс. ($Q \pm m_q$, %)

Клінічна форма легеневого ТБ		1-ша група (n=52), CD4 < 50	2-га група (n=52), CD4 < 200	3-тя група (n=18), CD4 > 200
Вогнищевий	CV+	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	CV-	0 (0)	2 (3,90±0,37)	1 (5,60±1,35)
Інфільтративний	CV+	1 (1,90±0,26)**	6 (11,50±0,61)*	8 (44,40±2,92)
	CV-	2 (3,90±0,37)**	6 (11,50±0,61)	2 (11,10±1,84)
Дисемінований	CV+	3 (5,80±0,45)**	8 (15,40±0,69)*	5 (27,80±2,64)
	CV-	29 (55,80±0,96)*	25 (48,10±0,96)*	2 (11,10±1,84)
Міліарний	CV+	2 (3,90±0,37)*	3 (5,80±0,45)*	0 (0)
	CV-	15 (28,90±0,87)**	2 (3,90±0,37)*	0 (0)

Примітка. CV — деструкція легеневої тканини; * — достовірність різниці показників 1-ї та 2-ї груп щодо 3-ї групи ($p < 0,05$); ** — достовірність різниці показників 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,05$).

му ТБ спостерігалися деструкції в 6 (11,5 %) випадках проти 1 (1,9 %) та у 8 (44,4 %) випадках у 3-й групі. Серед дисемінованого ТБ випадків відсутності деструкції найбільше зареєстровано в 1-й групі (55,8 %), ніж у 2-й групі (48,1 %). При міліарному ТБ деструктивні зміни у хворих 1-ї групи траплялися в 7,5 рази рідше, ніж у 2-й групі. У хворих з рівнем CD4 > 200 кл/мкл клінічні форми ТБ майже не відрізнялися від хворих із ТБ без ВІЛ, переважали інфільтративні та дисеміновані форми з наявністю порожнин розпаду (див. табл. 2). Відсутність деструктивних змін при туберкульозі свідчить про глибину імунodefіциту [3; 5].

У хворих з рівнем CD4 < 50 кл/мкл і CD4 < 200 кл/мкл досить часто спостерігалася позалегенева локалізація ТБ.

Так, частіше за все реєструвалися ураження лімфатичної системи — ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів у 31 (59,6 %) хворого 1-ї групи та у 12 (23,1 %) хворих 2-ї групи; внутрішньочеревних лімфовузлів — тільки у 1-й групі — 9 (17,3 %) випадків, що нагадує первинні форми ТБ і притаманне для лімфогенного шляху розпо-

всюдження туберкульозної інфекції. Плеврити частіше спостерігалися у хворих 2-ї групи (21,2 %) порівняно з 1-ю групою (13,5 %). Розповсюдженість патологічного процесу на опорно-руховий апарат, статеву систему, шкіру, порушення стану нервової системи та кишечника частіше були відмічені саме у хворих з рівнем CD4 < 50 кл/мкл, ніж у 2-й групі з вищими імунологічними показниками (табл. 3). Серед хворих з рівнем CD4 > 200 кл/мкл були зареєстровані лише два випадки позалегеневого ТБ — один з ураженням плеври та один з ураженням гортані.

Висновки

1. У хворих на ХРТБ/ВІЛ дисемінований ТБ з рівнем CD4 < 50 кл/мкл і CD4 < 200 кл/мкл достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих із CD4 > 200 кл/мкл, відмічається відсутність деструкцій, що пояснюється більш значним пригніченням імунних реакцій із виникненням атипового гранулематозного запалення.

2. Для дисемінованого процесу в легенях хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 < 50 кл/мкл характерна міліарна гематогенна розповсюдженість мікобактерій туберкульозу в інші

Таблиця 3

Клінічні форми позалегеневого туберкульозу залежно від рівня імуносупресії, кл/мкл, абс. (%)

Клінічна форма	CD4 < 50, n=52	CD4 < 200, n=52	CD4 > 200, n=18
Внутрішньогрудні лімфовузли	31 (59,6)	12 (23,1)	0 (0)
Внутрішньочеревні лімфовузли	9 (17,3)	0 (0,0)	0 (0)
Периферичні лімфовузли	4 (7,7)	1 (1,9)	0 (0)
Туберкульоз плеври	7 (13,5)	11 (21,2)	1 (5,6)
Туберкульоз суглобів	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0)
Туберкульоз хребта	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0)
Туберкульоз простати	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0)
Туберкульозний епідіміорхіт	2 (3,9)	1 (1,9)	0 (0)
Туберкульоз шкіри	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0)
Туберкульозний менінгоенцефаліт	3 (5,8)	2 (3,9)	0 (0)
Туберкульоз кишечника	5 (9,6)	0 (0)	0 (0)
Туберкульоз гортані	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)



органи та тканини, що призводить до формування позалегенових форм ТБ із локалізацією у внутрішньогрудних лімфовузлах (59,6 %) та плеври (13,5 %).

3. Для хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 < 200 кл/мкл серед позалегенових форм ТБ ураження внутрішньогрудних лімфовузлів трапляється в 23,1 %, плеври — у 21,2 % випадків.

4. У хворих на ХРТБ/ВІЛ з CD4 > 200 кл/мкл позалегенові локалізації реєструються як поодинокі випадки, а саме з ураженням плеври та гортані.

5. У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 > 200 кл/мкл клінічні форми ТБ не відрізняються від хворих без ВІЛ-інфекції та частіше спостерігаються деструктивні зміни в легеневій тканині.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз, позалегеновий туберкульоз, вірус імунодефіциту людини, CD4+ лімфоцити.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014 р.

2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних інструментів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) : Наказ МОЗ № 1039 від 31.12.2014 р.

3. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) // Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України ; Центр медичної статистики МОЗ України. — К., 2016. — 235 с.

4. Туберкулез [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ. — Октябрь 2016 г. — Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.

5. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію / О. А. Голубовська, О. Д. Ніколаєва, Л. А. Климанська [та ін.] // Туберкульоз, легене-

веві хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 4. — С. 5–11.

6. Мультирезистентний туберкульоз і ко-інфекція ВІЛ/ТБ: особливості епідемічної ситуації в Україні і Білорусі / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, С. Б. Вольф [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 3 (26). — С. 17–21.

7. Унікальний клінічний випадок ко-інфекції: туберкульоз із багаторганним ураженням і глибоким імунодефіцитом, що вилікуваний ізоніазидом на тлі антиретровірусної терапії з приводу ВІЛ-інфекції / О. В. Панасюк, Л. С. Ничипоренко, Л. А. Коломійчук [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 4 (27). — С. 23–28.

8. Клінічна характеристика хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ за даними регіональних центрів СНІДу України під час проведення 115 клінічних наставницьких візитів за 10 останніх років / О. В. Панасюк, С. М. Антоняк, Л. І. Гетьман [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 3 (22). — С. 105–106.

9. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count / A. Jaryal, R. Raina, M. Sarkar, A. Sharma // Lung India: official organ of Indian Chest Society. — 2011. — Vol. 28, N 4. — P. 263–266.

10. Crum-Cianflone N. F. Immune reconstitution inflammatory syndrome: What's new? / N. F. Crum-Cianflone // The AIDS Reader. — 2006. — Vol. 16, N 4. — P. 214–217.

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health № 620 dated September 4, 2014 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for patients with tuberculosis."

2. Order of the Ministry of Health No. 1039 dated December 31, 2014 "On Approval and Implementation of Medical Technological Instruments for the Standardization of Medical Assistance for Co-infection (Tuberculosis HIV AIDS)".

3. Tuberculosis in Ukraine (Analytical and Statistical Directory): Ukr. Center for the Control of Socially Dangerous Diseases of the Ministry of Health of Ukraine, Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine: Kyiv, 2016, 235 p.

4. Tuberculosis [Electronic resource]. WHO Newsletter, October

2016. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru>.

5. Golubovskaya O.A, Nikolaeva O.D., Klimanska L.A. et al. Clinical forms of tuberculosis in patients with HIV. *Tuberkulyoz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2014; 4: 5-11.

6. Todoriko L.D., Petrenko V.I., Volf S.B., Kuzhko M.M., et al. Multiresistant tuberculosis and co-infection of HIV TB: features of the epidemic situation in Ukraine and Belarus. *Tuberkulyoz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2016; 3 (26): 17-21.

7. Panasyuk O.V., Nichiporenko L.S., Kolomyichuk L.A., et al. A unique clinical case of co-infection: multi-organ failure and deep immune deficiency, treated with isoniazid against antiretroviral therapy for HIV infection. *Tuberkulyoz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2016; 4 (27): 23-28.

8. Panasyuk O.V., Antonyak S.M., Getman L.I. et al. Clinical characteristics of patients with TB HIV co-infection according to the data of regional AIDS centers of Ukraine during 115 clinical instructive visits within 10 years. *Tuberkulyoz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya* 2015; 3 (22): 105-106.

9. Jaryal A., Raina R., Sarkar M., Sharma A. Manifestations of tuberculosis in HIV AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 2011; 28 (4): 263-266.

10. Crum-Cianflone N.F. Immune reconstitution inflammatory syndrome: What's new? *The AIDS Reader* 2006; 16(4): 214-217.

Надійшла до редакції 16.11.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан,
дата рецензії 23.11.2017

