

Клинические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

М.Ю. Кожушко, канд. мед. наук, И.В. Евстигнеев, канд. мед. наук,
Днепропетровская государственная медицинская академия

Развитие туберкулеза (ТБ) у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и у больных со спонтанным иммунодефицитом (СПИД) — актуальная проблема медицины. В настоящее время ТБ является одной из основных причин смерти ВИЧ-инфицированных. Значимость этих двух инфекций возросла за последние годы, что связано как с продолжающимся ростом заболеваемости ТБ (в мире ежегодное увеличение составляет 2%), так и с нарастанием пандемии ВИЧ-инфекции [16]. Существенно повышается вероятность увеличения в будущем случаев сочетанной патологии ТБ+ВИЧ/СПИДа [13]. ВИЧ-инфекция у ранее переболевших ТБ приводит к реактивации латентной инфекции. По данным ВОЗ, на планете насчитывается более 42 млн ВИЧ-инфицированных [11].

Микобактериями туберкулеза (МБТ) инфицировано 33% населения планеты. Ежегодно в мире регистрируют 8 млн новых случаев ТБ и 2 млн смертей от него. ТБ наиболее подвержены ВИЧ-инфицированные (повышение заболеваемости ТБ в 200 раз), при этом ТБ как причину смерти устанавливают у 30% больных с ВИЧ-инфекцией. Эпидемиологи подсчитали, что за последние 50 лет в военных конфликтах погибли 23 млн человек, в то время как только от трех инфекций (ТБ, ВИЧ/СПИД, малярия) — 160 млн. Причинами большинства смертей от инфекционных болезней являются 6 нозологий: пневмония, ТБ, диарея, корь, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция [10].

По оценке ВОЗ, почти 10% из вновь выявленных случаев ТБ в мире сочетаются с ВИЧ-инфекцией [5]. Заболеваемость ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией повышается, и с начала третьего тысячелетия ТБ занимает первое место в структуре оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (43,8%). Цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), пневмоцистную пневмонию (ПП) и церебральный токсоплазмоз регистрируют значительно реже [2]. Прежде всего это связано с отнесением большинства больных к одним и тем же группам риска — как по ТБ, так и по ВИЧ-инфекции. По данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНАЙДС) и ВОЗ, ежедневно в мире выявляют около 14 000 ВИЧ-инфицированных [8]. В последние годы наблюдается тенденция к возрастанию роли полового пути передачи ВИЧ.

Распространение ВИЧ/СПИДа приобрело эпидемический характер и развивается по следующей классической схеме:

- первая волна, наиболее агрессивная, охватила потребителей инъекционных наркотиков;
- вторая, медленная, волна формируется за счет лиц, инфицированных половым путем сексуальными партнерами-наркоманами;

- третья — является следствием двух предыдущих и распространяется среди детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями [11].

Пандемия ВИЧ/СПИДа открыла новую эру превалирования возбудителей медленных бактериальных и вирусных инфекций как основного этиологического фактора заболеваемости и смертности [3, 4, 12, 14]. У большинства инфицированных ВИЧ диагностируют латентную стадию заболевания, больные на стадии СПИДа составляют менее 0,2% от числа ВИЧ-инфицированных [7].

ВИЧ-инфекция, вызывая нарушения в иммунном статусе, является фактором риска активного ТБ у инфицированных МБТ. Риск возрастает по мере усиления иммунодепрессии. Известно, что у лиц, инфицированных ВИЧ и МБТ, ежегодная вероятность развития ТБ составляет около 10%, тогда как у неинфицированных ВИЧ — не превышает 10% на протяжении всей жизни [5]. ВИЧ-инфекция в течение 10 лет и более может протекать при отсутствии клинических проявлений или при субклиническом течении [6].

Парентеральное проникновение ВИЧ позволяет ему достигать главной мишени — клеток, несущих рецептор CD4+ (Т-хелперы, макрофаги, дендритные клетки дермы). Медленное прогрессирующее уменьшение количества этих клеток, вызываемое персистенцией ВИЧ, приводит к развитию дефекта Т-клеточного звена иммунитета, специфичность которого проявляется в снижении резистентности к возбудителям условно-патогенных инфекций [1, 7, 12].

Сочетание ТБ и ВИЧ-инфекции — два взаимовлияющих и взаимоотягощающих заболевания. Распространение ВИЧ является одной из основных причин повышения частоты остро прогрессирующих форм ТБ. ВИЧ-инфекция при высокой инфицированности населения МБТ обуславливает переход состояния инфицированности в активный ТБ, что также приводит к уменьшению количества CD4-лимфоцитов и усилению репликации ВИЧ в этих клетках.

ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия многократно повышает риск заболеть ТБ вследствие как реактивации латентной микобактериальной инфекции, так и экзогенной реинфекции. С помощью метода ДНК-типирования у части ВИЧ-инфицированных, особенно находившихся в местах лишения свободы, обнаружены два штамма МБТ: первый — «свой» в состоянии реактивации и второй, попадающий в организм в результате экзогенной реинфекции. Второй штамм часто оказывается полирезистентным к противотуберкулезным препаратам. О заражении устойчивым штаммом МБТ часто

свидетельствуют бурный характер ТБ-процесса, его распространенность, множественность деструкции и крупный размер каверн. Иммунодепрессия при ВИЧ-инфекции приводит к снижению фиброгенеза, нарушению формирования каверн и диссеминации туберкулезного процесса с формированием очагов воспаления в различных органах и тканях.

В последние годы актуальной проблемой фтизиатрии является множественная лекарственная устойчивость МБТ. Не менее актуально и выявление у 70% хронических больных ТБ неспецифической микрофлоры почти с 90% устойчивостью к антибиотикам [9, 15]. Продолжается ослабление иммунных механизмов защиты при усилении вирулентности и агрессивности МБТ и неспецифической микрофлоры, особенно на фоне вторичной иммунной недостаточности.

Важнейшая проблема современной фтизиатрии и лечебных учреждений в целом — профилактика нозокомиальной инфекции в условиях напряженной эпидемической ситуации в отношении ТБ и усиливающейся лекарственной устойчивости.

Группы больных ТБ, сочетанным с ВИЧ, в зависимости от характера выявления и особенностей течения

Пациентов с ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от особенностей течения и периода выявления целесообразно разделить на две группы:

- I группа — ТБ развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции как вторичное заболевание. ВИЧ-инфекция у этих больных определена как первичная (группа ВИЧ/ТБ);
- II группа включает больных, у которых ТБ является первичным. Они находятся на учете в противотуберкулезных учреждениях и в дальнейшем у них выявляют ВИЧ-инфекцию (группа ТБ/ВИЧ).

В каждой из этих групп можно выделить определенные особенности клинического течения сочетанной инфекционной патологии.

У больных II группы (ТБ/ВИЧ) течение заболевания, структура клинических форм ТБ, частота бактериовыделения и эффективность проводимого лечения в основном практически не отличаются от течения и исходов ТБ у неинфицированных ВИЧ. У этой категории на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и на протяжении около 2 лет ТБ имеет те же формы и клинические симптомы, что и у неинфицированных ВИЧ. Преобладают очаговые и инфильтративные формы ТБ, при этом количество CD4-лимфоцитов в крови у них не уменьшается до уровня менее 450–500 в 1 мкл. На поздних стадиях у этих больных часто развиваются генерализованные, диссеминированные, деструктивные формы ТБ, возникают осложнения. Тяжесть клинического течения туберкулезного процесса на поздних стадиях ВИЧ-инфекции соответствует постепенному усугублению иммуносупрессии.

Прогрессирование вторичной иммунной недостаточности, развитие СПИД-оппортунистических инфекций (при уменьшении количества CD4-лимфоцитов в крови ниже 200 в 1 мкл), вторичные заболевания, редкое выявление МБТ в мокроте на поздних стадиях ВИЧ-инфекции определяют трудности диагностики и лечения больных этой категории. Эффективность терапии зависит от своевременного выявления ТБ, его длительного активного лечения, отсутствия полирезистентных штаммов, а также от адекватного проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

У больных с ВИЧ/ТБ туберкулезный процесс чаще протекает значительно острее и тяжелее, чем у больных ТБ/ВИЧ. У этой

категории на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с количеством CD4-лимфоцитов в крови менее 200 в 1 мкл закономерно развиваются СПИД-оппортунистические инфекции. ТБ оценивают как вторичное заболевание при наличии нижеперечисленных симптомов: лихорадка неустановленного генеза в течение более 1 мес, генерализованная лимфаденопатия, уменьшение массы тела более чем на 10%, резистентные к проводимому лечению вирусные, бактериальные, грибковые поражения внутренних органов, кандидоз пищевода, трахеи, бронхов, рецидивирующий ротоглоточный и урогенитальный кандидоз, стойкий к проводимой антифунгицидной терапии, диарея. Соответственно прогрессирует иммуносупрессия с уменьшением количества CD4-лимфоцитов в крови в динамике, что в определенной степени объясняет частое развитие генерализованных форм ТБ.

У больных I группы (ВИЧ/ТБ) на поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулезный процесс в дебюте развивается остро с температурой тела 39–40 °С, выраженной интоксикацией, тахикардией, уменьшением массы тела на 10% и более, головной болью, симптомами энцефалопатии. Характерной особенностью часто является слабовыраженная легочная симптоматика или ее отсутствие. У большинства больных выявляют увеличение периферических, внутригрудных и мезентериальных лимфатических узлов, в которых развиваются казеозно-некротические процессы с частым образованием свищей. Первичные формы ТБ с поражением периферических и мезентериальных лимфатических узлов наблюдают преимущественно у пациентов группы ВИЧ/ТБ. Чаще встречаются генерализованные процессы.

При рентгенологическом исследовании у больных с ВИЧ/ТБ обнаруживают:

- милиарные высыпания во всех легочных полях с одновременным их наличием в печени, кишечнике, селезенке, мозговых оболочках;
- значительное увеличение внутригрудных лимфатических узлов с расширением корней легких и пневмоническими фокусами, участками просветления за счет распада легочной ткани;
- инфильтративные фокусы с множественными участками просветления вследствие распада;
- деструктивные изменения с формированием тонкостенных полостей распада без фиброзной ткани.

У больных группы ВИЧ/ТБ частыми осложнениями могут быть туберкулезный менингит, плеврит, перикардит, асцит.

Основными морфологическими изменениями в органах и системах у больных с ВИЧ/ТБ часто могут быть милиарные некротические изменения со слабой гранулематозной реакцией или ее отсутствием.

У больных II группы (ТБ/ВИЧ) в клинической картине чаще преобладают легочные симптомы (кашель, мокрота, хрипы в легких). Интоксикационный синдром нарастает по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. Для этих больных характерно наличие остаточных посттуберкулезных изменений в виде участков фиброза, кальцинатов, плевральных наслоений, очаговых и фокусных образований, на фоне которых формируются казеозно-пневмонические очаги. По мере прогрессирования иммунодепрессии диссеминированные и фиброзно-кавернозные процессы характеризуются появлением фокусов бронхогенного отсева, множественных очагов, каверн и участков распада. У больных этой группы ВИЧ-инфекция активизирует

старые очаги ТБ, который приобретает остро прогрессирующий характер, поражая все органы и системы организма.

В поздних стадиях ВИЧ-инфекции в группах больных с ВИЧ/ТБ и с ТБ/ВИЧ ТБ характеризуется остро прогрессирующим течением с генерализацией процесса и сходными патоморфологическими изменениями в органах.

Клинические варианты течения ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Течение ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, зависит от выраженности иммунодепрессии, штаммов МБТ, социального статуса пациента и ряда других факторов. Контакт с лицами, находившимися в местах лишения свободы, повышает риск инфицирования полирезистентным штаммом МБТ. С учетом характера инфицирования МБТ выделяют 4 клинических варианта течения ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией:

1-й вариант: ТБ развивается в результате экзогенной реинфекции резистентным к лечению штаммом МБТ у ВИЧ-инфицированного на ранней или поздней стадии ВИЧ-инфекции. На всех стадиях ВИЧ ТБ приобретает остро прогрессирующее течение, по мере углубления иммунодепрессии ТБ протекает бурно и не поддается лечению при наличии полирезистентного штамма МБТ. При этом антигены МБТ усиливают репликацию ВИЧ и углубляют иммунодепрессию. При данном варианте важна роль штаммов МБТ, резистентных к противотуберкулезным препаратам, ВИЧ-инфекция развивается быстрее.

2-й вариант: ТБ развивается в результате эндогенной реактивации МБТ в легких (старые очаги или кальцинаты). Этот процесс возможен на ранних стадиях ВИЧ при транзитном уменьшении количества CD4-лимфоцитов и на его поздних стадиях — инфекции при наличии глубокой и необратимой иммунодепрессии. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции ТБ характеризуется благоприятным течением при условии своевременного проведения противотуберкулезной терапии и ВААРТ. При эндогенной реактивации МБТ в старых очагах роль своего штамма менее значима, чем при 1-м варианте (экзогенная реинфекция), и более важна прогрессирующая иммунодепрессия за счет усиления репликации ВИЧ с поражением CD4-лимфоцитов.

При количестве CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл (СПИД согласно критериям СДС), развиваются оппортунистические инфекции, генерализованные формы ТБ. Проведение специфического лечения, профилактики и ВААРТ в определенной мере может замедлить прогрессирование этих сочетанных инфекций.

3-й вариант: эндогенная реактивация внелегочного ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в различных органах и системах (например, с частой локализацией в торакальных и мезентериальных лимфатических узлах). Эти пациенты предъявляют нетипичные жалобы, во время рентгенографии патологические изменения в легких не визуализируются, что значительно затрудняет диагностику. В анамнезе этих больных часто отсутствуют сведения о контакте с лицами с активными формами ТБ, заражение ВИЧ чаще происходит половым путем. В случаях поздней диагностики ТБ, при отсутствии специфической терапии и ВААРТ прогрессирует иммунодепрессия. При этом происходит быстрая гематогенная генерализация туберкулезного процесса. У больных этой категории значима роль штамма МБТ, ВИЧ-инфекции и СПИД-оппортунистических заболеваний.

4-й вариант: больные ТБ, состоящие на учете в противотуберкулезных учреждениях на протяжении нескольких лет, инфицируются ВИЧ, чаще — инъекционным путем. Пациенты сообщают о контакте с больными с активным ТБ, находившимися в местах лишения свободы. Штаммы МБТ у них зачастую резистентны к основным противотуберкулезным препаратам. Эти варианты сочетания МБТ и ВИЧ взаимоотносятся, что приводит к быстрому прогрессированию как ТБ, так и ВИЧ.

Высокая частота деструктивных форм ТБ у ВИЧ-инфицированных, в том числе с формированием каверн крупного размера, в определенной степени обусловлена наличием штаммов МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам.

Основной причиной тяжелой легочной патологии у ВИЧ-инфицированных с умеренно выраженным (количество CD4-лимфоцитов 200–500 в 1 мкл) и глубоким иммунодефицитом (количество CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл) является ТБ. При уменьшении количества CD4 (Т-хелперов) до уровня менее 200 в 1 мкл ТБ имеет атипичное течение с локализацией в нижних долях легких, частой диссеминацией легочного процесса, поражением внутригрудных лимфатических узлов.

Однако у части больных выраженные патологические изменения легких на рентгенограммах не определяют. Генерализация туберкулезного процесса приводит к поражению периферических и внутрибрюшных лимфатических узлов, печени, селезенки, кишечника, позвоночника, мозговых оболочек. Вследствие атипичной клинической симптоматики возможна несвоевременная диагностика генерализованных форм ТБ при сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне иммунодепрессии.

Среди внелегочных форм ТБ одной из наиболее распространенных остается поражение лимфатических узлов. При наличии двух таких тяжелых инфекций возможна ошибочная оценка периферической лимфаденопатии. Обнаружение по результатам гистологического исследования лимфатического узла фолликулярной гиперплазии и преобладание фолликулов со светлыми центрами, обилием макрофагов, создающих картину «звездного неба» с умеренно выраженным фиброзированием лимфатического узла, скорее свидетельствует о ВИЧ-инфекции, а не о ТБ. Эти изменения присущи генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции, которая в качестве стадии развития этой инфекции маскирует поражение лимфатических узлов ТБ.

Морфологические проявления ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

У больных I группы (ВИЧ/ТБ) преобладает милиарная и мелкоочаговая легочная диссеминация, в меньшей степени представлены сливные фокусы размером более 1 см крупноочагового диссеминированного ТБ. Крупноочаговая диссеминация с расплавлением некротических участков приводит к образованию новых каверн. Лимфатические узлы сливаются между собой и с окружающими тканями с частичным и тотальным казеозом.

Характерной особенностью у больных I группы (ВИЧ/ТБ) является полная утрата специфичности морфологической структуры воспаления или значимые изменения гранулематозного воспалительного процесса. В очагах воспаления часто наблюдают монотипное строение во всех пораженных органах. При наличии выраженной лейкоцитарной инфильтрации редко выявляют эпителиоидные клетки. У многих больных отсутствуют гигантские клетки Пирогова – Лангханса, эпителиоидно-клеточные гранулемы, лимфоидная реакция.

При окраске по методу Циля – Нильсена в некротических очагах обнаруживают значительное количество МБТ. В пораженных тканях преобладают альтеративные и экссудативные реакции при значительном угнетении или отсутствии пролиферации. Резкое угнетение пролиферативного компонента у больных этой категории, часто с утратой черт специфичности гранулематозного воспаления, отсутствие или замедление процесса отграничения и организации некротических очагов, торможение продуктивного компонента воспаления в очагах — характерные черты морфологических изменений у больных с ВИЧ/ТБ.

У больных группы ТБ/ВИЧ во внутренних органах чаще преобладают альтеративно-экссудативные процессы и гнойно-некротические фокусы мономорфного характера. В этой группе продуктивная реакция с наличием незначительного количества эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова – Лангханса, а также более выраженная в некоторых гнойно-некротических фокусах с наличием малого числа коллагеновых волокон встречается чаще, чем у пациентов с ВИЧ/ТБ. В группе ТБ/ВИЧ при гистологическом исследовании чаще выявляют эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы с незначительными проявлениями организации в виде рыхлого фиброзного слоя на периферии, а в лимфатических узлах — мелкие эпителиоидные гранулемы. При генерализации процесса во внутренних органах отмечается острое прогрессирование ТБ с альтеративно-экссудативными изменениями.

Таким образом, в группе ТБ/ВИЧ чаще определяется слабо или умеренно выраженная реакция в виде формирования капсулы. В результате выявляют кальцинированные и инкапсулированные очажки, гранулемы, очаговый пневмосклероз, стенки каверн приобретают гистологические черты фибрирования. В I группе (ВИЧ/ТБ) при наличии альтеративных процессов в очагах некроза типичные гранулемы зачастую не выявляют, значительно выражена лейкоцитарная инфильтрация без проявлений отграничения очагов и заживления. *Утрачивается один из важных морфологических признаков волнообразности течения туберкулезного процесса, о чем свидетельствует мономорфность фокусов во всех пораженных органах.*

Дифференциальный диагноз туберкулеза при легочных заболеваниях у ВИЧ-инфицированных

При оценке вероятности развития ряда заболеваний с поражением легких необходимо учитывать количество CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) в крови больных. При их количестве более 500 в 1 мкл и наличии легочной патологии у ВИЧ-инфицированных дифференциальную диагностику проводят с тремя наиболее вероятными заболеваниями: 1) бактериальной пневмонией; 2) ТБ; 3) раком легкого. Если у ВИЧ-инфицированного количество CD4-лимфоцитов находится в пределах 200–499 в 1 мкл, то кроме перечисленных заболеваний необходимо также исключить лимфому. В случае дальнейшего уменьшения количества CD4-лимфоцитов до 100–199 в 1 мкл возможно, кроме названных заболеваний, возникновение ПП.

Спектр возможной легочной патологии значительно расширяется при количестве CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл. К перечисленным заболеваниям добавляются еще и приведенные ниже: 1) грибковые инфекции (чаще *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*); 2) ЦМВИ; 3) атипичный микобактериоз; 4) саркома Капоши. По частоте встречаемости среди легочной пато-

логии у ВИЧ-инфицированных наиболее вероятно *бактериальная пневмония*. При наличии типичных возбудителей начало заболевания острое (в течение не более 1 нед) с лихорадкой и кашлем с гнойной или слизистой мокротой. Эмпирическая антибактериальная терапия часто эффективна.

При бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных необходимо учитывать следующее:

- возникновение на любой стадии ВИЧ-инфекции;
- прогрессирующее уменьшение количества CD4-лимфоцитов в крови повышает риск бактериальной пневмонии и ее тяжелого течения;
- бактериальная пневмония отличается быстро прогрессирующим течением и значительной частотой осложнений;
- *M. pneumoniae* редко обуславливает развитие пневмонии;
- при наличии у ВИЧ-инфицированного бактериальной пневмонии ПП одновременно выявляют примерно в 13% случаях.

У пациентов с рецидивирующей негоспитальной пневмонией, а также тяжелым течением, резистентным к в/в стандартной антибактериальной терапии двумя антибиотиками разных рекомендуемых групп в адекватных дозах и при надлежащей длительности назначения, необходимо исключить ВИЧ-инфекцию.

Рецидивирующая (более 2 раз в год) бактериальная пневмония относится к СПИД-индикаторным заболеваниям.

При остром начале (в течение менее 1 нед), наличии очаговых уплотнений в легких и продуктивном кашле высока вероятность бактериальной пневмонии, вызванной типичным возбудителем. В таких случаях целесообразно назначение эмпирической антибактериальной терапии. Если лечение неэффективно и стандартные исследования мокроты неинформативны, показана бронхоскопия с получением бронхоальвеолярного смыва (БАС) и выполнением биопсии для исключения ТБ. Подострое или хроническое течение легочного процесса, диффузная инфильтрация и образование полостей указывают на отсутствие типичного возбудителя бактериальной пневмонии.

ТБ у ВИЧ-инфицированных с количеством CD4-лимфоцитов более 200 в 1 мкл проявляется клинически так же, как и у неинфицированных ВИЧ с образованием инфильтратов и полостей распада в верхних долях легких. Такое типичное течение ТБ имеет подострый характер и сопровождается общими симптомами. При количестве CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл ТБ протекает атипично с образованием инфильтратов в нижних долях легких и возникновением внелегочных поражений, зачастую милиарных.

Всех больных ТБ необходимо обследовать в отношении ВИЧ, который может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. ТБ считается СПИД-индикаторным заболеванием.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции и при количестве CD4-лимфоцитов более 200 в 1 мкл выявляют типичные изменения в виде очаговых, инфильтративных, кольцевидных теней в верхних долях легких. В случае далеко зашедшей ВИЧ-инфекции и при количестве CD4-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл характерно следующее:

- легочный ТБ возможен при нормальной рентгенологической картине;
- очаги уплотнения часто локализируются в нижних долях легких;
- инфильтраты в легких при ТБ обнаруживают у 10–13% больных;
- значительно чаще встречается милиарный ТБ с диссеминированными очагами поражения;

- чаще в процесс вовлекается плевра. Если граница плеврального выпота выходит за пределы реберно-диафрагмального синуса и количество CD4-лимфоцитов в крови менее 100 в 1 мкл, то это указывает на высокий риск смерти;
- высокая частота поражения внутригрудных лимфатических узлов ТБ(МБТ).

Исследование мокроты включает окраску мазков по методу Грама, Циля – Нильсена, посев на среды для МБТ, грибов, экспресс-исследование мокроты на *M. tuberculosis*. Необходимо подчеркнуть, что при окраске мазков мокроты по методу Циля – Нильсена специфичность в отношении ТБ снижается в соответствии с уменьшением количества CD4-лимфоцитов в крови, что связано с повышением частоты выявления атипичных микобактерий. Экспресс-исследование мокроты на ДНК *M. tuberculosis* чаще проводят при положительных результатах исследований мазков мокроты, окрашенных по методу Циля – Нильсена. По этой методике, кроме МБТ, могут окрашиваться атипичные микобактерии и комменсалы, однако в экспресс-исследовании мокроты на ДНК *M. tuberculosis* получают отрицательный результат, положительный же подтверждает ТБ.

При проведении бронхоскопии выполняют биопсию слизистой оболочки для исключения ТБ, осуществляют исследование мазка, посев на среды для МБТ (чувствительность посева приближается к 100%). При наличии плеврального выпота исследуют мазок из осадка на *M. tuberculosis*, проводят биопсию плевры для выявления туберкулезных гранулем. Высокочувствительным методом является исследование жидкости БАС после проведения бронхоскопии. Метод ПЦР позволяет обнаружить в этой жидкости ДНК *M. tuberculosis*.

У ВИЧ-инфицированных необходимо также проводить дифференциальную диагностику туберкулеза легких и ПП. Это заболевание у подавляющего числа больных развивается при количестве CD4-лимфоцитов в крови менее 200 в 1 мкл. В нашей стране среди легочной патологии у ВИЧ-инфицированных ПП встречается значительно реже, чем ТБ (составляет около 1/3 причин смерти). Сочетание ПП и ТБ при легочной патологии у ВИЧ-инфицированных обнаруживают в 10–13% случаях, а наличие только ПП — значительно реже. ПП необходимо исключать при наличии двусторонней диффузной симметричной альвеолярной или интерстициальной инфильтрации легких у пациентов с прогрессирующей одышкой и кашлем, которые появились 1–3 нед назад.

Таким образом, ПП — наиболее частая причина острого диффузного воспаления легких у ВИЧ-инфицированных, у которых количество CD4-лимфоцитов в крови составляет менее 200 в 1 мкл. Кашель отмечается почти у всех больных с ПП, чаще без выделения мокроты, лихорадка — почти у всех. Необходимо отметить важный клинический синдром — прогрессирующую одышку. Почти у половины больных аускультативная картина при ПП может быть нормальной. ПП необходимо исключать у ВИЧ-инфицированных при возникновении прогрессирующей одышки, даже на фоне нормальной аускультативной и рентгенологической картины. У большинства больных с ПП в биохимическом анализе крови повышена суммарная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Этот показатель неспецифический, однако его повышение свидетельствует о выраженной дыхательной недостаточности.

Предполагать ПП у ВИЧ-инфицированных необходимо при наличии:

- длительной прогрессирующей одышки;
- диффузной симметричной двусторонней альвеолярной или

интерстициальной инфильтрации легких;

- пятнистой или нодулярной инфильтрации при КТ, похожей на матовое стекло, больше выраженной в прикорневых зонах;
- всегда высокой СОЭ;
- частого повышения суммарной активности ЛДГ.

Наиболее точный метод исследования для подтверждения ПП — окрашивание мазков промывной жидкости БАС после бронхоскопии. При этом используют моноклональные антитела и метод серебрения. Клинический диагноз ПП, установленный без подтверждения этими методами, у каждого второго больного оказывается ошибочным.

Изолированное поражение легких вследствие ЦМВИ редко наблюдают при ВИЧ-инфекции. Чаще ЦМВИ поражает несколько систем, одновременно диагностируют ретинит, эзофагит и колит. ЦМВИ является наиболее вероятной при более глубокой иммуносупрессии: уменьшении количества CD4-лимфоцитов до 100 в 1 мкл, а чаще — менее 50 в 1 мкл. Дифференциальная диагностика ТБ при такой глубокой иммуносупрессии еще больше усложняется, что обусловлено расширением спектра возбудителей оппортунистических инфекций, сочетанием нескольких из них у одного больного и тяжелым характером поражения легких. При этом часто диагностируют генерализованные формы ТБ.

Клиническими симптомами поражения легких при ЦМВИ являются сухой кашель, повышение температуры тела, умеренные признаки дыхательной недостаточности. Развивается интерстициальная пневмония с фиброзирующим бронхиолитом и альвеолитом. Возможны инфильтративные изменения в верхних долях обоих легких и прогрессирование диффузного уплотнения интерстициальной ткани.

Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium* – *intracellulare*, сопровождается общими симптомами: похудением, лихорадкой, обильным потоотделением. Развивается у ВИЧ-инфицированных при глубокой иммунодепрессии с уменьшением количества CD4-лимфоцитов в крови менее 50 в 1 мкл. Инфекция обусловлена двумя атипичными микобактериями — *M. avium* и *M. intracellulare*. В клинической картине общие симптомы преобладают над легочными. Легкие поражаются не более чем у 5% пациентов с атипичной микобактериальной инфекцией. На рентгенограммах органов грудной клетки характерные изменения чаще отсутствуют, реже выявляют инфильтраты, узлы, полости распада, увеличение лимфатических узлов. В мазках мокроты *M. avium* и *M. intracellulare* окрашивают по методу Циля – Нильсена. При выявлении микобактерий в мазке экспресс-исследование на ДНК *M. tuberculosis* позволяет отличить атипичные микобактерии от МБТ.

У больных с ВИЧ-инфекцией и легочной патологией необходимо определить этиологический спектр и характер поражения нижних дыхательных путей в зависимости от глубины иммуносупрессии. Особенно это важно при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии в процессе лечения легочной патологии, наличии длительной лихорадки неустановленного генеза и количестве CD4-лимфоцитов в крови менее 200 в 1 мкл.

У больных данной категории целесообразно проведение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости и биоптатов бронхов с помощью ПЦР для выявления генетического материала *M. tuberculosis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex 1-go* и *2-go* типов, *Toxoplasma gondii* и др. У ряда

больных возникает необходимость в исследовании крови, мочи, слюны и кала на наличие генетического материала возбудителей оппортунистических инфекций для подтверждения системности поражения.

С углублением иммуносупрессии проба Манту становится менее чувствительной, что объясняется угнетением реакций гиперчувствительности замедленного типа, в которой принимают участие сенсibilизированные Т-лимфоциты. При количестве CD4-лимфоцитов более 300 в 1 мкл крови чувствительность пробы Манту составляет 90%, если количество CD4-лимфоцитов менее 100 в 1 мкл крови, то ее чувствительность приближается к 0%.

Приводим пример тяжелого течения туберкулезного процесса у больного I группы (ВИЧ/ТБ).

Больной С., 32 года, поступил в терапевтическое отделение с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С на протяжении 4 нед, кашель с незначительным количеством слизистой мокроты и боль в горле.

Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы появились 1 мес назад, за медицинской помощью не обращался. В течение всего этого периода сохранялись лихорадка и кашель.

При поступлении: состояние средней тяжести.

Масса тела 70 кг, рост 184 см, индекс массы тела 20,6 кг/м².

Пульс 105 в 1 мин, артериальное давление (АД) 115/70 мм рт. ст., число дыхательных движений 20 в 1 мин.

Пальпировали безболезненные и неспаянные шейные, затылочные и подмышечные лимфатические узлы размером 0,3×0,5 см.

Слизистая оболочка зева гиперемирована.

При аускультации легких определяли везикулярное дыхание, хрипы не прослушивали. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см.

При поступлении больному был установлен предварительный диагноз: субфебрилитет неясного генеза.

В анализе крови общем: гемоглобин 104 г/л, эритроциты $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,2 \cdot 10^9$ /л (э. 1%, п. 5%, с. 82%, л. 6%, м. 6%). СОЭ 45 мм/ч.

В анализе крови биохимическом: аланиновая трансаминаза (АЛТ) 105 ЕД/л, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) 165 ЕД/л, щелочная фосфатаза 2850 ЕД/л, тимоловая проба 10,2 ЕД.

Трехкратное исследование крови на гемокультуру показало отсутствие роста флоры.

Результаты рентгенографического исследования органов грудной клетки: корни тяжистые, слева над куполом диафрагмы в пределах синуса незначительное количество жидкости, плевральные спайки.

Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: в легких очаговые инфильтративные тени не выявлены. В нижней доле левого легкого усилен легочный рисунок. Корни тяжистые, не расширенные. В левом синусе незначительное количество жидкости.

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости: толщина правой доли печени 13,9 см, левой — 8 см, диаметр портальной вены 11,4 мм. В области ворот печени выявлен лимфатический узел диаметром 9,9 мм. Желчный пузырь 7,59×3,49 см, деформирован, стенка уплотнена, утолщена до 5,6 мм. Диаметр общего желчного протока 4,9 мм. Поджелудочная железа не увеличена, над областью головки железы лимфатические узлы диаметром 8,4 мм и 17,7 мм, под головкой визуализируется лимфатический узел

диаметром 15,2 мм. Селезенка не увеличена, контуры четкие, ровные, селезеночная вена 6 мм.

Данные КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: печень увеличена, контур ровный, четкий, структура неоднородная за счет зоны повышенной плотности в проекции ложа желчного пузыря (40–53 мм). Внутривенные протоки не расширены. Желчный пузырь неправильной формы с перетяжками в теле, стенка окружена зоной пониженной плотности. Просвет неоднородный, в проекции шейки визуализируется участок повышенной плотности, диаметр общего желчного протока 5 мм. Размеры селезенки не увеличены, структура неоднородная, диаметр селезеночной вены нормальный. Размеры почек не увеличены, контур ровный, полостная система не расширена. *Заключение КТ:* данные свидетельствуют о наличии эмпиемы желчного пузыря.

Согласно данным фиброзофагогастродуоденоскопии у больного обнаружен очаговый катаральный гастрит.

В последующие дни у больного сохранялись лихорадка в вечернее время (до 39 °С), жалобы на выраженную общую слабость, кашель, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье. При пальпации живота отмечена умеренная болезненность в проекции желчного пузыря. Нижний край печени пальпировали на 6 см ниже правой реберной дуги.

Консилиум врачей клиники с учетом данных УЗИ и КТ установил диагноз: эмпиема желчного пузыря, абсцесс печени, абсцедирующий лимфаденит в области шейки желчного пузыря, мезентериальная лимфаденопатия. Было принято решение продолжить диагностический поиск в целях исключения СПИДа и лимфогранулематоза, для чего рекомендовано выполнение диагностической лапароскопии.

Больной переведен в хирургическое отделение, где ему были выполнены диагностическая лапароскопия, холецистэктомия и вскрыт абсцесс печени.

Протокол операции: желчный пузырь увеличен, стенки его гиперемированы с признаками гнойного воспаления. В области дна пузыря в печеночной ткани определяется участок уплотнения (печеночный абсцесс). При ревизии лимфатического узла возле шейки пузыря вскрыт гнойник с выделением до 3 мл гноя белого цвета. В области дна пузыря вскрыт абсцесс печени, содержащий 10 мл гноя. Стенки абсцесса частично иссечены для гистологического исследования. Взяты препараты: 1) желчный пузырь; 2) ткань лимфатического узла возле шейки желчного пузыря; 3) участок печеночной ткани в области абсцесса.

Заключение патогистологического исследования: флегмонозный желчный пузырь. Участок печени возле вскрытого абсцесса: мелкоочаговые некротические очаги с периваскулярной локализацией и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Лимфатический узел субтотально казеозно изменен, инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами, обнаружены единичные эпителиоидные клетки, МБТ не выявлены.

По результатам диагностической лапароскопии установлено наличие незначительного количества *асцитической жидкости*, ее исследование показало: цвет желтый, проба Ривальта положительная, белок 20 г/л. При микроскопии: эритроциты — 2–3 в поле зрения, лейкоциты 4–6 в поле зрения, в окрашенных мазках МБТ и атипичные клетки не обнаружены.

В послеоперационный период сохранялась повышенная температура тела в вечерние часы (до 38,5–39 °С), нарастала

общая слабость. Масса тела за 1 мес уменьшилась с 70 кг до 62 кг (индекс массы тела снизился с 20,6 до 18,3 кг/м²). Больной отмечал одышку во время ходьбы, тупую боль в животе без четкой локализации, увеличение размеров живота. При физикальном обследовании отмечено нарастание объема асцитической жидкости.

В процессе дальнейшего обследования были выявлены маркеры хронического вирусного гепатита С (HCV) — анти-HCV и РНК HCV.

Получен также результат исследования крови на ВИЧ: при двукратном исследовании у больного выявлены антитела к ВИЧ. Наличие ВИЧ подтверждено также методом *вестерн-блоттинга*.

Показатели иммунного статуса: количество CD4-лимфоцитов 151 кл в 1 мкл, CD8-лимфоцитов — 187 кл в 1 мкл, соотношение CD4/CD8 — 0,92 ед.

Больного осмотрел инфекционист из центра СПИДа, который установил диагноз: ВИЧ-инфекция, IVБ стадия: уменьшение массы тела более чем на 10%, лихорадка свыше 1 мес, внелегочный туберкулез (мезентериальных лимфатических узлов), хронический гепатит смешанного генеза (антитела к HCV+, HCV-РНК+) с исходом в цирроз в стадии декомпенсации, асцит.

Фтизиатр рекомендовал проведение ВААРТ и курса противотуберкулезной терапии (изониазид по 300 мг в сутки и этамбутол по 400 мг в сутки).

Несмотря на проводимую ВААРТ и противотуберкулезную терапию, состояние больного ухудшалось, появились клинические симптомы энцефалопатии и на фоне нарастающей интоксикации наступила смерть.

По данным патологоанатомического исследования выявлен генерализованный ТБ с казеозным поражением мезентериальных лимфатических узлов, милиарный ТБ брюшины, кишечника, почек, мозговых оболочек. Основными морфологическими изменениями были милиарные некротические очаги в пораженных органах со слабой гранулематозной реакцией или ее отсутствием.

Больной С. относился к группе ВИЧ/ТБ. ТБ в этом случае явился вторичным заболеванием по отношению к ВИЧ IVБ стадии, протекал остро с поражением нескольких органов. Такой вывод можно сделать на основании анамнеза (больной не наблюдался у фтизиатра, регулярно проходил медицинское обследование по месту работы) и клинического течения заболевания (лихорадка в течение более 1 мес, дефицит массы тела более 10%, выраженная интоксикация).

ВИЧ-инфекция у больного имела «маску» хронического гепатита С с исходом в цирроз. При этом, несмотря на наличие гепатомегалии и выпота в брюшную полость, признаки перипортального фиброза отсутствовали, диаметр портальной (11,4 мм при нормальных значениях 9–13 мм) и селезеночной вен (6 мм при нормальных значениях 4,2–6,2 мм), а также размер селезенки не были изменены. При проведении эзофагогастроскопии варикозное расширение вен пищевода не выявлено. В данном случае развитие асцита значительно опережало появление признаков портальной гипертензии. Гепатомегалия в сочетании с асцитом без признаков портальной гипертензии, мезентериальная лимфаденопатия, дефицит массы тела более 10% и лихорадка неясного генеза дали основание заподозрить у больного ВИЧ-ассоциированный СПИД.

Мезентериальная и ретроперитонеальная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и асцит без симптомов портальной гипертензии могут быть признаками абдоминальной манифестации СПИДа.

Таким образом, диагностика и дифференциальная диагностика ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, остаются важной проблемой современной медицины. Это обусловлено частую атипичной клинической симптоматикой ТБ при таком сочетании, наличием других СПИД-оппортунистических заболеваний, особенностями патоморфологических изменений. Среди больных этой категории много пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ. Важной задачей остается выявление сочетанной патологии на ранних стадиях ВИЧ-инфекции для своевременного назначения ВААРТ и противотуберкулезных препаратов.

Литература

1. Баласанянц, Г.С. Об ошибочной диагностике периферической лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции / Г.С. Баласанянц, Т.Ю. Супрун, Т.А. Савина // *Клин. медицина*. – 2002. – № 11. – С. 70–72.
2. Ермак, Т.Н. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, Б.М. Груздев // *Терапевт. арх.* – 2004. – № 4. – С. 18–20.
3. Ільїнська, І.Ф. Механізми розвитку імунодефіциту при ВІЛ-інфекції / І.Ф. Ільїнська // *Журн. практ. лікаря*. – 2005. – № 5. – С. 36–41.
4. Кислих, О.М. Застосування комбінованих антиген-антитільних тестів для імуноферментної діагностики ВІЛ-інфекції / О.М. Кислих // *Лаб. діагностика*. – 2003. – № 4. – С. 37–42.
5. Клевно, Н.И. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2008. – № 11. – С. 30–35.
6. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области / Макашева Е.В. [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2007. – № 6. – С. 59–62.
7. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева Т.Е. [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2007. – № 11. – С. 31–35.
8. Малеев, В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения / В.В. Малеев, В.И. Покровский // *Терапевт. арх.* – 2004. – № 4. – С. 5–9.
9. Приймак, А.А. Сложности организации выявления туберкулеза в современных условиях / А.А. Приймак, О.В. Бутыльченко // *Пульмонология*. – 2007. – № 6. – С. 120–122.
10. Онищенко, Г.Г. Проблема ВИЧ-инфекции в России, организационные пути совершенствования, профилактики и лечения / Г.Г. Онищенко // *Здравоохран. Рос. Федерации*. – 2007. – № 2. – С. 3–7.
11. Оценка эскалации ВИЧ-инфекции и СПИДа в Украине. Информационная технология управления эпидемическим процессом и ранжирования рисков / Лапушенко О.В. [и др.] // *Лік. справа*. – 2004. – № 5. – С. 3–6.
12. Пневмоцистная пневмония в сочетании с туберкулезом как первые клинические проявления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (заметка из практики) / Ермак Т.Н. [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2005. – № 11. – С. 21–23.
13. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция наступает / В.В. Покровский // *Терапевт. арх.* – 2004. – № 4. – С. 9–14.
14. Скотт, Стерн. От симптома к диагнозу: руководство для врачей (пер. с англ.) / Скотт Стерн, Адам Сайфу, Дайн Олткорн. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 816 с.
15. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: выявление, диспансерное наблюдение, лечение (по данным Москвы) / Никитина Л.В. [и др.] // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2007. – № 10. – С. 31–35.
16. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / Рахманова А.Г. [и др.] // *Клин. медицина*. – 2003. – № 11. – С. 71–73.