

ПРИЧИНЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Л. Пузырева, кандидат медицинских наук
Омский государственный медицинский университет
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Ретроспективно у 50 больных генерализованным туберкулезом (туберкулез легких в сочетании с туберкулезным менингитом) оценивали факторы, влияющие на смертельный исход: ВИЧ-инфекция, хронический алкоголизм, осложненное течение заболевания. Длительное отсутствие рентгенологического обследования органов дыхания и как следствие – поздняя диагностика туберкулеза приводят к утяжелению состояния, вовлечению в туберкулезное воспаление центральной нервной системы, нарушению сознания и смерти от генерализованного туберкулеза в первые 2 мес от момента госпитализации в противотуберкулезный стационар.

Ключевые слова: инфекционные болезни, генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция и туберкулез, исход туберкулеза.

В настоящее время несколько снизилась заболеваемость туберкулезом, но возросла численность больных с ВИЧ-инфекцией как в Омской области [1], так и в целом в России [2]. В результате часто выявляется сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции у 1 больного [3, 4], что крайне затрудняет эффективность лечения. Многие авторы отмечают также сложность диагностики туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией [5–7].

Генерализованный туберкулез внелегочной локализации, в том числе – с поражением оболочек головного мозга, развившийся у ВИЧ-положительного больного, однозначно считается проявлением вторичной ВИЧ-инфекции [8]. Однако туберкулезный менингит может развиваться на фоне прогрессирования легочного или внелегочного процесса независимо от ВИЧ-статуса. Летальность при генерализованном туберкулезе составляет 65%, а у больных с ВИЧ-инфекцией – до 85% [9, 10], причем факторы, способствующие смертельному исходу, изучены мало. Мы поставили перед собой задачу изучить их с целью повышения эффективности лечения таких больных.

Проанализированы 50 историй болезни пациентов с генерализованной формой туберкулеза, проходивших стационарное лечение в Клиническом противотуберкулезном диспансере №4 в период с 2012 по 2014 г. У всех пациентов были признаки туберкулезного поражения центральной нервной системы (ЦНС) в сочетании с туберкулезом легких. Все истории болезни были разделены на 2 группы в зависимости от исхода лечения: 1-я (основная; n=30) – случаи с неблагоприятным исходом; 2-я (группа сравнения; n=20) – с благоприятным.

Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз активного туберкулеза (приказ Минздрава

России от 21.03.03 №109); подтвержденный диагноз генерализованного туберкулеза; лечение в стационаре; возраст от 18 лет. Критерии невключения в исследование: перевод для продолжения курса химиотерапии в другое лечебное учреждение; клиническое излечение туберкулеза.

Неблагоприятным исходом считали летальный, благоприятным – выписку из стационара по окончании курса лечения, прекращение бактериовыделения, положительную клинико-рентгенологическую динамику (случаи без бактериовыделения).

Выполненная работа не ущемляла прав пациентов, не подвергала их опасности и осуществлялась с их информированного предварительного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе в соответствии с Приказом Минздрава России от 19.06.03 №266. Работа одобрена локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета, выполнена без финансовой поддержки и не содержит конфликта интересов.

Статистическая обработка и анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6.0 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, были применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2 . Для оценки различий между 2 независимыми выборками по какому-либо признаку использовали статический U-критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость результатов выражалась в виде $p=0,000$, результаты считались значимыми при $p<0,05$.

При сравнении включенных в исследование пациентов по полу и возрасту были получены следующие данные. В обеих группах (основной и группе сравнения) преобладали мужчины (90,0 и 80,0%), а доля женщин составила соответственно 10,0 и 20,0% ($\chi^2=0,36$; $p=0,58$). Пациентов молодого, трудоспособного возраста (18–44 лет) было соответственно 66,7 и 90,0% ($\chi^2=5,03$; $p=0,25$); 10 (33,3%) пациентов основной группы принадлежали к возрастной группе 45–64 лет. В группе сравнения таких пациентов было всего 2 (10,0%) ($\chi^2=5,03$; $p=0,25$). Таким образом, анализируемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

При оценке уровня образования выявлены статистически значимые различия. У 43,3% пациентов основной группы было образование в объеме 9 классов, в группе сравнения таких больных было 60,0%. Образование в объеме 10–11 классов получили соответственно 14 (46,7%) и 2 (10,0%), пациента, среднее специальное – соответственно 3 (10,0%) и 6 (30,0%) ($\chi^2=9,37$; $p=0,03$). Пациентов с высшим образованием среди больных генерализованным туберкулезом не было.

Достоверных различий между группами по социальному положению и уровню трудоустройства не выявлено. В обеих группах преобладали безработные трудоспособного возраста – соответственно 69,3 и 85,0%. В основной группе был 1 пенсионер. Доля инвалидов по туберкулезу в основной группе превышала таковую в группе сравнения: соответственно 22,8 и 10,0% ($\chi^2=4,37$; $p=0,35$). При анализе семейного положения обнаружилось, что разведены были 30,0% пациентов основной группы и 15,0% – в группе сравнения. Никогда не имели семьи соответственно 30,0 и 35,0% пациентов, состояли в браке 23,0 и 40,0%, являлись вдовцами 10,0 и 10,0% ($\chi^2=3,66$; $p=0,45$).

Оценка вредных привычек позволила выяснить следующее: в группе сравнения их имели 18 (90,0%) пациентов, в

основной – 23 (77,0%; $\chi^2=0,68$; $p=0,41$). В основной группе алкогольная интоксикация имела у 20,0% пациентов против 10,0% пациентов в группе сравнения. Смешанный вид интоксикации (курение + алкоголь) был выявлен соответственно у 26,1 и 22,2% больных, а в сочетании с наркотической интоксикацией – у 21,7 и 16,7% ($\chi^2=3,03$; $p=0,52$). Таким образом, по признаку наличия в анамнезе вредных привычек анализируемые группы не имели статистически значимых различий.

Анализ давности флюорографического обследования выявил статистически значимые различия между группами: 3,3% пациентов из основной группы и 15,0% из группы сравнения прошли флюорографическое обследование <1 года назад, соответственно 23,3 и 4% – 1 год назад, 23,3 и 50,0% – 2 года назад. Пациентов с давностью флюорографического обследования ≥ 3 года было больше в основной группе: 50,0 против 15,0% в группе сравнения ($\chi^2=8,65$; $p=0,04$).

Больных с впервые выявленным туберкулезом было 46,7% в основной группе и 65,0% – в группе сравнения, с рецидивом туберкулеза – соответственно 5 (16,7%) и 1 (5,0%), с хроническим течением туберкулеза – 36,7 и 30,0% ($\chi^2=6,06$; $p=0,14$).

На первичном осмотре при поступлении в стационар оценивались жалобы больных. Жалобы на слабость, быструю утомляемость, температуру тела $>36,9^\circ\text{C}$, снижение или отсутствие аппетита предъявляли 70,0% больных из основной группы и 50,0% – из группы сравнения ($\chi^2=1,27$; $p=0,25$). На наличие кашля указали по 50,0% пациентов обеих групп, однако мокрота была гнойной у 50,0% пациентов основной группы против 15,0% в группе сравнения ($\chi^2=8,50$; $p=0,004$). Жалобы на одышку чаще предъявляли пациенты основной группы: 86,7 против 55,0% в группе сравнения ($\chi^2=4,71$; $p=0,03$), при этом одышка возникла в покое у 60,0% больных основной группы и у 5,0% – группы сравнения ($\chi^2=8,91$; $p=0,03$). Жалобы на кровохарканье предъявляли соответственно 6,7 и 5,0% пациентов ($\chi^2=0,13$; $p=0,71$). Оценивали и жалобы, свидетельствующие на неблагополучие в ЦНС. Головную боль отмечали соответственно 20,0 и 25,0% больных ($\chi^2=0,005$; $p=0,94$). На головокружение ($\chi^2=0,19$; $p=0,65$), тошноту ($\chi^2=0,04$; $p=0,83$) и рвоту ($\chi^2=0,04$; $p=0,83$) жаловался 1 больной основной группы. Необходимо отметить, что некоторые больные не смогли предъявить никаких жалоб ввиду крайней тяжести состояния: соответственно 4 (13,3%) и 2 (10,0%) пациента ($\chi^2=1,86$; $p=0,39$). В сознании были 50,0% больных основной группы и 85,0% – группы сравнения ($\chi^2=4,95$; $p=0,02$). В состоянии сопора находились соответственно 33,3 и 5,0% больных ($\chi^2=4,08$; $p=0,04$), ступора – 10,0% в каждой группе ($\chi^2=0,23$; $p=0,63$), а в коме I степени – 2 (6,7%) больных основной группы ($\chi^2=0,19$; $p=0,65$). В удовлетворительном состоянии находились по 40,0% больных каждой группы ($\chi^2=0,08$; $p=0,76$), состояние средней тяжести было соответственно у 40,0 и 6,7% пациентов ($\chi^2=4,66$; $p=0,03$), а тяжелое и крайне тяжелое – у 53,3 и 20,0% ($\chi^2=4,25$; $p=0,03$).

Оценивали и наличие менингеальных симптомов. Изолированная ригидность затылочных мышц зарегистрирована соответственно у 6,7 и 5,0% больных ($\chi^2=0,13$; $p=0,71$), изолированный симптом Кернига – у 3,3 и 10,0% ($\chi^2=0,13$; $p=0,71$), а сочетание этих 2 симптомов – у 30,0% больных основной группы; в группе сравнения оно не отмечено ($\chi^2=5,42$; $p=0,02$). Какие-либо менингеальные симптомы отсутствовали соответственно у 56,7 и 85,0% больных ($\chi^2=3,22$; $p=0,07$).

Данные исследования ликвора

Показатель	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=20)			U	p
	25-й перцентиль	Me	75-й перцентиль	25-й перцентиль	Me	75-й перцентиль		
Цвет	1,0	1,0	3,0	0,0	0,0	1,0	169,0	0,001
Цитоз	4	120	600	2	4	297	159,5	0,005
Содержание:								
лимфоцитов	2	68	580	2	22	105	156,5	0,004
нейтрофилов	0	10	210	0	5	225	232,5	0,182
белка	0,2	1,8	6,5	0,3	0,9	7,5	213,0	0,081
сахара	0,5	2,8	6,4	1,1	3,3	5,5	231,5	0,174
хлоридов	2,5	98	128	60	105	118	265,0	0,481
Реакция Панди	0,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	275,0	0,623

Обследование пациентов выявило следующие сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекцию – у 53,3% больных основной группы и у 20,0% – группы сравнения ($\chi^2=5,55$; $p=0,04$), вирусный гепатит С – соответственно у 53,3 и 60,0% ($\chi^2=0,21$; $p=0,62$), алкоголизм – у 60,0 и 15,0% ($\chi^2=9,97$; $p=0,002$), хроническую обструктивную болезнь легких – у 30,0 и 15,0% ($\chi^2=1,48$; $p=0,35$), язвенную болезнь желудка – у 20,0 и 5,0% ($\chi^2=0,92$; $p=0,79$), гипертонию – у 20,0 и 15,0% ($\chi^2=0,02$; $p=0,75$). Сопутствующей патологии не выявлено соответственно у 20,0 и 10,0% больных ($\chi^2=0,12$; $p=0,71$).

При оценке форм легочного туберкулеза получены следующие данные: диссеминированная форма легочного туберкулеза определена у 40,0% больных основной группы и у 30% – группы сравнения ($\chi^2=0,15$; $p=0,66$), инфильтративная – соответственно у 23,3 и 50,0% ($\chi^2=2,73$; $p=0,12$), фиброзно-кавернозная – у 16,7 и 15,0% ($\chi^2=0,05$; $p=0,85$), очаговая – у 3,3 и 5,0%. Цирротический туберкулез легких (3,3% наблюдений) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (3,3%) диагностирован только в основной группе ($\chi^2=0,04$; $p=0,86$). Милиарная форма туберкулеза легких выявлена у 3 (10,0%) больных основной группы; в группе сравнения таких больных не было ($\chi^2=0,74$; $p=0,38$).

По локализации патологического процесса в легких группы не имели достоверных различий. Так, двусторонняя локализация туберкулеза легких отмечена у 90,0% больных обеих групп (у 27 – основной группы и 18 – группы сравнения; $\chi^2=0,82$; $p=0,65$). Распад легочной ткани выявлен у 40% пациентов как основной группы, так и группы сравнения ($\chi^2=0,01$; $p=0,91$). Выделение микобактерий туберкулеза обнаружено в обеих группах: в основной – у 66,6% больных, в группе сравнения – у 80,0%; множественная лекарственная устойчивость зарегистрирована у 10 больных в каждой группе ($\chi^2=0,73$; $p=0,31$).

При оценке числа осложнений установлены статистически значимые различия между группами. В основной группе осложнение выявлены у 86,7% больных, в группе сравнения – только у 50,0% ($\chi^2=6,21$; $p=0,01$). При поступлении в стационар у 56,6% пациентов основной группы диагностирована легочно-сердечная недостаточность (ЛСН), в группе сравнения – у 35,0% ($\chi^2=11,2$; $p=0,02$). В основной группе были зарегистрированы и другие осложнения: легочное сердце – у 4 (13,3%), амилоидоз внутренних органов – у 3 (10,0%) больных, сочетание ЛСН с легочным кровотечением – у 2 (6,6%). В группе сравнения у 3 (15,0%) пациентов было плеврит.

Всем пациентам была проведена спинномозговая пункция в связи с подозрением на туберкулезный менингит, ко-

торое подтвердилось во всех случаях. В группе сравнения ликвор был бесцветным у 18 (90,0%) больных, у 2 – ксантохромным, в основной группе ликвор был бесцветным только у 14 (46,6%) пациентов, у остальных – ксантохромным и мутным ($U=169,0$; $p=0,001$). У пациентов основной группы гораздо чаще при первичной пункции встречались трехзначный цитоз ($U=159,5$; $p=0,005$) и высокое содержание лимфоцитов ($U=156,0$; $p=0,004$). По содержанию в ликворе нейтрофилов, белка, хлоридов и по реакции Панди достоверных различий между группами не отмечено (см. таблицу).

Была проанализирована длительность пребывания в стационаре. У пациентов основной группы она чаще составляла в среднем 48 дней (от 1 до 780 дней), в группе сравнения – 223 дня (от 95 до 580; $U=163,5$; $p=0,006$).

Таким образом, на неблагоприятный исход генерализованного туберкулеза влияют ряд факторов: из эпидемиологических – редкие флюорографические обследования (интервал – >3 лет), из клинических – ВИЧ-инфекция, хронический алкоголизм, сочетание туберкулеза легких с ЛСН. При первичном поступлении в стационар о поздних стадиях туберкулеза и его осложненном течении свидетельствовали одышка, особенно в покое, и выделение гнойной мокроты. Нарушение сознания в день госпитализации в сочетании с менингеальными симптомами, лимфоцитарным трехзначным цитозом в спинномозговой жидкости были признаками неблагоприятного исхода генерализованного туберкулеза. Поступление больных в стационар в тяжелом состоянии можно объяснить поздней диагностикой туберкулеза как в общей лечебной сети, так и участковым фтизиатром.

Литература

1. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В. и др. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014; 6 (2): 106–9.
2. Виноградова Т.Н., Рахманова А.Г., Леонова О.Н., и др. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге // Казанский медицинский журнал. – 2011; 92 (2): 269–72.
3. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный журнал]. – 2012; 22 (2): URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/399/30/lang.ru/>
4. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. и др. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. // Медицинский альманах. Эпидемиология. – 2014; 32 (2): 62–4.
5. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н., Михайловский А.М. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией // Тер. арх. – 2013; 11: 67–8.

6. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010; 1: 16–22.

7. Сизова Н.В., Пантелеева О.В. Особенности клинического течения и иммунологических проявлений ВИЧ инфекции как показателя для начала антиретровирусной терапии на разных этапах эпидемии у больных в Санкт-Петербурге // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2014; 2: 58–66.

8. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицина в Кузбассе. – 2011; 10 (3): 6–13.

9. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2010; 8 (3): 5–8.

10. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Быков Ю.Н. и др. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011; 82 (6): 63–6.

CAUSES OF POOR OUTCOME IN PATIENTS WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS

L. Puzyreva, *Candidate of Medical Sciences*

Omsk State Medical Academy

The factors influencing a fatal outcome (HIV infection, chronic alcoholism, the complicated course of the disease) were retrospectively assessed in 50 patients with generalized tuberculosis (pulmonary tuberculosis concurrent with tuberculous meningitis). No chest X-ray for a long time and as a result the late diagnosis of tuberculosis lead to its aggravation, tuberculous involvement of the central nervous system, impairment of consciousness, and death from generalized tuberculosis in the first 2 months after the admission to a tuberculosis hospital.

Key words: generalized tuberculosis, HIV infection and tuberculosis, outcome of tuberculosis.