

УДК 616-002.5

ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ (ТБ/ВИЧ)

Баданов С.В., Сысоев П.Г.

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Ижевск, e-mail: deomandfong@mail.ru*

В 2019–2020 гг. в Удмуртской Республике, так же как и в Российской Федерации в целом, отмечается снижение заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, а также изменения некоторых других индикаторов, свидетельствующих об улучшении эпидемической ситуации по туберкулезу. На фоне улучшения некоторых эпидемических показателей на большинстве территорий Удмуртской Республики сохраняются негативные тенденции к дальнейшему росту лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, сочетанных инфекционных поражений ВИЧ/туберкулез среди впервые выявленных и состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях пациентов, что свидетельствует об утяжелении контингентов фтизиатрических больных и во многом определяет недостаточную эффективность их лечения. В настоящее время, когда накопленные знания и представления о ВИЧ-инфекции сформировались в отдельную научную дисциплину, появилась возможность и необходимость более глубоко изучать отдельные частные вопросы данного заболевания. С тех пор как в 1996 г. было начато использование трёхкомпонентной антиретровирусной терапии (АРВТ), а также благодаря значительному усовершенствованию диагностических возможностей (в том числе для выявления оппортунистических инфекций) в литературе появились сообщения о синдроме, развивающемся на фоне восстановления иммунитета, который получил название «воспалительный синдром восстановления иммунной системы» (ВСВИС) [1]. ВСВИС – развитие или прогрессирование туберкулёзного процесса в первые месяцы от начала/возобновления АРВТ, в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа. В данном исследовании рассматривается синдром восстановления иммунитета, развившийся в результате лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на базе одного из отделений туберкулезной больницы г. Ижевска за 2018–2020 г. А также изучены факторы возникновения данного синдрома, его проявления. Изучена медикаментозная терапия основного заболевания и лечение воспалительного синдрома.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС)

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE SYSTEM RECOVERY SYNDROME IN PATIENTS WITH CO-INFECTION (TB / HIV)

Badanov S.V., Sysoev P.G.

*Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Izhevsk, e-mail: deomandfong@mail.ru*

In 2019-2020, in the Udmurt Republic, as well as in the Russian Federation as a whole, there is a decrease in the morbidity and mortality of the population from tuberculosis, as well as changes in some other indicators indicating an improvement in the epidemic situation for tuberculosis. Against the background of the improvement of some epidemic indicators in the majority of the territories of the Udmurt Republic, negative trends persist towards the further growth of drug-resistant forms of tuberculosis, combined infectious lesions of HIV/tuberculosis among patients newly identified and registered in anti-tuberculosis institutions, which indicates a heavier contingent of phthisiological patients and largely determines the lack of effectiveness of their treatment. At present, when the accumulated knowledge and ideas about HIV infection have been formed into a separate scientific discipline, it is possible and necessary to study in more depth certain specific issues of this disease. Since the introduction of three-component antiretroviral therapy (ART) in 1996, and due to significant improvements in diagnostic capabilities (including for the detection of opportunistic infections), there have been reports in the literature about a syndrome that develops against the background of immune recovery, which has been called «immune reconstitution inflammatory syndrome» (IRIS). IRIS – the development or progression of the tuberculosis process in the first months from the beginning/resumption of ART, which is based on the restoration of an active immune response. This study examines the immune recovery syndrome that developed as a result of treatment of tuberculosis in combination with HIV infection on the basis of one of the departments of the tuberculosis hospital of the city of Izhevsk in 2018-2020. And also the factors of occurrence of this syndrome, its manifestations are studied. Drug therapy of the underlying disease and treatment of the inflammatory syndrome were studied.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

Проблема туберкулеза продолжает оставаться актуальной, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Данные нозологии широко распространены и являются глобальными проблемами человечества. По данным Всемирной организации здравоохранения на конец 2019 г. во всём мире туберкулезом заболели 10 млн чел. разных

возрастных групп, с преимущественным преобладанием лиц мужского пола. Умерло от туберкулеза в общей сложности за 2019 г. 1,4 млн чел. (в том числе 208 000 человек с ВИЧ-инфекцией) [2].

По данным «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения»

в Российской Федерации среди впервые выявленных больных туберкулезом на 2019 г. – каждый четвертый пациент был инфицирован ВИЧ [3]. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывалось 38 млн чел., живущих с ВИЧ-инфекцией [4]. С середины 1990 г. в клиническую практику была введена антиретровирусная терапия (АРВТ), позволяющая контролировать течение иммунодефицитного заболевания, увеличивать продолжительность и качество жизни пациентов. При назначении данной терапии пациентам с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом развивается клинический феномен, получивший название воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС). ВСВИС – развитие или прогрессирование туберкулезного процесса в первые месяцы от начала/возобновления АРВТ, в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа [5]. Данный синдром сложен в практике врача-фтизиатра и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, все вышеизложенное определяет важность изучения различных аспектов формирования ВСВИС, возникающего у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в условиях современной эпидемической ситуации.

Цель исследования: изучить проявления синдрома восстановления иммунной системы у больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ) на современном этапе.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе туберкулезной больницы г. Ижевска. Для достижения поставленной цели были изучены карты стационарного больного у 425 пациентов, находящихся на лечении с 2018 по 2020 г. с диагнозом туберкулез различных форм и локализаций с сопутствующей патологией ВИЧ-инфекция.

Был отобран 31 пациент, имеющий ВСВИС. Проведен анализ данного контингента и охарактеризован по следующим признакам: по полу, возрасту, клиническим формам туберкулеза, сопутствующим заболеваниям, наличию вредных привычек, социальному статусу, исходу госпитализации. Так же были изучены аспекты анамнеза ВИЧ-инфекции у данных пациентов: стадия заболевания, дата возникновения заболевания. Изучены жалобы и клиника, лабораторные данные пациентов до начала лечения: полный и биохимический анализ крови, полный анализ мочи, наличие бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии и культуральным методом, наличие чувствительности и устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП). А также определялись показате-

тели, характеризующие иммунодефицитное состояние до начала терапии и на её фоне: количество CD4-клеток и вирусная нагрузка. Далее устанавливался вид проявления ВСВИС и сроки его начала. Затем проводилась оценка влияния медикаментозной терапии на течение синдрома, была изучена этиотропная терапия пациентов по поводу туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также симптоматическая терапия при возникновении ВСВИС.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с ВСВИС составляли 7,2%. Средний возраст пациентов составлял 36 лет. По гендерному распределению преобладали лица мужского пола – 61,2%. Все пациенты имели вредные привычки, такие как курение и злоупотребление алкоголем. С наркотической зависимостью в анамнезе были 70,9% пациентов.

У 93,5% пациентов наблюдался туберкулез с множественной или широкой лекарственной устойчивостью. 7 пациентов (22,5%) в ходе лечения погибли от прогрессирования процесса, полиорганной недостаточности и отека головного мозга. 51,7% пациентов самостоятельно прервали лечение (выписаны за отсутствие в отделении, выписаны за нарушение режима, уклонение от лечения). И только 25,8% человек прошли полный курс химиотерапии по соответствующему режиму.

По форме туберкулезного процесса при поступлении преобладал инфильтративный туберкулёз – 61,2%, затем диссеминированный туберкулёз – 22,5%, фиброзно-кавернозный туберкулёз – 12,9% и казеозная пневмония – 6,4%. Двухсторонний процесс наблюдался в 80,6% случаев. На диспансерном учёте по туберкулёзу пациенты находились: от 1 до 3 лет – 26 человек (83,8%), от 4 до 6 лет – 5 человек (16,2%). В 100% случаев пациенты поступали в отделение с наличием бактериовыделения. На момент госпитализации у 93,5% пациентов была выявлена устойчивость к препаратам первого ряда, и только у 6,5% была к ним чувствительность.

Лечение пациенты получали по следующим режимам химиотерапии (РХТ): I РХТ – 6,4%, IV РХТ – 77,4%, V РХТ – 3,2%, лечение по профкурсу – 12,9%. Препараты, согласно режиму химиотерапии, были назначены в день госпитализации.

В структуре сопутствующих заболеваний преобладали: хронический гепатит смешанной этиологии (вирусный гепатит С + токсический гепатит) – 70,9%; хронический бронхит – 41,9%; анемия хронических бо-

лезней – 35,4%; кандидоз слизистых – 29%; менингоэнцефалит – 22,5%; хронический гастрит – 16,1%; плеврит – 9,6%;

ВИЧ-инфекцией данные пациенты были инфицированы от 1 до 5 лет – 15 чел. (48,3%); от 6 до 10 лет – 7 чел. (22,5%); 11 и более лет – 9 чел. (29%). Стадия ВИЧ-инфекции у 61,2% пациентов – 4В, у 4Б – 38,8%. Все пациенты на момент госпитализации не получали антиретровирусную терапию.

До прохождения терапии вирусная нагрузка у данных пациентов составляла от 3700 до 3 900 000 коп/мл; CD клетки варьировались в диапазоне от 2 до 570 кл/мкл;

Противовирусную терапию по предпочтительной схеме получали 80,6%, по альтернативной схеме – 12,9%, по приемлемой схеме – 6,5%.

В общем анализе крови у половины пациентов при поступлении наблюдались анемия и ускоренная СОЭ; у трети пациентов наблюдался лейкоцитоз, у двух пациентов – лейкопения.

У 7 пациентов, которые скончались в ходе лечения, при поступлении преоблада-

ла инфильтративная форма туберкулёзного процесса (57,2%), затем диссеминированная форма (28,6%) и казеозная пневмония (14,2%). В конечном результате у пациентов преобладала диссеминированная форма (57,2%) инфильтративная форма (28,6%) и фиброзно-кавернозная форма (14,2%). 3 пациента были впервые выявлены по заболеванию туберкулёз, по ВИЧ инфекции – от 2 до 15 лет. Лечение получали: 4 человека – IV РХТ, 3 пациента – профкурс из трёх противотуберкулёзных препаратов второго ряда. 6 пациентов получали АРВТ по предпочтительной схеме, 1 пациент по альтернативной схеме. Все имели стадию ВИЧ-инфекции 4В. CD4-клеток на момент поступления, у данных пациентов было от 2 до 200 кл/мкл, средний показатель 91 кл/мкл (рис. 1).

Вирусная нагрузка составляла от 30500 до 1900000 коп/мл. АРВТ данные пациенты начали получать через 2–4 недели после назначения антибактериальной терапии. Вирусная нагрузка пациентов спустя месяц противовирусной терапии составляла от 1050 до 750000 коп/мл (рис. 2).

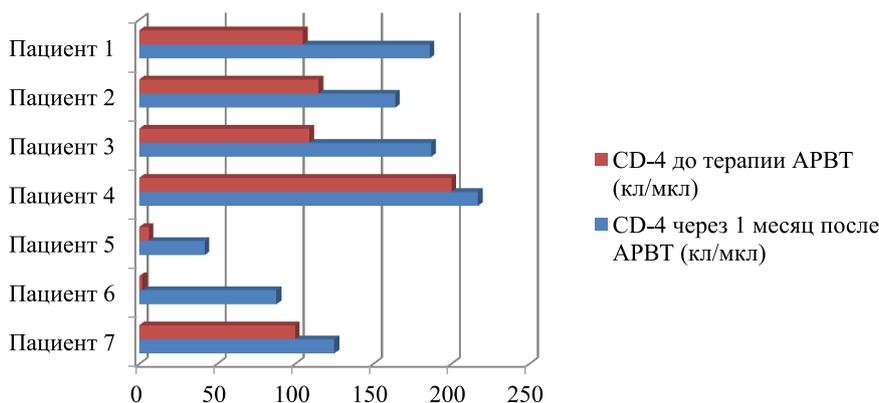


Рис. 1. Динамика CD-4 лимфоцитов до АРВТ и спустя 1 месяц

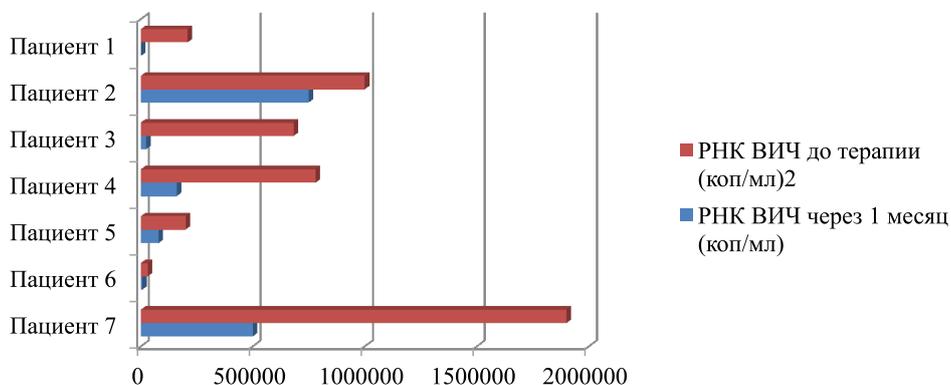


Рис. 2. Динамика РНК ВИЧ до АРВТ и спустя 1 месяц

ВСВИС развился у данных пациентов в среднем за 18 дней. По клиническим проявлениям у всех пациентов синдром проявлялся в виде интоксикационного синдрома: подъём температуры тела до 40 °С, выраженная слабость, потливость; и в 40% случаев синдрома дыхательной недостаточности: одышка в покое. Так же у 40% начались проявления орофарингиального кандидоза. Бактериовыделение у пациентов сохранялось.

В ходе динамического наблюдения за лабораторными показателями наблюдалось следующее.

По рентгенологической картине у 70% пациентов была отрицательная динамика по сравнению с предыдущими снимками: увеличение инфильтрации лёгочной ткани, увеличение полостей; у 30% не отмечалось отклонений в динамике.

В результате появления синдрома восстановления иммунной системы противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия полностью сохранялась, назначалась терапия НПВС, гормональная терапия, в некоторых случаях бронхолитическая терапия и оксигенотерапия.

У пациентов с выраженной иммуносупрессией и высокой вирусной нагрузкой на фоне эффективной противовирусной терапии смерть наступала в течение 10–28 дней.

У остальных 24 пациентов при поступлении преобладала инфильтративная форма туберкулёзного процесса в 66,6% случаев, затем диссеминированная форма – 16,6%, фиброзно-кавернозная форма – 12,5% и казеозная пневмония – 4,1%. В конечном результате у пациентов преобладала инфильтративная форма – 50% и на втором плане фиброзно-кавернозная форма – 25%. 54,1% пациентов были впервые выявлены по заболеванию туберкулёз, остальные состояли на учёте от 3 до 6 лет. Длительность заболевания ВИЧ-инфекции составляла от 1 до 12 лет. Стадия ВИЧ-инфекции у пациентов: 4Б – 11 чел., 4В – 13 чел. Лечение получали: 20 чел. по IV PXT, 1 пациент получал профкурс, 2 чел. получали терапию по I PXT, 1 чел. – по V PXT.

21 пациент получал АРВТ по предпочтительной схеме, 1 пациент по альтернативной схеме, 2 чел. по приемлемой схеме. CD4-клеток на момент поступления, у данных пациентов было от 12 до 348 кл/мкл. Вирусная нагрузка составляла от 3700 до 3900000 коп/мл. АРВТ данные пациенты начали получать через 2–4 недели после назначения антибактериальной терапии. Вирусная нагрузка пациентов спустя месяц противовирусной терапии составляла от 150 до 500000 коп/мл.

ВСВИС развился у данных пациентов в среднем за 19 дней. По клиническим проявлениям у всех пациентов синдром проявлялся в виде интоксикационного синдрома: подъём температуры тела до 40 °С, выраженная слабость, потливость, головная боль, недомогание; и в 20,8% случаев – синдрома дыхательной недостаточности: одышка в покое; в 16,6% случаев наблюдалась желудочно-кишечная симптоматика: тошнота, рвота, диарея. В 8,3% случаев наблюдалась регионарная лимфаденопатия. Бактериовыделение у пациентов сохранялось. По рентгенологической картине у 83,3% отмечалась отрицательная динамика по сравнению с предыдущими снимками: увеличение количества очагов, нарастание инфильтрации лёгочной ткани; у 16,7% не отмечалось отклонений в динамике.

В результате появления синдрома восстановления иммунной системы противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия полностью сохранялась, подключалась терапия НПВС, гормональная терапия, в некоторых случаях бронхолитическая терапия, оксигенотерапия. Приём нестероидных противовоспалительных препаратов в ходе купирования синдрома не оказал существенного влияния на течение воспалительного синдрома, тогда как после назначения ГКС у пациентов отмечалось снижение температуры тела и уменьшение слабости в 87% случаев.

Срок возникновения СВИС, в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции:

4Б стадия – 14 дней; 4В стадия – 18 дней. Длительность синдрома в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции: 4Б стадия – 25 дней, 4В стадия – 31 день.

Длительность СВИС в зависимости от количества CD-4 лимфоцитов до лечения (рис. 3).

Пациенты с CD4 от 0 до 50 кл/ – 11 дней; длительность – 32 дня;

с CD4 от 51 до 100 кл – 8 дней; длительность – 26 дней;

с CD4 от 101 до 150 кл – 12 дней; длительность – 25 дней;

с CD4 от 151 до 200 кл – 24 дня; длительность – 25 дней;

с CD4 от 201 кл и более – 20 дней; длительность – 26 дней.

Длительность СВИС в зависимости от вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) до начала лечения (рис. 4).

Пациенты с РНК ВИЧ от 0 до 10000 коп/мл – 11 дней; длительность – 17 дней;

с РНК ВИЧ от 10001 до 100 000 коп/мл – 13 дней; длительность – 17 дней;

с РНК ВИЧ от 100001 до 500000 коп/мл – 12 дней; длительность – 25 дней;

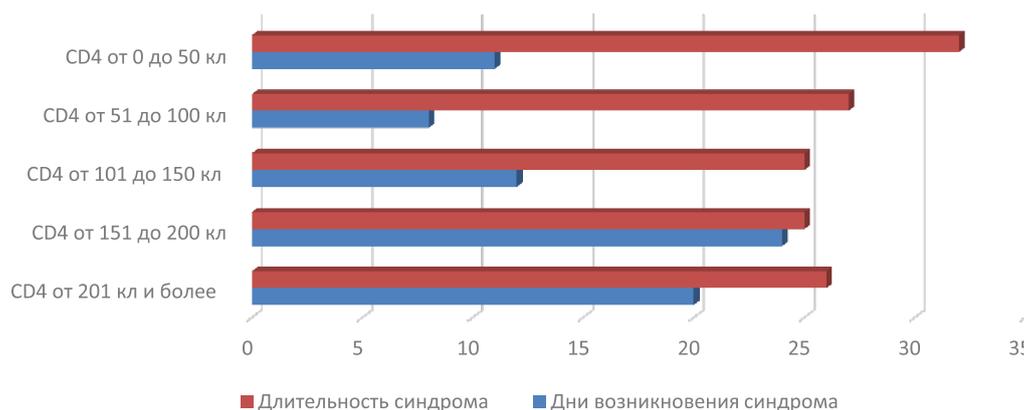


Рис. 3. Длительность СВИС в зависимости от количества CD-4 лимфоцитов

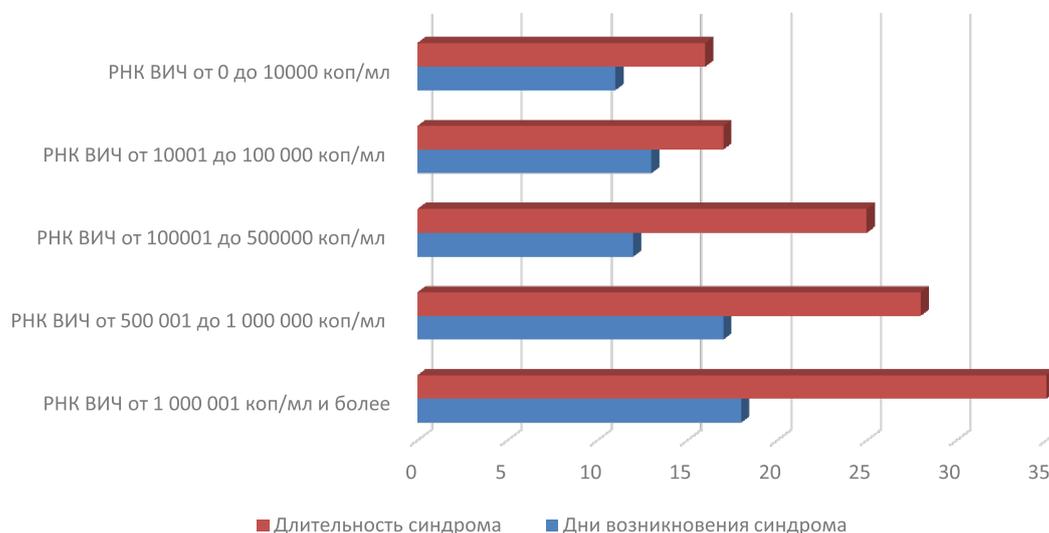


Рис. 4. Длительность СВИС в зависимости от вирусной нагрузки (РНК ВИЧ)

с РНК ВИЧ от 500 001 до 1 000 000 коп/мл – 17 дней; длительность – 28 дней;

с РНК ВИЧ от 1 000 001 коп/мл и более – 18 дней; длительность – 35 дней.

В ходе выявления ВСВИС была сохранена этиотропная терапия туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Всем пациентам была назначена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), затем подключена терапия глюкокортикостероидами (ГКС). На фоне терапии НПВП пациенты наблюдались без динамики. На фоне ГКС симптоматика воспалительного синдрома снижалась. Проявлялось снижение воспалительной реакции улучшением клинической картины пациентов, а так же положительной лабораторно-инструментальной динамикой.

Результаты исследования и их обсуждение

По гендерному распределению преобладают лица мужского пола трудоспособного возраста и низкой приверженностью к терапии, как со стороны туберкулеза, так и со стороны ВИЧ-инфекции. У исследуемых пациентов преобладала инфильтративная форма туберкулезного процесса (61,2%), преимущественно двухстороннее поражение (80,6%), со стажем заболевания от 1 до 3 лет. Бактериовыделение было получено микроскопическим, культуральным и молекулярно-генетическим методами у всех пациентов. У большинства пациентов наблюдался туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (93,5%).

Пациенты получали лечение преимущественно по IV индивидуализированному режиму химиотерапии (77,4%). В структуре сопутствующих заболеваний преобладал гепатит смешанной этиологии (70,9%). Стадия ВИЧ-инфекция у большинства пациентов – 4В (61,2%) с длительностью заболевания от 1 до 5 лет (48,3%). По данным иммунного профиля пациентов и анализам вирусной нагрузки можно сделать вывод о запущенном течении ВИЧ-инфекции, которое обусловлено низким количеством CD4-лимфоцитов и высокой вирусной активностью. В общем анализе крови при поступлении у половины пациентов наблюдалась анемия и ускоренная СОЭ; у трети пациентов наблюдался лейкоцитоз. Полный курс терапии получила лишь небольшая доля пациентов (25,8%), что также свидетельствует о низкой приверженности к лечению данной категории пациентов. В ходе адекватного этиотропного и симптоматического лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции с появлением ВСВИС умерло 7 пациентов (22,5%).

Во всех случаях наблюдалось усиление воспалительной реакции на проводимую этиотропную терапию, что говорит о парадоксальном варианте ВСВИС. Начало ВСВИС характеризуется появлением преимущественно интоксикационного синдрома в сочетании в 80% случаев с отрицательной рентгенологической динамикой. По общему анализу крови в динамике существенных отклонений не выявлено. Срок начала синдрома у данных пациентов в среднем составляет 17 дней. Анализ срока возникновения ВСВИС в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции показал более быстрое начало у пациентов со стадией 4В на 23%. По изученным данным, в зависимости от глубины иммуносупрессии срок возникновения синдрома прямо пропорционален числу CD-4 клеток и РНК ВИЧ в крови.

Более длительный период течения синдрома наблюдался у пациентов со стадией ВИЧ-инфекции 4В. В зависимости от количества CD-4 наблюдается обратная пропорциональная связь. В зависимости от вирусной нагрузки наблюдается отличная от данных по CD-лимфоцитам. То есть чем выше вирусная нагрузка, тем дольше протекает СВВИС.

Зависимости от формы туберкулезного процесса или от назначенной антибактериальной терапии зависимости выявлено не было.

Антиретровирусную терапию большинство пациентов получали по предпочтительной схеме (80,6%). В ходе прохождения курсов ПТХТ и АРВТ возникал ВСВИС у 7,2% пациентов, находившихся на лечении в отделении за последние 3 года.

На фоне симптоматической терапии ГКС отмечалось клиническое улучшение состояния в виде снижения температуры тела до 37,4–36,8°C, а также менее выраженной слабости и потливости, нежели от НПВП.

Заключение

У пациентов с запущенной формой ВИЧ-инфекции, в сочетании с туберкулезом, ВСВИС характеризуется непредсказуемой воспалительной реакцией. Отсутствие приёма АРВТ, низкий уровень CD-4 клеток и высокая вирусная нагрузка повышают риск развития воспалительного синдрома. У пациентов с выраженной иммуносупрессией велик риск летального исхода. Возможность развития такого исхода, у пациентов не приверженных к лечению, составляет почти 25%. Исследование показало, что у данных лиц превалировало наличие туберкулеза лёгких с лекарственной устойчивостью к препаратам первого ряда. Всем пациентам АРВТ назначалась после 2–3 недель приёма ПТП. Для купирования синдрома целесообразно использовать ГКС. Исследование показало менее эффективное использование НПВС. Важно также в случае появления ВСВИС не прерывать этиотропное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции, так как вызванная воспалительная реакция обусловлена «перезагрузкой» иммунной системы и подавлением вирусной активности у пациента.

Список литературы

1. Улюкин И.М., Болехан В.Н., Орлова Е.С. О некоторых особенностях восстановления иммунной системы на фоне специфической терапии ВИЧ-инфекции // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты. 2017. С. 252–261.
2. ВОЗ: основные факты по туберкулезу за 2019 год. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 11.05.2021).
3. Ситуация по туберкулезу в 2019 году // ЦНИИОИЗ / Центр мониторинга по туберкулезу. [Электронный ресурс]. URL: цнииоиз.рф/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf (дата обращения: 11.05.2021).
4. ВОЗ: основные факты по ВИЧ/СПИД за 2019 год. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 11.05.2021).
5. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М., 2016. С. 29–32.