

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-036.1-037

Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Орлова С.Н., Облогина Л.И.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, г. Иваново

Цель исследования – провести анализ особенностей клинического течения сочетанной патологии туберкулез + ВИЧ-инфекция и непосредственных причин смерти больных.

В статье проведен сравнительный анализ клинко-рентгенологических, бактериологических, морфологических данных 74 умерших пациентов, разделенных на две группы: основная (лица с наличием коинфекции: туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией) и группа сравнения (лица, имеющие моноинфекцию: туберкулез).

Проведенный анализ клинического течения, данных микробиологического обследования и рентгенологических признаков у 74 умерших позволил выявить особенности течения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией на IV стадии: острое начало болезни, изнуряющая лихорадка, резко выраженный бронхолегочный синдром и интоксикация, массивное бактериовыделение. У больных с коинфекцией на поздних стадиях при значительном снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов отсутствовала склонность к развитию туберкулезной гранулемы. Эволюция процесса характеризовалась острой генерализованной лимфогематогенной и гематогенной диссеминацией с сочетанным поражением внутренних органов (мозговых оболочек, легких, печени, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, сердца, мезентериальных лимфатических узлов). Туберкулезная гранулематозная реакция как способ специфической противотуберкулезной защиты не развивалась, изменения носили преимущественно характер экссудативно-некротического воспаления ввиду наличия иммунодефицитного состояния. В то же время у пациентов без ВИЧ-инфекции процесс имел классический характер: развивались изолированные поражения легких без вовлечения в процесс других органов. Морфологические изменения были представлены сформированными туберкулезными гранулемами с эпителиоидно-клеточной инфильтрацией и выраженным казеозным некрозом. Причиной смерти в основной группе больных был генерализованный туберкулез с одновременным поражением нескольких жизненно важных органов.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; больные.

Для цитирования: Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Орлова С.Н., Облогина Л. И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы туберкулезного процесса у больных, страдающих ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (6):313-321. DOI: 10.17816/EID40934

Semenova N. Yu., Chebotareva T. V., Orlova S.N., Oblogina L. I.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF TUBERCULOSIS PROCESS IN PATIENTS SUFFERED FROM HIV INFECTION

Ivanovo State Medical Academy, 8, Seremetevsky avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation

The purpose of research is to perform an analysis of features of the clinical course of comorbidity tuberculosis + HIV infection and proximate causes of death of patients. In the article there was performed a comparative analysis of the clinical and radiological, bacteriological and morphological data of 74 deceased patients, divided into two groups: main (cases with the presence of co-infection: tuberculosis associated with HIV infection) and a comparison group (TB mono-infected persons). The performed analysis of the clinical course, the data of microbiological examination and radiographic findings in 74 of the dead patients allowed to reveal features of the course of tuberculosis in HIV infection cases at the IV stage: acute onset of illness, debilitating fever, full-blown bronchopulmonary syndrome and intoxication, massive bacterial excretion. In co-infection patients at the advanced stages with a significant decrease in the level of CD4⁺ lymphocytes there was no tendency to develop of tuberculous granuloma. The evolution of the process was characterized by the acute generalized by lymphatic/hematogenous and hematogenous dissemination with combined lesions of the internal organs (meninges, lungs, liver, spleen, adrenal glands, pancreas, heart, mesenteric lymph nodes). Tuberculosis granulomatous response as a mode of specific antituberculosis protection failed to develop, the changes were mostly exudative-necrotic inflammation in character due to the presence of immunodeficient state. At the same time in patients without HIV infection the process was classic in character: there were developed isolated lung lesions without the involvement of other organs. Morphological changes were presented by formed tuberculous granulomas with epithelioid cell infiltration and pronounced caseous necrosis. The cause of death in the study group patients was generalized tuberculosis with simultaneous defeat of several vital organs.

Key words: tuberculosis; HIV infection; sick.

Для корреспонденции: Семенова Наталья Юрьевна, аспирант каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО ИВГМА Минздрава России, e-mail: semenova_dok@mail.ru

For citation: Semenova N. Yu., Chebotareva T. V., Orlova S.N., Oblogina L. I. Clinical and morphological characteristics and outcomes of tuberculosis process in patients suffered from HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 313–321. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40934

For correspondence: Nataliya Yu Semenova, MD, PhD, Postgraduate student of the Department of Phthisiopulmonology, Ivanovo State Medical Academy, 8, Seremetevsky avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation. E-mail: semenova_dok@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 23.12.2016

Accepted 15.11. 2016

В последнее десятилетие отмечают значительный рост сочетанной патологии – туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ) [1–4]. При высокой распространенности микобактерий туберкулеза среди населения ВИЧ-инфекция способствует переходу состояния инфицирования в заболевание, поскольку иммунная система у больных постепенно утрачивает способность сдерживать распространение микобактерии туберкулеза по организму. Это приводит к формированию нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [4–7]. Признаком эпидемии служит прогрессивное увеличение числа больных с сочетанной патологией, которое в Российской Федерации в 2013 г. составило 33 849 больных, что в 1,1 раза больше, чем в 2012 г. (29 708), и в 1,2 раза больше, чем в 2011 г. (29 277) [8]. В 2013 г. каждый восьмой (12,5%) впервые выявленный и взятый на учет больной туберкулезом был с ВИЧ-инфекцией, на конец года – 10,7% всех больных туберкулезом в стране имели ВИЧ-инфекцию [3].

В Ивановской области доля больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2012 г. составила 16,2% (65), в 2013 г. – 21% (86). К настоящему времени пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ, наблюдающихся в областном противотуберкулезном диспансере им. М.Б. Стоюнина, оказалось 418 [9].

В период значительного снижения количества CD4⁺-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) туберкулез у пациентов протекает нетипично и в сочетании с ВИЧ-инфекцией приобретает генерализованный характер с одновременным поражением многих органов, что вызывает трудности в дифференциальной диагностике [7, 10–15].

Цель работы – анализ особенностей клинического течения сочетанной патологии туберкулез + ВИЧ-инфекция и непосредственных причин смерти этих больных.

Материалы и методы

Клинико-лабораторные, патолого-анатомические исследования выполнены в 2011–2013 гг. в отделениях областного противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина (Иваново).

Методы обследования включали: клинические и биохимические анализы крови, мочи, стандарт-

ное лучевое исследование органов грудной клетки, туберкулинодиагностику, бактериологическое исследование патологического материала, морфологическое изучение биоптатов органов умерших больных. Для изучения морфологии биоптатов проведены исследования, выполненные на аутопсийном материале на базе кафедры патологической анатомии г. Иваново. Из аутопсийного материала были изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином-эозином. Патогистологический анализ препаратов проведен с помощью лупы и светового микроскопа ($\times 120$).

Все пациенты были разделены на две группы: 46 человек имели сочетанную патологию (туберкулез + ВИЧ-инфекция) и составили основную группу и 28 больных туберкулезом не имели ВИЧ-инфекции и составили группу сравнения.

Среди наблюдаемых обеих групп преобладали мужчины: в основной группе их было 80% (37 из 46), в группе сравнения – 75% (21 из 28); женщин оказалось в 4 раза меньше, чем мужчин, – 9 (20%) и 7 (25%) соответственно. Анализ больных по возрасту показал, что в основной группе были лица преимущественно молодые (18–39 лет, 86%), в то время как в группе сравнения преобладали люди среднего и пожилого возраста (40–60 лет, 60%).

Наблюдаемые обеих групп были в основном социально уязвленными, не имели постоянной работы, места жительства. В основной группе почти половина из них (19 человек, 41%) ранее находилась в местах лишения свободы.

Употребление инъекционных наркотических средств отмечено более чем у половины лиц основной группы: у 30 (65%) из 46, кроме того у 11 (24%) была алкогольная зависимость. В то же время в группе сравнения почти в 3 раза больше было лиц с алкогольной зависимостью – 18 (64%) из 28 человек. Наркотически зависимых пациентов в этой группе не оказалось.

В центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными болезнями до развития туберкулеза наблюдались 35 из 46 больных. Период наблюдения составил от 4 мес до 9 лет. У всех пациентов при поступлении диагностирована IVB стадия ВИЧ-инфекции. Антиретровирусную терапию получали 10 больных. Количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови у всех

наблюдаемых было низким (меньше 200 клеток/мкл), а у 14 (30%) пациентов их число оказалось менее 10 кл/мкл.

Результаты и обсуждение

По клиническим формам у всех больных основной группы диагностирован остропрогрессирующий генерализованный туберкулез с множественным поражением органов и лимфатических узлов, что объясняло острое начало заболевания. В последующем на секции этот процесс оказался подтвержден, кроме того, были уточнены группы пораженных лимфатических узлов и вовлечение других органов. Характерно, что полости распада при секционном исследовании выявили у 16 (35%) из 46 больных, в то время как при прижизненном лучевом обследовании они диагностированы реже – у 10 (21,6%) пациентов; $p < 0,05$.

В группе сравнения процесс носил более разнообразный характер. Так, у 5 (17%) из 28 диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез, у 8 (25%) – казеозная пневмония (по типу сливной бронхопневмонии) с поражением обоих легких, а у 15 (53%) имел место диссеминированный туберкулез. Однако важно, что в группе сравнения в отличие от основной группы преобладали больные с туберкулезом органов дыхания, сопровождающимся распадом легочной ткани, диагностированным прижизненно при стандартном лучевом обследовании. Таких пациентов оказалось 19 (68%) из 28, что было более чем в 3 раза выше, чем в основной группе; $p < 0,001$.

Анализ клинического развития заболевания показал, что в основной группе у 45 (98%) из 46 больных туберкулез начинался остро и был установлен при обращении к врачу с жалобами. В то же время ни у одного пациента этой группы процесс не выявлен при флюорографическом обследовании, несмотря на то, что подавляющее большинство из них (35 (76%) из 46) уже находились на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными болезнями и регулярно проходили флюорографическое обследование. Только у одного пациента при профилактическом осмотре обнаружено значительное увеличение подмышечных лимфатических узлов и специфический процесс был установлен после их биопсии с последующим морфологическим изучением биоптата.

Несколько иное развитие туберкулеза оказалось в группе сравнения, где у пациентов преобладало постепенное развитие заболевания и от момента появления первых клинических признаков до обращения к врачу с жалобами проходило от 3 до 6 мес.

Отметим и резко выраженные клинические симптомы болезни в основной группе: у всех пациентов (100%) наблюдали изнуряющую лихорадку с повышением температуры до фебрильных цифр;

у 23 (50%) из 46 больных была прогрессирующая потеря массы тела (до состояния кахексии). У 45 (98%) из 46 человек отмечали бронхолегочные симптомы в виде надсадного, не приносящего облегчения кашля и одышки в покое (20–25 дыханий в минуту).

Однако и в группе сравнения на период выявления туберкулеза клинические проявления болезни у преимущественного большинства пациентов были не менее тяжелыми, чем у больных с коинфекцией. Так, температура тела, хотя в основном не превышала 38°C, у 19 (68%) больных достигала фебрильных цифр. Несколько реже – у 11 (39%) из 28 было значительное снижение массы тела, а бронхолегочные симптомы (кашель, одышка, боль в грудной клетке) в этой группе отмечали у всех 28 (100%) наблюдаемых.

В обеих группах у всех больных отмечали значительные изменения в клиническом анализе крови: выраженную лейкопению, тяжелую анемию, тромбоцитопению, лимфопению, резко увеличенную СОЭ.

При биохимическом исследовании крови у лиц как основной, так и группы сравнения выявлено повышение уровня острофазовых белков (С-реактивный белок, гаптоглобин).

Более чем у половины пациентов основной группы зарегистрированы маркеры вирусных гепатитов (у 29 (63%) больных), из них антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV) обнаружены у 15, а у 12 пациентов отмечено сочетание маркеров гепатита С (анти-HCV) и В (HBsAg). У 24 (52%) человек имело место сочетание туберкулеза и других вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (орофарингеальный кандидоз, пневмоцистная пневмония, мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

Сопутствующие заболевания среди пациентов группы сравнения распределялись несколько иным образом: у 12 человек (42,9%) имелся алкогольный гепатит, развившийся вследствие длительного употребления преимущественно алкогольных суррогатов; у 4 (14,3%) пациентов диагностированы онкологические заболевания (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак левого главного бронха, мелкоклеточный рак правого главного бронха, базалиома верхней губы); у 4 (14,3%) – сахарный диабет тяжелого течения с диабетическими осложнениями; у 1 (3,6%) – ревматоидный артрит. Вирусных гепатитов в этой группе пациентов не обнаружено.

Анализ частоты бактериовыделения показал, что в основной группе микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии, подтвержденные бактериологически, обнаружены у 41 (89%) из 46 пациентов: у одной больной из плевральной жидкости, а у 6 из пунктата периферических лимфатических узлов также выделена

Таблица 1

Характер изменений в клинических анализах у наблюдаемых пациентов

Показатель	Основная группа (n = 46)	Группа сравнения (n = 28)
Начало заболевание	Острое, прогрессирующее	Постепенное
Интоксикационный синдром, %	Резко выраженный – 100	Умеренно выраженный – 68
Бронхолегочный синдром, %	98	100
Потеря массы тела, %	50	39
Наклонность к генерализации	Печень, почки, селезенка и другие органы	Изолированное поражение легких
Распространенность процесса	Генерализация	Только легкие
Клинический анализ крови	Выраженные нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, резко увеличенная СОЭ)	Выраженные нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, резко увеличенная СОЭ)
Биохимический анализ крови, %	Повышен уровень острофазовых белков (С-реактивный, гаптоглобин) – 100	Повышен уровень острофазовых белков (С-реактивный, гаптоглобин) – 100
Бактериовыделение, %	89	100
МЛУ, %	50	32

культура микобактерий туберкулеза. Определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам выполнено у 32 больных, из них у 15 (50%) определена лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину. Это значит, что у пациентов с коинфекцией органы и ткани были глубоко поражены специфическим процессом вследствие массивного размножения возбудителя, который поступал в ткани и выделялся с мокротой даже без видимого прижизненного обнаружения полостей распада. В группе сравнения микобактерии туберкулеза в мокроте при бактериологическом обследовании обнаружены у всех больных. Множественная лекарственная устойчивость выявлялась реже, чем у лиц основной группы – у 9 (32%) из 28 пациентов; $p < 0,05$. Указанные изменения отражены в табл. 1.

Как уже упоминалось ранее, у всех 46 (100%) больных имела место IVB стадия ВИЧ-инфекции. При этом количество CD4⁺-лимфоцитов у всех наблюдаемых было низким (меньше 200 кл/мкл), а у 14 (30%) больных их число было менее 10 кл/мкл. В связи с этим становятся понятными причины того, что в основной группе внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом оказались отрицательными у всех больных. В группе сравне-

ния отрицательные туберкулиновые реакции были только у 3 (10,8%) больных, значительно чаще они имели нормергический характер (у 15 больных; 53,5%), а у 10 (35,7%) обследуемых они были гиперергические. Таким образом, из представленных данных видно, что чувствительность к туберкулину у 25 (89,9%) из 28 больных с моноинфекцией, даже при тяжелых формах туберкулеза, оставалась положительной и резко положительной, в то время, как при коинфекции, напротив, иммунный ответ отсутствовал. Аналогичные результаты были получены и на пробу с диаскин-тестом; так отрицательная проба у больных в группе сравнения была только у 8 (28,6%) из 28 больных, а у 20 (72,4%) она оставалась положительной и резкоположительной (табл. 2).

Проведенный катамнез показал, что у 25 (54%) больных основной группы отмечалась крайне низкая приверженность к лечению, что подтверждалось самовольным уходом из лечебного учреждения, злостным употреблением внутривенных наркотических препаратов, алкоголя и его суррогатов. Равноценным оказалось поведение пациентов группы сравнения и их отношение к лечению. Среди них также большинство пациентов упорно отказывались от лечения, нарушали режим пове-

Таблица 2

Характер ответной реакции на внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом

Группа больных (n = 74)	Туберкулиновые реакции			
	отрицательная	сомнительная	положительная	резко положительная
Основная (n = 46)	46 (100%)	–	–	–
Сравнения (n = 28)	3 (10,8%)	–	15 (53,5%)	10 (35,7%)
Группа больных (n = 74)	Проба с диаскин-тестом			
	отрицательная	сомнительная	положительная	резко положительная
Основная (n = 46)	46 (100%)	–	–	–
Сравнения (n = 28)	8 (28,6%)	–	15 (53,6%)	5 (17,8%)

Таблица 3

Причины летальных исходов у наблюдаемых пациентов

Показатель	Основная группа (n = 46)	Группа сравнения (n = 28)
Вторичные заболевания	Орофарингеальный кандидоз, пневмоцистная пневмония, мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Отсутствуют
Сопутствующие заболевания, %	Вирусные гепатиты – 63	Алкогольный гепатит – 42,9 Опухоли – 14,3 Сахарный диабет – 14,3 Ревматоидный артрит – 3,6
Причина смерти	Генерализованный туберкулез с одновременным поражением многих органов	Прогрессирование туберкулеза и его осложнения (сердечно-легочная недостаточность, отек головного мозга, пневмоторакс, профузное кровотечение)
Морфологическая характеристика очагов	Мономорфные гнойно-некротические очаги с выраженной экссудативной реакцией по периферии	Туберкулезные гранулемы с выраженной зоной некроза

дения в стационаре и систематически употребляли алкогольные напитки. Таким образом, приверженность к проведению терапии, которая служит важным фактором, позволяющим контролировать течение ВИЧ и оппортунистических инфекций у наблюдаемых больных, отсутствовала [16].

Химиотерапию больных с коинфекцией проводили аналогично лечению ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом, одновременно всем из этой группы назначали антиретровирусное лечение. Учитывая множественную лекарственную устойчивость, в обеих группах применяли противотуберкулезные препараты резервного ряда (IV режим химиотерапии): в основной группе у 15 (32%) из 46, а в группе сравнения у 9 (32%) из 28. Побочные эффекты от химиотерапии определялись одинаково часто в обеих группах и проявлялись в виде гепатотоксических реакций: у 17 (37%) из 46 и у 11 (39%) из 28 больных соответственно. В основной группе это было связано не только с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, но и с одновременным назначением ВААРТ, а в группе сравнения – с алкогольным поражением печени.

Лечение пациентов из обеих наблюдаемых групп было неэффективным. В основной группе наблюдения причиной смерти оказался генерализованный туберкулез с одновременным поражением нескольких жизненно важных органов. Учитывая, что в группе сравнения из сопутствующих заболеваний 12 (42,9%) человек страдали хроническим алкоголизмом, 4 (14,3%) пациента имели онкологические заболевания, у 4 (14,3%) обнаружен сахарный диабет тяжелого течения с диабетическими осложнениями и у 1 (3,6%) – ревматоидный артрит, непосредственной причиной смерти у них стала тяжелая легочно-сердечная недостаточность на фоне интоксикации (туберкулезной или опухолевой), прогрессирование туберкулезного процесса на фоне хронической алкогольной интоксикации, отек головного мозга, пневмоторакс, профузное кровотечение.

При аутопсии выявлены особенности морфоло-

гических проявлений туберкулеза у всех умерших. Так, в основной группе они характеризовались наличием однотипных по своему строению, преимущественно гнойно-некротических очагов сливного характера без эпителиоидно-клеточной реакции с перифокальным экссудативным воспалением по периферии. Гигантские клетки Лангханса отсутствовали, среди клеток преобладали нейтрофилы, которые, по-видимому, и играли роль прижизненных «переносчиков микобактерий туберкулеза по организму», не уничтожая их внутри себя [14, 15]. В лимфатических узлах определяли тотальный и субтотальный некроз с массивным гнойно-казеозным детритом. В отдельных сохранившихся участках лимфоузлов отмечено резкое лимфоидное истощение ткани. Вместе с тем во всех наблюдениях при микробиологическом исследовании определяли скопление микобактерий туберкулеза в тканях. Таким образом, учитывая, что 90% пациентов поступили в стационар в терминальной стадии болезни, когда туберкулезная гранулематозная реакция как способ специфической противотуберкулезной защиты уже не развивается, эволюцию процесса можно охарактеризовать как острую генерализованную лимфогематогенную и гематогенную диссеминацию с поражением одновременно многих органов.

В группе сравнения аутопсия при диссеминированном туберкулезе показала несколько иные изменения: в биоптатах хотя и определялось преобладание экссудативной тканевой реакции, характерной для прогрессирующего туберкулезного воспаления, а легочная ткань пропитывалась серозно-фибринозным экссудатом, вместе с тем можно было видеть диссеминацию ацинозных и нодозных очагов по всем легочным полям. Туберкулезные гранулемы с выраженной зоной некроза были окружены слоем из немногочисленных эпителиоидных и единичных гигантских клеток, что характеризовало хотя и слабовыраженную, но между тем ответную защитную реакцию организма. У всех пациентов группы сравнения дис-

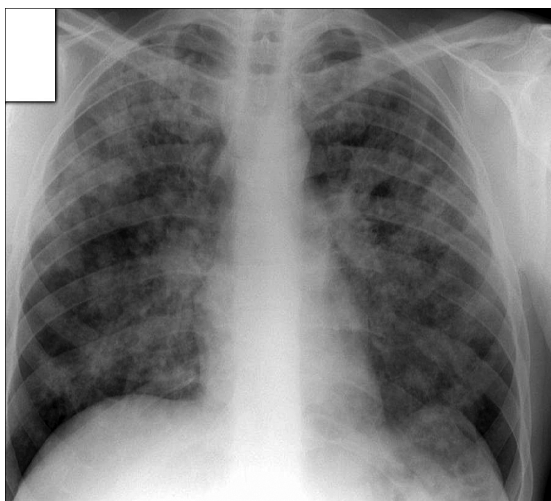


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Т., 40 лет.

семинация распространялась только на легкие, другие же органы в процесс не были вовлечены, в то время как при коинфекции были поражены не только легкие, но и другие органы. При казеозной пневмонии определялись множественные очаги казеозного некроза, сливающиеся между собой и образующие туберкулезные инфильтраты с участками расплавления казеоза и формирования полостей распада. Фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе прогрессирования характеризовался наличием хронической каверны с перикавитарной специфической инфильтрацией легочной ткани, рассеянными очагами бронхогенной диссеминации по паренхиме легких с наличием распада. Указанные данные отражены в табл. 3.

Приводим клиническое наблюдение умершего пациента с коинфекцией.

Больной Т., 40 лет, находился на лечении в областном противотуберкулезном диспансере г. Иваново. Поступил из городской больницы Иваново в апреле 2013 г. с жалобами на фебрильную температуру тела, сухой кашель, одышку, слабость, похудание, головные боли.

Из анамнеза известно, что наблюдаемый парентерально употреблял героин в течение 5 лет. ВИЧ-инфекция выявлена в 2003 г. Имел сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С. От назначения ВААРТ отказывался.

При поступлении состояние средней тяжести. Больной резко истощен. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Температура тела 37,2°C. В легких дыхание жесткое, в средних отделах прослушивались сухие хрипы. ЧД – 18 в мин. Тоны сердца приглушенные. ЧСС – 78 в мин. АД – 120/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 2 см, болезненная при пальпации, плотная. Отеков нет.

Клинический анализ крови: Нб 82 г/л; эр. $3,3 \cdot 10^{12}/л$; цв. пок. 0,74; л. $10,8 \cdot 10^9/л$; п. 3%, с. 87%; э. 2%; лимф. 8%; СОЭ 34 мм/ч, гипохромия – +++.

Биохимический анализ крови: общий белок 82 г/л, мочевины 3,38 ммоль/л, креатинин 90 ммоль/л, АСТ 58 Е/л, АЛТ 79 Е/л, глюкоза 5,8 ммоль/л, билирубин общий 13,6 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1012, белок 0,099 г/л, сахар отр., плоский эпителий 5–7 в п/з, л. 15–20 в п/з, эр. 1–2 в п/з.

Иммунный статус: CD4⁺-лимфоциты – 24 клетки в 1 мкл, CD8⁺-лимфоциты – 150 клеток в 1 мкл, CD4/CD8 – 0,16.

Пробы манту с 2ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом – отрицательные.

При микробиологическом исследовании мокроты обнаружены микобактерии туберкулеза в большом количестве с сохранением лекарственной чувствительности.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения в печени, поджелудочной железе, увеличение мезентериальных лимфатических узлов.

Рентгенологическое обследование органов грудной клетки: в S₁, S₂ обоих легких на фоне усиленного, деформированного легочного рисунка видны многочисленные полиморфные очаги. Справа в S₄, S₅, S₆ и слева в S₃, S₆ на фоне усиленного легочного рисунка определяются многочисленные мелкие очаги. Полости распада не определяются. Корни легких расширены за счет увеличенных лимфатических узлов (рис. 1).

Через 3 нед лечения у больного появились жалобы на головную боль, слабость, повышение температуры тела до 39 °С. Несмотря на проводимое

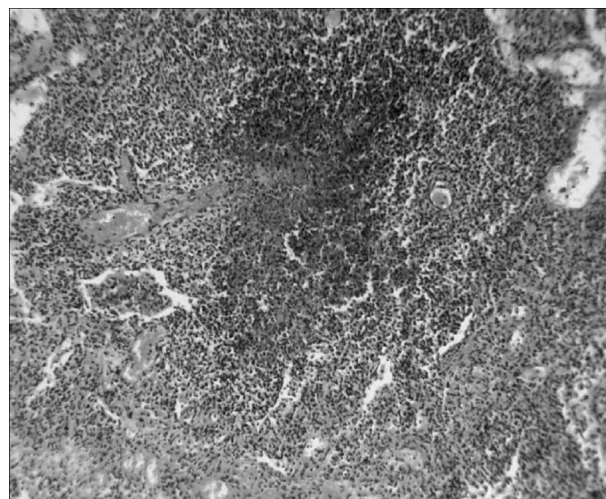


Рис. 2. Туберкулезный инфильтрат с очагом некроза в легких. Окраска гематоксилином и эозином. × 120.



Рис. 3. Тотальный казеозный некроз лимфатического узла без перифокальной продуктивной реакции на фоне лимфоидного истощения.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 48$.

противотуберкулезное лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Нарастала интоксикация, появилась неврологическая симптоматика (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Брудзинского – верхний), в связи с чем выполнена эндлюмбальная пункция. В ликворе определялся: плеоцитоз 780 клеток (нейтрофилы 65%, лимфоциты 35%), реакции Панди ++++ и Нонне-Апельта +++, белок 6,6 г/л, хлориды 94 моль/л, глюкоза 2,6 ммоль/л. При бактериологическом обследовании роста культуры микобактерий туберкулеза на питательной среде не было.

Лечение проводилось согласно I режиму химиотерапии: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол.

При нарастающей дыхательной недостаточно-

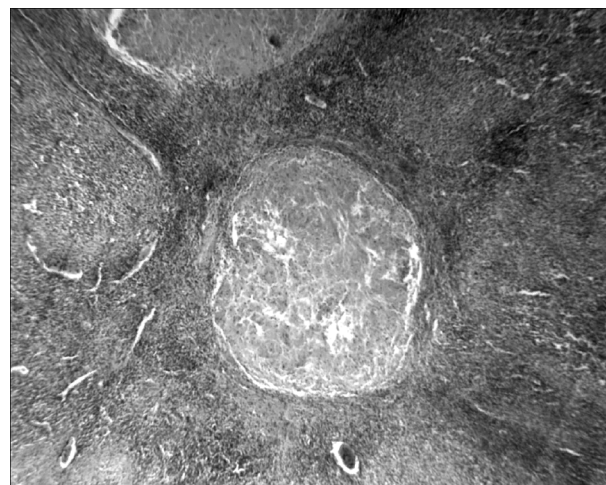


Рис. 5. Очаги казеозного некроза в красной пульпе селезенки при отсутствии продуктивной реакции по периферии.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 48$.

сти и прогрессирующих явлениях туберкулезной интоксикации наступила смерть больного. Длительность пребывания в стационаре составила около 3 мес.

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, IVB стадия. Генерализованный туберкулез с поражением ЦНС, легких, внутригрудных и мезентериальных лимфатических узлов, печени, почек, селезенки. МБТ+. Хронический вирусный гепатит С. Героиновая наркомания. Кахексия. Железодефицитная анемия, средней тяжести.

При патолого-анатомическом исследовании выявлен генерализованный туберкулез: казеозная пневмония верхних долей обоих легких с множественными полостями распада, гематогенная диссеминация некротических бугорков в парен-

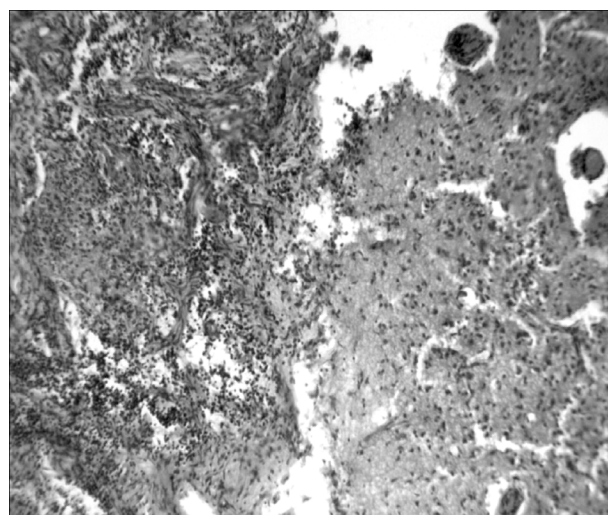


Рис. 4. Гнойный менингоэнцефалит.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.



Рис. 6. Некротизирующий экссудат в почке.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 48$.

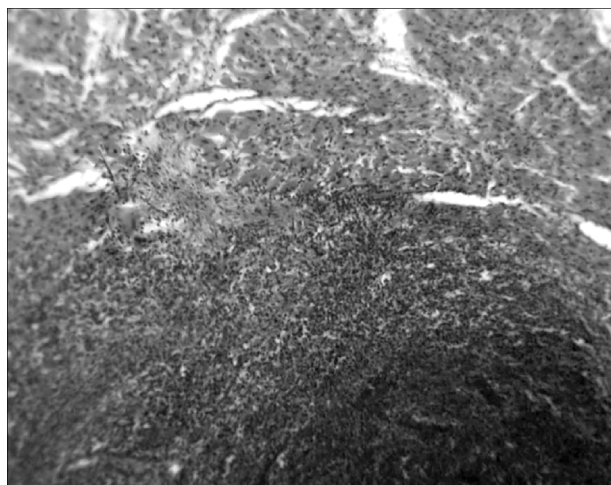


Рис. 7. Очаги некротизирующегося лейкоцитарного экссудата в миокарде.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 12$.

химе обоих легких (рис. 2); туберкулезный плеврит; казеозное поражение бифуркационных, паратрахеальных, парааортальных, подмышечных лимфоузлов с распадом (рис. 3), а также гепатодуоденальной связки, диафрагмальной брюшины; туберкулезный менингоэнцефалит (рис. 4); милиарный туберкулез поджелудочной железы, коры надпочечников, селезенки (рис. 5); почек (рис. 6); туберкулезный некротический миокардит (рис. 7).

При морфологическом обследовании умершего ни в одном биоптате не было видно сформировавшейся туберкулезной гранулемы с продуктивным воспалением, в то же время присутствовали некробиоз, лейкоцитарная инфильтрация, выраженное экссудативное воспаление, лимфоидное истощение.

Из приведенного клинического наблюдения следует, что у пациента был генерализованный туберкулез с поражением практически всех жизненно важных органов. В процесс оказались вовлечены такие органы, как сердце, поджелудочная железа, надпочечник, которые даже при генерализованном туберкулезе сравнительно редко вовлекаются в процесс.

Выводы

1. У всех пациентов основной группы туберкулез органов дыхания был выявлен при самостоятельном обращении к врачу с жалобами. Отмечено острое начало заболевания, которое характеризовалось изнуряющей лихорадкой, прогрессирующей потерей массы тела и у 98% наличием резко выраженных бронхолегочных симптомов. У пациентов группы сравнения преобладало постепенное развитие заболевания. От начала появления первых клинических признаков до обращения к врачу с жалобами проходило от 3 до 6 мес.

2. В основной группе у всех больных туберку-

лезом туберкулиновые реакции на внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом оказались отрицательными. У этих же пациентов отмечено значительное снижение $CD4^+$ -лимфоциты. В группе сравнения, напротив, несмотря на тяжесть состояния, у большинства наблюдаемых иммунная система оставалась сохранной. Это подтверждалось тем, что туберкулиновые реакции были отрицательными только у 3 (10,8%) больных, положительные у 15 (53,5%), а у 10 (35,7%) гиперергические. Аналогично и реакция на диаскинтест была отрицательной у 8 (28,6%) из 28 больных, у 15 (53,6%) – положительной, у 5 (17,8%) – резко положительной.

3. Анализ частоты бактериовыделения показал, что в основной группе микобактерии туберкулеза из мокроты были выделены у 41 (89%) из 46 пациентов, это объяснялось массивным размножением, без видимого прижизненного обнаружения полостей распада. В группе сравнения бактериовыделение отмечалось у всех пациентов, что соответствовало наличию у них множественных полостей распада, выявленных при лучевом обследовании.

4. При прижизненном обследовании больных основной группы у всех был диагностирован генерализованный туберкулез с поражением многих жизненно важных органов, в то время как в группе сравнения туберкулез локализовался только в легких и был представлен разнообразными формами: диссеминированный у 15 (53%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез у 5 (17%), казеозная пневмония у 8 (25%) наблюдаемых.

5. Посмертное обследование больных с коинфекцией показало преобладание острой генерализованной лимфогематогенной и гематогенной диссеминации с одновременным поражением нескольких органов: мозговых оболочек, легких, печени, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, сердца, мезентериальных лимфатических узлов. Специфический процесс был представлен преимущественно очаговым или тотальным казеозным некрозом. У умерших группы сравнения развивалось изолированное поражение легких с формированием туберкулезной гранулемы с выраженным казеозным некрозом и наличием немногочисленных эпителиодных и гигантских клеток без вовлечения в процесс других органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: Методические материалы цикла тематического усовершенствования врачей. М.; 2012: 59–68.
2. Зими́на В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Васильева И.А., Таран Д.В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ве-

- дения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (специальный выпуск): 3–6.
- Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; (3): 3–9.
 - Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Корнилова З.Х. *ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент; 2012.
 - Kato-Maeda M., Small P.M. *HIV and tuberculosis*. In: *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections* / Ed. D. Schlossberg. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
 - Бартлетт Дж., Редфилд Р., ФАМ П., Мазус А.И. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. Российское издание. М.: ГРАНАТ; 2013.
 - ВОЗ. Туберкулез. Информационный бюллетень. 2014; № 104.
 - Конъюнктурный обзор ОБУЗ ОПТД им. М.Б. Стоюнина г. Иваново за 2011–2013 гг.
 - Батыров Ф.А., Климов Г.В., Приказчикова А.В. Патогенез ВИЧ-инфекции и особенности рентгеносемиотики туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы № 6*. М.; 2005: 227–9.
 - Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления клинических проявлений и лечения у ВИЧ-инфицированных. *Проблемы туберкулеза*. 2005; (10): 20–8.
 - Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Попова А.А., Климов Г.В. и др. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Тер. арх.* 2011; 83 (11): 25–31.
 - Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Кравченко А.В. *Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией*. М.: ООО «НБЮ ТЕРРА»; 2010: 26–7.
 - Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Флигил Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 1 (1): 21–5.
 - Зими́на В.Н., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Тощевиков М.В., Мальцев Р.В. Информативность морфологического исследования биопсийного материала для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Материалы конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»*. СПб.; 2011: 400–1.
 - Орлова С.Н., Довгальук Т.И., Логинова М.А. Особенности клинического течения ВИЧ в сочетании с хроническим гепатитом С в зависимости от приверженности к проведению специфической терапии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013; 18 (2): 46–9.
 - examples of the organization of treatment and clinical management of patients with tuberculosis, including multidrug-resistant pathogen and combined with HIV infection. *Tuberkulez i lechenie legkikh*. 2014; (spetsial'nyy vypusk): 3–6. (in Russian)
 - Kornilova Z.H., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis combined with HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (3): 3–9. (in Russian)
 - Filippova T.P., Noviydkaya O.N., Bykov Yu.N., Kornilova Z.Kh. *HIV-associated Tuberculosis of the Central Nervous System in the Region with a High Incidence of Tuberculosis and HIV Infection. [VICH-assotsirovannyi tuberkulez centralnoi nervnoy sistemy v regione s vysokim urovnem rasprostraneniya tuberkuleza i VICH-infektsii]*. Moscow: R. Valent; 2012. (in Russian)
 - Kato-Maeda M., Small P.M. HIV and tuberculosis. In: *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections* / Ed. D. Schlossberg. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
 - Bartlett Dzh., Redfield R., FAM P., Mazus A.I. *Clinical aspects of HIV infection*. Russian edition. Moscow: GRANAT; 2013. (in Russian)
 - WHO. Tuberculosis. Newsletter. 2014; № 104. (in Russian)
 - Opportunistic Review OBUZ OPTD after M.B. Stoyunin Ivanovo for 2011–2013. (in Russian)
 - Batyrov F.A., Klimov G.V., Prikazchikova A.V. The pathogenesis of HIV infection and peculiarities of roentgenosemiotic of pulmonary tuberculosis of patients with HIV infection. In: *Scientific Works for the 100th Anniversary of Tuberculosis Hospital № 6. [Nauchnye trudy k 100-letiyu tuberkuleznoy bol'nitsy № 6]*. Moscow, 2005: 227–9. (in Russian)
 - Erokhin V.V., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P. Peculiarities of detection of clinical manifestations and treatment of HIV-infected. *Probl. tub.* 2005; (10): 20–8. (in Russian)
 - Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Popova A.A., Klimov G.V. et al. Analysis of deaths of patients with newly diagnosed tuberculosis combined with HIV infection. *Ter. arkh.* 2011; 83 (11): 25–31. (in Russian)
 - Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. *Disseminated Tuberculosis of the Lungs of Patients with HIV Infection. [Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bolnykh VICH-infektsiy]*. Moscow: NEW TERRA Ltd; 2010: 26–7. (in Russian)
 - Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Fligil' D.M. Combined HIV-associated lung infection – peculiarities of morphological verification and differential diagnosis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2012; 1 (1): 21–5. (in Russian)
 - Zimina V.N., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Toshchevnikov M.V., Mal'tsev R.V. Informational comprehension of morphological study of biopsy material for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. In: *Proceedings of the Conference "Improving TB Care". [Materialy konferentsii "Sovershenstvovanie meditsinskoy pomoshchi bol'nym tuberkulezom]*. St. Petersburg; 2011; 400–1. (in Russian)
 - Orlova S.N., Dovgalyuk T.I., Loginova M.A. The clinical course of HIV in combination with chronic hepatitis C, depending on the adherence to specific therapy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2013; 18 (2): 46–9. (in Russian)

Поступила 23.12.2015

Принята к печати 15.11.2016

Сведения об авторах:

Чеботарева Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, проф. каф. фтизиопульмонологии ИВГМА Минздрава России; **Орлова Светлана Николаевна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ИВГМА Минздрава России. e-mail: orloff3.dok@mail.ru; **Облогина Лариса Ивановна**, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО ИВГМА Минздрава России.