

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. М. ПАНТЕЛЕЕВ

### CLINICAL NOTION OF THE PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS GENERALIZATION IN HIV-INFECTED PATIENTS

A. M. PANTELEEV

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,  
ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», г. Санкт-Петербург

На основании динамического наблюдения за течением туберкулеза у 274 больных ВИЧ-инфекцией установлены закономерности развития генерализации с последовательной сменой легочного, лимфогенного и гематогенного этапов. Сроки развития генерализации прямо пропорциональны исходному уровню CD4-лимфоцитов при выявлении туберкулеза. При снижении уровня CD4-лимфоцитов развивается гематогенная генерализация, при стабильном уровне – лимфогенная генерализация туберкулеза. При развитии лимфогенного этапа МБТ из первично пораженных внутригрудных лимфатических узлов распространяется по лимфатическим путям на ближайшие регионарные узлы, которыми являются над- и подключичные, боковые шейные и подмышечные лимфатические узлы. Одновременно происходит проникновение МБТ по лимфатическим сосудам, сопровождающим крупные сосудистые стволы, в лимфатические узлы забрюшинного пространства и брюшной полости. Промежуточную позицию на начальных этапах гематогенной генерализации занимает специфическое поражение селезенки, которое может являться маркером начала гематогенного прорыва МБТ.

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, генерализация туберкулеза.

The follow-up study of the course of tuberculosis in 274 HIV-infected patients has established patterns in the development of its generalization with a consequential change of pulmonary, lymphogenous, and hematogenous stages. The periods of evolving generalization vary directly with the baseline level of CD4 lymphocytes when tuberculosis is detected. Generalized hematogenous tuberculosis develops with the lower level of CD4 lymphocytes and generalized lymphogenous tuberculosis does with their steady-state level. In the lymphogenous stage, *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) spreads from the primarily involved intrathoracic lymph nodes along the lymphatic routes to the nearest regional lymph nodes that are supraclavicular, subclavian, lateral cervical and axillary ones. MBT simultaneously penetrates along the lymphatic vessels accompanying the large vascular trunks into the lymph nodes of the retroperitoneal space and abdomen. Specific splenic involvement that may be a marker of the onset of a hematogenous MBT break is intermediate in the initial stages of hematogenous generalization.

*Key words:* tuberculosis, HIV infection, tuberculosis generalization.

Представление о патогенезе туберкулеза сформировано еще в 30-50 годах XX в. работами многих отечественных и зарубежных фтизиатров. Механизм генерализации туберкулеза сводится к тому, что при первичном инфицировании происходит лимфогематогенное распространение микобактерий туберкулеза (МБТ) с наиболее частым поражением костей и суставов, почек, гениталий, глаз, кожи. В дальнейшем возможна реактивация очагов туберкулезного воспаления в данных органах, что и определяет структуру форм внелегочного туберкулеза и его клинические проявления в период вторичной инфекции. Как результат, наблюдается изолированное внелегочное поражение отдельных органов, среди которых наиболее часто регистрируется туберкулез мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы. Генерализованные процессы с одномоментным вовлечением многих систем и органов в настоящее время в структуре туберкулеза у больных без иммуносупрессии встречаются редко.

Данная концепция генерализации, на наш взгляд, не может полностью переноситься на патогенез генерализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, поскольку большинство авторов, описывающих распространение туберкулеза у больных данной категории, отмечают низкую частоту поражения классических органов-мишеней [3, 4, 6, 7]. Вместе с тем у больных ВИЧ-инфекцией отмечается преимущественное вовлечение в воспалительный процесс органов лимфатической системы. Так, В. В. Ерохин и др. [4] находят генерализованное туберкулезное поражение лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции в 81% случаев. Важно отметить, что, по мнению Э. Н. Беллендира [2], патогенез туберкулеза лимфатических узлов в большей степени связан с лимфогенным распространением МБТ.

При всей нетипичности картины туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на стадии выраженного иммунодефицита механизмы развития этого процесса не являются уникальными. Так,

в работе А. И. Струкова и М. Б. Ариэля [9] у жителей блокадного Ленинграда описаны случаи лимфогенного распространения МБТ с вовлечением в воспалительный процесс внутригрудных (ВГЛУ), забрюшинных и периферических лимфатических узлов. При нарушениях питания формы туберкулеза очень часто осложнялись поражением серозных оболочек при склонности общей диссеминации. Авторы подчеркивали, что, несмотря на морфологические проявления первичного туберкулеза, он являлся по сути вторичным, но проходящим в измененных условиях иммунологического ответа. Таким образом, можно предположить, что тип генерализации туберкулезного процесса, обусловленный вторичным иммунодефицитом любого генеза, идентичен.

А. И. Абрикосов [1] придавал особое значение лимфогенному пути распространения первичного туберкулеза из пораженных лимфатических узлов средостения, а также органному распространению микобактерий ретроградно из казеозно-измененных лимфатических узлов средостения по лимфатическим сосудам легкого при развитии блока лимфотока. Анатомические предпосылки к лимфогенному распространению МБТ в отдаленные группы лимфатических узлов (шейные, лимфатические узлы брюшной полости) рассмотрены в работах Д. А. Жданова [5]. На основании анализа клинических проявлений и морфологической картины туберкулеза Л. Н. Савоненкова [8] установила последовательность вовлечения в воспалительный процесс органов грудной клетки и брюшной полости, тем самым подтвердив связь между этими анатомическими областями.

Цель исследования – определение последовательности этапов генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

## Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдение за 274 больными туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с развившейся генерализацией туберкулеза, проходившими лечение в Городской туберкулезной больнице № 2 г. Санкт-Петербурга в 2002-2010 гг. Мужчины составили 74,8% наблюдавшейся группы, средний возраст пациентов – 32,5 года. Во всех случаях при развитии генерализации туберкулеза регистрировалась 4B стадия ВИЧ-инфекции. В ходе динамического наблюдения учитывалось появление новых локализаций туберкулеза при прогрессировании заболевания. У погибших пациентов (145 больных, 52,9%) проведено клинико-морфологическое сопоставление распространенности туберкулезного процесса с учетом вовлеченных в воспалительный процесс органов.

## Результаты и обсуждение

У 50 (18,2%) больных при генерализации легочного туберкулеза выявили изолированное вовлечение органов лимфатической системы, у 144 (52,6%) – развитие преимущественно гематогенных очагов генерализации. В 60 (21,9%) случаях туберкулез был выявлен на этапе генерализованного поражения органов лимфатической системы с последующим гематогенным распространением. У 20 (7,3%) больных удалось проследить генерализацию туберкулеза с последовательным поражением органов грудной клетки, следовавшим за ним лимфогенным, а затем гематогенным распространением. В связи с этими наблюдениями развитие генерализации туберкулеза было разделено на три этапа (рис.). Изолированное поражение органов грудной клетки рассматривали как первый этап

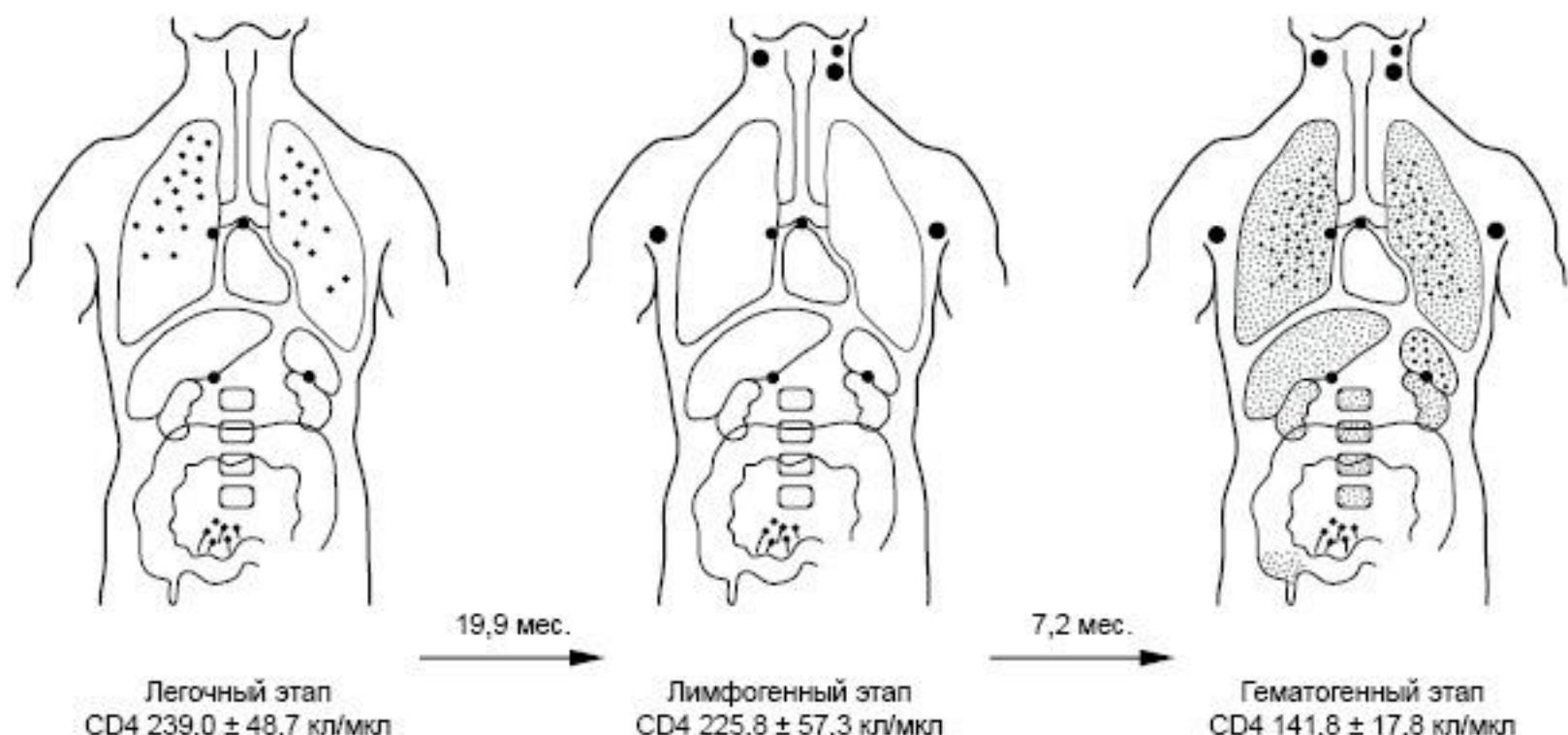


Рис. Этапы генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

распространения туберкулеза. Диссеминацию туберкулезного процесса на органы лимфатической системы – как второй этап генерализации. Гематогенное распространение МБТ рассматривали как третий этап генерализации туберкулеза.

При изучении случаев преимущественно лимфогенной генерализации (50 больных) установлено, что в структуре форм туберкулеза до развития генерализации наиболее часто регистрировали туберкулез ВГЛУ (18 больных – 36,0%). Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 32,0% (16 из 50) больных, инфильтративный туберкулез – у 12 (24,0%) больных, у 4 (8,0%) больных – фиброзно-кавернозный туберкулез легких. При этом рентгенологические признаки вовлечения в специфический воспалительный процесс лимфатических узлов средостения (аденогенность) до развития генерализации регистрировали у 82% (41 из 50) больных. Таким образом, можно предположить, что поражение лимфатических узлов средостения у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречается с высокой частотой и может рассматриваться как начальная локализация туберкулезного процесса.

Среднее время от первичной регистрации туберкулеза до развития лимфогенной генерализации составило  $19,9 \pm 3,5$  мес. При проведении корреляционного анализа установлена значимая прямая связь между исходным уровнем CD4-лимфоцитов и сроком развития лимфогенной генерализации ( $r = 0,74, p < 0,01$ ). Так, у больных с уровнем CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл время до развития лимфогенной генерализации составило 30 мес., при начальном уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл время сократилось до 6 мес. Таким образом, сроки развития генерализации по лимфогенному типу прямо пропорциональны исходному уровню CD4-лимфоцитов.

При развитии лимфогенной генерализации достоверных изменений уровня CD4-лимфоцитов не отмечено ( $239,0 \pm 48,7$  кл/мкл до генерализации,  $292,5 \pm 52,8$  кл/мкл при развитии генерализации). Исходя из этого, можно полагать, что лимфогенная генерализация у больных ВИЧ-инфекцией происходит при сохраняющемся активном туберкулезе и отсутствии прогрессии ВИЧ-инфекции.

В период регистрации преимущественно лимфогенной генерализации МБТ доля больных со специфическим поражением ВГЛУ достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилась – с 82 до 92% (46 из 50).

В структуре внелегочных локализаций при развитии лимфогенной генерализации регистрировали поражение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов (25 больных – 50%), туберкулез периферических лимфатических узлов (18 больных – 36,0%). В 7 (14%) случаях наблюдали сочетанное поражение периферических лимфатических узлов и лимфатических узлов брюшной полости. При этом вовлечения в воспалительный процесс паренхиматозных органов (в том числе при кли-

нико-анатомическом сопоставлении у 22 умерших в этот период пациентов) не выявлено.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с преимущественным поражением легочной паренхимы лимфогенная генерализация происходила чаще в лимфатические узлы брюшной полости. У больных с первично существовавшим туберкулезом ВГЛУ без поражения легочной ткани чаще наблюдали лимфогенную генерализацию преимущественно в периферические лимфатические узлы. Эти данные соответствуют представлению Д. А. Жданова [5] о путях лимфооттока из легких, когда лимфа из нижнесредних отделов легких оттекает в заднее средостение и далее в лимфатические узлы брюшной полости, тогда как лимфатические узлы средостения сообщаются с лимфатическими узлами надключичной и боковой шейной зоны.

Важно отметить, что поражение периферических лимфатических узлов при развитии преимущественно лимфогенной генерализации носило избирательно-зональный характер. В 100% случаев при поражении периферических лимфатических узлов выявлено специфическое поражение лимфатических узлов боковой шейной, надключичной и подмышечной групп. При этом поражения лимфатических узлов других локализаций (паховой, кубитальной, бедренной и др.) не наблюдали. Даный факт подтверждает предположение, что генерализация туберкулеза первоначально происходит именно по лимфатическим путям из органов грудной клетки к регионарным лимфатическим узлам без вовлечения гематогенного пути. Поскольку первыми регионарными к органам грудной клетки являются над-, подключичные, боковые шейные и подмышечные лимфатические узлы, они первыми вовлекаются в специфический воспалительный процесс.

У 144 пациентов в ходе наблюдения развилась генерализация по гематогенному типу без обособленного лимфогенного этапа. При анализе клинических форм туберкулеза органов дыхания установлено, что до развития генерализации с наибольшей частотой регистрировали диссеминированный туберкулез легких (58 больных – 40,2%), инфильтративный туберкулез легких (38 больных – 26,4%), туберкулез ВГЛУ (36 больных – 25,0%). При этом частота вовлечения в специфический воспалительный процесс лимфатических узлов средостения составила 55,6% (80 из 144 больных), что достоверно ( $p < 0,05$ ) реже, чем у больных с лимфогенной диссеминацией МБТ. При анализе клинических форм туберкулеза органов дыхания у больных в период развития гематогенной генерализации отмечено достоверное увеличение частоты вовлечения в воспалительный процесс ВГЛУ (91,7% – 132 больных) ( $p < 0,05$ ).

Продолжительность времени от выявления туберкулеза органов дыхания до развития гематогенной генерализации составила  $17,9 \pm 1,6$  мес.,

достоверно коррелируя с исходным уровнем CD4-лимфоцитов при развитии легочного туберкулеза ( $r = 0,53, p < 0,01$ ). Данный факт подтвердил закономерность, выявленную у больных с преимущественно лимфогенным распространением туберкулеза, о зависимости скорости генерализации от исходного уровня CD4-лимфоцитов.

При развитии гематогенной генерализации отмечено достоверное снижение среднего уровня CD4-лимфоцитов ( $212,6 \pm 25,5$  до  $141,8 \pm 17,8$  кл/мкл при развитии генерализации,  $p < 0,05$ ). Таким образом, можно предполагать, что вторичная генерализация по преимущественно-гематогенному типу развивается при прогрессировании ВИЧ-инфекции со снижением уровня CD4-лимфоцитов.

В структуре внелегочных локализаций при гематогенно-генерализованном туберкулезе преобладало поражение органов лимфатической системы, выявленное у 122 (77,8%) больных (туберкулез мезентериальных лимфатических узлов у 95 (66,0%) больных, периферических лимфатических узлов – у 9 (6,2%) больных, селезенки – у 93 (64,6%) больных). Туберкулез периферических лимфатических узлов был представлен поражением надключичных и шейных групп, тогда как поражения периферических лимфатических узлов паравertebralной, бедренной, кубитальной групп не выявлено. Локализация вовлеченных групп лимфатических узлов у больных с развитием гематогенной генерализации повторяет картину, наблюдающуюся при развитии лимфогенного распространения МБТ: преобладает поражение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейных, надключичных и подмышечных при отсутствии воспалительных изменений в лимфатических узлах других групп. Неравномерность поражения различных групп лимфатических узлов и нарастание частоты аденоидных форм легочного процесса могут являться подтверждением наличия лимфогенной фазы генерализации, развивающейся в ранний период гематогенного распространения, протекающей достаточно быстро и не имеющей четких временных границ как отдельный этап.

Структура внелегочного поражения при развитии гематогенной генерализации имела характерные особенности. Туберкулез центральной нервной системы был выявлен у 91 (63,2%) больного. Специфическое поражение почек наблюдали у 71 (49,3%) больного, у 42 (29,2%) больных развился туберкулез печени. Туберкулез опорно-двигательного аппарата при развитии гематогенной генерализации туберкулеза был обнаружен только в 9 (6,2%) случаях. Данная структура локализаций туберкулеза свидетельствует об одномоментном гематогенном распространении МБТ, а не об активации очагов первичной генерализации.

У 82,4% больных при развитии гематогенной генерализации был выявлен туберкулез селезенки, развившийся в среднем за 1,5 мес. до появления

общирной гематогенной генерализации. Исходя из данного факта, можно предположить, что в дебюте гематогенной генерализации первым органом-мишенью становится селезенка, что можно объяснить лимфотропностью МБТ. Данный факт может иметь большое прогностическое значение при выявлении начальных этапов гематогенного распространения МБТ с целью своевременной коррекции лечения.

У 60 больных туберкулез впервые был обнаружен на этапе лимфогенной генерализации, при дальнейшем наблюдении за данной подгруппой больных регистрировали развитие гематогенной генерализации туберкулеза. Средний уровень CD4-лимфоцитов у больных данной подгруппы при выявлении составил  $140,5 \pm 21,4$  кл/мкл, при развитии гематогенной генерализации произошло достоверное его снижение ( $82,1 \pm 19,4$  кл/мкл) ( $p < 0,05$ ).

Средний срок от выявления туберкулеза до развития гематогенной генерализации в этой группе составил  $7,2 \pm 0,8$  мес. Корреляционный анализ установил наличие положительной связи между исходным уровнем CD4-лимфоцитов и временем до развития генерализации ( $r = 0,35, p < 0,05$ ).

У 20 (7,3%) больных наблюдали генерализацию с последовательным переходом от туберкулеза органов дыхания к лимфогенной, а далее к гематогенной генерализации. В структуре форм туберкулеза на этапе изолированного поражения органов грудной клетки преобладал диссеминированный туберкулез легких (45%). Туберкулез ВГЛУ был выявлен у 30,0% больных, инфильтративный туберкулез легких – у 25,0% больных. Частота аденоидных форм туберкулеза органов дыхания в период первого этапа составила 85% (17 из 20 случаев). При развитии лимфогенной генерализации структура форм туберкулеза органов дыхания осталась прежней (диссеминированный туберкулез легких – 50,0%, туберкулез ВГЛУ – 40,0%, инфильтративный туберкулез легких – 10,0%), однако во всех случаях (100,0%) имелись признаки поражения ВГЛУ, в 80% (16 из 20) случаев носивших туморозный характер. В структуре внелегочного поражения на этапе лимфогенной диссеминации в половине случаев (50,0%) наблюдали изолированное поражение периферических лимфатических узлов. В 35,0% имело место сочетанное поражение периферических лимфатических узлов и лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Обособленное поражение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов регистрировали у 15,0% больных (3 из 20). Наиболее часто (94,1% – 16 больных) туберкулез периферических лимфатических узлов был представлен специфическим поражением шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлов. Средний срок от выявления туберкулеза органов дыхания до развития лимфогенной генерализации в данной подгруппе составил  $16,2 \pm 3,9$  мес. Продолжительность времени от второго этапа (лим-

фогенная генерализация) до развития гематогенной генерализации туберкулеза составила  $5,8 \pm 1,9$  мес. Таким образом, в данной небольшой группе пациентов удалось наблюдать последовательную смену лимфогенной и гематогенной фаз генерализации, развивавшейся по тем закономерностям, что и при наблюдении лимфогенного и гематогенного этапов по отдельности.

### Заключение

При генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией происходит последовательная смена легочного, лимфогенного и гематогенного этапов. Сроки развития генерализации прямо пропорциональны исходному уровню CD4-лимфоцитов при выявлении туберкулеза. Гематогенная генерализация развивается стремительно за более короткий временной интервал, чем лимфогенная. Тип генерализации (преимущественно гематогенный или преимущественно лимфогенный) связан с динамикой уровня CD4-лимфоцитов. При его снижении развивается преимущественно гематогенная генерализация, при стабильном уровне – преимущественно лимфогенная генерализация туберкулеза. Помимо этого, на тип генерализации влияет наличие поражения ВГЛУ на ранних этапах развития туберкулеза, вовлечение которых определяет преимущественно лимфогенный характер генерализации. При развитии лимфогенного этапа МБТ из первично пораженных ВГЛУ распространяется по лимфатическим путям на ближайшие регионарные узлы, которыми являются над- и подключичные, боковые шейные и подмышечные лимфатические узлы. Одновременно происходит проникновение МБТ по лимфатическим сосудам, сопровождающим крупные сосудистые стволы, в лимфатические узлы забрюшинного пространства и брюшной полости.

Промежуточную позицию в начальных этапах гематогенной генерализации занимает специфическое поражение селезенки, которое может являться маркером начала гематогенного прорыва МБТ.

Высокая частота поражения органов лимфатической системы у больных туберкулезом, выявленного на этапе гематогенной генерализации, свидетельствует о наличии лимфогенного этапа генерализации, предшествующего гематогенному.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А. И. Частная патологическая анатомия. Т. 3. – М.: Медгиз, 1947. – С. 313-415.
2. Беллendir Э. Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза // Внелегочный туберкулез / Под ред. А. В. Васильева. – СПб., 2000. – С. 36-48.
3. Белобородова Н. Г. и др. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях: Материалы науч.-практ. конференции. – Екатеринбург. – 2008. – С. 120-121.
4. Ерохин В. В. и др. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20-27.
5. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Л., 1952. – 336 с.
6. Зимина В. Н. и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник Рос. гос. мед. университета. – 2012. – № 2. – С. 45-50.
7. Зюзя Ю. Р. и др. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 1. – С. 21-25.
8. Савоненкова Л. Н. Специфические и неспецифические абдоминальные поражения при туберкулезе: клиника, диагностика, течение, прогноз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 43 с.
9. Туберкулез легких (особенности его возникновения, течения, предупреждения и лечения во время войны) / Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. Ч. 2: Терапия. – М., 1951. – Т. 25.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Пантелейев Александр Михайлович**  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. М. Павлова»,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры социально значимых инфекций.  
ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»,  
заведующий отделением туберкулеза и ВИЧ-инфекции.  
Тел.: 8 (812) 290-91-85.  
E-mail: alpanтелейев@gmail.com

Поступила 12.05.2014

# Зеникс

## ЛИНЭЗОЛИД

ПРОТИВОМИКРОБНОЕ СРЕДСТВО  
ОКСАЗОЛИДИНОН

### СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ



#### ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)

- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- несложенные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции при синдроме диабетической стопы
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*.

Формы выпуска:

Таблетки 600 мг № 10. Срок годности 5 лет. РУ № ЛП - 001785 выдано 24.07.2012

Раствор для инфузий 2 мг/мл (флакон) 300 мл, № 10. Срок годности 3 года

РУ № ЛП-002657 выдано 14.10.2014

Производитель: Хемофарм А.Д., Сербия.

Дистрибутор ООО «Медикал лизинг - консалтинг»

125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1

+7(495)232-01-40 e-mail: info@medcon.ru, www.medcon.ru

