

## **ДИСSEМИНИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

**Нелидова Н.В., Ефанова Е.Н.**

*БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: efanova\_en@surgu.ru*

**Цель исследования:** представить результаты основных методов диагностики диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, определить особенности его течения и эффективности лечения. Под наблюдением в Сургутском клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2018 года по 2022 год находились 118 больных диссеминированным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, инфицированных ВИЧ. Бактериоскопическое исследование обнаруживало бактериовыделение лишь у 2/3 больных, бактериологическое – у 3/4 больных. Полости распада выявлялись у 2/3 больных, что свидетельствовало о высокой эпидемиологической опасности данной категории больных. Контролируемое лечение позволило достигнуть положительных результатов по окончании интенсивной фазы терапии у данной категории больных: прекращение бактериовыделения у 70,5% больных с множественной лекарственной устойчивостью и у 54,3% больных с широкой лекарственной устойчивостью, закрытие полостей распада у 51,4% больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, у 35% больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. Эффективность лечения статистически значимо ниже у больных с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью.

**Ключевые слова:** диссеминированный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция.

## **DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE AND WIDESPREAD DRUG RESISTANCE ASSOCIATED WITH HIV INFECTION**

**Nelidova N.V., Efanova E.N.**

*Surgut State University, Surgut, e-mail: efanova\_en@surgu.ru*

**The purpose of the study:** to present the results of the main methods of diagnosis of disseminated tuberculosis with multiple and widespread drug resistance, combined with HIV infection, to determine the features of its course and the effectiveness of treatment. In the period from 2018 to 2022, 118 patients with disseminated pulmonary tuberculosis with multiple and widespread drug resistance infected with HIV were under observation at the Surgut Clinical Tuberculosis Dispensary. Bacterioscopic examination revealed bacterial excretion only in 2/3 of patients, bacteriological – in 3/4 of patients. Decay cavities were detected in 2/3 of patients, which indicated a high epidemiological danger of this category of patients. Controlled treatment allowed to achieve positive results at the end of the intensive phase of therapy in this category of patients: cessation of bacterial excretion in 70.5% of patients with multidrug resistance and in 54.3% of patients with broad drug resistance, closure of decay cavities in 51.4% of patients with multidrug-resistant tuberculosis, in 35% of patients with broad drug resistance tuberculosis. The effectiveness of treatment is statistically significantly lower in patients with tuberculosis with widespread drug resistance.

**Keywords:** disseminated tuberculosis, multiple drug resistance, extensive drug resistance, HIV infection.

В настоящее время благодаря комплексу мер, направленных на ликвидацию туберкулеза, в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу [1, 2]. Однако сохраняется ряд проблем, определяющих основные направления борьбы с этим заболеванием: увеличение доли распространенных и генерализованных форм лекарственно-устойчивого туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (вирус иммунодефицита человека – инфекцией) [1, 3, 4]. В

современных условиях сохраняет особую актуальность диссеминированный туберкулез легких, частота которого, по мнению некоторых авторов, достигает 34,5% [5]. Большие сложности представляет терапия этой формы туберкулеза [1, 5]. В случае коинфицирования ВИЧ и туберкулезом риск прогрессирования туберкулезного процесса возрастает до 15% в год [6]. Среди форм поражения легочной ткани одно из первых мест у ВИЧ-позитивных пациентов занимает диссеминированный туберкулез легких [5, 6]. Кроме того, имеются данные, что туберкулезный процесс способен ускорять скорость репликации ВИЧ, приближая наступление стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [5]. Туберкулез, в том числе диссеминированный, рассматривается как СПИД-индикаторное заболевание и в ряде случаев может являться маркером ВИЧ-инфекции. Диссеминированный туберкулез легких имеет определенные сложности в терапии [5, 7]. Сочетание диссеминированного туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции кратно усугубляет проблему за счет формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и является причиной неэффективности лечения данной категории больных, повышая частоту летальных исходов [8, 9].

Цель исследования: представить результаты основных методов диагностики диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, определить особенности его течения и эффективности лечения.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением в Сургутском клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2018 года по 2022 год находились 118 ВИЧ-позитивных больных диссеминированным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Проводилось углубленное обследование всех пациентов с применением общеклинических, лабораторных (биохимическое исследование крови, общий анализ крови и мочи, бактериоскопия мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом люминисцентной микроскопии, культуральное исследование с определением лекарственной устойчивости МБТ (посев на плотные и жидкие питательные среды), полимеразная цепная реакция (ПЦР)), методов лучевой диагностики (рентгенография и компьютерная томография), фибробронхоскопии.

Для оценки особенностей выявления, течения туберкулезного процесса, клинических проявлений, лабораторных и рентгенологических методов диагностики и эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью больные были разделены на 2 группы: 61 больной с

множественной лекарственной устойчивостью (группа 1, МЛУ) и 57 больных с широкой лекарственной устойчивостью (группа 2, ШЛУ).

Всем пациентам проводилось комплексное лечение в условиях стационара противотуберкулезного диспансера, которое включало в себя специфическую химиотерапию, патогенетическое и хирургическое лечение. Специфическая противотуберкулезная химиотерапия состояла из двух фаз (интенсивной и фазы продолжения), проводилась согласно установленной лекарственной чувствительности возбудителя бактериологическими и молекулярно-генетическими методами исследования. Назначались пять-шесть противотуберкулезных и антибактериальных перепрофилированных препаратов (левофлоксацин или моксифлоксацин, циклосерин, инъекционный аминогликозид или полипептид, пиперазид, линезолид, бедаквилин, аminosалициловая кислота, меропенем, амоксициллин клавуланат).

Эффективность лечения оценивали после окончания интенсивной фазы химиотерапии по частоте прекращения бактериовыделения, регрессу воспалительных и деструктивных изменений ткани легких.

Сравнительный статистический анализ качественных показателей проведен с использованием углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова, для оценки их различий использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент линейной корреляции r-Пирсона и критерий Пирсона  $\chi^2$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Среди больных обеих групп преобладали мужчины: 44 человека (72%) и 40 человек (70%). Чаще диагноз устанавливался у лиц от 31 до 40 лет – 42 человека, 68%, и 37 человек, 64% (групп МЛУ и ШЛУ соответственно).

Социальная характеристика больных была схожа в обеих группах. Не работали 57 и 53 человека (93,4% и 93% соответственно). Пребывание в местах лишения свободы по данным анамнеза выявлено у 12 и 9 больных (19,7% и 15,8%) соответственно. Не имели постоянного места жительства 8 и 7 человек (13% и 12,2%) соответственно. Большая часть больных отмечали наличие вредных привычек: курение (у 51 и 48 человек, 83,6% и 84,2%), злоупотребление алкоголем (37 и 30 пациентов, 60,7% и 52,6%), употребление наркотических веществ (по 27 пациентов в каждой группе, 44,3% и 47,4%) соответственно (рис. 1).

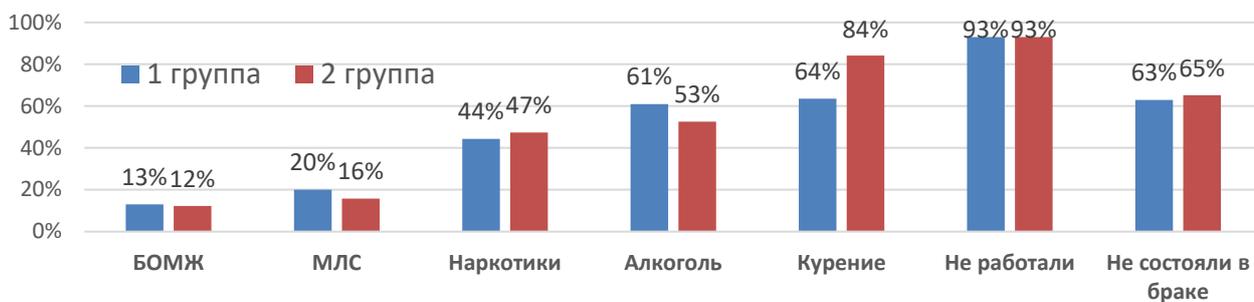


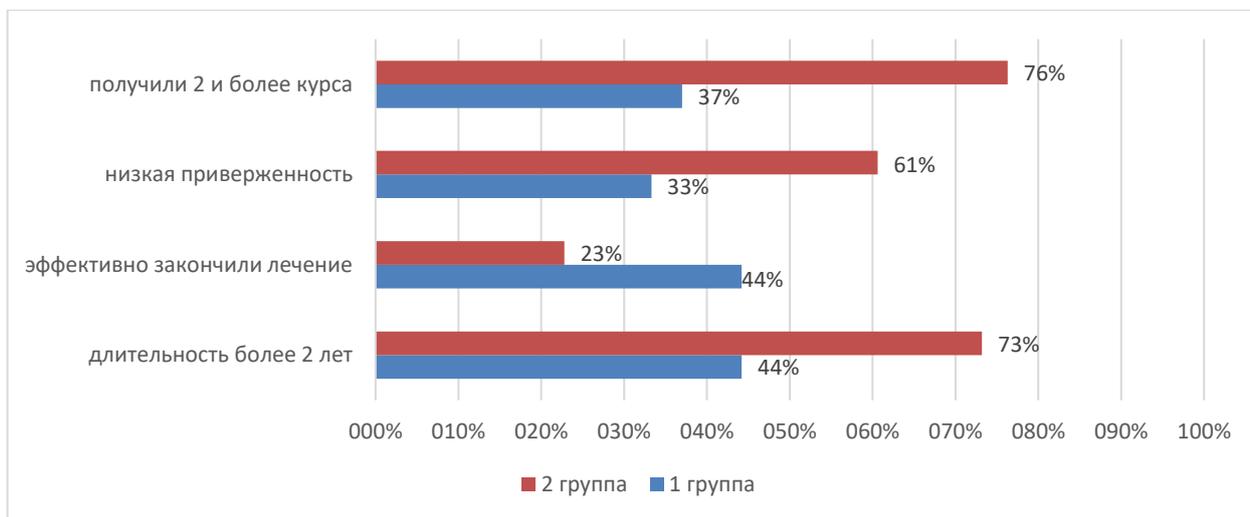
Рис. 1. Социальный портрет пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией

Среди сопутствующих заболеваний у больных обеих групп чаще встречался хронический вирусный гепатит С: у 39 больных 1-й группы (63,9%) и 45 больных 2-й группы (78,9%).

У 18 больных (29,5%) 1-й группы и 10 больных (17,5%) 2-й группы диагноз установлен впервые,  $p < 0,05$ , у 12 человек (19,7%) и 18 человек (31,5%) соответственно выявлен рецидив заболевания ( $p < 0,05$ ), у 31 больного (50,8%) и 29 больных (51%) – прогрессирование туберкулезного процесса,  $p < 0,05$ .

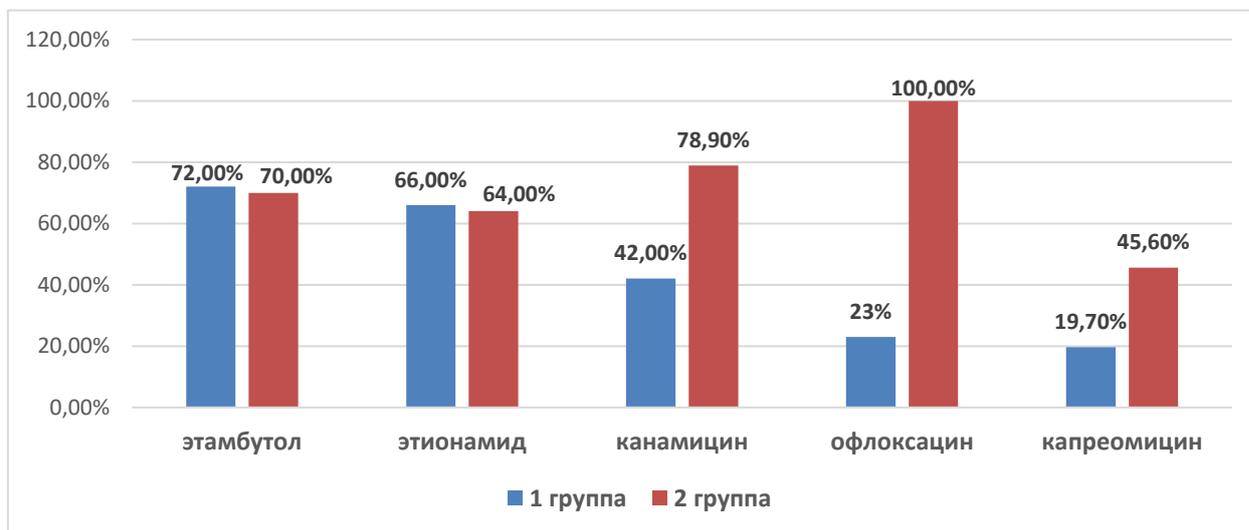
Более половины больных групп исследования выявлены при обращении в медицинские учреждения по поводу симптомов заболевания (34 человека, 55,7%, и 30 человек, 52,6%, соответственно). У остальных диагноз выставлен при проведении профилактического флюорографического исследования органов грудной клетки.

Длительность течения туберкулезного процесса более 2 лет статистически значимо чаще определялась у больных 2-й группы (42 человека, 73,6%) в сравнении с пациентами 1-й группы (27 человек, 44,2%),  $p < 0,05$  (рис. 2). Период проведения терапии до выявления лекарственной устойчивости в 1-й группе составил  $2,2 \pm 0,4$  года, во 2-й группе –  $3,5 \pm 0,5$  года,  $p < 0,05$ . Число пациентов, эффективно закончивших основной курс лечения на предыдущих этапах, было статистически значимо выше в 1-й группе – 27 человек (44,2%), во 2-й группе – лишь 13 человек,  $p < 0,05$ . Низкая приверженность к терапии, сопряженная с досрочным прерыванием курса, наблюдалась чаще у больных с ШЛУ (37 человек, 60,6%), чем у больных с МЛУ (19 человек, 33,3%),  $p < 0,05$ . При этом во 2-й группе преобладали пациенты, получившие ранее два и более курсов химиотерапии с использованием препаратов основного и резервного ряда, – 73,6% (42 человека), в то время как в 1-й группе таких больных было 37% (21 человек),  $p < 0,05$ .



*Рис. 2. Лечение больных с диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на предшествующих этапах*

Помимо устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину, у больных обеих групп наблюдалась устойчивость к другим противотуберкулезным препаратам: к этамбутолу (у 44 человек (72%) 1-й группы и 40 человек (70%) 2-й группы), этионамиду/протионамиду (у 42 человек (66,0%) и 37 человек (64%) соответственно), к канамицину (у 26 человек (42,6%) и 45 человек (78,9%),  $p < 0,05$ ), к офлоксацину (у 14 человек (23%) 1-й группы и всех больных 2-й группы,  $p < 0,05$ ), капреомицину (у 26 человек (21,3%) 1-й группы и 12 человек (21,1%) 2-й группы) (рис. 3).



*Рис. 3. Устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией*

Изучение течения туберкулезного процесса выявило, что клиническая симптоматика развивалась подостро в обеих группах (у 44 человек (72%) и 40 человек (70%) соответственно),  $p > 0,05$ . У пациентов обеих групп были выявлены локальные бронхолегочные симптомы и

симптомы интоксикации. Статистически значимых различий по частоте их встречаемости отмечено не было.

Помимо туберкулезных изменений в легких, наблюдались поражения других органов: менингеальных оболочек – у 11 (18%) больных 1-й группы и 15 (26,3%) больных 2-й группы,  $p > 0,05$ , туберкулезный спондилит – у 9 и 14 больных (14,8% и 24,6%) соответственно,  $p > 0,05$ , периферическая лимфаденопатия встречалась только у больных с ШЛУ – у 7 пациентов (12,2%),  $p < 0,05$ .

Критериями включения в исследование являлось наличие у больного бактериовыделения. При проведении бактериоскопии мокроты МБТ обнаружены у 42 человек 1-й группы (66,0%) и 37 человек 2-й группы (64%). Посев на плотные среды выявил возбудителя у 47 и 49 больных (77% и 86%) соответственно, посев на жидкие питательные среды – у 51 и 48 человек (83,6% и 84,2%) соответственно.

По данным рентгенологического исследования у всех больных отмечалось обширное поражение легких с наличием полостей деструкции: у 37 человек в 1-й группе (60,6%) и 40 человек во 2-й группе (70%).

У всех пациентов определяли уровень CD4-лимфоцитов. Лишь у 18 больных (29,5%) 1-й группы и 9 больных (15,8%) 2-й группы этот показатель был в пределах нормы,  $p < 0,05$ , у 43 больных (70,5%) и 48 больных (84,2%) соответственно он был снижен, причем среди больных с ШЛУ статистически значимо чаще отмечалось снижение его ниже  $0,2 \times 10^9$  л – у 26 человек (45,6%), среди больных с МЛУ таких больных было 13 (21,3%),  $p < 0,05$  (рис. 4).

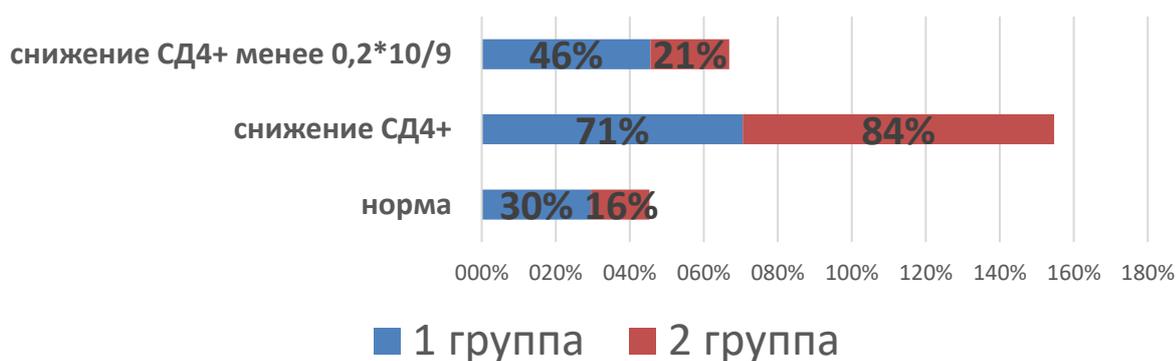
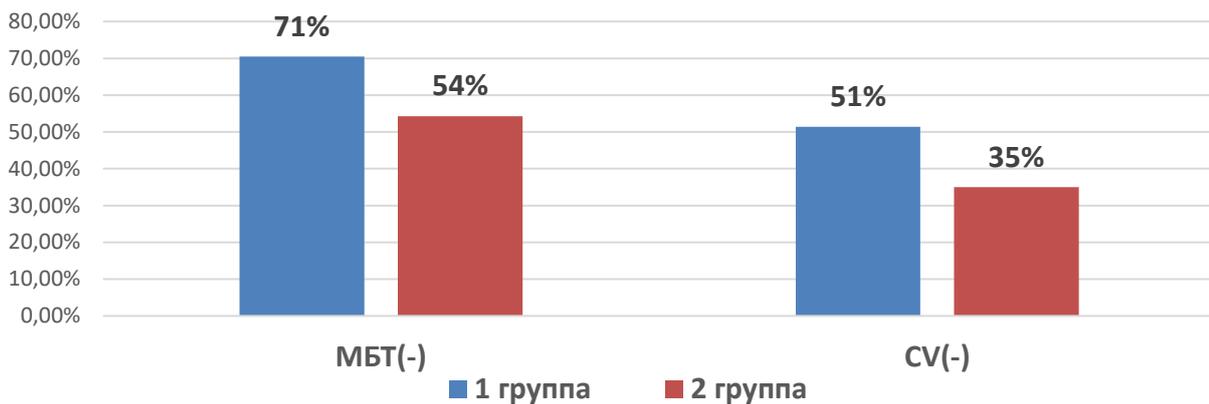


Рис. 4. Исследование уровня CD4+ у исследуемых больных

Анализ эффективности лечения по показателю прекращения бактериовыделения установил, что у 70,5% больных с МЛУ (43 человека) достигнуто абациллирование, в группе ШЛУ – у 54,3% (31 человек),  $p < 0,05$ . Закрытие полостей распада чаще наблюдалось в группе больных с МЛУ – у 19 из 37 больных с деструктивными изменениями (51,4%), у больных с ШЛУ – лишь у 14 из 40 больных (35%),  $p < 0,05$ .



*Рис. 5. Эффективность лечения исследуемых больных*

Причинами неэффективности лечения являлись распространенные деструктивные изменения в легких, перерывы в лечении в связи с низкой приверженностью больных, наличие сопутствующих иммуносупрессивных заболеваний.

**Заключение.** У больных диссеминированным туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, инфицированных ВИЧ, наблюдалось подострое развитие заболевания. Преобладали социально дезадаптированные пациенты с наличием сопутствующего вирусного гепатита С. Больные с широкой лекарственной устойчивостью имели продолжительный стаж лечения с большей частотой неэффективно законченных курсов химиотерапии, сопряженных с низкой приверженностью к ней. Бактериоскопическое исследование обнаружило бактериовыделение лишь у 2/3 больных, бактериологическое – у 3/4 больных, в связи с чем потребовалось комплексное исследование патологического материала для выявления возбудителя и оценки его свойств; полости распада были выявлены у 2/3 больных, что свидетельствовало о высокой эпидемиологической опасности данной категории больных.

Контролируемое лечение позволило достигнуть положительных результатов от проводимой терапии по окончании интенсивной фазы лечения у данной категории больных.

### Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., Синицын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95. № 9. С. 8-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18.

2. Шурыгин А.А., Фурина Е.В. Оптимизация и контроль профилактической работы по раннему выявлению туберкулеза в Пермском крае // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33266> (дата обращения: 11.05.2024). DOI: 10.17513/spno.33266.
3. Пасечник О.А., Зимогляд А.А., Ярусова И.В., Витрив С.В., Блох А.И. Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 4. С. 13-19. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19.
4. Нелидова Н.В., Кузьмина Н.В. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23. № 2. С. 116.
5. Куковицкая В.В., Свистунова В.П. Диссеминированный туберкулез легких и проблема своевременности выявления туберкулезного процесса // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 4. С. 19-21..
6. Сотниченко С.А. Клинические аспекты ВИЧ-ассоциированного туберкулёза // Фундаментальные исследования. 2006. № 5. С. 25-28.
7. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. 2022. Т. 100. № 3. С. 53-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3- 53-60.
8. Беляева Е.Н. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой устойчивостью возбудителя: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 130 с.
9. Байрамова Г.Н. Лабораторная и рентгенологическая диагностика диссеминированного туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в условиях Северного региона // Научный медицинский вестник Югры. 2019. Т. 20. № 2. С. 54. DOI: 10.25017/2306-1367-2019-19-2-54-56.