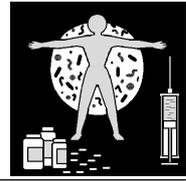


КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



УДК 616.98:578.828НIV:616-002.5

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84)

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ КАК НАИБОЛЕЕ СЛОЖНЫЙ ВАРИАНТ КОМОРБИДНОСТИ

О.В.Азовцева, А.В.Грицюк, М.Д.Гемаева, А.В.Карпов, Г.С.Архипов

HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS AS THE MOST COMPLEX FORM OF COMORBIDITY

O.V.Azovtseva, A.V.Gritsyuk, M.D.Gemaeva, A.V.Karpov, G.S.Arkipov

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, aei05@mail.ru

В последнее время в Российской Федерации наблюдается увеличение числа коинфицированных больных (ВИЧ и туберкулез) и утяжеление их состояния, т. к. ВИЧ-инфекция является мощным фактором риска активизации латентного туберкулезного процесса. Развитие коинфекции усугубляет иммуносупрессия (уровень CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл). Выраженная иммуносупрессия увеличивает риск развития генерализованных форм туберкулеза и оппортунистических инфекций. У коинфицированных больных выявлена высокая доля первичной лекарственной устойчивости, которая снижает благоприятный прогноз по течению туберкулеза, а также прогноз выживаемости. В исследовании наблюдалось позднее начало аниретровирусной терапии, после выявления туберкулеза. Это значит, что в настоящее время АРВТ в большинстве случаев не оказывает должного положительного влияния на развитие туберкулезного процесса. Для улучшения ситуации с коинфекцией необходимо увеличить охват АРВТ и повысить приверженность пациентов к АРВТ и диспансерному наблюдению. В этом случае будет наблюдаться снижение заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных больных, снижение летальности в группе коинфицированных больных, а также снижение риска передачи туберкулеза в общую популяцию людей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, заболеваемость, распространенность, коморбидные состояния, CD4-лимфоциты, оппортунистические инфекции, противотуберкулезная терапия

Recently, in the Russian Federation, there has been an increase in the number of co-infected patients (HIV and tuberculosis) and the aggravation of their condition since HIV infection is a powerful risk factor for activation of latent tuberculosis process. The aim of the paper is to study the factors influencing the course of tuberculosis in HIV-infected patients. The development of coinfection is aggravated by immunosuppression (the level of CD4 lymphocytes below 200 CL / MCL). Expressed immunosuppression increases the risk of generalised forms of tuberculosis and opportunistic infections. In co-infected patients, a high proportion of primary drug resistance was found, which reduces the favorable prognosis for the course of tuberculosis, as well as reduces the survival prognosis for co-infected patients. In the work, delayed ART therapy in patients was observed, the start after the detection of tuberculosis. This means that currently ART in most cases does not have a proper positive impact on the development of tuberculosis. To improve the situation with coinfection, it is advisable to increase the coverage of ART as well as promote adherence to ART and care and then, there would be a decrease in the TB incidence among HIV-infected patients, mortality rates in the group of coinfecting patients as well as intensity of tuberculosis transmission.

Ключевые слова: HIV infection, tuberculosis, morbidity, prevalence, comorbid conditions, CD4 lymphocytes, opportunistic infections, TB therapy

В указе Президента Российской Федерации от 06.06.2019 года №254 «О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года» такие заболевания, как туберкулез (ТБ), ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты названы угрозой национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан [1]. Именно поэтому коинфекция ВИЧ и туберкулез является актуальной, особенно в последнее время, так как наблюдается увеличение числа таких больных и утяжеление их состояния.

В общей популяции населения ТБ все реже регистрируется, снижается заболеваемость населения, снижается и смертность от ТБ (рис.1).

Однако одновременно с этим регистрируется рост числа ВИЧ-инфицированных больных [2], имеющих высокий риск развития ТБ (рис.2).

ВИЧ-инфекция является мощным фактором риска активизации латентного туберкулезного процесса и перехода его в активное заболевание. Следовательно, в популяции увеличивается число коинфицированных больных (рис.3).

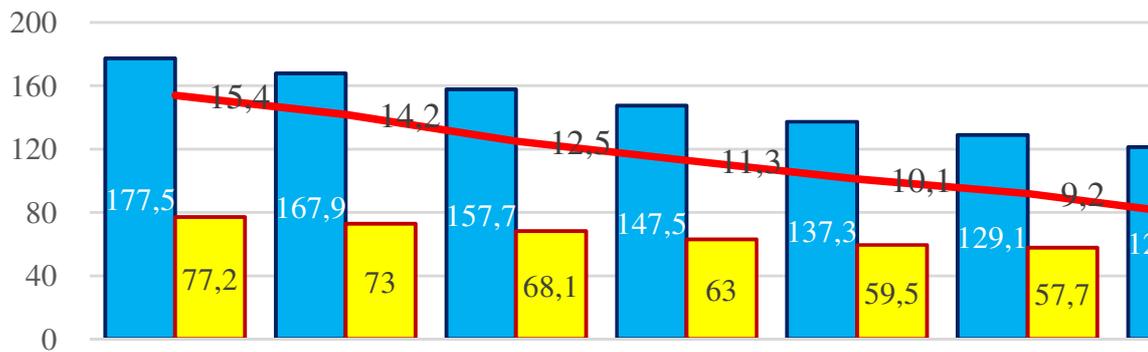


Рис.1. Показатели (заболеваемость, распространенность, смертность) по ТБ в Российской Федерации (на 100000 населения)

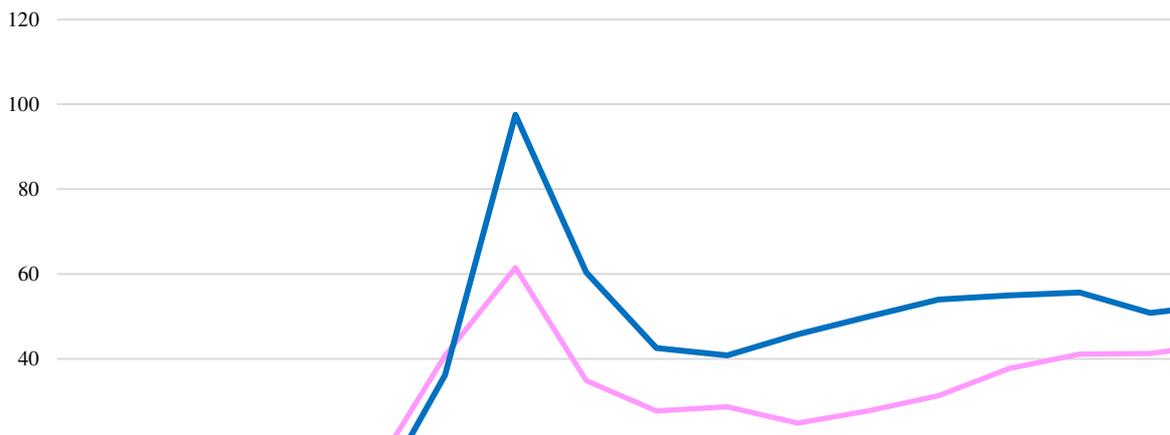


Рис.2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и СЗФО, 1995-2017 гг. (на 100000 населения)

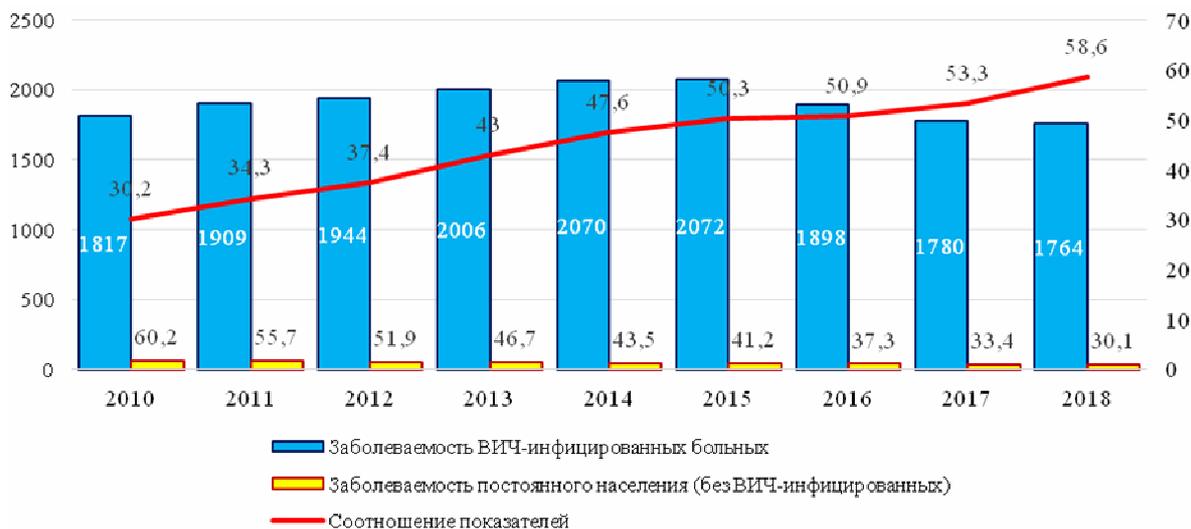


Рис.3. Заболеваемость ТБ постоянного населения Российской Федерации (на 100000 населения)

В стране ежегодно растет доля ВИЧ-инфицированных в структуре больных ТБ как среди впервые выявленных, так и среди состоящих на учете. Ежегодно растёт смертность ВИЧ-инфицированных от ТБ (рис.4).

В итоге в настоящее время, по данным Федерального Центра мониторинга ТБ, каждый четвертый впервые выявленный пациент с ТБ является ВИЧ-инфицированным больным, и 20,7% больных со-

стоящих на учете инфицированы ВИЧ-инфекцией (рис.5).

В ряде регионов страны превышены общероссийские показатели (рис.5). В этих регионах каждый третий случай ТБ — у ВИЧ-инфицированных больных. А это значит, что в настоящее время наблюдается период коморбидной патологии и развития тяжелых форм ТБ у больных с тяжелой иммуносупрессией.

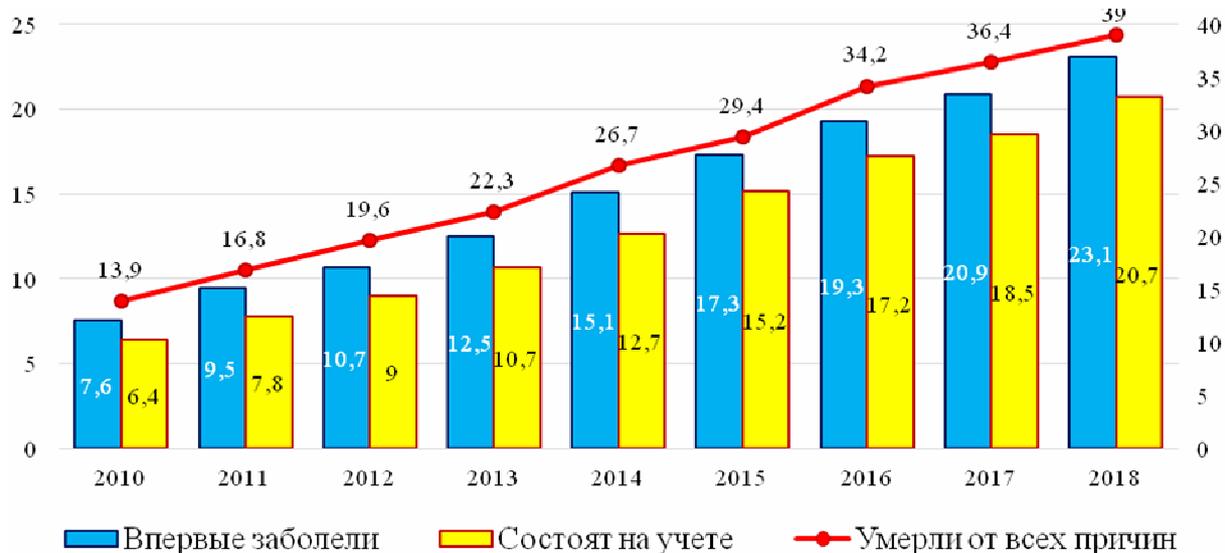


Рис.4. Доля ВИЧ-инфицированных в структуре больных ТБ

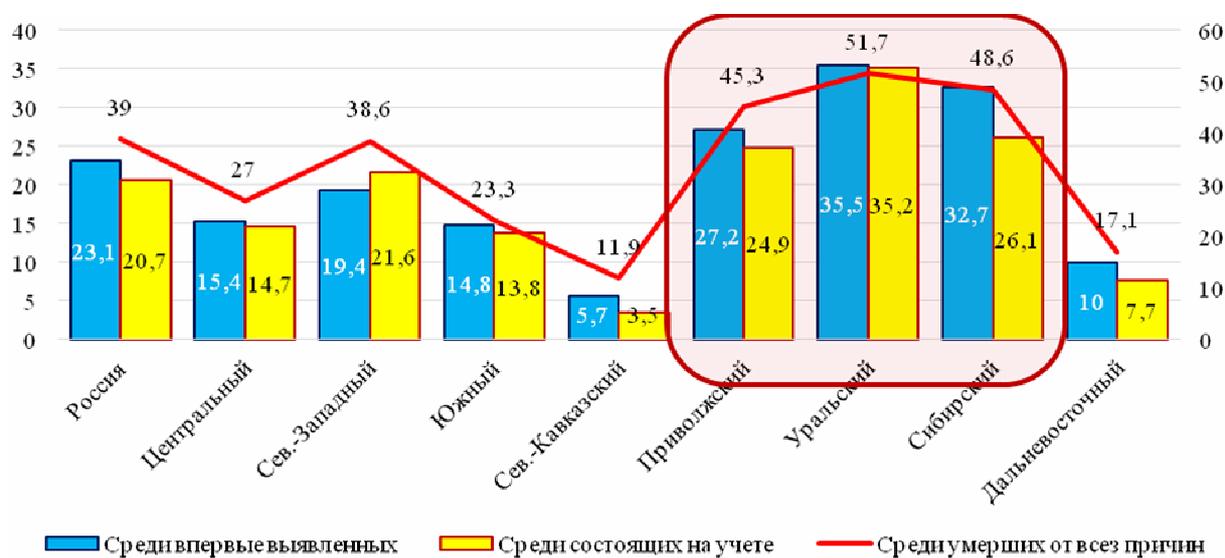


Рис.5. Доля ВИЧ-инфицированных среди постоянного населения Российской Федерации по федеральным округам в 2018 г.

Цель исследования — изучить факторы, влияющие на течение ТБ у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы

В работе проанализированы случаи сочетанной патологии (ВИЧ и ТБ) у 43 пациентов, доминирующим диагнозом у которых был ТБ. Исследование проведено в Новгородском клиническом специализированном центре фтизиопульмонологии в период с 2016 по 2018 гг.

Всем больным проводилась комплексная оценка клинических проявлений заболевания. Диагноз ТБ подтверждался определением микобактерий туберкулеза (МБТ) в различных биологических материалах больного. Для обнаружения МБТ применялись методы: бактериоскопия; бактериологический посев на плотные питательные среды (Левенштейна—Иенсена); бактериологический посев

на жидкие питательные среды с применением анализатора Bactec MGIT 960; молекулярно-генетический метод (ПЦР) [3]. Диагноз ТБ также подтверждался данными обзорной рентгенограммы и многосрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки и другими дополнительными методами.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали в иммунном блоттинге при положительном иммуноферментном анализе. Уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом полимеразной цепной реакции; количество субпопуляций лимфоцитов (CD4+) — методом проточной цитометрии. Для диагностики вирусных гепатитов использовался метод иммуноферментного анализа тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) [4].

Исследование соответствует этическим нормам, применимым к ретроспективному анализу, где не освещаются данные по отдельным пациентам.

Статистический анализ проведен в системе Statistica for Windows v.9. Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывали в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Достоверность различий считали при $P < 0,05$.

Результаты исследования

Среди наблюдаемых больных большую часть составляли мужчины — 26 (60,4%). Средний возраст пациентов — $37,4 \pm 0,54$ лет.

В ходе работы было выявлено, что развитие коинфекции усугубляет выраженная степень иммуносупрессии. Основная масса коинфицированных пациентов имела выраженную иммуносупрессию (уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) (табл.1).

Таблица 1
Уровень CD4-лимфоцитов в крови ($n = 43$)

Количество CD4-лимфоцитов кл/мкл	Абсолютный показатель	Относительный показатель
Менее 50	12	27,9%
51-199	10	23,3%
200-349	13	30,2%
350-499	6	13,9%
500 и более	2	4,65%

Наличие выраженной иммуносупрессии является крайне неблагоприятным признаком, который повышает риск развития генерализованных форм ТБ (табл.2) и развитие оппортунистических инфекций (ОИ).

Таблица 2
Уровень CD4-лимфоцитов в крови в зависимости от формы туберкулезного процесса ($n = 43$)

Количество CD4-лимфоцитов кл/мкл	Генерализованный ТБ ($n = 11$)		ТБ органов грудной клетки ($n = 32$)	
	Абсолютный	Относительный	Абсолютный	Относительный
Менее 50	6	54,5%	—	21,9%
51-199	4	27,3%	4	21,9%
200-349	1	9,09%	13	40,6%
350-499	1	9,09%	11	34,4%
500 и более	—	—	3	3,13%

В работе у 18,6% больных помимо активного ТБ имелось сосуществующее одно или 2-3 оппортунистических заболеваний (рис.6). А это суммарно утяжеляет прогноз заболевания и требует от специалистов необходимого объема знаний по сопутствующей патологии, а также специального лабораторно-инструментального оснащения.

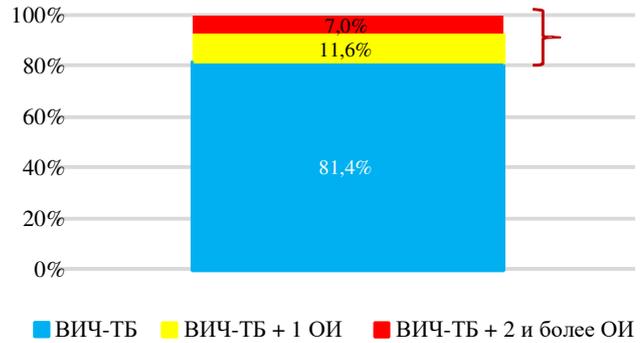


Рис.6. Структура коморбидных состояний у больных ВИЧ+ТБ ($n = 43$)

В общей популяции больных ТБ доля пациентов с лекарственной устойчивостью составляет 20-30% [5]. В данной работе доля первичной ЛУ МБТ составила 53,5% (23). По данным других авторов доля ЛУ МБТ у коинфицированных больных может достигать 82%-90,9% [6,7]. Этот факт пока не имеет четких объяснений, однако снижает благоприятный прогноз по течению ТБ, а также прогноз выживаемости коинфицированных пациентов.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у коинфицированных больных являлись вирусные гепатиты (ВГ), которые регистрировались у 25 больных (58,1%). В этиологической структуре вирусных гепатитов превалировал вирусный гепатит С как в моноформе (88%), так и в сочетании с вирусным гепатитом В (12%) (рис.7).

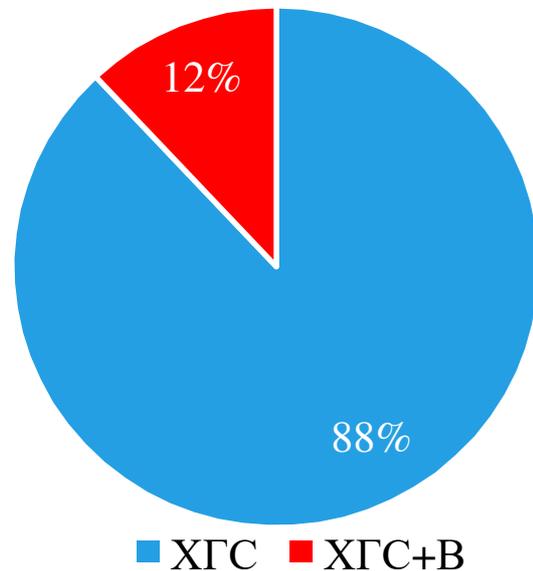


Рис.7. Структура вирусных гепатитов у коинфицированных больных ($n = 25$)

Широкое распространение гемоконтактных ВГ у коинфицированных больных связано с социальными факторами, а именно с активным потреблением наркотиков (60%), алкоголя (88%) и пребыванием в местах заключения (44%) (табл.3).

Таблица 3
Социальные характеристики коинфицированных больных

	ВИЧ+ТБ+ВГ (n = 25)	ВИЧ+ТБ (n = 18)	Общая популяция больных (n = 43)
Возраст	37,7	37,2	37,4
Мужчины	68%	50%	60%
Неработающие	100%	72,2%	88,4%
ПИН в анамнезе	60%	16%	41,8%
Злоупотребление алкоголем	88%	66,6%	79,1%
МЛС	44%	22,2%	34,8%

Традиционно принято считать, что частота токсического поражения печени при проведении противотуберкулезной терапии составляет от 25 до 80% [7-9].

Поэтому у многих специалистов возникают опасения в отношении применения противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированных, имеющих ВГ в анамнезе, а именно опасения относительно переносимости и риска развития нежелательных явлений со стороны печени.

В работе развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной терапии оценивали по динамике уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), которые определяли регулярно на протяжении всего лечения ТБ в стационаре. Степень гепатотоксических реакций оценивали в соответствии со шкалой нежелательных клинических явлений, предложенной в Федеральных клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТБ у больных ВИЧ-инфекцией [3].

В настоящее время в практической деятельности мы не видим существенного влияния ВГ на течение коинфекции, а также на эффективность проводимой терапии (табл.4).

Таблица 4
Уровень печеночных ферментов у коинфицированных больных на фоне противотуберкулезной терапии

	ВИЧ+ТБ (n = 18)		ВИЧ+ТБ+ВГ (n=25)	
	АЛТ		АЛТ	
	до	после	до	после
Норма (N)	83,3%	100%	100%	96%
1,25-2,5 N	11,1%	—	—	4%
2,6-5 N	5,55%	—	—	—
5,1-10 N	—	—	—	—
более 10 N	—	—	—	—

Это значит, что коинфицированные пациенты, как с ВГ так и без ВГ, одинаково переносят терапию. Но это только пока у нас нет большого числа коинфицированных больных с циррозом печени. Доля коинфицированных больных с циррозом печени составила 2,32% от общего числа больных и 4% от больных ВИЧ+ТБ+ВГ.

Несмотря на то, что в исследовании большая часть больных (79,1%) имели длительный стаж инфицирования ВИЧ (от 1 года до 10 и более лет), 65,1% больных начали принимать АРВТ только после того, как заболели туберкулезом. А это значит, ни о каком положительном влиянии АРВТ на развитие ТБ не может идти речи. Поэтому необходимо изменить ситуацию в сторону раннего начала АРВТ.

Заключение

Таким образом, проблема коинфекции ВИЧ+ТБ актуальна, т.к. в настоящее время наблюдается утяжеление форм коморбидных состояний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Для улучшения ситуации необходимо увеличить охват АРВТ; по-

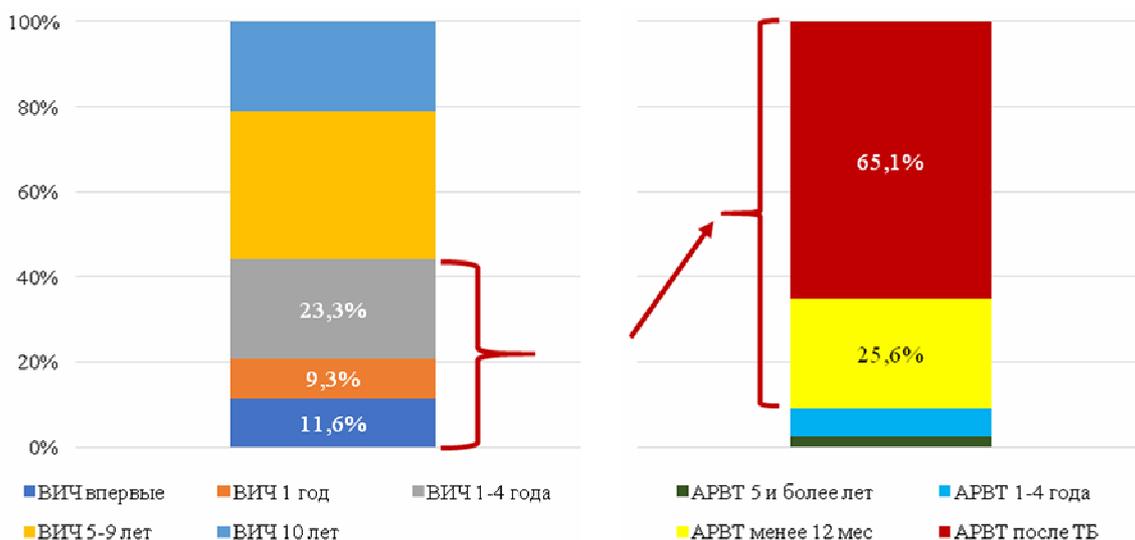


Рис.9. Длительность ВИЧ-инфекции и сроки назначения АРВТ (n = 43)

вышать приверженность пациентов к АРВТ и диспансерному наблюдению, и только тогда возможно снижение заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных больных; снижение летальности в группе ВИЧ+ТБ, снижение риска передачи ТБ в общую популяцию людей и снижение резервуара для развития ТБ; снижение риска развития оппортунистических инфекций.

1. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. №254 «О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года».
2. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор / Под ред. Н.А.Белякова. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. 52 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И.А.Васильева, Е.Е.Воронин, В.В.Покровский и др. М.: Российское общество фтизиатров, 2016. 42 с.
4. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с.
5. Хазова Е.Ю., Иванова Н.А. Сложности диагностики и лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т.4. №5. С.813.
6. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Г.Ж.Ашенова, В.Б.Галкин, З.М.Загдын и др.; под ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 67 с.
7. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. 2016. №94(5). С.42-45.
8. Сукач М.Н. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противотуберкулезного лечения у больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С // Клиническая инфектология и паразитология. 2016. № 4. С.449-458.
9. Канестри В.Г., Зимица В.Н., Кравченко А.В. и др. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости // Инфекционные болезни. 2012. Т.10. №3. С.5-9.

References

1. Ukaz Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 06.06.2019 g. №254 'O strategii razvitiya zdorvoookhraneniya Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda' [Decree of the President of the Russian Federation dated 06.06.2019 No.254 "On the strategy of health care development of the Russian Federation up to 2025"].
2. Vich-infektsiya i komorbidnyye sostoyaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: analiticheskiy obzor / Pod red. N.A.Belyakova [HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal district of the Russian Federation in 2017: analytical review / ed. by N.A.Belyakova]. Saint Petersburg, FBUN NIEM imeni Pastera Publ., 2018. 52 p.
3. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tiberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiyey / I.A.Vasil'yeva, E.E.Voronin, V.V.Pokrovskiy i dr. [Federal clinical recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infections]. Moscow, Rossiyskoy obshchestvo fiziatrov, 2016. 42 p.
4. Belyakov N.A., Rakhmanova A.G., eds. Virus immunodefitsita cheloveka — meditsina [The human immunodeficiency virus — medicine]. Saint Petersburg, 2010. 752 p.
5. Khazova E.Yu., Ivanova N.A. Slozhnosti diagnostiki i lecheniya bol'nykh VICH-assotsiirovannym tiberkulezom [Difficulties of diagnosis and treatment of patients with HIV-associated tuberculosis]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy, 2014, vol.4, no.5. P.813.
6. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezul'taty lecheniya / G.Zh.Ashenova, V.B.Galkin, Z.M.Zagdyn i dr.; pod red. S.A.Sterlikova. [TB / HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and results of treatment / G.Zh. Ashenova, V.B. Galkin, Z.M. Zagdyn et al]. Moscow: RIO tsnioiz, 2018, 67 p.
7. Stepanova N.A., Strel'tsova E.N., Galimzyanov KH.M., Kantemirova B.I. Nezhelatel'nyye pobochnyye reaktzii na protivotiberkuleznyye preparaty osnovnogo ryada [Undesirable adverse reactions to the first line of anti-tuberculosis drugs]. Tiberkulez i bolezni legkikh, 2016, no.94(5), p.42-45.
8. Sukach M.N. Faktory riska gepatotoksichnosti pri provedenii protivotiberkuleznogo lecheniya u bol'nykh, koinfitsirovannykh VICH i khronicheskim gepatitom S [Factors risk of hepatotoxicity during TB treatment in patients coinfecting with HIV and chronic hepatitis C]. Clinical Infectology and Parasitology, 2016, no.4, pp.449-458.
9. Kanestri V.G., Zimina V.N., Kravchenko A.V. i dr. Sochetannaya terapiya VICH-infektsii i tiberkuleza: analiz bezopasnosti i perenosimosti [Combined therapy of HIV infection and tuberculosis: analysis of safety and tolerability]. Infektsionnyye bolezni, 2012, vol.10, no.3, pp.5-9.