

ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И СИФИЛИСА НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОГО ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

А. В. Кукурика 

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки
Украина, 86112 г. Макеевка, ул. Сормовская, 7

✉ Кукурика Анастасия Владимировна – nastya_kukurika@mail.ru

Пандемия ВИЧ-инфекции, туберкулеза и инфекций, передающихся половым путем, характеризуется формированием мультикоморбидных состояний. Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых эпидемий разных инфекций, развивающихся в обстановке, способствующей их распространению, описывается термином «синдромия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сифилиса. На примере клинического наблюдения описаны сложности ведения редкого случая туберкулеза и сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции. Рассмотрены особенности клинической, рентгенологической и лабораторной картины при одновременном выявлении микст-инфекции. Обоснована роль лучевых методов диагностики для выявления ВИЧ-ассоциированного туберкулеза при отрицательных результатах бактериологического исследования. Прогрессирование специфического процесса, оппортунистические инфекции и нежелательные побочные явления на комбинированную терапию при выраженной иммуносупрессии затрудняют лечение пациентов данной категории. В связи с увеличением масштабов распространения туберкулеза и сифилиса среди ВИЧ-инфицированных следует уделять пристальное внимание скринингу лиц, подвергающихся риску заражения, а также внедрению эффективных профилактических и противоэпидемических мер. В работе также описан поэтапный процесс диагностики и лечения, что может иметь практическую значимость для специалистов различного профиля.

Ключевые слова: туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, противотуберкулезные препараты, антиретровирусная терапия, побочные реакции.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кукурика А.В. *Течение туберкулеза и сифилиса на фоне выраженного ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 1. С. 32-39.

Case report

THE COURSE OF TUBERCULOSIS AND SYPHILIS IN SEVERE HIV-ASSOCIATED IMMUNODEFICIENCY**A. V. Kukurika** 

Makeyevka City Antituberculosis Dispensary
7 Sormovskaya St., 86112 Makeyevka, Ukraine

✉ Anastasiya Kukurika – nastya_kukurika@mail.ru

The pandemic of HIV infection, tuberculosis and sexually transmitted infections is characterized by the formation of multicomorbid conditions. The coexistence of pathogenetically interrelated and interdependent epidemics of different infections developing in an environment conducive to their spread is described by the term “syndemia”, which can be observed in relation to HIV infection, tuberculosis and syphilis. On the example of clinical observation, the difficulties of managing a rare case of tuberculosis and syphilis against a background of HIV infection are described. Clinical, radiological and laboratory features of this mixed infection are considered. The role of radiological diagnostic methods for the detection of HIV-associated tuberculosis in case of negative results of bacteriological tests are substantiated. The progression of the specific process, opportunistic infections and side effects on combination therapy with severe immunosuppression make the treatment of this category of patients extremely difficult. Due to the increase in the spread of tuberculosis and syphilis among HIV-infected people, close attention should be paid to screening patients at risk of infection. Introduction of effective preventive and anti-epidemic measures is also required. The outlined phased diagnostic process is of practical importance for specialists of various fields.

Keywords: tuberculosis, syphilis, HIV-infection, immunosuppression, anti-tuberculosis drugs, antiretroviral therapy, adverse reactions.

Conflict of interest: The author has declared no conflict of interest.

For citation: Kukurika AV. *The course of tuberculosis and syphilis in severe HIV-associated immunodeficiency.* *Juvenis scientia.* 2021;7(1):32-39.

В настоящее время пандемия ВИЧ-инфекции характеризуется мультикоморбидностью, что видоизменяет классическую клиническую картину сосуществующих заболеваний, утяжеляет состояние больных, усложняет диагностику и лечение, сопровождается повышением летальности [1]. Особое место занимает широкая распространенность туберкулеза (ТБ), ведущим фактором прогрессирования которого часто выступает ВИЧ-инфекция. Согласно данным ВОЗ, вероятность развития ТБ у ВИЧ-инфицированных в 20-37 раз превышает аналогичный показатель среди неинфицированных [2].

С коинфекцией ВИЧ/ТБ также могут быть ассоциированы инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), в частности, сифилис [3, 4]. Несмотря на достигнутые за последнее время результаты в диагностике и лечении сифилиса, проблема раннего выявления остается не вполне решенной, что не всегда позволяет верифицировать диагноз прижизненно [5]. Распространенность сифилиса в современных условиях значительно уменьшилась, а особенность течения характеризуется преимущественно латентностью [6, 7]. В эпидемиологии ВИЧ-инфекции и сифилиса много идентичных факторов: особенности возбудителей, источники и пути передачи инфекции [8]. Обе патологии представляют собой социальную проблему, их распространенность во многом зависит от демографических и экономических факторов, уровня жизни населения, наличия профилактических мероприятий [9, 10]. В серологической диагностике сифилиса на фоне иммуносупрессии возникают некоторые трудности: замедленная позитивация серологических реакций, ложноотрицательные результаты тестов, колебания титров, серологические рецидивы и отсутствие негативации на фоне неэффективности специфической терапии [11, 12].

Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых эпидемий разных инфекций, развивающихся в обстановке, способствующей их распространению,

описывается термином «синдемия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции, ТБ и сифилиса [13-15]. Микст-инфекции требуют внимания и взаимодействия врачей различных специальностей. Ниже представлен случай «тройственной» инфекции из собственной практики.

Пациентка 42 лет, поступила в противотуберкулезный стационар с жалобами на кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке, фебрильную температуру тела, головную боль, преимущественно в правой половине, общую слабость, снижение аппетита и массы тела на 35 кг за 12 месяцев, боль в животе.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка проживает с матерью в удовлетворительных социально-бытовых условиях, не работает. На диспансерном учете у других специалистов не состоит, вредных привычек не имеет. Контакты с больными туберкулезом отрицает, профилактические осмотры проходит нерегулярно, последний раз – 3 года назад.

Считает себя больной в течение двух месяцев, когда появились жалобы на повышение температуры тела до 38°C, кашель, выраженную слабость. Лечилась самостоятельно без эффекта. Патология в легких выявлена при обращении в общую лечебную сеть (ОЛС). Получала курс неспецифической антибактериальной терапии без положительной клинико-рентгенологической динамики. В процессе диагностики впервые выявлены антитела к ВИЧ, консультирована инфекционистом и фтизиатром, госпитализирована в противотуберкулезный стационар для дообследования и дальнейшего лечения.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Пониженного питания, индекс массы тела – 17,22 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, язык и слизистые полости рта обложены белым творожистым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в минуту. Деятельность сердца

ритмичная, тоны приглушены, артериальное давление (АД) – 110/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет, стул и диурез не нарушены.

В мокроте методом микроскопии кислотоустойчивые бактерии (КУБ) не обнаружены, молекулярно-генетическим методом GeneXpert – микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены. Посев мокроты на жидкую питательную среду Миддлбрук с помощью ВАСТЕС MG17 960 и твердую среду Левенштейна-Йенсена роста не дал. Иммунный статус: CD4 – 64 кл/мкл, вирусная нагрузка – 1455793 РНК копий/мл. Реакция Вассермана (РИФ-абс., РИФ-200) – положительная 4+ (титр 1:8), HBsAg – отрицательный. Результаты клинического анализа крови и общего анализа мочи представлены в таблице 1. Биохимические показатели крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, глюкоза) – в пределах нормы.

Таблица 1
Данные лабораторных исследований при поступлении

Показатель	Значение	Норма
<i>Клинический анализ крови</i>		
Гемоглобин, г/л	74	120-140
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,59 анизоцитоз	3,7-4,7
Цветовой показатель	0,86	0,85-1,15
СОЭ, мм/ч	55	2-15
Лейкоциты, $10^9/л$	2,0	4,0-9,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5	1-6
Сегментоядерные нейтрофилы, %	83	47-72
Лимфоциты, %	2	18-40
Моноциты, %	10	2-10

Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	0,4	$\geq 1,2$
<i>Общий анализ мочи</i>		
Относительная плотность, г/л	1012	1000-1030
Белок, г/л	0,12	-
Эритроциты измененные	0-0-1 в п/зр	-
Лейкоциты	12 в п/зр	До 8 в п/зр
Слизь	Мало	-
Соли оксалаты	Мало	-

На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в легких усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, очаговые тени, снижение пневматизации по типу «матового стекла». Корни не расширены, структурны, сердце – норма, синусы свободны. Определяются сросшиеся переломы задних отрезков VIII, IX ребер справа (рисунок 1).

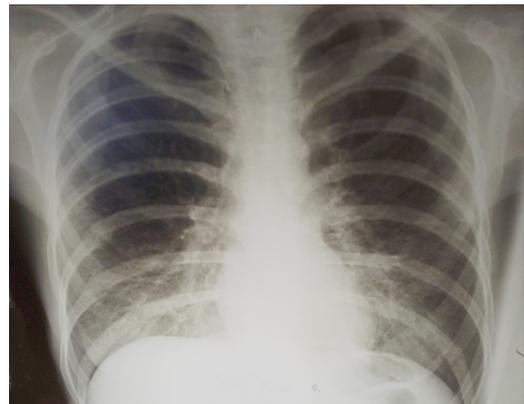


Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма ОГК при поступлении

Исследована функция внешнего дыхания – выявлены признаки легочной недостаточности IV степени по обструктивному типу (ФЖЕЛ – 35%; ОФВ₁ – 36%). Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: незначительные диффузные изменения печени, признаки деформации желчного пузыря, нормальная картина поджелудочной железы, селезенка без структурных изменений, диффузные изменения паренхимы почек.

Консультирована инфекционистом и дерматовенерологом. Основываясь на данных клинико-рентгенологической картины и лабораторных исследований (лихорадка, одышка в покое, снижение пневматизации по типу «матового стекла», выраженная иммуносупрессия), инфекционистом был выставлен диагноз пневмоцистной пневмонии и кандидоза полости рта (выраженный творожистый белый налет). Лабораторная верификация диагноза не проводилась в связи с тяжестью состояния больной. Выставлен предварительный клинический диагноз: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования без АРТ. Диссеминированный туберкулез легких. Пневмоцистная пневмония. Кандидоз ротоглотки. Осложнения: Легочная недостаточность IV степени. Сопутствующие заболевания: Сифилис вторичный рецидивный. Вторичная анемия средней степени тяжести. Нефропатия, обусловленная ВИЧ.

Назначено лечение противотуберкулезными препаратами (ПТП) по режиму 1: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E); АРТ по схеме: ламивудин (ЗТС), долутегравир (DTG); противосифилитическая терапия пенициллином по 1 млн. ЕД в сутки, лечение оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний: сульфаметоксазол/триметоприм, флуконазол, клиндамицин, «Сорбифер дурулес». Лечение переносила удовлетворительно.

Спустя 10 дней приема АРТ появились жалобы на головокружение, боль в правом ухе, онемение правой половины лица, снижение остроты зрения, повышение температуры тела до 39°C. Осмотрена неврологом, от проведения диагностической люмбальной пункции пациентка отказалась. Выполнена СКТ головного мозга: с обеих сторон симметрично отмечается обызвествление ядер таламуса, срединные структуры головного мозга не смещены, подбололочные пространства, желудочки и цистерны головного мозга не изменены, изменений в костных структурах

нижней челюсти и верхнечелюстных суставах не выявлено. На обзорной рентгенограмме ОГК – динамика увеличения количества очагов диссеминации в легких (рисунок 2).

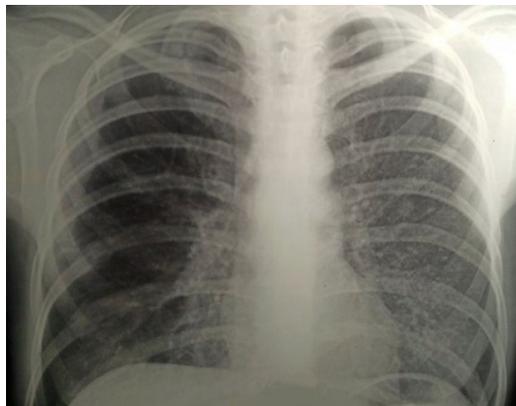


Рисунок 2. Обзорная рентгенограмма ОГК спустя 10 дней лечения

Учитывая связь ухудшения состояния больной с началом приема АРТ и степенью иммуносупрессии (10-й день АРТ, CD4 – 64 кл/мкл), клиническая ситуация была расценена как синдром восстановления иммунной системы (СВИС) в виде прогрессирования туберкулезного процесса. Продолжено комплексное лечение ПТП и АРТ, продлена противосифилитическая терапия в прежних дозировках, добавлены дексаметазон, маннит, «Реосорбилакт», «Мексидол». На фоне терапии наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, регрессия базальной симптоматики.

Спустя 2 месяца лечения при осмотре состояние больной средней степени тяжести. Отмечается пастозность стоп и голеностопных суставов. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Аускультативно картина прежняя, ЧДД – 18/мин. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, АД – 90/70 мм рт. ст., ЧСС – 80/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см из-под реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей. Данные клинического анализа крови,

общего анализа мочи и биохимического анализа крови представлены в таблице 2.

Таблица 2
Данные лабораторных исследований
спустя 2 месяца лечения

Показатель	Значение	Норма
<i>Клинический анализ крови</i>		
Гемоглобин, г/л	68	120-140
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,4 анизоцитоз, пойкилоцитоз	3,7-4,7
Цветовой показатель	0,85	0,85-1,15
СОЭ, мм/ч	60	2-15
Лейкоциты, $10^9/л$	24,5	4,0-9,0
Метамиелоциты, %	4	-
Палочкоядерные, %	11	1-6
Сегментоядерные, %	73	47-72
Лимфоциты, %	9	18-40
Моноциты, %	3	2-10
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	0,4	$\geq 1,2$
<i>Общий анализ мочи</i>		
Относительная плотность, г/л	1010	1000-1030
Белок, г/л	0,28	-
Эритроциты измененные	6-8 в п/зр	-
Лейкоциты	1-3 в п/зр	До 8 в п/зр
Эпителий переходный	1-2 в п/зр	Ед. в п/зр
Цилиндры гиалиновые	0-1 в п/зр	-
Соли оксалаты	Мало	-
<i>Биохимический анализ крови</i>		
Билирубин общий, мкмоль/л	37,4	8-20,5
АЛТ, Е/л	30,0	2,0-11,3
АСТ, Е/л	15,0	2,0-11,3
Мочевина, ммоль/л	3,3	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	99,8	53-97

СКФ, мл/мин/1,73м ³	60	≥ 60
Тимоловая проба, ЕД	14,8	0-4

Состояние расценено как побочные явления (нефротоксическая и гепатотоксическая реакции) на комплексную терапию. ПТП, пенициллин и клндамицин временно отменены. К лечению добавлены фолиевая кислота, «Атоксил», «Урсодез», метионин, «Эссенциале Н», «Карсил», «Аллахол», «Глутаргин», раствор глюкозы, раствор Рингера. После проведения дезинтоксикационной, гепатопротекторной и нефропротекторной терапии состояние нормализовалось, через 7 дней возобновлено лечение препаратами по прежней схеме.

На фоне проводимой в стационаре терапии состояние больной стабильно удовлетворительное. Успешно завершила полный курс противотуберкулезного лечения, достигнута положительная клинко-рентгенологическая динамика. На рентгенограмме ОГК – динамика частичного разрешения очагов в легких. Лечение по поводу сифилиса получила в полном объеме (3 курса по 42 дня), подлечит клинко-серологическому контролю. Иммунный статус: CD4 – 569 кл/мкл, вирусная нагрузка – 97 РНК копий/мл. Пациентка выписана для продолжения лечения под наблюдение фтизиатра, инфекциониста и дерматовенеролога на амбулаторном этапе.

В приведенном случае из практики зафиксировано одномоментное течение ВИЧ-инфекции, туберкулеза легких и сифилиса. В клинической картине преобладали бронхолегочный и интоксикационный синдромы. При обследовании лучевыми методами имела место классическая картина диссеминированного туберкулеза, несмотря на отрицательные результаты бактериологического исследования. Таким образом, последовательность событий заключалась в активации эндогенной туберкулезной инфекции и прогрессировании сифилиса на фоне выраженного иммунодефицита. Помимо трудностей дифференциальной диагностики, в процессе

лечения наблюдались оппортунистические инфекции, СВИС в виде прогрессирования туберкулезного процесса, побочные реакции на комплексное лечение.

В связи с увеличением масштабов распространения туберкулеза и сифилиса среди ВИЧ-инфицированных следует уделять пристальное внимание скринингу лиц, подверга-

ющихся риску заражения, а также внедрению эффективных профилактических и противоэпидемических мер. С учетом сложности и разнообразия нозологических форм у лиц с иммуносупрессией необходим комплексный междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. *Коморбидность сифилиса и ВИЧ-инфекции: отрицательный эпидемиологический и клинический синергизм* // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. **2018**. Т. 10. № 3. С. 7-16. [Krasnoselskikh TV, Manasheva EB, Gezei MA. *Syphilis and HIV comorbidity: negative clinical and epidemiologic synergy*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2018**;10(3):7-16. (In Russ)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-7-16
2. *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva: WHO. **2019**. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
3. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. *Инфекции, передаваемые половым путем, у ВИЧ-инфицированных пациентов* // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. **2019**. Т. 11. № 1. С. 71-74. [Manarova ER, Fazylov VH, Beshimov AT. *Sexually-transmitted infections in HIV infected patients*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2019**;11(1):71-74. (In Russ)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-1-71-74
4. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Мясников Д.А., Юматова Е.А. *Сочетанное туберкулезное и сифилитическое поражение легких у больного с ВИЧ-инфекцией (клинический пример)* // Радиология — практика. **2016**. Т. 60. № 6. С. 42-49. [Yudin AL, Afanas'yeva NI, Myasnikov DA, Yumatova EA. *The Combined Tubercular and Syphilitic Lesions of Lungs at Patients with HIV-Infection (Case Report)*. Radiology – practice. **2016**;60(6):42-49. (In Russ)].
5. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д., и др. *Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции* // Российский медицинский журнал. **2017**. Т. 23. № 1. С. 11-17. [Udin AL, Afanaseva NI, Blazhko VD, et al. *The simultaneous detection of tuberculosis and HIV-infection*. Medical Journal of the Russian Federation. **2017**;23(1):11-17. (In Russ)]. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-1-11-17
6. Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Никитенко И.Н., и др. *Сифилис: современное состояние проблемы* // Дерматология и венерология. **2018**. Т. 79. № 1. С. 8-9. [Bondarenko GM, Unuchko SV, Nikitenko IN, et al. *Syphilis: the contemporary condition of the problem*. Dermatology and venereology. **2018**;79(1):8-9 (In Russ)].
7. Goswami ND, Hecker EJ, Vickery C, et al. *Geographic information system-based screening for TB, HIV, and syphilis (GIS-THIS): a cross-sectional study*. PLoS One. 2012;7(10):e46029. doi:10.1371/journal.pone.0046029
8. Кутасевич Я.Ф., Кутова В.В., Белоконь О.Н., и др. *Практические аспекты серологической диагностики сифилиса на современном этапе* // Дерматология и венерология. **2020**. Т. 87. № 1. С. 39-42. [Kutasevich YF, Kutovaya VV, Belokon ON, et al. *Practical aspects of the serological diagnosis of syphilis at the present stage*. Dermatology and venereology. **2020**;87(1):39-42 (In Russ)]. DOI: 10.33743/2308-1066-2020-1-39-43
9. Кошкин С.В., Евсеева А.Л., Рябова В.В., Коврова О.С. *Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов — клинический случай* // Вестник дерматологии и венерологии. **2020**. Т. 96. № 1. С. 52-57. [Koshkin SV, Evseeva AL, Ryabova VV, Kovrova OS. *Features of the course of syphilis in HIV infected patients*. Vestnik Dermatologii i Venerologii. **2020**;96(1):52-57. (In Russ)]. DOI: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57

10. Kuehne A, Fiebig L, Jansen K, et al. *Migrationshintergrund in der infektionsepidemiologischen Surveillance in Deutschland : Analysen am Beispiel Tuberkulose, HIV und Syphilis* [Migration and infectious disease surveillance in Germany: Analyses of Tuberculosis, HIV and Syphilis surveillance data]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. **2015**;58(6):560-568. DOI: 10.1007/s00103-015-2157-y
11. Кулешов А.Н., Лёвшенко Е.П., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. *Сифилис и ВИЧ: случаи из практики // Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. **2017**. № 2. С. 37-39. [Kuleshov AN, Levoshchenko EP, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. *Syphilis and HIV: clinical case*. Dermatology (Suppl. Consilium Medicum). **2017**;2:37-39 (In Russ)].
12. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. *Проблемы диагностики и лечения сифилиса при коинфекции вирусом иммунодефицита человека // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. **2018**. Т. 10, № 2. С. 43-53. [Krasnoselskikh TV, Manasheva EB, Gezei MA. *Diagnosis and treatment of syphilis in patients coinfecting with human immunodeficiency*. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. **2018**;10(2):43-53. (In Russ)] DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-43-53
13. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. *Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis*. Curr Opin Rheumatol. **2006**;18(1):88-95. DOI: 10.1097/01.bor.0000197994.27579.d2
14. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. *Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России // Народонаселение*. **2020**. Т. 23. № 2. С. 85-98. [Budilova EV, Migranova LA. *Spread of socially significant diseases and control of them in Russia*. Population. **2020**;23(2):85-98. (In Russ)]. DOI: 10.19181/population.2020.23.2.8
15. Puga MAM, Bandeira LM, Pompilio MA, et al. *Screening for HBV, HCV, HIV and syphilis infections among bacteriologically confirmed tuberculosis prisoners: An urgent action required*. PLoS One. **2019**;14(8):e0221265. DOI: 10.1371/journal.pone.0221265.

Поступила в редакцию: 02.02.2021

После доработки: 24.02.2021