УДК 616.98:578.828.6+616-002.5

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-АССОПИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА

Сотниченко С.А.

Городской клинический кожно-венерологический диспансер, Владивосток

У лиц, инфицированных ВИЧ, вероятность прогрессирования туберкулёза составляет от 5 до 10% в год. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции его проявления не имеют особенностей, а на поздних - клиническая картина существенно меняется. Клинические проявления зависят от степени иммуносупрессии. На поздних стадиях ВИЧ преобладают диссеминированные и внелёгочные формы туберкулёза. Кроме того,' клиническую симптоматику видоизменяет синдром иммунного восстановления, возникающий на фоне применения ингибиторов протеаз. Заключение: по мере развития иммунодефицита и перехода ВИЧ-инфекции в более поздние стадии происходит усугубление клиникоморфологических симптомов туберкулёза.

Считают, что ВИЧ, приводящий к дестабилизации иммунитета, является наиболее значимым из всех известных факторов, способствующих переходу туберкулоносительства в активный туберкулез [10,18]. Там, где сосуществуют туберкулез и ВИЧ-инфекция, риск развития активного туберкулеза измеряется в диапазоне от 5 до 15% в год, в то время как среди лиц, не инфицированных ВИЧ, вероятность прогрессирования заболевания составляет около 10% на протяжении жизни [29]. По-видимому, наибольшей опасности развития активного туберкулеза подвергаются те пациенты, которые ранее были инфицированы ВИЧ, а затем M. Tuberculosis (МБТ). Показано, что туберкулез может увеличивать скорость репликации ВИЧ, ускоряя таким образом наступление СПИДа [21].

У ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулез возникает в числе первых оппортунистических инфекций, хотя может развиться на любой стадии ВИЧ-инфекции [3]. Туберкулёз, в определённой степени, можно рассматривать как своеобразный маркер, который на относительно ранстадии позволяет заподозрить инфекцию. Изучение особенностей течения туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией показало, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции его проявления не имеют особенностей, а на поздних форм туберкулёза структура И клиникоморфологические проявления существенно изменяются [5,23] У больных СПИДом туберкулёз прогрессирует мультифокально и часто экстрапульмонально [5]. Проявления СПИД, которые чаще развиваются через 7-8 лет после инфицирования, приводят к бурному прогрессированию туберкулёзного процесса и летальному исходу [7]. Тяжесть и продолжительность обострений туберкулёза определяются степенью нарушений клеточного иммунитета [4,11].

Клинические проявления туберкулеза также зависит от степени иммуносупрессии: при относительно высоком уровне CD4+ обычно отмечается легочный туберкулез [24]. В исследовании А. Saini (2004) показано, что у 66% ВИЧинфицированных пациентов доминировала атипичная клиническая картина туберкулёза лёгких [28]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции возрастает вероятность развития лимфатической и серозной форм заболевания, менингита и диссеминированного туберкулеза, что в свою очередь нередко приводит к генерализации туберкулёза и смертельному исходу [8]. На фоне ВИЧинфекции могут возникать редкие локализации туберкулёза. Сообщается о трёх случаях церебрального туберкулёза у пациентов со СПИДом [32]. В Мексике зарегистрирован случай реактивации туберкулёза у больного СПИДом, единственным проявлением которой была язва языка

Активный туберкулез, в сочетании с ВИЧинфекцией, имеет множество клинических проявлений и может скрываться под видом других заболеваний. Легочный туберкулез протекает с образованием каверн, инфильтратов в верхних долях, сопровождается пневмониями и фиброзными изменениями в легких [2]. Анализ форм туберкулёза у больных на поздних стадиях ВИЧинфекции показал, что в их структуре преобладали диссеминированные процессы и туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов составляя суммарно 61,4%. У 36% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции имела место генерализация туберкулёзного процесса. Изолированный внелёгочной туберкулёз зафиксирован в незначительном числе случаев 2,2% [5].

При анализе рентгенологической картины в лёгких установлено преимущественное поражение всего лёгкого или верхних долей. Однако в работе зарубежных авторов отмечается поражение нижних долей [24]. При значительном снижении количества СD4+лимфоцитов на рентгенограммах часто наблюдаются нетипичные изменения. Так, A. Saini (2004) наблюдали доминирование диффузных очаговых теней, внутригрудных аденопатий, плевритов [28]. Причем нередко изменения в легких не удается обнаружить даже у больных, выделяющих МБТ с мокротой [11]. Полости распада на поздних стадиях ВИЧ-инфекции отмечаются нечасто [14], что связано с резким снижением эксудативнопролиферативных процессов на фоне тяжелого иммунодефицита. Возможно, поэтому количество бактериовыделителей среди больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции составляет всего 18%. Диагноз туберкулёза может быть затруднен у больных со СПИД, в связи с тем, что вместо верхнедолевых полостных инфильтратов, типичных для реактивации болезни, у них могут выявляться признаки, более свойственные первичному туберкулёзу с внутригрудной лимфаденопатией, нижнедолевыми инфильтратами, плевральным выпотом или даже нормальной рентгенографической картиной [2, 24, 28]. Обычно у таких больных есть симптомы: кашель, утомляемость, потеря веса, ночные поты. Установлено также, что туберкулёз является наиболее частой причиной длительной лихорадки у инфицированных [27]. При легочном туберкулёзе с множественной лекарственной устойчивостью также зафиксировано утяжеление клинической картины, характеризующееся двусторонним поражением с образованием каверн, плевральными повреждениями, распостраненностью и быстрой прогресией туберкулёзного процесса [20].

Вдвое чаще у ВИЧ-позитивных пациентов встречаются внелёгочные формы туберкулёза [9]. Внелегочный туберкулез на

фоне ВИЧ-инфекции наиболее часто проявляется в виде лимфаденопатии, серозных выпотов (в полости плевры, брюшины и в полость перикарда), а также диссеминированного или милиарного туберкулеза [3, 24]. Внелегочный туберкулез может поражать ЦНС, желудочнокишечный тракт, позвоночник, а также кости и суставы [5]. Но в то же время симптоматика у больных ВИЧ-сочетанным туберкулёзом может быть столь неспецифической, что во многих госпиталях США изолируют любого больного со СПИД, если у него есть изменения на рентгенограмме грудной клетки [1].

Анализ причин смерти у лиц, имевших активный туберкулёз на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, показал, что он являлся ведущей причиной смерти в 86,7% случаев, причем в 93,4% наблюдений имела место диссеминация туберкулёза с легочными и внелёгочными локализациями [8].

MAC (Mycobacterium avium complex) обычно поражает больных СПИД с показателями CD4 менее 50 в мкл, в то время как ТБ может возникнуть у больного с любыми показателями CD4 [6]. Примерно в 90% случаев МАС у больных ВИЧ легкие остаются интактными, а поражаются кишечник, костный мозг, печень и селезенка [1]. Типичная картина для МАС - это, как правило, кахектичный больной СПИД с хроническими симптомами истощения, лихорадкой, болью в животе, диареей, но без особых изменений на рентгенограмме грудной клетки с тяжелой анемией и повышенными значениями печеночных функциональных проб [1,6]. Следует отметить, что за последние несколько лет клиническая картина туберкулёза несколько изменилась в связи с началом применения ингибиторов протеаз, которые, как представляется, глобально снижают ретровирусный пул микроорганизмов у пациентов с ВИЧ, при этом существенно увеличивая содержание CD4 [19]. Это привело к иммунной болезни восстановления (IRD) или воспалительному синдрому иммунного восстановления (IRIS) у ВИЧ-инфицированных пациентов в течение начальных месяцев высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [22]. При этом возникают "парадоксальные реакции" или так называемые "клинические сигналы (clinical flares)", которые были определены как переходное ухудшение или появление новых признаков, симптомов или рентгенографических и гистопатологических проявлений [31], скорее из-за раннего восстановления "дисрегулированной" иммунной реакции хозяина, чем в результате неудачи антиретровирусного лечения или рецидива оппортунистических инфекций [13,15]. Это положение подтверждается недавними клиническими исследованиями, показывающими, что у ВИЧ-позитивных пациентов с IRIS преобладают распостраненные формы ТБ на фоне снижения уровня CD4+ до 100 кл/тт3 и быстрого его повышения в первые 3 месяца ВААРТ [17, 22]. Возможно, чтобы избежать синдрома иммунного восстановления, следует назначать ВААРТ до падения уровня СD4+ ниже 100 кл/мкл. Однако, этиология воспалительного синдрома иммунного восстановления до конца не ясна. Есть предположение, что он возникает, по крайней мере, частично, как следствие формирования резистентности к ВААРТ [16, 22]. Об эффекте восстановления иммунологической функции, индуцированной ВААРТ, стало известно в 1998 г., когда были описаны первые пять случаев фокального гранулематозного лимфаденита из-за инфекции Mycobacterium avium complex и парадоксальные реакции при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе [25]. В настоящее время в литературе описано 166 случаев IRD, связанной с микобактериальными инфекциями [19]. Отмечено, что болезнь иммунного восстановления ведет к изменению клинической картины туберкулёза. К примеру, МТБ может дать картину, в большей степени похожую на реактивацию, а не на "первичный ТБ". Влияние на МАС еще более выражено [19, 25, 30]. Испанскими исследователями проведено сравнительное изучение клинических особеннозаболеваниями, стей между вызванными M.Tuberculosis M. Kansasii ВИЧ-V инфицированных пациентов, в результате которого не выявлено каких-либо клинических и рентгенологических особенностей, но установлено, что при инфицировании M. Kansasii более выражена иммуносупрессия и прогрессирование ВИЧ-инфекции [12].

Туберкулиновые пробы на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в большинстве случаев являются неинформативными, в то время как на ранних стадиях частота их выявления не отличается от таковой у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, по мере развития иммунодефицита и перехода ВИЧ-инфекции в поздние стадии клинико-морфологические симптомы туберкулёза значительно усугубляются. Учитывая вышеизложенное, в целях своевременного выявления туберкулёза целесообразно после установления диагноза ВИЧ-инфекции и до развития стадий выраженного иммунодефицита определять больных, входящих в группу высокого риска заболевания туберкулёзом, для последующего динамического наблюдения за ними фтизиатра и своевременного назначения химиопрофилактики или лечения туберкулёза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Альбина X., Л. Райхман //Большой Целевой Журнал о туберкулезе. 2000. № 7. С.15.
- 2. Волкова К.И., Кокосов А.Н., Браженко Н.А.//Проблемы туберкулёза. 2001. № 2.С.61.
- 3. Карачунский М.А.//Проблемы туберкулёза. 2000. № 1. С. 47. 4.Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М. «Медицина». 2004. 519 с. 5.Фролова О.П. //Проблемы туберкулёза. № 6. 2002. С. 30.
- 6. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., «Медицина». 2000. 430 с.

- 7. Хауадамова Г.Т., Аруинова Б.К., Бидайбаев Н.Ш. и др.//Проблемы туберкулёза. 2001. № 5. С 34
- 8. Якубовяк В., Коробицин А., Малахов К. //Проблемы туберкулёза. 2005. № 4. С.40.
- 9. Aerts D., Jobim R. //International journal of tuberculosis and lung disease. 2004. Vol. 8. Iss. 6. P. 785.
- 10. Bloom B. Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control ASM Press. Washington. DC. 1994. 621 p.
- 11.Bock N., Reichman L.B.//Seminars in respiratory and critical med. 2004.Vol.24. N 3. P. 337.
- 12. Canuetoquintero J., Caballerogranado F.J., Herreroromero M. et al.//Clinical infectious diseases. 2003. Vol. 37. Iss. 4. P. 584.
- 13. Cooney E.L.//Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. P.224.
- 14. Corr Peter //Променева диагност., променева терапия. 2003. № 4. C65.
- 15. De Simone J.A., Pomerantz R.J., Timothy J.B. //Ann Intern. Med. 2000. Vol.133. P.44.
- 16. Goebel FD. //Infection. 2005. Vol.33. Iss.l. P.43.
- 17. Jevtovic D.J., Salemovic D., Ranin.//HIV Med. 2005. Vol.6. Iss.2. P.140.
- 18. Lawn S.D. //Journal of infection 2004. Vol. 48. Iss 1. P. 1.
- 19. Lawn S.D., Bekker L.G., Miller R.F.//Lancet Infect. Dis. 2005. Vol.5. Iss.6. P.361.
- 20. Majid V. Amiri, Soheila Zahirifard, Kiarash Mohajer. //Europ. Resp. J. 2004.Vol. 24. Supp. 48. P.199 s.
- 21. Mellors J. W., A. Munoz, J. V. Giorgi et al.//Ann. Intern. Med. 1997. Vol. 126. P. 946.
- 22. Michailidis C, Pozniak A.L., Mandalia S.//Antivir Ther. 2005.Vol.10. Iss.3.P.417.
- 23. Murray J.F.//Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005. Vol. 9. Iss. 8. P.826.
- 24. Nadri F., Ravindran N. et al. //Europ. Resp. J. 2004. Vol. 28. Suppl.48. P.2609.
- 25. Race E.M., Adelson-Mitty J., Kriegel G.R. et al. //Lancet 1998. Vol. 351. P. 251.
- 26. Ramirez- Amador V., Anaya-Saavedra G., Gonzalez-Ramirez I.I I Med. Oral. Patol. Oral Cir Bucal. 2005. Vol.10. Iss.2. P.109.
- 27. Rupali P., Abraham O.C., Zachariah A. et al. //National medical journal of India. 2003. Vol. 16. Iss. 4. P. 193.
- 28. Saini A. et al. //Intern. J. Of Tuberc. a Lung Dis. 2004. N11. Vol. 8. Suppl.l.P. 71.
- 29. Selwyn P.A., D. Hartel, V. A. Lewis. //N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. P. 545.
- 30. Trevenzoli M., A.M. Cattelan, F. //Medical Journal. 2003.Vol.79. P.535.
- 31. Vento S., Garofano T., Renzini C etal.//AIDS. 1998. Vol.12. P. 116.

32. Vidal J. E., Hernandez A. V., Penalva de Oliveira A. et al. //Arg. Neuro-psiquiat. 2004. Vol. 62. N 3 B. P. 793.

CLINICAL ASPECTS OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Sotnichenko S.A.

Municipal clinical dermatovenerologic dispensary Vladivostok

Tuberculosis progression possibility for HIV positive persons comprises from 5 to 10 % a year. Tuberculosis manifestation on the HIV-infection early stages has no features, but on advanced stages the clinical picture changes essentially. Clinical implications depend on immunosuppression level. On HIV advanced stages disseminated and extrapulmonary forms of tuberculosis prevail. Moreover, clinical symptoms are changed by immunoreconstitution syndrome, appearing while Pi protease inhibitor application. Conclusion: as the immunodeficiency develops and HIV-infection turns to advanced stages, tuberculosis clinicopafhologic symptoms aggravation happens.