



Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией

О. П. ФРОЛОВА^{1,2}, С. Г. ЖИЛЕНКОВ³, О. В. БУТЫЛЬЧЕНКО¹, И. И. МАРТЕЛЬ¹, О. Н. ОТС¹, Л. П. СЕВЕРОВА¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

²Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

³Мытищинская противотуберкулезная больница Московской области, РФ

РЕЗЮМЕ

Приведено клиническое наблюдение пациента с туберкулезом, развившимся в период транзиторного иммунодефицита ВИЧ-инфекции (2В стадия ВИЧ-инфекции). Основным проявлением туберкулеза был шейный лимфаденит, по поводу которого пришлось провести несколько операций, лучевые методы установили наличие увеличенных лимфатических узлов корня легкого, забрюшинных и паховых групп. На основании наличия туберкулеза пациенту установили позднюю, 4В стадию ВИЧ-инфекции и через 9 дней присоединили АРВТ. Обсуждается вопрос, следует ли рассматривать туберкулез как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, лимфаденит, диагностика, лечение

Для цитирования: Фролова О. П., Жиленков С. Г., Бутыльченко О. В., Мартель И. И., Отс О. Н., Северова Л. П. Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 52-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-52-56>

A case of tuberculosis during a period of transient immunodeficiency associated with HIV infection

O. P. FROLOVA^{1,2}, S. G. ZHILENKOV³, O. V. BUTYLCHENKO¹, I. I. MARTEL¹, O. N. OTS¹, L. P. SEVEROVA¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Mytishi TB Hospital of Moscow Region, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a patient with tuberculosis that developed during the period of transient immunodeficiency of HIV infection (stage 2B of HIV infection). The main manifestation of tuberculosis was cervical lymphadenitis, for which several operations had to be performed; enlarged lymph nodes of the lung root, retroperitoneal and inguinal groups were visualized by X-ray. Based on the presence of tuberculosis, the patient was diagnosed with an advanced, 4B stage of HIV infection and, after 9 days, ART was started.

The article speculates on whether tuberculosis should be considered as an unambiguous criterion for the last stage of HIV infection regardless of immunity indicators and duration of the course of HIV infection.

Key words: HIV infection, tuberculosis, lymphadenitis, diagnosis, treatment

For citations: Frolova O.P., Zhilenkov S.G., Butylchenko O.V., Martel I.I., Ots O.N., Severova L.P. A case of tuberculosis during a period of transient immunodeficiency associated with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 3, P. 52-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-52-56>

Для корреспонденции:
Фролова Ольга Петровна
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Correspondence:
Olga P. Frolova
Email: opfrolova@yandex.ru

В Международной статистической классификации болезней (МКБ-10, шифр В23.0), а также в клинических классификациях ВИЧ-инфекции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю за заболеваниями США (CDC) (1993) выделяется стадия острой инфекции. В российской классификации ВИЧ-инфекции также выделяется стадия острой инфекции, при этом отмечается возможность острой инфекции с вторичными заболеваниями (2В).

Острое течение регистрируется у 50-90% заразившихся ВИЧ, при этом в 99,5% случаев оно развивается через 1-3 мес. после заражения [1]. К острому течению приводит транзиторный иммунодефицит

различной степени выраженности, который в свою очередь в 15% случаев становится причиной развития вторичных заболеваний. Очевидно, у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, транзиторный иммунодефицит может приводить к заболеванию туберкулезом. Таким образом, туберкулез нельзя рассматривать как однозначный критерий поздних стадий ВИЧ-инфекции.

В то же время в клинических классификациях ВИЧ-инфекции ВОЗ и CDC туберкулез рекомендуется рассматривать как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции [3, 4].

С целью обсуждения оправданности рекомендаций во всех случаях рассматривать туберкулез как однозначный показатель поздних стадий ВИЧ-инфекции приводим клиническое наблюдение пациента с генерализованным туберкулезом, развившимся в период транзиторного иммунодефицита ВИЧ-инфекции.

Пациент Р. (34 года), слесарь по профессии. В августе 2017 г. обнаружил на шее несколько слабо болезненных уплотнений размером 1-2 см. Обратился за медицинской помощью по месту жительства. При лабораторном обследовании выявлена ВИЧ-инфекция. От дальнейшего обследования и лечения пациент отказался.

Самостоятельное лечение лимфаденита было безуспешным. В конце января 2018 г., когда температура тела поднялась до 40°C, усилилась боль в увеличенных лимфатических узлах шейной и подмышечной областей, пациент был вынужден обратиться за медицинской помощью.

В связи с острым лимфаденитом 7.02.2018 г. пациент госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. При поступлении общее состояние было относительно удовлетворительным. В общем анализе крови от 5.02.2018 г.: гемоглобин – 130 г/л, эритроциты – $4,33 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 450×10^9 /л, лейкоциты – $15,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 15 мм/ч. Уровень CD4-лимфоцитов от 27.02.2018 г. составил 496 кл/мкл, вирусная нагрузка (ВН) – 737 227 коп/мл.

12.02.2018 г. проведена операция: удаление лимфатического узла на правой стороне шеи. При гистологическом исследовании материала, полученного при операции, выявлены признаки туберкулеза. В связи с этим 06.03.2018 г. пациент переведен в специализированный противотуберкулезный стационар, а материал, полученный при операции, пересмотрен патологоанатомом противотуберкулезного учреждения. Описание препарата «фрагменты увеличенного лимфатического узла, капсула местами утолщена за счет фиброза. Фолликулярная структура лимфатического узла стерта. Субтотально замещающие ткань лимфатического узла множественные очаги некроза, разной формы и размеров, местами со слабо выраженной мелкоочаговой лейкоцитарной инфильтрацией, с мелкими скоплениями разрушенных лейкоцитов. По краю некроза очень скудная эпителиодно-клеточная реакция, единичные очень мелкие нечеткие макрофагально-эпителиоидные формирующиеся гранулемы. Признаков инкапсуляции очагов некроза нет, что подтверждено окраской по ван Гизону. При окраске по Цилю – Нильсену в некрозе выявлены кислотоустойчивые микобактерии». Заключение. Субтотальный туберкулезный казеозный лимфаденит, фаза прогрессирования.

Из анамнеза жизни известно, что в 2011 г., после тупой травмы живота, была проведена спленэктомия. В 2014 г. выявлен гепатит С. После этого

пациент был неоднократно обследован на ВИЧ при поступлении в стационары, результаты были отрицательными, включая сентябрь 2016 г., когда пациент находился в инфекционном стационаре в связи с отравлением. Учитывая, что первый положительный анализ на ВИЧ получен в августе 2017 г., а также принимая во внимание длительность стадии инкубации, по-видимому, заражение произошло в период с лета 2016 г. до начала лета 2017 г. Увеличенные лимфатические узлы на шее были замечены пациентом в августе 2017 г.

При поступлении 6.03.2018 г. в противотуберкулезный стационар общее состояние относительно удовлетворительное, температура тела 37,5°C. Кожные покровы обычной окраски, язык и миндалины покрыты белым налетом, легко снимаемым шпателем. Шея деформирована с обеих сторон за счет конгломератов лимфатических узлов размером 4 × 6 см, болезненных при движении пациента. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин, пульс – 92 в 1 мин, ритмичный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление – 100/85 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

При рентгенологическом исследовании (07.03.2018 г.) корни легких расширены, неструктурны, прозрачность легочных полей сохранена, легочный рисунок усилен. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

При фибробронхоскопии (12.03.2018 г.) патологии не выявлено, в полученном бронхиальном смыве методом полимеразной цепной реакции обнаружены ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ). Позднее пришли результаты посева мокроты на жидкие и плотные питательные среды – получен рост МБТ, чувствительных к противотуберкулезным препаратам. Кроме того, 13.03.2018 г. получен рост грибов *Candida* в соскобе со слизистой ротовой полости.

При ультразвуковом исследовании 13.03.2018 г. обнаружены увеличенные до 23-25 мм забрюшинные и паховые лимфатические узлы без признаков абсцедирования.

Противотуберкулезную терапию при поступлении в стационар пациенту назначили сразу (07.03.2018 г.: рифабутин – 0,45 г, изониазид – 5,0 г, пиразинамид – 1,5 г, этамбутол – 1,2 г). На основании наличия туберкулеза пациенту установили позднюю, 4В стадию ВИЧ-инфекции и через 9 дней присоединили антиретровирусную терапию (АРВТ) (тенофовир, лимивудин, МНН). Хотя анамнез и полученные 05.04.2018 г. показатели состояния иммунитета и ВН не свидетельствовали в пользу поздней стадии ВИЧ-инфекции у пациента.

На фоне прогрессирования клинических проявлений заболевания менее чем через месяц после начала лечения туберкулеза и через 3 нед. после подключения АРВТ уровень CD4-лимфоцитов составил 1 253 кл/мкл (30,80%), CD8 – 2 124 кл/мкл (45,13%), CD4/CD8 – 0,59. ВН снизилась до 150 коп/мл.

На фоне проводимой терапии в течение первого месяца состояние пациента было крайне нестабильным. Температура тела на протяжении дня могла колебаться между 39,5 и 35°C. В крови от 07.03.2018 г.: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – $3,69 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 501×10^9 /л, лейкоциты – $25,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 55 мм/ч, а от 18.04.2018 г.: гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $2,98 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 488×10^9 /л, лейкоциты – $9,5 \times 10^9$ /л, СОЭ – 42 мм/ч. Прогрессировал лимфаденит. Во всех отделах шеи определялись увеличенные до 30 мм лимфатические узлы. Окружность шеи пациента 13.04.2018 г. составила 38 см (при росте 180 см и массе тела 62 кг).

07.04.2018 г. выполнена операция: вскрытие гнойного лимфаденита шеи справа. При патолого-анатомическом исследовании полученного при операции материала выявлен тотальный некроз ткани лимфатического узла, охранной лимфоидной ткани не найдено. По периферии некроза – смешанные грануляции. Достоверных признаков специфического воспаления не найдено, кислотоустойчивые микобактерии 1+. Других возбудителей инфекцией в послеоперационном материале не обнаружено.

Анализ результатов лечения за 11 мес. (по январь 2019 г.) показал положительную рентгенологическую динамику процесса в корнях легких, но лимфаденит шейного отдела имел рецидивирующее течение. На рис. 1 и 2 приведены фото (январь 2019 г.) шеи пациента слева и рентгенограмма шейного отдела пациента справа (визуализируется увеличенный лимфатический узел неоднородной структуры).



Рис. 1. Пациент Р. Шейный лимфаденит со свищевыми ходами

Fig. 1. Patient R. Cervical lymphadenitis with fistulae

На фоне контролируемой терапии уровень CD4-лимфоцитов начал снижаться несмотря на неопределяемую ВН. В ноябре 2018 г. он составил 750 кл/мкл (26,58%), а в январе 2019 г. – уже



Рис. 2. Пациент Р. Рентгенограмма шейного отдела справа. Стрелкой показан увеличенный подчелюстной лимфатический узел неоднородной структуры

Fig. 2. Patient R. Right cervical X-ray. The arrow points at an enlarged submandibular lymph node with the heterogeneous structure

494 кл/мкл (19%). При морфологическом исследовании получаемого при повторных операциях материала (еще 6 раз производили операции по поводу гнойного лимфаденита) специфический продуктивный процесс отсутствовал.

Комментарий. Данный пример показывает возможность развития вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции в стадии 2В – острой инфекции с вторичными заболеваниями. Такой трактовке описанного случая, кроме анамнеза, способствует ряд факторов. Как известно, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции уровень CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ так быстро не восстанавливается из-за значительной утраты иммунной системой компенсаторных возможностей. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции при эффективной АРВТ [1]: число CD4-лимфоцитов увеличивается в среднем за год только на 50 кл/мкл (в данном случае – рост на 757 кл/мкл за 3 нед. АРВТ); ВН через месяц снижается в 10 раз (в данном случае – в 4 914 раз за 3 нед.). Очевидно, что у пациента после транзиторного иммунодефицита включились естественные компенсаторные механизмы и иммунитет начал восстанавливаться.

Можно предположить, что незамедлительное присоединение АРВТ через 9 дней при наличии гепатита С и при отсутствии селезенки мешало естественному полноценному формированию лимфоцитов после транзиторного иммунодефицита в стадии острой инфекции с вторичными заболеваниями ВИЧ-инфекции.

Например, ретроспективные исследования McIlleron H. et al. показали, что среди пациентов, начавших одновременно противотуберкулезную и АРВТ, риск развития нежелательных явлений на препараты увеличивался в 1,88 раза, при этом учащалась частота случаев обострения гепатита [6].

В клинических классификациях ВИЧ-инфекции ВОЗ и CDC туберкулез рекомендуется рассматривать как однозначный критерий последней стадии ВИЧ-инфекции независимо от состояния показателей иммунитета и длительности течения ВИЧ-инфекции [3, 4]. Хотя и в клинической классификации ВИЧ-инфекции ВОЗ и в МКБ-10 указывается на возможность развития острой инфекции после заражения ВИЧ. Острая инфекция еще в 90-годах прошлого века была включена в МКБ-10 в раздел ВИЧ-инфекции (В20-В24) под шифром В23.0, то же в клинической классификации CDC 1993 г. [3].

Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в РФ показал [3], что 28% регионов РФ всем больным ВИЧ-инфекцией только на основании развившегося туберкулеза устанавливали поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б или 4В) независимо от лабораторных, клинических и анамнестических данных. Хотя очевидно, что туберкулез, вызываемый патогенным возбудителем, может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и без нее тоже. Нередко этим пациентам, как и в описанном случае, только на основании наличия туберкулеза сразу после противотуберкулезных

препаратов назначают антиретровирусные. Хотя в методических рекомендациях МЗ РФ [1] указано, что после начала противотуберкулезной терапии АРВТ назначают при уровне CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл через 2-3 нед., а при более высоком уровне – через 2-3 мес. Такие же рекомендации дает и ВОЗ [5].

Таким образом, данное клиническое наблюдение является примером развития туберкулеза у пациента в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции. Возможно, этому способствовали транзиторный иммунодефицит, инфицированность МБТ, отсутствие селезенки.

Обращает на себя внимание факт, что при морфологическом исследовании операционного материала отсутствовал продуктивный процесс, несмотря на то что на момент первой операции уровень CD4-лимфоцитов был уже практически в норме (496 кл/мкл), а при повторной – уже 1 253 кл/мкл (30%). Очевидно, что показатели состояния иммунитета и характер иммунного ответа в данном случае не коррелировали между собой, как это бывает в большинстве случаев [2].

Наличие туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией не может быть безоговорочным показанием к постановке поздних стадий ВИЧ-инфекции (4Б и 4В). В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [1] туберкулез не является безоговорочным показанием к назначению антиретровирусной терапии сразу после начала противотуберкулезной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция у взрослых: Клинические рекомендации ID: KP79. 64 стр. / Утв. МЗ РФ в 2017.
2. Зюзя Ю. Р., Пархоменко Ю. Г., Зимина В. Н., Альварес Фигероа М. В., Долгова Е. А. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 48-53.
3. Фролова О. П., Якубовяк В., Кравченко А. В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции: Пособие ВОЗ и МЗ СР РФ. – М.: Триада, 2004. – 104 с.
4. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection – United States, 2014. MMWR 2014; 63(RR03).
5. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 Update http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
6. McIlleron H., Meintjes G., Burman W. J., Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196 (Suppl. 1). – P. S63-S75.

REFERENCES

1. *VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii.* [HIV infection in adults: clinical guidelines]. ID: KP79. 64 p. Approved by RMoH in 2017.
2. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Avars Figeroa M.V., Dolgova E.A. Correlation of morphological signs of tuberculosis and the state of immune status in HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 48-53. (In Russ.)
3. Frolova O.P., Yakubowiak V., Kravchenko A.V. *Rekomendatsii po snizheniyu zaboлеваemosti tuberkulezom sredi naseleniya s vysokoy rasprostranennostyu VICH-infektsii.* [Recommendations on tuberculosis incidence reduction in the community with high prevalence of HIV infection]. Moscow, Triada Publ., 2004. 104 p.
4. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection – United States, 2014. MMWR 2014; 63(RR03).
5. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 Update http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
6. McIlleron H., Meintjes G., Burman W.J., Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, suppl. 1). pp. S63-S75.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский университет),
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Фролова Ольга Петровна

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: opfrolova@yandex.ru

Бутыльченко Ольга Викторовна

доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: olga16.53@list.ru

Мартель Иван Иванович

доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: Martel_ivan@mail.ru

Отс Олег Николаевич

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: ole-otson@rambler.ru

Северова Людмила Петровна

ординатор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии им. М. И. Перельмана.
E-mail: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Жиленков Сергей Германович

ГБУЗ «Мытищинская противотуберкулезная больница»,
заведующий отделением.
141034, Московская область, городской округ Мытищи,
поселок Здравница, ул. Дубки, д. 7, корп. 8.
E-mail: s_zhilenkov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473

Olga P. Frolova

Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: opfrolova@yandex.ru

Olga V. Butylchenko

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: olga16.53@list.ru

Ivan I. Martel

Associate Professor of Perelman Phthiopulmonology
and Thoracic Surgery Department.
Email: Martel_ivan@mail.ru

Oleg N. Ots

Professor of Perelman Phthiopulmonology and Thoracic
Surgery Department.
Email: ole-otson@rambler.ru

Lyudmila P. Severova

Resident of Perelman Phthiopulmonology and Thoracic
Surgery Department.
Email: lyudmila.severova.1992@mail.ru

Sergey G. Zhilenkov

Mytischki TB Hospital,
Head of Department.
Build. 8, 7, Dubki St., the village of Zdravnitsa, the municipal
district of Mytischki, Moscow Region, 141034
Email: s_zhilenkov@mail.ru

Поступила 23.08.2019

Submitted as of 23.08.2019