

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЁЗ НА ПРИМЕРЕ
ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.С. БЫХАЛОВ*, А.В. СМИРНОВ*, О.А. КОЗЫРЕВ**, Н.А. МОРОЗОВА**, П.И. ДЖУРА***

*ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России, ул. Никитина, 64, Волгоград, Россия, 400079

**ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями», улица Бажова, 2, г. Волгоград, Россия, 400040

***ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер», улица Порт-
Саида, 11, Волгоград, Волгоградская область, Россия, 400000

Аннотация. целью работы является рассмотрение эпидемиологических, медико-социальных, клинико-морфологических аспектов двух инфекций ВИЧ и туберкулёза для уточнения характеристик больных, а также выявления патоморфологических особенностей гранулематозного воспаления при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз на уровне световой микроскопии. Материалом исследования явились медицинская документация умерших больных и лиц, состоящих на диспансерном учете с ВИЧ-инфекцией, туберкулёзом, а также ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз. Морфологическая часть исследования выполнена с исследованием аутопсийного материала пациентов, болевших и умерших от ВИЧ-инфекции с туберкулёзом на территории Волгоградской области. В результате исследования выявлено, что на эпидемический процесс при ко-инфекции влияет дальнейший рост числа ВИЧ-инфицированных и высокие показатели по туберкулёзу в Волгоградской области за счет уязвимых групп и социально дезадаптивных слоев населения, которые в большинстве случаев пренебрегают полноценной терапией АРВТ и противотуберкулёзной терапией, употребляют инъекционные наркотики, на фоне чего происходит прогрессия иммунодефицита и туберкулёза. Морфологически у умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз часто обнаруживалось нарушение строения классической туберкулёзной гранулёмы, в которой помимо фокусов казеозного некроза, окруженных многочисленными эпителиоидными клетками, единичными гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса, выявлялось незначительное количество малых лимфоцитов, а также отмечалось появление на периферии нейтрофильных лейкоцитов и выраженной экссудативной реакции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулёз, ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз, эпидемиологическая, медико-социальная, патоморфологическая характеристика.

MEDICO-SOCIAL FACTORS, EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICO-MORPHOLOGICAL
FEATURES OF CO-INFECTION OF HIV/TB ON EXAMPLE OF THE VOLGOGRAD REGION

L.S. BYKHALOV*, A.V. SMIRNOV*, O.A. KOZYREV**, N.A. MOROZOVA**, P.I. DZHURA***

* *Volgograd State Medical University, street Nikitina, 64, Volgograd, Russia, 400079*

** *Volgograd Regional Center for Control and Prevention of AIDS and Infectious Diseases,
street Bazhova, 2, Volgograd, Russia, 400040*

*** *Volgograd regional clinical TB Dispensary,
street of Port Said, 11, Volgograd region, Russia, 400000*

Abstract. The purpose of this paper is to review the epidemiological, socio-medical, clinical and morphological aspects of the two infections of HIV and tuberculosis to clarify the characteristics of patients and to identify pathologic features of granulomatous inflammation in co-infection with HIV / TB at the level of light microscopy. The material of the research was medical records of patients, who died and persons consisting on the dispensary with HIV infection, tuberculosis and co-infection with HIV / tuberculosis. Morphological part of the research was carried out with the study of autopsy material of death patients with HIV infection and tuberculosis in the Volgograd region. The increase in the number of HIV-infected and high rates of TB in the Volgograd region affect on the epidemic process in co-infection due vulnerable groups and socio against non-adaptable layers of population, which in most cases neglected complete therapy, ARVs and anti-TB therapy and are drug users, on the background of which there is a progression of human immunodeficiency virus and tuberculosis. Morphological research of deceased persons from the co-infection HIV/TB can detect the violation of structure of classical tuberculosis granuloma. In tubercular granuloma except tricks caseous necrosis, surrounded by few epithelialna cells, isolated multinucleated giant cells Pirogov-Langhans, a small number of small lymphocytes were identified, and the appearance on the periphery of neutrophilic leukocytes and severe exudative reaction was revealed.

Key words: HIV-infection, TB, co-infection HIV/TB, epidemiology, medical, social, patho-morphological characteristics.

Эпидемия ВИЧ, возникшая в 80-х годах XX века, в настоящее время приобрела характер пандемии, затрагивает различные социальные слои населения и является глобальной угрозой для человечества. По данным ВОЗ 30-50% ВИЧ-инфицированных заболевают туберкулезом. Смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных, по различным данным, составляет 43-89% [9, 11]. Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией приводит к возрастанию риска распространения туберкулеза во всей популяции, независимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции.

Пандемия сочетания двух взаимосвязанных инфекций – ВИЧ-инфекции и туберкулеза – является крупной медико-социальной проблемой, которая требует всестороннего изучения, в т.ч. с позиций системного подхода [5-8], принятия неотложных комплексных мер с целью сохранения жизни людей и приостановки распространения сочетанной инфекции [1, 2, 10].

Цель исследования – выявить эпидемиологические, медико-социальные, клиничко-морфологические особенности при ВИЧ/туберкулёз ко-инфекции.

Материалы и методы исследования. Проанализирована медицинская документация умерших и состоящих на учете ВИЧ-инфицированных больных за период с 1987 по 2013 год, статистические показатели, «сквозные», «дозорные», поведенческие исследования, выполненные в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (СПИД Центр), медицинская документация и статистическая информация ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Волгоград (ГКУЗ «ВОКПД»), формы №7-собес бюро МСЭ ФКУ «ГБМСЭ по Волгоградской области», протоколы и протокол-карты патологоанатомических исследований, изучен аутопсийный материал (световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозин) патологоанатомических отделений ГКУЗ ВОПАБ.

Результаты и их обсуждение. ВИЧ-инфекция регистрируется в Волгоградской области с 1987 года. За этот период выявлено 9223 ВИЧ-инфицированных в том числе 8758 человек – это жители Волгоградской области. Показатель пораженности составил 252,4 на 100 тыс. населения (данные на 01.01.2013). За 2012 год выявлено 839 случаев ВИЧ-инфекции, что в 1,5 раза больше, чем в 2010 году. В Волгоградской области умерло за весь период наблюдения по разным причинам 1752 ВИЧ-инфицированных больных, в том числе за 2012 год – 323. На диспансерном учете в центре СПИД состоит 89% ВИЧ-инфицированных. В общей структуре ВИЧ-инфицированных в Волгоградской области преобладают мужчины 64%. С 2002 года отмечалось увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин до 27%, в 2006 году данный показатель составил 46%. В течение последних лет в области продолжает удерживаться практически равное соотношение между полами у ВИЧ-инфицированных лиц. За весь период регистрации наиболее активно вовлеченной в эпидемический процесс остается группа молодых людей в возрасте от 18 до 29 лет, на долю которых приходится более 70%, однако в последнее время на территории области, как и по всей России, растет количество ВИЧ-инфицированных лиц среднего и старшего возрастов (30-39 лет), что свидетельствует о заболевании лиц трудоспособного возраста. Нередко ВИЧ-инфекция и сопутствующие ассоциативные заболевания приводят к ограничению категорий жизнедеятельности и инвалидности. В Волгоградской области уровни первичной и повторной инвалидности вследствие ВИЧ-инфекции составляют 0,04-0,05 на 10 тыс. населения и продолжают повышаться. Ухудшение эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Волгоградской области, обусловлено активизацией уязвимых групп. В эпидемический процесс вовлечены все муниципальные образования области: 2/3 больных (78%) проживает в городах - Волгограде и Волжском. Ареал ВИЧ-инфекции с территориальной неравномерностью сформировался среди потребителей инъекционных наркотиков, удельный вес которых составляет 63,4%. На территории областного центра, в городе Волгограде, так и в городе спутнике Волжском сосредоточено большое количество работниц коммерческого секса (РКС) среди которых ВИЧ-инфекция при разовых «сквозных» исследованиях была выявлена в 6% случаев (n=100), а проведенные поведенческие исследования (n=100) говорят об опыте употребления инъекционных наркотиков у 87% РКС, 62% указали на наличие 15-19 «коммерческих партнеров» за последние 7 дней, 24% сказали, что использовали презерватив с «постоянным» половым партнером, 44% со «случайным» и 94% с «коммерческим». Таким образом, полученные нами данные говорят о значительной роли уязвимых групп населения в распространении ВИЧ-инфекции и согласуются с опасениями ряда исследователей [3] о возможности перехода эпидемии в общую популяцию. На диспансерном учете в центре СПИД состоит 89% ВИЧ-инфицированных (n=5385), из них 88% прошли обследование на туберкулёз. Антиретровирусную терапию (АРВТ) получили все нуждающиеся ВИЧ-инфицированные в 100% случаев (n=2786) в 2012 году, но приверженность к лечению АРВТ у данной категории пациентов различная.

В Волгоградской области отмечалась тенденция к снижению показателя заболеваемости туберкулезом с 2010 по 2012 г., но он все еще превышает показатели по РФ и остается на высоком уровне: 86,1 на 100 тыс. населения. Интенсивный показатель территориальной смертности от туберкулеза в Волгоградской области снизился с 16,2 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 15,5 на 100 тыс. населения в 2012 г., но превышает среднероссийский показатель и показатель по Южному федеральному округу.

Число больных с установленным впервые в жизни диагнозом, туберкулез, в 2012 году составило в абсолютных цифрах 2240 человек. Клиничко-нозологическая структура всего контингента больных туберкулёзом в основном представлена туберкулезом органов дыхания (n=5529) 93%. Туберкулёз легких составляет

(n=5440) 91%, фиброзно-кавернозный туберкулёз (n=933) 17%. Туберкулёзные органы дыхания (внелегочные формы) составляет (n=423) 7%, из числа которых туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы – 1% (n=5), туберкулёз костей и суставов – 67% (n=282), мочеполовой туберкулёз, в т.ч. женских половых органов – 25% (n=106), туберкулёз периферических лимфатических узлов - 5% (n=20), прочие формы (в т.ч. генерализованные) – 2% (n=10). Продолжается увеличение числа больных туберкулезом с *лекарственной устойчивостью* (ЛУ), с *множественной лекарственной устойчивостью* (МЛУ) и *широкой лекарственной устойчивостью* (ШЛУ). Процент больных с МЛУ среди всех бактериальных больных вырос за 3 года на 12,8% и в 2012 г. составил 36,4%, что приводит к удлинению сроков лечения и требует высоких материальных затрат.

Возрастной состав больных туберкулезом представлен в 58% случаев лицами в возрасте от 18 до 44 лет, в 32% – от 45 до 59 лет, в 8% – лицами пенсионного возраста, в 2% – детьми и подростками. Средний возраст больных туберкулезом составил 43 года. Туберкулёз приводит к высокой инвалидизации больных трудоспособного возраста, что обеспечивает этой категории пациентов дальнейшую социальную дезорганизацию в виде потери работы, семьи, друзей. В Волгоградской области за период с 2010 по 2012 гг. интенсивные показатели у впервые признанных инвалидами по туберкулёзу составляют в среднем 5,4 на 10 тысяч населения, с пиком уровней в трудоспособном возрасте 7,0 на 10 тысяч населения, что опять же превышает общероссийские цифры. Основными сдерживающими факторами снижения показателей по туберкулёзу являются увеличение случаев туберкулеза с сочетанной инфекцией ВИЧ, а также сопряженные с данной проблемой социальные и медицинские проблемы [9].

С 2009 по 2012 год в ГКУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер» обследовано на антитела к ВИЧ 98% (n=7677) впервые выявленных больных туберкулёзом из них выявлено 346 больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и в настоящее время наблюдаются 310 человек один из которых ребенок в возрасте до 14 лет.

При обработке документации ГКУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ по Волгоградской области выявлено, что за последние три года отмечается рост заболевших туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов у которых выявлен туберкулёз в 2010 составило 141 человек, в 2011 году выявлен 201 случай ко-инфекции ВИЧ/Туберкулёз, в 2012 активный туберкулёз выявлен у 206 ВИЧ-инфицированных. В настоящее время наблюдается в ГКУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ по Волгоградской области 709 человек ВИЧ-инфицированных с активным туберкулёзом и количество заболевших непрерывно растет. Клинико-нозологическая структура ВИЧ-ассоциированного туберкулёза выглядит следующим образом. Наибольший удельный вес составляет инфильтративный туберкулёз легких 75% (n= 530), фиброзно-кавернозный туберкулёз 8% (n=57), туберкулёзный экссудативный плеврит 6% (n=42), генерализованный туберкулёз 5% (n=34), туберкулома 0,5% (n=3), первичный туберкулёзный комплекс 0,1 (n=1), туберкулёз костей и суставов 2% (n=15), из них туберкулёзный спондилит (n=13) и туберкулёзный коксит (n=2), туберкулёз ЦНС и мозговых оболочек 1% (n=9), из них менингит (n=6) и менингоэнцефалит (n=3); туберкулёз периферических лимфатических узлов 1% (n=7); туберкулёз органов мочеполовой системы 1% (n=8), из них туберкулёзный папиллит (n=5) и орхоэпидидимит (n=3); абдоминальный туберкулёз 0,5% (n=3). Необходимо также учитывать различные поражения органов при генерализованных формах туберкулёза – миллиарные с множественными локализациями.

Своевременное назначение АРВТ подавляет размножение ВИЧ, восстанавливает иммунную систему, в сочетании с лечением ПТП позволяет предупредить прогрессирование или приводит к излечению туберкулёза, сохраняет трудоспособность и улучшает качество жизни больных [4].

В Волгоградской области АРВТ применяется с 1999 года, а сочетанная терапия ПТП и АРВТ применяется сравнительно недавно, основной пик назначений это последние несколько лет с использованием различных схем препаратов (в рамках данного исследования схемы не учитывались). АРВТ получали 462 пациента с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, 645 получали только ПТП, и сочетанную терапию получили 343 пациента. На фоне приема АРВТ и противотуберкулёзной терапии значительно снижалась смертность от туберкулёза, чаще происходило клиническое излечение. Всего 148 пациентов переведены в III группу диспансерного учета, а 5 пациентов были сняты с учета по туберкулезу.

За период с 2003 года умерло уже более 300 человек от сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз. Проведенные исследования аутопсийного материала умерших от ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз выявили ряд особенностей. В 68% случаев (n=177) туберкулёз играл ведущую роль в механизмах танатогенеза у ВИЧ-инфицированных. При световой микроскопии в морфологических субстратах обнаруживались как типичные так и атипичные туберкулёзные гранулёмы небольших размеров с наличием в центре фокусов казеозного некроза, окруженные единичными эпителиоидными клетками, гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса, небольшим количеством лимфоцитов, нередко в гранулёме обнаруживались нейтрофильные лейкоциты, отмечалась выраженная экссудативная реакция на периферии. Подобные морфологические проявления, видимые на светооптическом уровне, чаще выявлялись у лиц, умерших и имевших инъекционную наркотическую зависимость, плохую приверженность к АРВТ и ПТП, обнаруживались при остро прогрессирующих формах туберкулёза в виде милиарной диссеминации с множественными локализациями, что сочеталось с резким снижением количества CD4+ клеток, выявленных прижизненно методом проточной

цитометрии [1]. Подобная морфологическая картина рассматривается нами как признак нарушения клеточных взаимоотношений в макрофагально-лимфоцитарной системе, которая в силу резкого снижения иммунитета не может сдерживать рост МБТ и формировать полноценную гранулему, поэтому ко-инфекция неудержимо прогрессирует и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом.

Выводы:

1. В Волгоградской области происходит дальнейший рост числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, что обусловлено распространением наркомании, востребованностью рынка коммерческого секса и рядом медико-социальных факторов.

2. Большую часть больных туберкулезом составляют социально дезадаптивные слои населения, что затрудняет диспансерное наблюдение и лечение в этой когорте. Значительная часть больных туберкулезом с бактериовыделением уклоняются от обследования и лечения, прерывают курсы химиотерапии, ведут асоциальный образ жизни и тем самым несут смертельно опасное заболевание в общую популяцию и популяцию ВИЧ-инфицированных лиц, больных со сниженным иммунитетом, способствуя увеличению заболеваемости активными формами туберкулеза, которые в свою очередь замыкают порочный круг эпидемического процесса.

3. На эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в определенной степени влияет ВИЧ-инфекция 4 и 5 стадий, которая проявляется уже сформировавшимся иммунодефицитом и способствует формированию небольших гранулем со сниженным количеством лимфоцитов, эпителиоидных клеток и выраженной эксудативной реакцией, что свидетельствует о снижении интенсивности реакций гиперчувствительности IV типа, нарушении межклеточных взаимодействий и прогрессии ко-инфекции.

Литература

1. Быхалов Л.С., Седова Н.Н., Деларю В.В., Богомолова Н.В., Голуб Б.В., Губанова Е.И. [и др.] Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. №3. С. 64–68.

2. Ермилов В.В., Смирнов А.В., Редькина Н.А., Шманёва Т.А., Почепцов А.Я., Великородная Ю.И., Евсюков О.Ю. Генерализованное течение криптококкоза у ВИЧ-инфицированных // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. №1. С. 38–40.

3. Козырев О.А., Горшкова Н.В., Дятлова Н.Н., Першина О.В. Дозорный надзор за ВИЧ-инфекцией в Волгоградской области в группах лиц с высоким рискованным поведением в 2012 году: методические рекомендации. Волгоград: ГКУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗВолгоград, 2012. 48 с.

4. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2010. №3. С. 3–9.

5. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. 2000. Т.78. №1. С. 56–59.

6. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.

7. Павлов О.Г. Системо-образующие факторы развития ранних послеродовых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18. № 1. С. 23–25.

8. Павлов О.Г. Системный подход к анализу причин развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 3. С. 74–75.

9. Цыбикова Э.Б. Структура впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и ее влияние на динамику показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Социальные аспекты здоровья населения (Электронный научный журнал) 2012. Т. 26. №4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/422/30/lang.ru/>

10. Шмидт М.В., Писарев В.Б., Смирнов А.В., Бутенко А.М. Морфологическая реакция астроцитов различных отделов головного мозга мышей при моделировании лихорадки Западного Нила // Архив патологии. 2006. Т. 68. №4. С.25-27.

11. Small P.M. Treatment of tuberculosis inpatients with advanced human immunodeficiency virus infection // J. Med. 1991. Vol. 324. P.289–292.

References

1. Bykhalov LS, Sedova NN, Delaryu VV, Bogomolova NV, Golub BV, Gubanov BV, i dr. Prichiny smerti i patomorfologicheskaya kharakteristika organov pri tuberkuleze, assotsirovannom s VICH-infektsiyey. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013;3:64-8. Russian.

2. Ermilov VV, Smirnov AV, Red'kina NA, Shmaneva TA, Pochepstov AY, Velikorodnaya YuI, Evsyukov OYu. Generalizovannoe techenie kriptokokkoza u VICH-infitsirovannykh. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012;1:38-40. Russian.

3. Kozyrev OA, Gorshkova NV, Dyatlova NN, Pershina OV. Dozornyy nadzor za VICH-infektsiy v Volgogradskoy oblasti v gruppakh lits s vysokim riskovannym povedeniem v 2012 godu: metodicheskie rekomendatsii. Volgograd: GKUZ Tsentr po profilaktike i bor'be so SPID i IZVolgograd; 2012. Russian.

4. Kornilova ZKh, Lukonina IV, Alekseeva LP. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiy. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010;3:3-9. Russian.

5. Krylov AA. K probleme sochetaemosti zabolevaniy. Klinicheskaya meditsina. 2000;78(1):56-9. Russian.

6. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situatsionnogo upravleniya v sotsial'no-meditsinskoy sfere. Staryy Oskol: TNT; 2009. Russian.

7. Pavlov OG. Sistemo-obrazuyushchie faktory razvitiya rannikh poslerodovykh infektsiy [Systemic factors of female infections in early post delivery periods]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(1):23-5. Russian.

8. Pavlov OG. Sistemnyy podkhod k analizu prichin razvitiya infektsiy u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010. T. 17. № 3. S. 74–75.

9. Tsybikova E.B. Struktura vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom, sochetannym s VICH-infektsiy, i ee vliyanie na dinamiku pokazateley zabolevaemosti i smertnosti ot tuberkuleza i VICH-infektsii. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2012 [cited 2012]; 4: [about 1 p.]. Russian. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/422/30/lang,ru/>.

10. Shmidt MV, Pisarev VB, Smirnov AV, Butenko AM. Morfologicheskaya reaktsiya astrotsitov razlichnykh otdelov golovnoy mozga myshey pri modelirovanii likhoradki Zapadnogo Nila. Arkhiv patologii. 2006;68(4):25-7. Russian.

11. Small PM. Treatment of tuberculosis inpatients with advanced human immunodeficiency virus infection II New Eng. J. Med. 1991;324:289-92.