

onomic status / D. Y. Graham [et al.] // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1495–501.

4. Григорьев, П. Я. Helicobacter pylori: гастрит, дуоденит (гастродуоденит), язвенная болезнь и другие геликобактер-ассоциированные заболевания: матер. 12-го междунар. форума по изучению гастродуоденальной патологии и Helicobacter pylori. 2–4 сент. 1999, Хельсинки / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Рос гастроэнтерол. — 1999. — № 4. — С. 38–42.

5. Распространенность хеликобактерной инфекции у бессимптомных молодых людей и у больных дуоденальными язвами / С. И. Пиманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 5, прил. № 23. — С. 38.

6. Solnick J. V.. Taxonomy of the Helicobacter Genus, p. 39–52. In Mobley HL Mendz GL, Hazell SL (ed.), Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.— American Society for Microbiology, Washington D.C., 2001.

7. Захарова, Н. В. Комбинированная схема эрадикации H. pylori / Н. В. Захарова // РЖГТК — 2006. — № 3. — С. 45–51.

8. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной терапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 19–32.

9. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori / Y. Glupczynski [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.

10. Лапина, Т. Л. Макролидный антибиотик кларитромицин в эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori / Т. Л. Лапина // РМЖ. — 2007. — № 39.

11. Падутов, В. Е. Методы молекулярно-генетического анализа / В. Е. Падутов, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев. — Мн.: Юнипол, 2007. — 176 с.

12. Detection of Clarithromycin-Resistant Helicobacter pylori in Stool Samples / Carla Fontana [et al.] // Journal of clinical microbiology. — 2003. — P. 3636–3640

Поступила 24.08.2008

УДК 616.24-002.5-071:[616.98:578.828]Н1V

АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В. Н. Бондаренко¹, Е. В. Демидова²

¹Гомельский государственный медицинский университет
²Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

Проанализированы медико-социальный статус, клиническая структура и определены наиболее значимые факторы риска смертности у 83 больных, умерших от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Установлено, что это были преимущественно мужчины 30–40 лет с генерализованными остро прогрессирующими формами туберкулеза, приведшими к летальному исходу в течение первых двух лет. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, явились стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, форма туберкулеза легких, содержание лейкоцитов и CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, туберкулез, предикторы смертности.

THE ANALYSIS OF HOSPITAL MORTALITY AMONG PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

V. N. Bondarenko¹, E. W. Demidova²

¹Gomel State Medical University
²Gomel Regional Tubercular Clinical Hospital

The medical and social status, clinical structure are analyzed and the most significant risk factors of mortality among 83 patients who died from HIV-associated tuberculosis are determined. It is found that they are men 30–40 with sharp generalized forms of tuberculosis, resulting in death in the first two years. The most important predictors of mortality of patients stage of HIV-infection, HIV-associated cachexia, a form of pulmonary tuberculosis, the count of leukocytes and CD4 + T-lymphocytes are were.

Key words: HIV-infection, HIV-associated tuberculosis, tuberculosis, mortality, predictors of tuberculosis mortality.

Введение

Для Республики Беларусь проблема туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-инфицированных больных является чрезвычайно актуальной. К началу 2008 года на диспансерном учете в Республике Беларусь с активным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом находилось 753 человека. ТБ является одной из ведущих оппортунистических инфекций, приводящих к смерти. По оценкам ВОЗ, в мире 30 % смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены ТБ [1]. В Беларуси в 2001–2002 гг. от ВИЧ-ассоциро-

ванного ТБ умерло 23,1 % больных, в 2003 г. удельный вес увеличился до 31,3 %, с 2004 г. умирает каждый второй пациент — 50,8 %, в 2005 г. — 57,7 %, в 2006 г. — 47,8%, в 2007 г. — 58,4 % [2]. Аналогичные данные опубликованы НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Украины: в среднем через год с момента выявления ТБ умирает 58% больных с двойной инфекцией, при наличии множественной лекарственной устойчивости смертность повышается до 85 %. В России госпитальная смертность достигает 43–89% [3].

Иностранцами авторами выполнен ряд исследований, определяющих факторы риска смерти у больных ВИЧ-ассоциированным ТБ. В работе А. Johannessen показано, что наибольший риск летального исхода в течение 3 месяцев от начала терапии имели пациенты с анемией, тромбоцитопенией и недоеданием [4]. В других исследованиях к значимым факторам риска смерти отнесены женский пол, анергия к туберкулину, кандидоз полости рта [5, 6]. В Республике Беларусь данных исследований не проводилось.

В Гомельской области сосредоточено 63,4 % больных с двойной инфекцией, что требует детального изучения данной патологии в нашем регионе.

Цель исследования — анализ медико-социального статуса, клинической структуры и наиболее значимых факторов риска смертности у больных, умерших от ВИЧ-ассоциированного ТБ.

Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни и протоколы патологоанатомического вскрытия 83 больных (группа 1), умерших от ВИЧ/ТБ в Гомельской областной туберкулезной клинической больнице в течение 2005–2007 гг. Мужчин было 59 чел. (71,1%), женщин — 24 чел. (28,9 %), средний возраст пациентов составил $35,6 \pm 0,79$ лет.

В изучаемой группе III клиническая стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2002) диагностирована у 8 чел. (9,6 %), IV стадия — у 75 чел. (90,4 %). По классификации CDC, 1993 г., ВИЧ-инфекция у больных относилась к категории С: С3 — 73,9 %, С2 — 21,9 %, С1 — 4,2 %.

Контрольную группу (группа 2) составили 52 чел., умершие от ТБ без ВИЧ-инфекции: мужчин — 50 чел. (96,2 %), женщин — 2 чел. (3,8 %), средний возраст больных — $51,2 \pm 2,2$ года.

Статистическая обработка материала проведена с применением программы «Statistica» 6.0 с использованием методов описательной статистики, корреляционного и логистического регрессионного анализа, моделей выживаемости по Каплану-Мейеру. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Умершие пациенты с ВИЧ/ТБ оказались преимущественно мужчинами трудоспособного возраста, причем достоверно моложе больных из группы 2 — $35,6 \pm 0,79$ лет против $51,2 \pm 2,2$ года ($p < 0,001$). Средняя длительность течения ТБ в группе 1 с момента выявления до

смерти составила $2,2 \pm 0,25$ года, что также значительно меньше, чем у пациентов с ТБ, где длительность болезни в среднем была $9,3 \pm 2,25$ лет ($p < 0,001$). Длительность ВИЧ-инфекции составила $5,6 \pm 0,37$ лет. Тревожен тот факт, что у 51 чел. (61,4 %) ТБ был выявлен впервые, у 16 чел. (19,3 %) ВИЧ-инфекция диагностирована в течение года перед смертью.

Анализ социо-медицинских факторов показал, что пациенты 1 группы в 97,0 % были городскими жителями, в 68,0 % — неработающими. Семейное положение характеризовалось следующими данными: холостые/незамужние — 60,0 %, женатые/замужние — 30,0 %, разведенные — 6,6%, вдовы/вдовцы — 3,4%. Только 26,4% пациентов имели детей, и как правило, дети не жили с этим родителем. Из социальных факторов риска у ВИЧ-инфицированных наиболее значимыми явились внутривенное употребление наркотиков — в анамнезе 73,5 %, на момент смерти действующими наркоманами были 25,3 % больных, алкоголь употребляли 75,2 %, курили — 79,1 %, в ИТУ находилось 43,8 % больных (средний срок заключения $51 \pm 13,1$ мес). Наиболее частой сопутствующей патологией был хронический вирусный гепатит С — 86,5 %, вирусный гепатит В выявлен в 3,6 %, у 26,8 % наблюдался хронический панкреатит, язвенная болезнь 12-перстной кишки. В 100 % случаев у умерших определялся кандидоз слизистых оболочек, системный кандидоз с поражением пищевода и кишечника — в 93,9 % случаев.

В структуре больных изолированным ТБ преобладали социально незащищенные слои населения (неработающие лица трудоспособного возраста, пенсионеры, инвалиды) — 66,0 %. Лица без определенного места жительства составили 11,5 %. Курили 63,9 % обследованных больных, на учете у нарколога по поводу хронического алкоголизма состояло 73 %, употребление наркотиков в этой группе не отмечено. В исправительных учреждениях в прошлом находились 21,3 % обследованных. Сопутствующие заболевания диагностированы у 81 % больных: ХОБЛ — 30,8 %, ИБС — 11,5 %, сахарный диабет — 7,7 %, алкогольный цирроз печени — 7,7 %, хронические заболевания почек — 23,3 %, хроническое легочное сердце — 61,5 %. Вирусный гепатит С обнаружен у 3,3 % пациентов.

Сравнительная структура форм ТБ у умерших больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика форм ТБ умерших больных

Формы ТБ	Группа 1 (n = 83)		Группа 2 (n = 52)	
	всего больных	%	всего больных	%
Диссеминированный	26	31,3	14	26,9
Милиарный	36	43,3***	0	0
Инфильтративный	10	12,1***	0	0
Казеозная пневмония	11	13,3***	22	42,2
Фиброзно-кавернозный	0	0***	16	30,7

*** $p < 0,001$

Из таблицы 1 видно, что у больных 1 группы причиной смерти были остро прогрессирующие формы ТБ, из которых гематогенный генерализованный ТБ составил 74,6 %. В этой группе практически отсутствовали хронические формы ТБ, казеозная пневмония как причина смерти диагностирована достоверно ниже: 13,3 % против 42,2 % в группе 2 ($p < 0,001$), хотя в этой группе данная форма ТБ развивалась изначально, а в группе больных изолированным ТБ она явилась исходом прогрессирования других форм (хронического диссеминированного, фиброзно-кавернозного и инфильтративного).

В группе ВИЧ-инфицированных как проявление генерализации у 45,8 % больных развилась туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулезный плеврит — у 23 %, ТБ периферических лимфоузлов, печени и селезенки — у 29 %. У 6 чел. (7,2 %) наряду с ТБ диагностирован пневмоцистоз легких; вирусное (цитомегаловирусное и герпетическое) системное поражение и кандидоз легких — по 3 чел. (3,6%) соответственно. У 65,0 % отмечались признаки ВИЧ-кахексии.

Отмечено бактериовыделение у 71% больных группы 1. Лекарственная устойчивость была выявлена у 30,8 % штаммов, из них монорезистентность установлена в 8 %, мультирезистентность — в 22,8 %.

Бактериовыделение в группе 2 наблюдалось у 80,7 % больных. Лекарственноустойчивыми оказались 75 % штаммов микобактерий, из них множественная устойчивость — в 66,7 %, полная резистентность ко всем препаратам

первого ряда — в 25 %. Это достоверно выше ($p < 0,001$) и объясняется более длительной терапией ТБ у этих пациентов.

В иммунограмме у ВИЧ-инфицированных больных отмечено значительное снижение СД4+ — Т-лимфоцитов, среднее содержание которых составило 145 ± 22 клеток в мкл, что достоверно ниже уровня СД4+ у пациентов группы 2, где количество клеток было 491 ± 33 /мкл ($p < 0,001$).

Также отмечены достоверные различия в общем анализе крови ($p < 0,05$): в группе 1 среднее содержание гемоглобина составило $86,3 \pm 2,7$ г/л, эритроцитов — $2,7 \pm 0,094 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $3,3 \pm 0,59 \times 10^9$ /л. В группе 2 в общем анализе крови среднее содержание гемоглобина было $103,4 \pm 5,6$ г/л, эритроцитов — $3,48 \pm 0,14 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — $11,0 \pm 1,09 \times 10^9$ /л.

С помощью регрессионной модели была установлена связь между продолжительностью жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и социо-медицинскими факторами риска (таблица 2).

Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, оказались стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии и содержание СД4- лимфоцитов в периферической крови ($p < 0,001$). В меньшей степени, но достоверно значимыми ($p < 0,05$) факторами явились содержание лейкоцитов в крови и форма туберкулеза легких.

При изучении прогнозируемой выживаемости пациентов были получены следующие графики (рисунок 1).

Таблица 2 — Независимые факторы риска смертности больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Фактор риска	Коэффициент корреляции Спирмена (r_s)	Уровень значимости (p)	Коэффициент регрессии (β)	Уровень значимости (p)
Стадия ВИЧ-инфекции	-0,79***	0,0000	-1,56	0,005
Клиническая форма ТБ	-0,69**	0,0000	-0,003	0,05
ВИЧ-кахексия	-0,88***	0,0000	-0,68	0,004
Вирусный гепатит	-0,83***	0,0000	-0,26	0,006
Содержание гемоглобина (г/л)	0,55**	0,0000	-0,004	0,02
Количество эритроцитов (10^{12} /л)	0,59**	0,0000	0,45	0,001
Общее количество лейкоцитов (10^9 /л)	0,30**	0,004	0,023	0,02
Количество лимфоцитов в мкл	0,59**	0,0000	0,0035	0,0018
Кол-во СД4 в мкл.	0,73**	0,0000	0,007	0,009

** умеренная корреляция, *** сильная корреляция

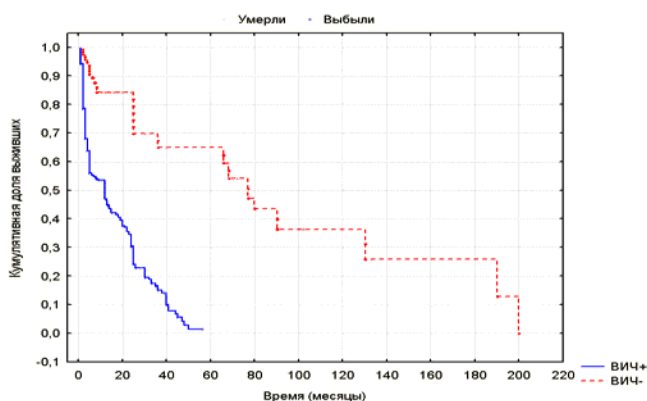


Рисунок 1 — Выживаемость больных (по Каплану-Мейеру)

Из рисунка видно, что продолжительность жизни пациентов с ВИЧ/ТБ значительно короче. Так, в течение первых 12 месяцев с момента возникновения ТБ умирает около 50 % больных, эту группу составляют остро прогрессирующие формы ТБ, а к 50 месяцам смертность достигает 100 %. В группе 2 через 80 месяцев в живых остается 50 % больных.

С помощью модели логистической регрессии с использованием наиболее значимых предикторов была рассчитана вероятность наступления летального исхода у больного. Уравнение модели после логит-преобразования выглядит следующим образом:

$$P = \exp(7,59 - 1,17 \times \text{ст. ВИЧ} - 2,67 \times \text{кахексия} - 2,3 \times \text{вир. гепатит} - 0,8 \times \text{форма ТБ} + 1,19 \times \text{кандидоз слизистых} + 0,51 \times \text{наркомания}) / (1 + \exp(7,59 - 1,17 \times \text{ст. ВИЧ} - 2,67 \times \text{кахексия} - 2,3 \times \text{вир. гепатит} - 0,8 \times \text{форма ТБ} + 1,19 \times \text{кандидоз слизистых} + 0,51 \times \text{наркомания}))$$

Примечания:

P — вероятность смерти больного (до 0,5 — вероятность смерти высока, более 0,5 — вероятность смерти незначительна); стадия ВИЧ-инфекции — 2, 3, 4 (классификация ВОЗ, 2002); ВИЧ-ассоциированная кахексия: нет — 0; есть — 1; вирусный гепатит: нет — 0; есть — 1; форма ТБ: очаговый — 1, инфильтративный — 2, диссеминированный — 3, милиарный — 4, кавернозный — 5, фиброзно-кавернозный — 6, туб. плеврит — 7, ТБ внутригрудных лимфатических узлов — 8, туберкулома — 9, казеозная пневмония — 10, внелегочный ТБ — 11; кандидоз слизистых: нет — 0; есть — 1; наркомания в настоящее время: нет — 0; есть — 1.

Процент корректных наблюдений в данной модели равен 90,1 %, $p = 0,00001$, что говорит о высоком уровне достоверности результатов.

Для демонстрации схемы расчетов приводим пример:

Случай 1. Больной К., 34-х лет, житель г. Светлогорск, находился на стационарном лечении в УГОТКБ с диагнозом: «Милиарный ТБ легких в фазе инфильтрации, МБТ+». Больной предъявлял жалобы на одышку при любой нагрузке, преимущественно сухой кашель, лихорадку до 39°C, диарею, резкое похудание. ВИЧ-инфекция выявлена в 1996 году, ТБ не болел. Наркотики эпизодически употребляет в течение 12 лет, сидел в тюрьме. Клинически: резко истощен, слизистая оболочка полости рта и зева обложена налетом в виде белых точек.

При расчете вероятности неблагоприятного исхода у больного коэффициент $P = 0,027$, т. е. вероятность летального исхода очень высока. Через 7 дней после поступления у больного развился туберкулезный менингит и он умер.

Случай 2. Больная М., 33-х лет, поступила в УГОТКБ после того, как на профилактической флюорографии были обнаружены изменения. При поступлении жалоб не предъявляла, кожа и видимые слизистые чистые. Был выставлен диагноз: «Инфильтративный ТБ S1-2 правого легкого, МБТ-». При исследовании крови пришел положительный результат ИФА ВИЧ. Факт употребления наркотиков больная отрицает, ранее проживала с ВИЧ-инфицированным мужчиной.

При расчете коэффициента логит-регрессии $P = 0,73$, т. е. вероятность благоприятного исхода высокая. Больная пролечилась стационарно 2 месяца и с улучшением выписана на амбулаторное лечение.

Выводы

1. Основной контингент умерших от ВИЧ-ассоциированного ТБ составляют мужчины 30–40 лет, преимущественно инъекционные наркоманы, страдающие вирусным гепатитом С, у которых на фоне выраженного иммунодефицита развились генерализованные остро прогрессирующие формы с полиорганным поражением, приведшие к летальному исходу в течение первых двух лет.

2. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на смертность больных, являются стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, форма ТБ легких, содержание лейкоцитов и CD4 + Т-лимфоцитов.

3. Разработанная модель прогнозирования выживаемости больных с ВИЧ/ТБ позволяет выявить группы риска по неблагоприятному исходу. Этим больным рекомендуется одновременное назначение двойной терапии ТБ и ВИЧ-инфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lepse, I. Tuberculosis morbidity among employees of medical institutions in Latvia, 1993–1997 / I. Lepse, A. Zvigure // ERS. — 1998. — Vol. 12, № 28. — P. 136.
2. Проблема сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь / А. П. Астровко [и др.] // Проблемы фтизиатрической и пульмонологической служб на современном этапе: матер. VII съезда фтизиатров Республики Беларусь и науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение туберкулеза в свете международной стратегии DOTS», Минск, 22–23 мая 2008 г. / ред. кол. Г. Л. Гуревич [и др.]. — Мн., 2008. — С. 90–93.
3. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ / А. М. Пантелеев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–48.
4. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania / A. Johannessen [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2008. — № 8. — P. 52.
5. Clinical predictors for death in HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in Guinea-Bissau / P. Gustafson [et al.] // Infection. — 2007. — № 35 (2). — P. 69–80.
6. Palella, F.J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection / F. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman // N. Eng. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 853–860.