

О. Д. Николаева, Н. А. Грицова
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ВИЧ-ИНФИЦІРОВАННИХ ПАЦІЄНТОВ
В СОЧЕТАННІ С ДРУГИМИ ОПОРТУНІСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

На сегодняшний день проблема мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) в Украине продолжает оставаться наиважнейшей. Одной из причин распространенности мультирезистентного туберкулеза в стране является эпидемия ВИЧ-инфекции. Заболеваемость мультирезистентным туберкулезом среди пациентов с иммунодефицитом выше по сравнению с ВИЧ-негативными. По данным 2014 года, когда в Украине проводилось эпидемиологическое исследование, установлено, что среди новых случаев туберкулеза мультирезистентный туберкулез регистрировался в 33 % случаев, среди повторных диагностировался у 69,4 % больных, при диагностике чувствительного туберкулеза, соответственно, у 21,4 % и 57,4 %. Эффективность лечения МРТБ также значительно ниже у ВИЧ-инфицированных. По данным когортного анализа за 2015 год, процент излеченных пациентов МРТБ/ВИЧ составил 28 %, «лечение завершено» — 10 %, умерли от туберкулеза 29 % и у 17 % отмечена «неудача лечения». Причин столь печальной статистики много. Прежде всего это выявление ВИЧ-инфекции в 3-4 стадии заболевания, наличие у пациента распространенных форм туберкулеза с множественным поражением различных органов и систем, частым вовлечением в процесс центральной нервной системы. Пациенты с МРТБ/ВИЧ плохо переносят лечение, т.к. имеют сопутствующие хронические гепатиты В и С, нефропатию, энтеропатию. На фоне ВИЧ-инфекции у части пациентов мы не имеем возможности выделить микобактерию туберкулеза (МБТ), следовательно, получить тест медикаментозной чувствительности (ТМЧ) МБТ к противотуберкулезным препаратам. Зачастую диагноз МРТБ устанавливается только на основе молекулярногенетического теста GeneXpert +Риф+, а получить штамм МБТ методом посева не удастся, часть пациентов регистрируется по риску мультирезистентного туберкулеза (РМРТБ). В этих случаях больным назначается стандартный режим химиотерапии МРТБ, и нет возможности диагностировать пре-РРТБ или широкую лекарственную устойчивость (РРТБ). Еще одна причина неблагоприятных исходов это развитие синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после назначения антиретровирусной терапии. Причем это касается не только обострения туберкулезного процесса, но других оппортунистических инфекций, которые при отсутствии своевременной диагностики и лечения могут привести к неблагоприятному исходу. В своей практике мы наблюдали пневмоцистную пневмонию, саркому Капоши, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), криптококкоз, гистоплазмоз, аспергиллез. Сочетание этих оппортунистических инфекций с МРТБ встречается все чаще.

Саркома Капоши — злокачественная опухоль, характеризующаяся разрастанием кровеносных и лимфатических сосудов. Поражается преимущественно кожа и слизистые оболочки.

Лишь у 5 % пациентов заболевание протекает без поражения кожи. Наиболее неблагоприятный вариант — это висцеральная форма саркомы, которая развивается на фоне тяжелой иммуносупрессии. У 75 % больных поражаются внутренние органы, в первую очередь желудок и 12-перстная кишка, а также легкие. Характерных симптомов поражения легких при саркоме Капоши нет. Больного беспокоит одышка, кашель, кровохарканье. Рентгенологически — картина двухсторонней пневмонии в сочетании с поражением плевры, что может свидетельствовать о прогрессировании туберкулеза. При подозрении на саркому Капоши необходимо больного обследовать по следующей схеме: гастро-duodenоскопия, ультразвуковое исследование лимфатических узлов, рентгенологическое обследование грудной клетки (ОГК, КТ), УЗИ органов брюшной полости, КТ или МРТ почек и надпочечников, сцинтиграфия скелета. Проводится биопсия пораженных участков дермы или слизистых с дальнейшим выполнением гистологического исследования (43 % верификации диагноза). Мы наблюдали случай МРТБ/ВИЧ в сочетании с саркомой Капоши. Туберкулез протекал с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов, саркома Капоши с поражением легких. На рисунке 1 представлена КТ с поражением легочной ткани до начала лечения саркомы Капоши и после проводимой терапии (рис. 2). Лечение МРТБ проводилось по индивидуальной схеме на основе полученного ТМЧ.

Цитомегаловирусная инфекция диагностируется у пациентов с ВИЧ-инфекцией при $CD4 < 50$ кл./мкл. У пациентов отмечают длительную волнообразную лихорадку неправильного типа с подъемами температуры тела выше $38,5^{\circ}C$, выраженную слабость, быструю утомляемость, сонливость, потерю аппетита, существенное снижение веса, реже потливость по ночам, артралгии, миалгии. Клиническая картина напоминает туберкулез. При генерализованной форме выявляются увеличенные лимфоузлы, повышается температура тела, появляются выраженные симптомы интоксикации. Течение приобретенной ЦМВИ длительное, волнообразное. В отдельных случаях болезнь может приобретать генерализованный характер с неблагоприятным исходом. Церебральная форма (неврологическая) может проявляться в виде менингоэнцефалита, но чаще отмечают приступы судорог, спастические диплегии, парепарезы, приступы эпилепсии.

Энцефалит — часто и быстро прогрессирует, сопровождается нарушением функций черепных нервов, нистагмом, головными болями с лихорадкой. Клинически

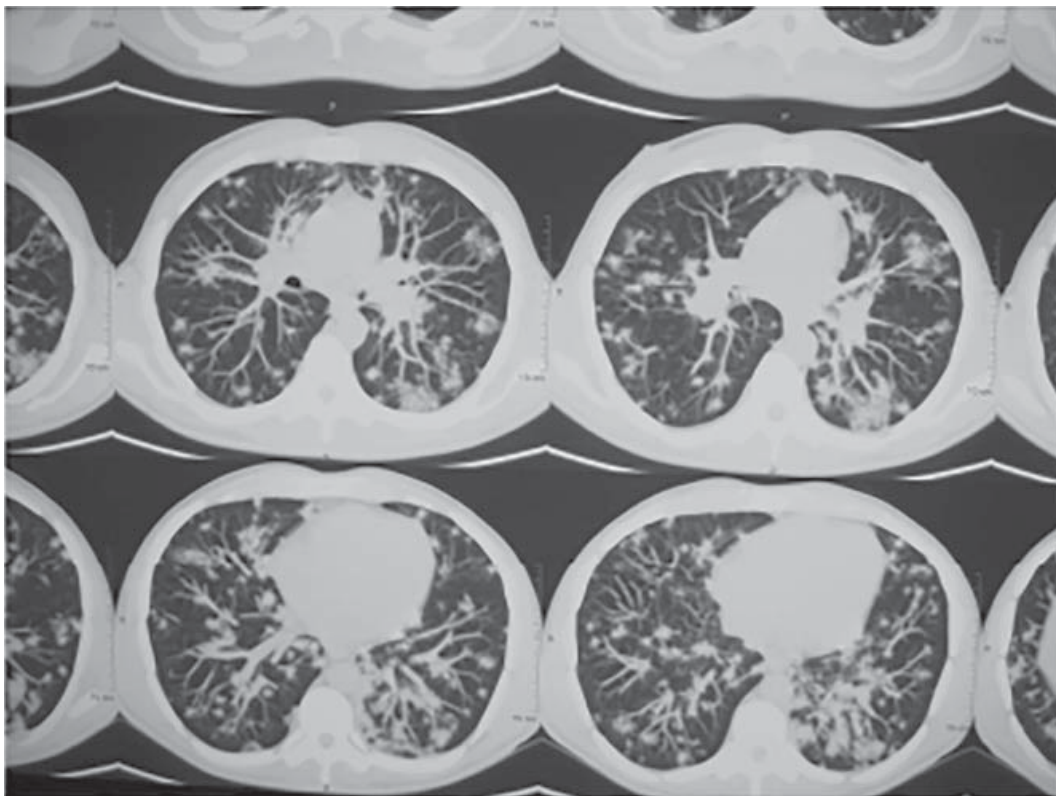


Рис. 1. Висцеральная форма Саркомы Капоши до лечения.

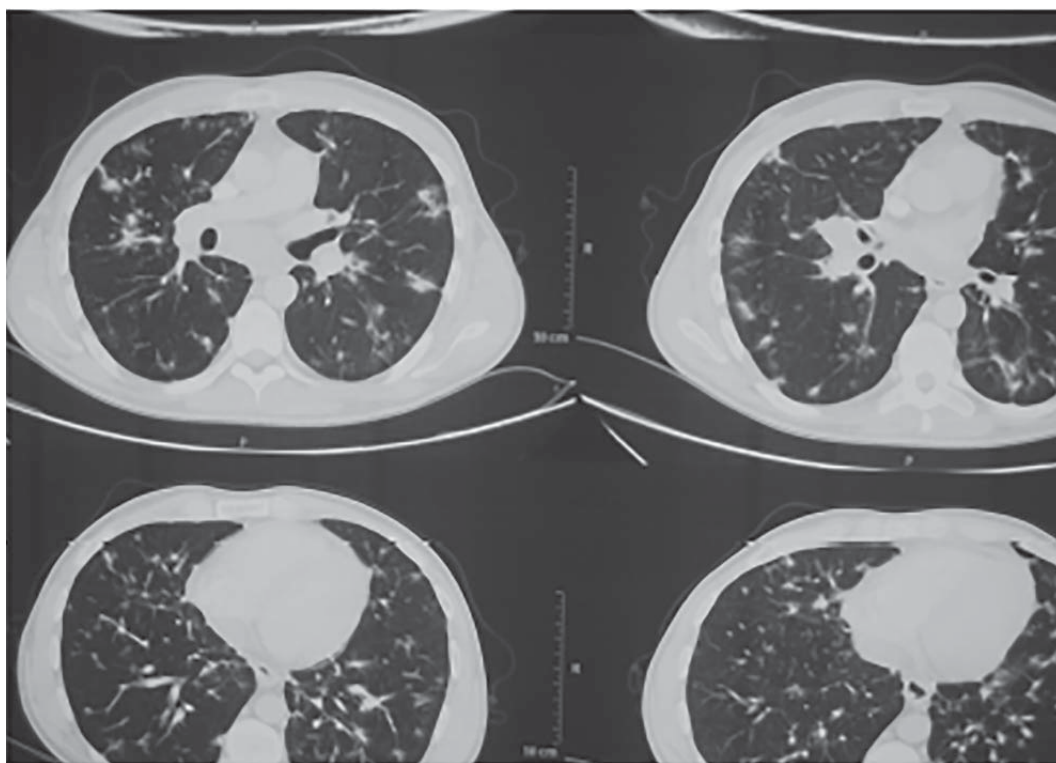


Рис. 2. Висцеральная форма Саркомы Капоши после двух курсов химиотерапии.

провести дифференциальную диагностику между туберкулезом и ЦМВИ невозможно. Нередко туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) сочетается с цитомегаловирусной инфекцией.

При ЦМВИ встречается развитие вялотекущей энцефалопатии, которая заканчивается слабоумием и полирадикуломиелопатией.

Встречаются периферические нейропатии, протекающие по типу синдрома Гийена-Барре. При лечении МРТБ нейропатия одно из частых нежелательных явлений, поэтому может расцениваться как побочная реакция на противотуберкулезные препараты.

Легочная форма ЦМВИ проявляется упорным, нередко коклюшеподобным кашлем, постепенным развити-

ем пневмонии. Характерны одышка, цианоз, вздутие грудной клетки. Общее состояние может быть относительно нетяжелым, температура тела часто субфебрильная, но затем повышается, что свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. При аускультации в большинстве случаев выявляются сухие и влажные хрипы. При рентгенологическом исследовании, кроме измененного сосудистого рисунка, иногда обнаруживаются кисты легких. Типичный синдром – интерстициальные инфильтраты. При ЦМВИ часто поражаются глаза. Хореоретинит выявляют у 30–40 % пациентов.

Клинически инфекция проявляется острым или подострым нарушением зрения, нечеткостью видения, «мушками и пеленой» перед глазами, потерей центрального зрения, появлением плавающих пятен. Подобные жалобы могут быть и на фоне приема противотуберкулезных препаратов.

При осмотре глазного дна выявляются очаги с экссудатом и кровоизлияниями, зона некроза белого цвета с кровоизлияниями, атрофия сетчатки. У половины пациентов наблюдается поверхностное поражение сетчатки «ватные пятна».

У 25–40 % из них развивается отслойка сетчатки.

Может быть атрофия зрительного нерва со значительным снижением функций. При отсутствии адекватного лечения наступает слепота.

Желудочно-кишечная форма встречается в 5–10 % случаев и клинически протекает как эзофагит, энтерит и/или колит. При эзофагите выявляются множественные неглубокие язвы в дистальном отделе пищевода.

Энтерит и/или колит характеризуется вздутием живота, спастическими болями в животе, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным до 10–15 раз в сутки жидким стулом, иногда с примесью крови на фоне лихорадки. При подозрении на ЦМВИ необходимо провести диагностику. Наиболее информативными критериями является определение ПЦР ЦМВИ в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости.

Туберкулез может также сочетаться с грибковыми инфекциями. Торулез, болезнь Буссе-Бушке — глубокий микоз с преимущественным поражением легких и центральной нервной системы, обладает высокой нейротропностью. Вызывается криптококком (*Cryptococcus neoformans*). Морфологически процесс напоминает туберкулезную гранулему. При криптококкозе определяются эпителиоидно-клеточные гранулемы с некротическим содержимым.

Поражение легких происходит с образованием абсцессов, инфильтратов, криптококком. Легочная форма протекает малосимптомно. Больного беспокоит незначительный кашель, интоксикационный синдром. Рентгенологическая картина может напоминать первичные формы туберкулеза (рис. 3).

При поражении ЦНС больного беспокоит сильнейшая головная боль, рвота. При выраженности у пациента менингеального синдрома на фоне лечения туберкулеза ЦНС, следует думать о возможном сочетании с криптококкозом. Диагноз верифицируется достаточно просто. Проводится культуральное исследование спинно-мозговой жидкости (СМЖ), мокроты, мочи и



Рис. 3. Криптококковая инфекция с поражением правого легкого.

крови, окрашиваются образцы биопсии ткани. При длительной лихорадке рекомендуется определение криптококкового антигена в сыворотке и в СМЖ.

Гистоплазмоз легких (болезнь Дарлинга) вызывается *Histoplasma capsulatum*. Морфология напоминает туберкулезную гранулему — состоит из эпителиоидных клеток, фибробластов и лимфоцитов.

Поражение легких характеризуется образованием хлопьевидных теней, полостей распада у больных с ХОЗЛ, интерстициальной пневмонией, увеличением внутригрудных лимфатических узлов, часто изменения в легких напоминает первичный туберкулез. Диагностика проводится путем микроскопии мокроты или другого материала, полученного от больного, в препарате выявляются тельца гистоплазмы. Возможно определение гистоплазмы культуральным методом — посев материала на 5–10 % кровяной агар. Наиболее быстро удастся диагностировать гистоплазмоз, определяя полисахаридный антиген в моче или крови. Наконец проводится гистологическое исследование материала полученного из очагов поражения. Приводим рентгенограмму гистоплазмоза легкого, развившегося на фоне СВИС, диагноз заболевания подтвержден гистологически (рис. 4).

Одной из распространенных оппортунистических инфекций является пневмоцистная пневмония.

Пневмоцистоз — латентная респираторная грибковая инфекция, которая у ВИЧ-инфицированных протекает с тяжелой дыхательной недостаточностью и является



Рис. 4. Гистоплазмоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов правого корня и легочной паренхимы.



Рис. 5. Пневмоцистна пневмонія у больного с МРТБ легких.

причиною летальних исходов у 65–85 % больных СПИДом и относится к наиболее тяжелым СПИД-индикаторным заболеваниям. Заболевание развивается при $CD4 < 200$ кл./мкл

Диагноз базируется на комплексе клинических и лабораторных данных.

Классической триадой симптомов пневмоцистной пневмонии являются:

- сухой кашель,
- субфебрильная лихорадка
- развитие дыхательной недостаточности.

Насыщение крови кислородом (сатурация) определяется ниже 92 %.

Пневмоцистная пневмония может также сочетаться с диссеминированным туберкулезом. Пневмоцистная пневмония может быть проявлением СВИС при лечении туберкулеза (рис. 5).

При проведении диагностики обязательно определение насыщения крови кислородом, желательно определение пневмоцист в бронхоальвеолярной жидкости.

Таким образом, при ведении случая МРТБ/ВИЧ необходимо обследовать больного на наличие других оппортунистических инфекций, при необходимости повторить обследование. При отсутствии бактериовыделения проводить морфологическую диагностику процесса и помнить о возможном сочетании мультирезистентного туберкулеза с другими оппортунистическими заболеваниями.

При развитии СВИС необходимо помнить о возможности обострения таких оппортунистических инфекций как ЦМВИ, пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, гистоплазмоз, криптококкоз, своевременно проводить диагностику и назначать соответствующее лечение.