

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СТАДИИ СПИДА В ГОРОДЕ ОРЕНБУРГЕ В 2012 г.

В статье дана характеристика летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в г. Оренбурге в 2012 г. Основной причиной смерти больных явился туберкулез, протекающий, преимущественно, в генерализованной форме. У 5% больных туберкулез легких сочетался с пневмониями другой этиологии. Почти 40% пациентов были впервые взяты на учет уже с выраженной иммуносупрессией, на момент смерти количество CD4 клеток в среднем составило 139,6±13,3 в 1 мкл сыворотки. Были случаи гипердиагностики туберкулеза, особенно при криптококковой инфекции. Сложности диагностики криптококкоза представлены на примере клинического случая.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, туберкулез, криптококкоз

ВИЧ-инфекция по-прежнему остается актуальной проблемой не только для здравоохранения Российской Федерации, но и всего мирового сообщества. С каждым годом увеличивается число пациентов на поздних стадиях с развитием различных вторичных заболеваний, требующих интенсивной стационарной помощи и ухода. Именно вторичные заболевания являются основной причиной летальных исходов у больных на стадии СПИДа. Оппортунистические инфекции продолжают оставаться проблемой по нескольким причинам: пациенты, не зная об инфицировании, обращаются за медицинской помощью поздно, когда вторичные заболевания уже становятся индикатором болезни; пациенты отказываются от антиретровирусной терапии из-за психосоциологических или экономических факторов; некоторые пациенты не имеют приверженности к терапии [1]. Полиморфизм клинических проявлений, полиорганность поражений, характерное для ВИЧ-инфекции, сочетание различных вторичных заболеваний, особенности их клинических проявлений на фоне выраженной иммуносупрессии существенно затрудняют своевременную диагностику этих инфекций, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [2].

Оренбургская область относится к территориям Приволжского федерального округа с очень высоким уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Большинство ВИЧ-позитивных людей находится под медицинским наблюдением в центре СПИД и при наличии показаний, получа-

ет антиретровирусную терапию. Так, охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных в 2011 г. составил 85,2%. Часть пациентов, вследствие социальных и других причин выпала из поля зрения медицинских работников и ВИЧ-инфекция выявлялась при развитии оппортунистических поражений, которые привели к летальному исходу. На начало 2012 г. кумулятивно число умерших ВИЧ-инфицированных от СПИДа в области составило 1077 человек [3].

Цель исследования: дать характеристику случаев летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в г. Оренбурге в 2012 г.

Изучено 108 летальных случаев среди ВИЧ-инфицированных пациентов по материалам Оренбургского областного центра СПИД, противотуберкулезных диспансеров г. Оренбурга, ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (амбулаторные карты пациентов, протоколы вскрытия больных).

В структуре умерших ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали мужчины (76%). Возраст пациентов составил от 24 лет до 61 года, средний возраст 34,6±0,6 года (рис. 1).

70,7% инфицированы парентеральным путем, на долю полового пришлось 25,3%, сочетанное инфицирование половым и парентеральными путями выявлено у 4%. Употребляли ПАВ, злоупотребляли алкоголем - 62,5%. В период с момента выявления в течение разного времени 47,9% пациентов находились в пениitenciарных учреждениях. Структура передачи ВИЧ-инфекции у умерших (рис. 2).

При взятии на учет у большинства ВИЧ-инфицированных (62,5%) установлена 3, субклиническая, стадия болезни, в 6,3% случаев выявлена стадия 4А, у 12,5% – стадия 4Б (в основном, при наличии туберкулеза легких) и 18,7% пациентам установлена 4В стадия. На момент смерти 3 стадия установлена у 2%, еще у 2% – 4А (пациенты, умершие от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией: алкогольный гепатит, ХВГ с исходом в декомпенсированный цирроз печени), стадия 4Б – у 15%, и 81% умерли на стадии 4В. Таким образом, 96% умерших скончались от оппортунистических поражений, которые развивались на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Удельный вес различных стадий ВИЧ-инфекции у умерших на момент постановки на «Д» учет и на момент смерти (рис. 3).

Время от момента выявления ВИЧ-инфекции до постановки на учет в центре СПИД составляло 2,3+0,4 года. В течение первого года на учет был взят 51% инфицированных, в то же время 18% поставлены на учет в срок 5 и более лет. От момента постановки на учет до смерти в среднем прошло 5,9+0,6 лет. На учет менее, чем за год до смерти были взяты 23% пациентов. Регулярно на прием к инфекционисту являлась всего 1 пациентка, но в связи с низкой приверженностью к терапии лечение не получала.

При взятии на учет среднее количество CD4+ лимфоцитов составляло 505,9+41,6 клеток в 1 мкл сыворотки (от 41 до 1054 клеток), с уровнем CD4+ клеток менее 350 было 39,5% пациентов. Количество CD4+ лимфоцитов в ходе естественного течения инфекции при отсутствии своевременной и адекватной терапии существенно снижалось и на момент смерти составило от 8 клеток до 350 (в среднем 139,6+13,3).

Получали АРВТ 86% пациентов, но из них у 41% лечение начато несвоевременно, на поздних стадиях на фоне уже глубокой иммуносупрессии, 59% принимали препараты нерегулярно, неоднократно прерывали терапию из-за низкой приверженности. 14% пациентов не получали терапию вообще, в том числе и по причине категорического отказа.

83% умерших были госпитализированы и скончались в противотуберкулезных диспансерах, в инфекционной больнице, в других лечебных учреждениях, в пенитенциарных учреждениях умерли 3% и 14% скончались на дому.

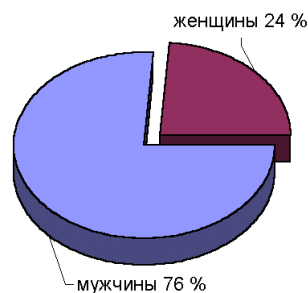


Рисунок 1

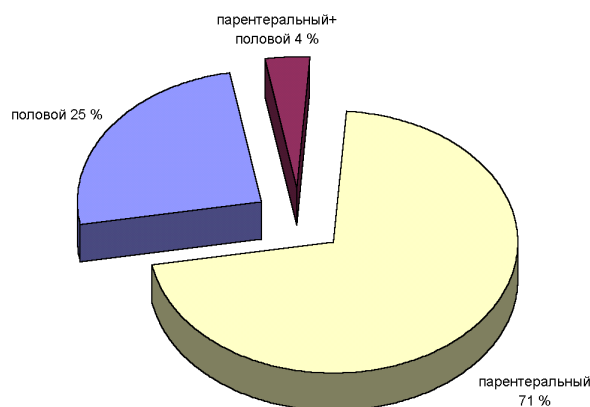


Рисунок 2

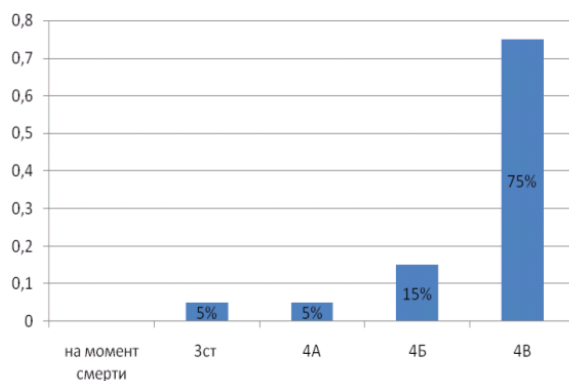
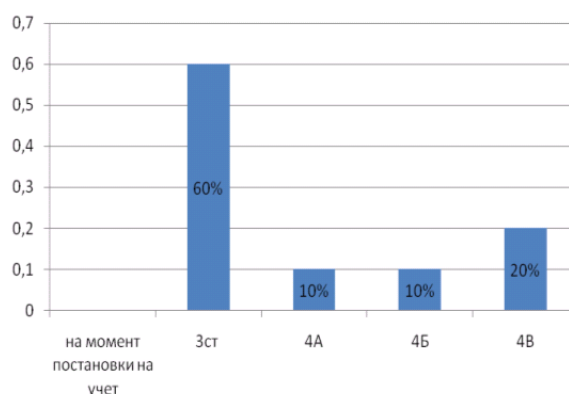


Рисунок 3

У 50,6% пациентов, наряду с ВИЧ-инфекцией, был выявлен ХВГ (С, В+С).

Ведущими оппортунистическими поражениями у больных СПИДом в России являются туберкулез (более, чем в 60% случаев, причина смерти более 50% больных); цитомегаловирусная инфекция (в 13–15%, причина смерти 10–15% больных); церебральный токсоплазмоз (5–7%, причина смерти 16–17% больных); пневмоцистная пневмония (7–9%, причина смерти 16–17% больных); кандидозный эзофагит/висцеральный кандидоз (25–30%, причина смерти 10–13% больных) [4]. Структура причин смерти у умерших в г. Оренбурге была следующей: 59% – туберкулез, 5% туберкулез в сочетании с пневмониями другой этиологии (пневмоцистная пневмония – 4 человека и ЦМВ – пневмония – 1 человек), 15% – гнойно-септические заболевания (бактериальные пневмонии, гнойные менингоэнцефалиты, сепсис, абсцедирующий панкреатит), 6% - криптококковая инфекция (с поражением головного мозга, почек, др. органов) – все случаи выявлены посмертно, 4% – злокачественные новообразования, по 2% – токсоплазмоз головного мозга, ЦМВ-инфекция, пневмоцистоз, другие оппортунистические инфекции (генерализованный кандидоз, ПМЛ), декомпенсированный цирроз печени в исходе ХВГ, 1% – другие причины (алкогольный гепатит). Диагноз пневмоцистной пневмонии при жизни был поставлен только 2-м больным, у 4-х больных выявлен на секционном столе. ВИЧ-инфекция является мощным фактором развития туберкулеза. При этом, на фоне выраженной иммуносупрессии течение туберкулеза имеет ряд клинико-лабораторных особенностей, существенно затрудняющих его своевременную диагностику и приводящее к позднему назначению адекватной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии [5], [6]. Клиническая картина напоминает картину первичного туберкулеза с высокой склонностью к генерализации, выраженным экссудативным компонентом воспаления и высокой частотой поражения лимфоидной ткани [7], [8]. В ходе анализа структуры микобактериальной инфекции как причины смерти у ВИЧ-инфицированных в Оренбурге установлено, что 90% приходилось на генерализованный туберкулез, 6% – на диссеминированный туберкулез легких, 3% – удельный вес казеозной пневмонии и 1% – внелегочного туберкулеза (туберкулез кишечника). В 97% случаев у больных с туберкулезом отмеча-

лось совпадение диагнозов, в то же время, в ряде случаев диагноз туберкулезной инфекции верифицирован поздно, спустя месяц и позже от момента обращения пациента и осмотра фтизиатром. Удельный вес различных форм туберкулеза у умерших. (рис.4).

Были случаи гипердиагностики туберкулеза (на секции – выявлено 4 случая криптококковой инфекции, случаи лимфомы, пневмоцистной пневмонии, бактериальной пневмонии, вторичных бактериальных менингитов).

Наибольшие трудности возникли при диагностике криптококковой инфекции, все случаи которой были верифицированы постмортально. Криптококкоз – одно из наиболее тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний, развивающихся, как правило, на фоне тяжелого иммунодефицита [9]. Инфекция с трудом поддается лечению, а без специфической терапии приводит к смерти. Смертность от криптококкоза до начала АРВТ составляла 63,8%. Однако показатели ранней смертности от криптококкоза остались прежними даже с появлением АРВТ.

В качестве примера сложности распознавания криптококкоза у больных с установленным диагнозом туберкулеза приводим следующее наблюдение.

Больной С., 52 года, поступил на стационарное лечение в противотуберкулезный диспансер 16.01. с диагнозом инфильтративного туберкулеза левого легкого, осложненного левосторонним плевритом туберкулезной этиологии. 1А. МБТ+. При поступлении жаловался на выраженную одышку, боль в левой половине легких, выраженную слабость, резкое повышение температуры, снижение веса на 15 кг. ВИЧ-инфекция выявлена в 2002 г., заражение произошло парентеральным

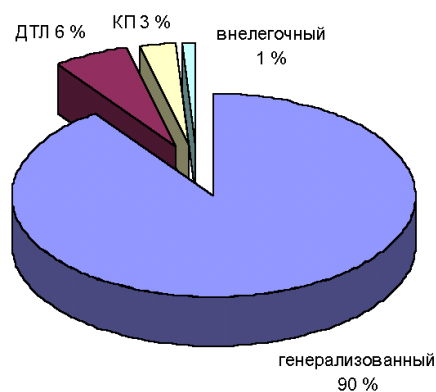


Рисунок 4

путем при употреблении психоактивных веществ. На учете в центре СПИД не состоял, неоднократно находился в исправительных учреждениях. Ранее туберкулезом легких не болел.

Состояние при поступлении тяжелое. Определялись умеренно увеличенные шейные лимфатические узлы. При аускультации в легких слева в средне-нижних отделах дыхание резко ослаблено, при пальпации печени отмечается увеличение на 4 см ниже края реберной дуги. Других особых изменений в объективном статусе не отмечено. На рентгенограмме был выявлен инфильтративный туберкулез левого легкого: отмечалось однородное интенсивное затемнение нижней доли левого легкого на фоне которого отчетливо прослеживались суженные нижнедолевые бронхи. В анализе периферической крови отмечалась анемия (гемоглобин – 77 г/л; эритроциты $2,26 \times 10^{12}$ /л); лейкопения – $3,2 \times 10^9$ /л; СОЭ – 66 мм/час. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 11,4 ммоль/л; АЛТ – 1,48 ммоль/л; мочевины – 6,16 ммоль/л. В общем анализе мочи: мутная; белок – 0,033%; лейкоциты – 2-3 в поле зрения; эритроциты – 1-2 (свежие). Обнаружена РНК HIV-1 – 419187 копий/мл; в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов – 23 кл/мкл (2%). При бактериологическом исследовании мокроты от 20.01 однократно выделена *M. tuberculosis*, при многократных повторных исследованиях микобактерии не обнаруживались.

Назначена терапия по режиму: изониазид 10% – 6,5, в/м; рифампицин 0,45; тизамид 0,5 x 3 раза, стрептомицин 1,0 в/м; гепатопротекторы. Через месяц была назначена антиретровирусная терапия по схеме: кивекса, стокрин 800 мг. Из-за низкой приверженности к лечению в марте отмечался пропуск препаратов в течение 10 дней, в апреле в течение 22 дней. Переливание кровезаменителей в связи с анемией. На фоне лечения был выявлен кандидозный стоматит, к лечению добавлен микосист 100 мл, в\в капельно, №5. Переведен на II Б режим. РНК HIV-1 выросла до – 533000 копий/мл; в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов отмечались на уровне 58 кл/мкл (2%). На рентгенограмме через 10 дней отмечалось значительное рассасывание инфильтративных изменений в нижней доле левого легкого. Через 3 месяца – левое легкое уменьшено в объеме главным образом за счет нижней доли. Слева на всем протяжении массивные плевральные наложения.

В течение всего времени пребывания в отделении сохранялась фебрильная лихорадка, существенной динамики в состоянии не отмечалось. В начале мая состояние больного ухудшилось до крайне тяжелого, появилась головная боль, одышка до 20–26 уд/минуту. Пациент был не адекватен, ругался. В легких дыхание ослаблено, выслушивались сухие хрипы по всем легочным полям, ЧСС – 90 уд в 1 минуту, АД – 90/50 мм рт ст, печень увеличена на 4 см, край плотный. Определялась ригидность затылочных мышц, был заподозрен туберкулезный менингоэнцефалит. Назначена дегидратационная терапия. Анализ спинномозговой жидкости: бесцветный, прозрачный, белок – 0,3 г/л, реакция Панди положительная (+), цитоз – 1000 клеток (преобладают лимфоциты), сахар – 0,82 ммоль/л.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось и в мае констатирована смерть. Больной пролежал в стационаре 119 койко-дней. Патологоанатомический диагноз: Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями генерализованного криптококкоза. Вторичные заболевания: Грибковый сепсис. Левосторонняя нижнедолевая пневмония при легочном криптококкозе. Диссеминация в легочной ткани скоплений криптококков, окруженных эпителиоидными клетками. Криптококковый менингит. Криптококкоз селезенки, почек. Осложнения: Отек головного мозга. Отек легких.

Морфологическая картина в головном мозге соответствовала картине криптококкоза. Выявлено большое количество *Cryptococcus neoformans* в виде дрожжевой фазы жизненного цикла гриба; в мозговых оболочках криптококки располагались периваскулярно, а так же в просвете капилляров. Отмечалось неравномерное утолщение мягкой мозговой оболочки за счет скопления возбудителей и воспалительного инфильтрата, представленного лимфоцитами, плазмоцитами, единичными эпителиоидными клетками, а так же гистиоцитами и нейтрофилами (рис. 5).

Скопление возбудителя выявлено в легочной ткани. Криптококки заполняли полости альвеол на фоне выраженного отека, умеренной воспалительной инфильтрации и отсутствия продуктивно-клеточной (гранулематозной) реакции ткани (рис. 6). Скопления возбудителя выявлено также в сосудах легких.

При вскрытии макроскопически видимые изменения локализовались в головном мозге, легких, селезенке и почках. При исследовании

головного мозга обращало на себя внимание выраженный отек и гиперемия мягкой мозговой оболочки, расширение боковых желудочков. Оба легких были малоventоздушны, наблюдался выраженный отек. В ткани селезенки и обеих почек на разрезе выявлялись просовидные высыпания.

В ткани селезенки и почек на фоне периваскулярных скоплений криптококков, наблюдалась слабая продуктивная тканевая реакция в виде формирования гранулемоподобных образований и наличия многоядерных клеток типа инородных тел (рис. 7).

Таким образом, смерть больного С., 52 лет, вызвана ВИЧ-инфекцией, проявившейся генерализованным криптококкозом. Непосредственной причиной смерти явился отек и набухание головного мозга. Гипердиагностика туберкулеза, не выявлена этиология менингита.

Смерть данного пациента вызвана генерализованным грибковым (криптококковым) поражением. Криптококкоз не был диагностирован при жизни больного, что привело к летальному исходу. Сложности своевременной диагностики были обусловлены сходством клиники криптококкового поражения легких и мозговых оболочек и туберкулеза органов дыхания и менингита туберкулезной этиологии, в том числе и по составу ликвора. Затруднению диагностики способствовало однократное выделение микобактерий туберкулеза при бактериологическом исследовании мокроты больного. Следует заметить отсутствие настороженности у врачей-фтизиатров в отношении криптококковой инфекции, так, при наличии клиники менингита не было назначено исследование ликвора на криптококк, в том числе и экспресс-методом. Развитие болезни произошло на фоне глубокой иммуносупрессии, длительного течения ВИЧ-инфекции на фоне употребления психоактивных веществ, отсутствия противогрибкового лечения в адекватной дозе.

Выводы:

1. Подавляющее большинство умерших – лица, ведущие асоциальный образ жизни с отсутствием приверженности к медицинскому наблюдению и лечению.
2. Почти 40% пациентов были впервые взяты на учет уже с выраженной иммуносупрессией, при уровне CD4 лимфоцитов менее 350 в 1 мкл.

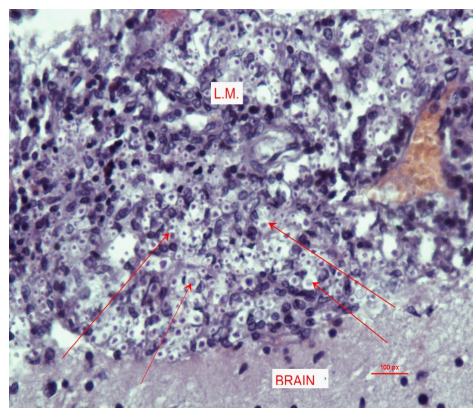


Рисунок 5. Окраска гематоксилином и эозином, x 200, скопление дрожжевой форма гриба *Cryptococcus neoformans* периваскулярно в мягкой мозговой оболочке и воспалительная инфильтрация

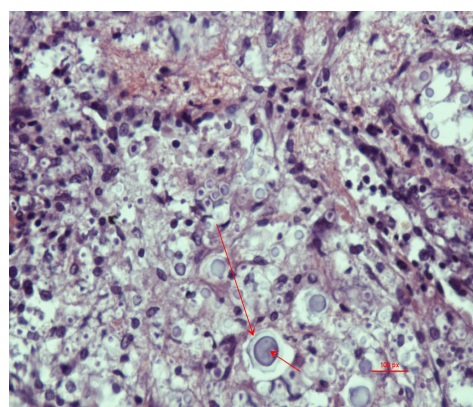


Рисунок 6. Окраска гематоксилином и эозином, x 400, скопление дрожжевой форма гриба *Cryptococcus neoformans* в альвеолах и сосудах.

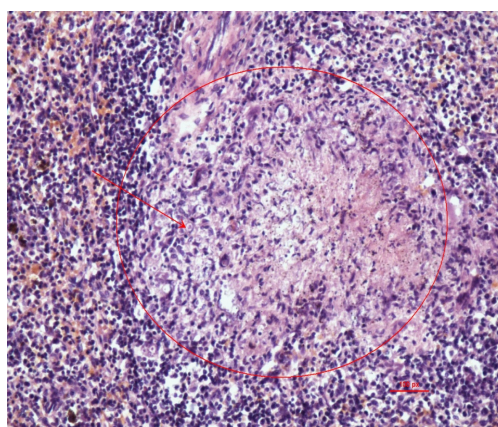


Рисунок 7. Окраска гематоксилином и эозином, x 200, умеренная продуктивная тканевая реакция в селезенке вокруг *Cryptococcus neoformans*, в виде наличия эпителиоидных клеток и единичных гигантских клеток.

3. У всех умерших пациентов летальный исход развился в отсутствие адекватной антиретровирусной терапии.

4. Основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях болезни в г. Оренбурге явился генерализованный туберкулез, что соответствует данным по РФ.

5. Выявление у пациентов туберкулеза не исключает наличия других оппортунистических инфекций (пневмоцистоза, ЦМВ-инфекции), что требует настороженности при проведении диагностики и дифференциальной диагностики.

6. У 6% пациентов причиной смерти послужила криптококковая инфекция, которая при жизни не была верифицирована.

18.11.2013

Список литературы:

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2010. – 752 с.
2. Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Терапевтический архив – 2008. – т. 80. – С. 10-17.
3. ВИЧ-инфекция в Оренбургской области // Статистический бюллетень. – Оренбург – 2012. – 42 с.
4. Барглетт Дж., Галант Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – М.: 2012. – 528 с.
5. Хоффман К., Рокштро Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции. – М.: 2012. – 736 с.
6. Пантелеев А. М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2010. – Т. 2, № 1. – с. 16-23.
7. Зимина В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни, 2010. – Т. 8, № 3. – с. 5 – 8.
8. Weitzel A, Arasteh K, Mertenskotter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-infekt, Springer-Verlag; 1999.

Сведения об авторах:

Михайлова Найля Равкатовна, ассистент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения РФ, кандидат медицинских наук, e-mail: n.mikhaylova@list.ru

Калинина Татьяна Николаевна, доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения РФ, кандидат медицинских наук

460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, e-mail: tkalinina31@gmail.com

Вяльцин Сергей Валентинович, главный врач ГБУЗ «Оренбургский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Оренбургской государственной медицинской академии

Министерства здравоохранения РФ, кандидат медицинских наук

460035, г. Оренбург, ул. Невельская, 24/1, e-mail: vyulcin_58@mail.ru

Михайловский Алексей Модестович, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru