Boxoft Image To PDF Demo. Purchase from www.Boxoft.com to remove the watermark

**В.А. Кошечкин, В.Н. Зимина,
В.И. Ширманов**

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Учебное пособие

**Москва
Российский университет дружбы народов
2014**

УДК 616-002:616-097(075.8)
ББК 55.4+55.148
К76

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:
доктор медицинских наук, профессор *Л.Г. Кузьменко,*
доктор медицинских наук, профессор *Г.М. Кудрявцева*

Кошечкин, В.А.

К76 Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых: учебное пособие / В.А. Кошечкин, В.Н. Зимина, В.И. Ширманов. – Москва : РУДН, 2014. – 314 с. : ил.

ISBN 978-5-209-05543-3

Учебное пособие посвящено современной актуальной проблеме – сочетанной (ко-инфекции) инфекции туберкулез/ВИЧ (ТБ/ВИЧ) у взрослых. В пособии кратко излагаются: иммунопатогенез ТБ/ВИЧ; особенности клинико-рентгенологических проявлений легочного и внелегочного туберкулеза; методы диагностики туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией. Представлены современные стандарты лечения ТБ/ВИЧ больных, а также современные подходы в организации специфической терапии ВИЧ/ТБ инфекции.

Для студентов медицинских вузов, фтизиатров, инфекционистов, терапевтов, сотрудников территориальных центров СПИД, а также врачей других специальностей, оказывающих медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным гражданам.

УДК 616-002:616-097(075.8)
ББК 55.4+55.148

ISBN 978-5-209-05543-3

© Кошечкин В.А., Зимина В.Н.,
Ширманов В.И., 2014
© Российский университет
дружбы народов, Издательство, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6

Глава 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА 10
1.1. Характеристика микобактерии туберкулеза (МБТ) 10
1.2. Пути и способы заражения туберкулезом 15
1.3. Иммунопатогенез туберкулезного воспаления 17
1.4. Патоморфология туберкулезного воспаления у иммунокомпетентных лиц 34
1.5. Клиническая классификация туберкулеза 39

Глава 2. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ 47
2.1. Характеристика ВИЧ 47
2.2. Пути и способы заражения ВИЧ 57
2.3. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции 59
2.4. Естественное течение ВИЧ-инфекции 67
2.5. Классификации ВИЧ-инфекции 69
2.6. Патогенез сочетанной инфекции (ВИЧ/ТБ) 84

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ 88
3.1. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания на различных стадиях ВИЧ- инфекции 88
3.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов 95
3.3. Туберкулезный плеврит/эмпиема 112
3.4. Острый милиарный туберкулез 121
3.5. Острейший туберкулезный сепсис 127

Глава 4. ВНЕТОРАКАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 131
4.1. Туберкулез периферических лимфатических узлов 132
4.2. Туберкулезный менингит мозговых оболочек, ЦНС 137
4.3. Туберкулез органов брюшной полости (абдоминальный туберкулез) 142
4.4. Туберкулезный перикардит 148
4.5. Костно-суставной туберкулез 151
4.6. Туберкулез мочеполовой системы 155

Глава 5. МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ И МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 159
5.1. Особенности макроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии 159
5.1.1. Поражение легких 159
5.1.2. Поражение лимфатических узлов 160
5.1.3. Поражение кишечника 161
5.1.4. Поражение мочевой системы 162
5.1.5. Поражение ЦНС 162
5.2. Особенности микроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии 165

Глава 6. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 171
6.1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции 171
6.1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ 172
6.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции 173
6.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции 175
6.1.4. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции 178
6.2. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 184
6.2.1. Туберкулинодиагностика, диаскинтест, IGRA-тесты 185
6.2.2. Выявления возбудителя микобактерии туберкулеза 188
6.2.3. Серологическая диагностика туберкулеза 196
6.2.4. Морфологическая диагностика туберкулеза 196
6.2.5. Диагностика других вторичных заболеваний 199
6.2.6. Пробная противотуберкулезная тест-терапия (ex juvantibus) 199

Глава 7. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 203
7.1. Режимы химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 203
7.2. Антиретровирусная терапия у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ) 212
7.3. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции у больных ко-инфекцией 223
7.4. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы 234

Глава 8. ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 249
8.1. АРВТ как инструмент профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 249
8.2. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 252
8.3. Инфекционный противотуберкулезный контроль 256

Глава 9. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ/ТБ) В РФ И В МИРЕ 261

Глава 10. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВИЧ-ТБ) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 268
10.1. Государственная политика по предупреждению ВИЧ-инфекции в РФ 268
10.2. Порядок оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным 269
10.3. Организация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 270
10.4. Организация диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за больными сочетанной инфекцией 271

ГЛОССАРИЙ 275

ЛИТЕРАТУРА 302

ОПИСАНИЕ И ПРОГРАММА РАЗДЕЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ» В ДИСЦИПЛИНЕ «ФТИЗИАТРИЯ» 306

ВВЕДЕНИЕ

Распространение ВИЧ-инфекции внесло существенные изменения в эпидемиологию туберкулеза в мире. ВИЧ-инфекция – это самый серьезный фактор риска развития туберкулеза у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), особенно в нашей стране с высокой инфицированностью МБТ населения. Риск заболеть активным туберкулезом для человека с двумя инфекциями составляет 5-10% в год, тогда как у остальных контингентов населения подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни. Инфекция ВИЧ является наиболее мощным фактором, формирующим предрасположенность к туберкулезу и повышающим активацию туберкулеза в 20 раз чаще по сравнению с лицами, не инфицированными ВИЧ.

В течение всего периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации наиболее распространенным вторичным заболеванием был и остается туберкулез (легких и внелегочный), при этом у более чем 60% умерших от ВИЧ-инфекции непосредственной причиной смерти было проявление туберкулезной инфекции. Туберкулез вышел на первое место среди причин смерти у ВИЧ-инфицированных больных. Данная тенденция сохраняется и до сих пор. Если у взрослого человека с ВИЧ-негативным статусом механизм возникновения туберкулеза в большинстве случаев связан с реактивацией латентной инфекции, то в развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при прогрессировании иммунодефицита одинаково важное патогенетическое значение имеет как реактивация имеющейся в организме инфекции, так и реинфекция МБТ.

В России высокая инфицированность МБТ населения и наличие большого, так называемого «бациллярного ядра» (на активном учете в противотуберкулезных учреждениях страны состоит примерно 100 тысяч бактериовыделителей) делает больных ВИЧ-инфекцией особенно уязвимыми в отношении туберкулеза. Для больного ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом опасен даже кратковременный контакт с бактериовыделителем в отличие от здоровых людей, когда к заболеванию может привести лишь длительный постоянный контакт.

ВИЧ-инфекция не только провоцирует развитие туберкулеза, но и оказывает резко выраженное отрицательное влияние на его симптоматику и течение. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и у больных СПИДом в значительной степени зависят от степени угнетения иммунитета. Примерно в половине случаев туберкулез опережает другие проявления СПИДа в среднем на 2 года. Выраженное снижение веса тела, уменьшение объема внутри- и внеклеточной жидкости, отражающие наклонность к гиперметаболизму, рассматриваются как характерная особенность больных сочетанной инфекцией.

Главное условие, без которого невозможно эффективное использование методов профилактики, диагностики и тактики лечения сочетанной инфекции туберкулез и ВИЧ (ТБ/ВИЧ), – это понимание иммунопатогенеза. Причина такой необходимости состоит во взаимодействии факторов, влияющих на общие специфические структуры иммунитета, участвующие в борьбе макроорганизма с туберкулезной и ВИЧ-инфекциями. ВИЧ инфицирует Т-лимфоциты и моноциты с помощью связывания с молекулами CD4, расположенными на поверхностях лимфоцитов и моноцитов. Начиная с ранних стадий ВИЧ-инфекции, происходит резкая потеря CD4 Т-клеток в лимфоидных тканях, где они в основном находятся. Эта потеря является главным фактором, снижающим эффективность иммунной реакции, что приводит к постоянной виремии, постоянной потери CD4 Т-клеток и в результате резкому подавлению иммунитета у лиц, не полу-

чающих специфической профилактики и лечения. Потеря иммунитета делает макроорганизм не защищенным от туберкулезной инфекции.

Раннее выявление признаков и симптомов туберкулеза, а затем подтверждение диагноза туберкулеза и незамедлительное начало лечения у людей, живущих с ВИЧ, увеличивает шансы на выживание. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза требует особого подхода к назначению как противотуберкулезной терапии (ППТ), так и антиретровирусной терапии (АРВТ). Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ/ТБ довольно сложное, поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4-6 противотуберкулезных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Кроме того, пациент помимо ВИЧ-инфекции и туберкулеза может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности.

При АРВТ нежелательные явления возникают более чем у 50% пациентов в первый год лечения. При ПТТ побочные реакция появляются у 35-70% больных в зависимости от режима химиотерапии. Из них 75% развиваются в первые два месяца лечения. Одновременное назначение ПТТ и АРВТ значительно усиливает токсичность схем лечения. Существенная доля ВИЧ-инфицированных пациентов является внутривенными потребителями психоактивных веществ (более 70%, по данным Федерального НМЦ ПБ СПИД), злоупотребляет алкоголем, что приводит к нарушениям режима лечения, приверженности терапии и в значительной степени снижает вероятность успешного исхода лечения

Согласно статье 14 Закона Российской Федерации от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», ВИЧ-инфицированным оказываются на общих основаниях все виды ме-

дицинской помощи по клиническим показаниям, при этом они пользуются всеми правами, предусмотренными законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан. Пациенты, страдающие ВИЧ-инфекцией, могут получать медицинскую помощь в любом лечебно-профилактическом учреждении территории в зависимости от профиля заболевания.

В соответствии с приказом МЗ и СР РФ №1224н от 29 декабря 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации», впервые введены новые структурные подразделения во фтизиатрической службе: специализированные кабинеты и отделения для оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. Введение указанных структур ставят новые задачи перед фтизиатрической службой.

В пособии представлены современные стандарты лечения ТБ/ВИЧ больных, а также современные подходы в организации специфической терапии ВИЧ/ТБ инфекции.

Глава 1

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА

1.1. Характеристика микобактерии туберкулеза (МБТ)

Туберкулез (от лат. tuberculum – бугорок) является инфекционным заболеванием, способным поражать любые органы и ткани человека. Заболевание вызывается микобактериями туберкулеза и характеризуется полиморфной клинической картиной с образованием специфических гранулем в местах локализации возбудителя и развитием иммунных реакций замедленного типа. От греческого phthysis (чахотка, истощение тела) происходит термин *фтизиология* – учение о туберкулезе.

24 марта 1882 г. на заседании Берлинского физиологического общества немецкий ученый *Роберт Кох* сделал доклад «Этиология туберкулеза», в котором сообщил, что он обнаружил и выделил возбудитель туберкулеза в чистой культуре. В этом же докладе он определил систему доказательств причастности микроорганизма к этиологии заболевания, сформулировав три условия, которые впоследствии получили его имя, так называемая триада Коха. Для доказательства того, что причиной туберкулеза является заражение бациллами, а также рост и размножение бацилл в организме, необходимо следующее: выделить бациллы из организма; вырастить их в виде чистой культуры; путем введения выделенных бацилл животным воспроизвести аналогичное заболевание.

В честь Роберта Коха возбудитель туберкулеза получил название «бацилла Коха» (Bacillus Kochii) и долгое время оно использовалось в систематике микроорганизмов. За это

открытие в 1905 г. он был удостоен Нобелевской премии. В настоящее время академическим таксономическим названием «бациллы Коха» является микобактерия туберкулеза.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) – грамположительные, прямые или слегка изогнутые неподвижные палочки. Отличительным свойством *M.tuberculosis* является устойчивость к кислотам, спиртам и щелочам, что обусловлено высоким содержанием в клеточных стенках микобактерий липидов и восков. Клеточная стенка МБТ является причиной одной из основных детерминант вирулентности. Она состоит из нескольких слоев. Миколовые кислоты формируют толстый внешний слой. Внутренние слои мембраны состоят из арабиногликана, липоманнана и пептидогликанов. Также на поверхности клеток присутствуют манновые гликопротеиды, которые также могут секретироваться в период роста, и корд-фактор (фактор вирулентности), придающий микроколониям бактерий вид кос и оказывающий токсическое действие на макрофаги при фагоцитозе (рис 1.1).

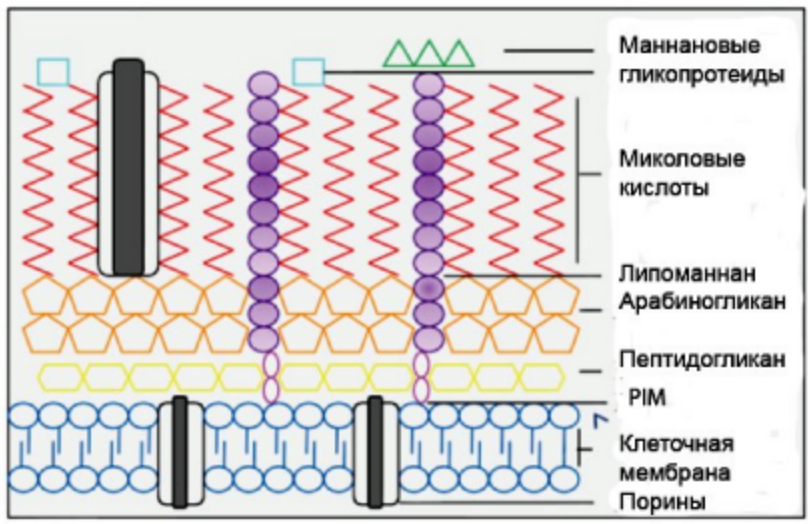


Рис. 1.1. Структура клеточной стенки МБТ

Микобактерия туберкулеза относится к группе Микобактерии, содержащей единственный род Mycobacterium. В 1975 г. род Mycobacterium, в соответствии с данными определителя Берджи, включал в себя около 30 видов, а к 2010 г. это число уже приблизилось к 140. Большинство видов микобактерий относятся к сапрофитным микроорганизмам, широко распространенным в окружающей среде. В последнее время значительно возросло число видов микобактерий, вызывающих заболевание человека – микобактериозы. Как правило, это условно-патогенные микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. Переход их, из категории сапрофитных к патогенным обусловлен распространением среди людей иммунодефицитных состояний и прежде всего ВИЧ-инфекции. К настоящему времени считается, что порядка 30 видов микобактерий могут стать причиной нетуберкулезных микобактериозов. Наиболее часто встречающимися из них являются: *M. avium, M. Intracellulare, M. kanssasii, M. malmoense, M. xenopi, M. fortuitum, M. chelonai.).*К роду микобактерий относится и возбудитель проказы – *M. leprae.* Туберкулез вызывают лишь несколько видов микобактерий: *M. tuberculosis* (в 95-98%), *M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canettii, M. pinnipedii, M. caprae.* Эта группа микобактерий отличается выраженным генетическим сходством и составляет единый комплекс микобактерий *(M. tuberculosiscomplex).* Представленные в дальнейшем материалы о туберкулезе имеют отношение только к заболеванию, вызываемому M. tuberculosis (МБТ).

К основным видовым свойствам МБТ относятся: высокая резистентность к факторам внешнего воздействия; выраженный полиморфизм; медленное размножение; патогенность – способность жить и размножаться в тканях живого организма и вызывать специфическое туберкулезное воспаление.

Высокая резистентность к факторам внешнего воздействия. МБТ обладают устойчивостью к физическим и химическим агентам, сохраняют жизнеспособность при очень низких температурах, а повышение до 80°С могут вы-

держивать в течение 5 минут. Во внешней среде микобактерия туберкулеза также достаточно устойчива. В воде она может сохраняться до 150 дней. Высохшие микобактерии вызывают туберкулез у морских свинок через 1-1,5 года. Вне живого организма они остаются жизнеспособными в течение многих месяцев, в особенности в темных, сырых помещениях. Губительными для МБТ являются прямые солнечные лучи, искусственное ультрафиолетовое излучение и хлорсодержащие дезинфицирующие средства. В искусственных условиях микобактерии туберкулеза растут только на специальных твердых и жидких питательных средах. МБТ по своей природе нечувствительны ко многим антибиотикам: семейств β-лактамов, макролидов, цефалоспоринов и тетрациклинов. Это свойство в первую очередь связано с тем, что высокогидрофобная клеточная поверхность служит своего рода физическим барьером для терапевтических агентов и антибиотиков.

Главная причина устойчивости закодирована в структуре генома туберкулезной палочки, и даже в отношении противотуберкублезных препаратов МБТ способны формировать устойчивость (резистентность). Одновременная лекарственная устойчивость МБТ к нескольким препаратам и прежде всего к основным – изониазиду и рифамицину в последние годы значительно снижает эффективность лечения туберкулеза. В результате современное здравоохранение имеет дело не просто с опасным возбудителем туберкулеза, а с целым набором его штаммов, устойчивых к разным противотуберкулезным лекарствам. На практике для организации эффективного лечения туберкулеза важно не только обнаружить МБТ, но и параллельно определить их резистентность, причем достаточно быстро – в течение двух-трех дней, чтобы вовремя назначить эффективную химиотерапию.

Выраженный полиморфизм. Форма и размеры МБТ непостоянны, это зависит от возраста клеток и меняющихся условий среды. Помимо изогнутых палочек форма микобактерий туберкулеза может быть нитевидная, кокковидная,

мелкозернистая фильтрующаяся и, наоборот, гигантская ветвящаяся.

Одним из важных видов изменчивости МБТ является формирование так называемых L-форм, связанных с дефектом клеточной мембраны возбудителя. L-формы характеризуются сниженным уровнем метаболизма, подавленной вирулентностью. Оставаясь жизнеспособными, они могут длительное время находиться в организме и индуцировать противотуберкулезный иммунитет. L-формы МБТ способны при соответствующих условиях реверсировать (модифицироваться) в палочковидный вариант, вызывая тем самым реактивацию туберкулезного процесса. Многообразие форм возбудителя показывает его большие адаптационные возможности.

МБТ размножаются медленно, простым клеточным делением (1 раз в 20-24 часа). МБТ могут размножаться как в макрофагах, так и вне клеток. Для роста на твердой питательной среде микобактерии туберкулеза, полученной в клинических условиях, необходимо от 4 до 6 недель. Для нормального развития МБТ нуждаются в кислороде, поэтому их относят к аэробам.

Патогенность МБТ – способность жить и размножаться в тканях живого организма и вызывать специфическое туберкулезное воспаление. Патогенность проявляется в вирулентности (степень патогенности). Вирулентность может существенно изменяться под влиянием факторов внешней среды и по-разному проявляться в зависимости от состояния макроорганизма, который подвергается бактериальной агрессии.

Геном МБТ. В 1998 г. была завершена расшифровка генома микобактерий туберкулеза. Геном кольцевой хромосомы МБТ H37Rv (стандартный штамм) содержит примерно 4000 последовательностей, кодирующих белки. Геном МБТ чрезвычайно консервативен. Его представители обладают гомологией ДНК на уровне 85–100%, в то время как ДНК других видов микобактерий гомологичны МБТ лишь на 4–26%.

1.2. Пути и способы заражения туберкулезом

Основным резервуаром туберкулезной инфекции является человек, больной туберкулезом легких, распространяющий МБТ (бактериовыделитель), значительно реже – некоторые виды животных, которых поражают микобактерии туберкулеза (крупный рогатый скот, собаки, мыши). Особое значение при заражении туберкулезом имеет длительный и тесный контакт здорового человека с бактериовыделителем. Заражение происходит чаще всего в семье, в месте проживания или в коллективе, в которых находится больной туберкулезом, выделяющий микобактерии. Опасность рассеивания заразного аэрозоля устраняется, если бактериовыделитель своевременно выявлен и изолирован. Возникновение и течение инфекции зависят не только от вирулентности возбудителя, но и состояния устойчивости и реактивности макроорганизма.Основными факторами риска заражения являются массивное инфицирование вдыхаемого аэрозоля, несостоятельность мукоцилиарного аппарата или длительный контакт с бактериовыделителем.

Заражение туберкулезом происходит в момент проникновения МБТ в организм, где завязывается первичный контакт с микроорганизмом. Различают следующие пути передачи туберкулезной инфекции:

1. Аэрогенный (через дыхательные пути), который включает в себя воздушно-капельный и воздушно-пылевой.

2. Алиментарный (через пищеварительный тракт).

3.Контактный. Описаны редкие случаи заражения через конъюнктиву и поврежденную кожу.

4. Вертикальный (от матери – плоду). Заражение происходит или при поражении туберкулёзом плаценты, или при инфицировании повреждённой плаценты во время родов больной туберкулёзом матерью. Такой путь заражения туберкулёзом встречается крайне редко.

Воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути являются наиболее эпидемически значимыми в передаче инфекции. Туберкулезные микобактерии попадают в воздух с ка-

пельками аэрозоля при кашле, разговоре и чихании больного с активным туберкулезом. При вдыхании этот зараженный аэрозоль проникает в легкие здорового человека, так реализуется воздушно-капельный путь заражения (рис. 1.2.).

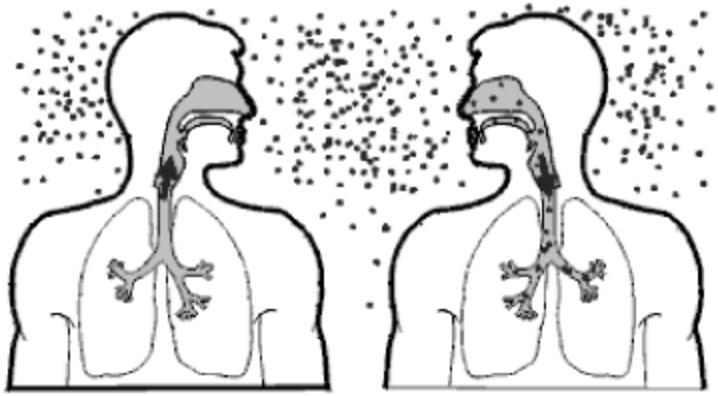


Рис. 1.2. Воздушно-капельный путь заражения туберкулезом

В зависимости от силы кашлевых импульсов и размеров капелек МБТ распространяются в воздухе на различные расстояния: при кашле – до 1 м, при чихании – до 5 м. В среднем частицы мокроты рассеиваются на расстояние до 50 см прямо перед больным. Частички меньше <140 мкм испаряются через 2-3 секунды, образуя капельные частицы, размером около 5 мкм, которые содержат 2-3 микобактерии туберкулеза. Такие капельные частицы несколько дней остаются в воздухе и легко переносятся потоками воздуха. Большие частички аэрозоли (>140 мкм) быстро оседают на поверхность, высыхают и превращаются в пылинки. Находившиеся в них туберкулезные микобактерии некоторое время остаются в пыли жизнеспособными. Установлено, что к 18-му дню в высушенной мокроте остается до1% живых бактерий. При сильном движении воздуха, подметании пола, перемещении людей инфицированные пылинки, содержащие туберкулезные микобактерии, поднимаются в воздух, прони-

кают в легкие и вызывают заражение, так реализуется воздушно-пылевой путь заражения. Остальные пути заражения встречаются значительно реже.

1.3. Иммунопатогенез туберкулезного воспаления

При вдыхании инфицированного аэрозоля МБТ проникают в респираторные пути и скапливаются в альвеолах. Важно отметить, что при адекватной работе мукоцилиарного аппарата значительная доля возбудителя элиминируется из организма (до 90%), не приводя к заражению. Мукоцилиарный клиренс обеспечивает врожденную иммунную защиту организма первого уровня. Выполнение этой функции зависит от состояния внутренних стенок дыхательных путей, оптимального взаимодействия ресничек и слизи. Нарушение мукоцилиарного клиренса при остром и хроническом воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов, а также под воздействием токсических веществ делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, после чего вероятность инфицирования и заболевания туберкулёзом значительно увеличивается. Те МБТ, которые достигли респираторных бронхиол, оседают на слизистую оболочку. Здесь они окутываются слизью, выделяемой бокаловидными клетками, плазменными опсонинами, фиксируются рецепторами внешних клеточных мембран.

Связь между иммунным ответом и патогенезом. Дальнейшему развитию туберкулезной инфекции препятствуют два этапа иммунного реагирования (реакции): неспецифический (врожденный) иммунитет и специфический (адаптивный, приобретенный) иммунитет. Неспецифический (врожденный) иммунитет относят ко второму уровню иммунной защиты, а адаптивный иммунитет – к третьему уровню иммунной защиты.

Возможность развития и объем туберкулезного повреждения в организме определяются защитными реакциями, которые производит иммунная система макроорганизма

против МБТ. При попадании МБТ в альвеолы они поглощаются альвеолярными макрофагами неиммунизированного организма. Если альвеолярные макрофаги способны уничтожить МБТ, инфекция не развивается. Если макрофагальное звено не справляется, то МБТ выживают и начинают размножаться в альвеолярных макрофагах, приводя частично к гибели последних. Макрофаги распадаются, высвобождая хемокины, привлекающие к очагу поражения новые макрофаги, и МБТ взаимодействуют с новыми клетками. Макрофаги, уже «знакомые» с МБТ, приобретают способность синтезировать гамма-интерферон, который привлекает к очагу поражения Т-лимфоциты. МБТ продолжают размножаться, в результате формируется локальное воспаление (в участке своего первоначального внедрения). Затем МБТ, имея филогенетическую тропность к лимфоидной ткани, проникают в региональные, чаще внутригрудные, лимфатические узлы, откуда по лимфатическим путям могут попасть в системное кровообращение и в различные органы.

Ключевую роль в выживании фагоцитированных МБТ играет корд-фактор. Он расположен в клеточной стенке микобактерии. Корд-фактор, связан с необычным биологическим веществом trehalose 6,6-dimycolate, которое обладает высокой вирулентностью, приводя к смертельному исходу при введении в организм экспериментальных животных. Указанный гликолипид является главным вирулентным фактором, который также определяет резистентность МБК относительно противотуберкулезных препаратов.

У подавляющего большинства людей (в 90% случаев) в «схватке» между микро- и макроорганизмом побеждает последний. Размножение МБТ останавливается, а их количество резко уменьшается. Первичный фокус воспаления и его дочерние фокусы заживают, оставляя после себя минимальные остаточные изменения. При этом инфекционный агент становится известным для иммунологической памяти макроорганизма. В результате формируется противотуберкулезный иммунитет, который является приобретенным, активным,

нестерильным, относительным. Все описанные изменения для организма клинически происходят незамеченными, а на наличие иммунологической перестройки указывает положительный кожный тест (реакция Манту или диаскинтест) либо положительные IGRA-тесты.

Описанные изменения произошли, по крайней мере, у трети населения мира, которое инфицировано микобактериями туберкулеза, о чем может свидетельствовать положительная кожная реакция Манту. Подобное состояние характеризуется как латентная туберкулезная инфекция.

Считается, что среди людей с ВИЧ-негативным статусом, инфицированных МБТ, только 10% заболеют туберкулезом, причем половина из них в первые 5 лет от момента инфицирования, а остальные в течение жизни. Вместе с тем, риск развития активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных повышается до 10% в течение одного года жизни.

Роль неспецифического (врожденного) иммунитета в борьбе с туберкулезом. При первичном заражении организма МБТ, достигшие периферических отделов легких, где внутренние стенки выстилаются плоским эпителием, распознаются макрофагами, дентритными клетками (ДК) и В-лимфоцитами. Захват МБТ происходит с помощью антигенсвязывающих рецепторов, расположенных на поверхностной мембране указанных клеток. Следующие антигенсвязывающие рецепторы участвуют в процессе распознавания и фиксации МБТ: комплементарный рецептор 3, маннозный рецептор, скавенджер-рецептор, Толл-подобные рецепторы. Указанный набор антигенсвязывающих рецепторов присутствует вне зависимости от того, встречался ли ранее организм с данным антигеном либо нет. Макрофаги, которые первично фагоцитируют МБТ, являются не активированными, в них происходит репликация микобактерий, нарушается процесс их элиминации из легких. На этой стадии инфекции инфицированные МБТ макрофаги накапливаются в местах специфического воспаления, при этом формируются специфические бугорки в зашедших случаях участки казеозного

некроза. Макрофаги и ДК-клетки, первично вступая в борьбу с антигеном, одновременно инициируют развитие адаптивного иммунитета. Взаимодействие врожденной и адаптивной фаз иммунитета макроорганизма направлено на предотвращение размножения проникших в него МБТ и развитие активного туберкулеза.

Основной способ начала иммунного ответа состоит в фагоцитозе. Существует несколько механизмов фагоцитоза, целью которого являются захват и переработка чужеродных антигенов, но все они сводятся к тому, что МБТ оказывается заключенной в мембрану макрофага. Фагосома, образующаяся при этом, передвигается к центру клетки, где сливается с лизосомами, в результате чего появляется фаголизосома. В фаголизосоме МБТ подвергается перевариванию, результатом которого является «разборка» крупных молекул на составные части. Если после попадания в фаголизосому МБТ уничтожается, то это так называемый завершенный фагоцитоз. Но при первичном попадании МБТ в организм часто имеет место незавершенный фагоцитоз, когда фагоцитируемая МБТ может жить и развиваться в фагоците. Таким образом, макрофаги служат основным резервуаром патогена в тканях, так как особенностью МБТ является способность инфицировать макрофаги и размножаться внутри них за счет блокирования естественного механизма нормального протекания фагоцитоза.

Врожденный иммунитет запускается сразу же после попадания микроба в макроорганизм. В качестве барьеров врожденного иммунитета служат лимфоциты, макрофаги, плазменные клетки, NK (натуральные киллеры), цитокины/хемокины, плазменные белки (система комплемента, факторы коагуляции, Толл-подобные рецепторы. При этом основную роль играют макрофаги и дентритные клетки, которые выполняют функцию фагоцитоза и переваривания микобактерий, тем самым проявляют способность непосредственно подавлять рост бактерий.

Макрофаги на ранних стадиях инфекционного заболевания секретируют провоспалительные цитокины: интерлей-

кины–1, 2, 6, 12 и фактор некроза опухоли, а также хемокины. С действием экспрессии генов, ответственных за продукцию цитокинов и хемокинов, связывают и процесс растущей миграции макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспалительного процесса.

Распознавание антигена Т-клетками. Захват МБТ макрофагами или ДК стимулирует синтез эндосомальных активных антигенных азотистых радикалов (RNI-reactivenitrogenintermediate), активных антигенных кислородных радикалов (ROI – reactiveoxygenintermediate) и антимикробные пептиды, такие как кателицидин (cathelicidin (LL-37), непосредственно убивающие патоген. В дополнение к прямому уничтожению, разрушению и удалению МБТ эндосомный путь в макрофагах служит связью между врожденной и адаптивной иммунными системами. Небольшие микобактериальные пептидные фрагменты (12-16 аминокислот) микобактерий презентируются главному комплексу гистосовместимости (MHC класса II), где они загружаются в молекулы этого класса MHC. В свою очередь MHC класс II + пептидные комплексы высвобождаются из везикул и встраиваются в плазменную мембрану клетки макроорганизма, служа «маяками» для циркулирующих Т-лимфоцитов, которые контролируют ткани макроорганизма на наличие чужеродных пептидов (рис. 1.3). Этот процесс называется «процессингом антигена», в результате которого антигены МБТ экспрессируется в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости на поверхности макрофага и начинает формироваться адаптивный иммунитет.

Формирование гранулемы. Эволюционно сложившейся морфологической реакцией организма человека на МБТ является образование клеточного вала в результате пролиферации и трансформации способных к *фагоцитозу* клеток, вокруг воспалительного очага (гранулемы, узелка), с целью ограничения туберкулезного воспаления (рис. 1.4).

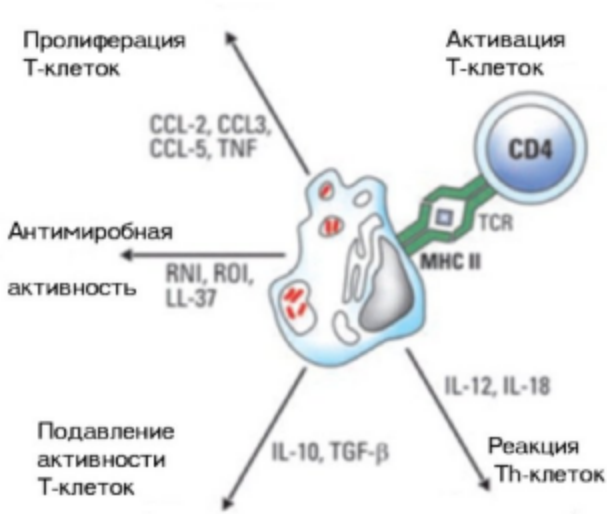


Рис. 1.3. Функции макрофагов и ДК во время инфицирования МБТ при распознавании антигена



Рис. 1.4. Туберкулезная гранулема, образовавшаяся в альвеоле (микропрепарат)

В ответе на микобактериальную инфекцию участвует комплекс иммунных механизмов, до конца еще не изученный. Однако имеющиеся данные позволяют создать примерную картину этого процесса. Альвеолярные макрофаги и эпителиоидные клетки или гигантские клетки Пирогова – Лангханса (образовавшиеся в результате слияния эпителиоидных клеток), содержащие внутри себя микобактерии, формируют центр гранулемы. Эти клетки презентируют Т-лимфоцитам антигены, с помощью которых активируется продукция цитокинов и хемокинов. Хемокины активируют дополнительные клетки, находящиеся в кровотоке, близком к участку первичной инфекции. Гамма-интерферон активирует макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки, способные разрушать внутриклеточные МБТ, посредством реактивных кислородных (ROI) или азотистых медиаторов (RNI). CD4+лимфоциты продуцируют TNF-alpha и lymphotoxinalpha 3 (LT alpha 3), которые необходимы для формирования клеточного окружения гранулемы. Активированные CD8+лим-фоциты убивают микобактерии с помощью гранулизина и перфорина. Процесс ликвидации МБТ контролируем, поскольку может быть нарушено равновесие между скоростью формирования клеточного вала и формированием казезных масс. Активность антигенспецифических Т-лимфоцитов и способность активированных макрофагов уничтожать МБТ способствуют замедлению размножения МБТ или его прекращению в участках туберкулезного воспаления и некроза (рис. 1.5).

В течение двух-трех недель после первичного заражения начинает развиваться Т-клеточный иммунитет, как проявление адаптивного иммунитета. Этот процесс характеризуется миграцией в места воспаления антигенспецифических Т-лимфоцитов, которые начинают захватывать ранее первично инфицированные макрофаги и одновременно высвобождают провоспалительные цитокины, такие как гамма-интерферон, которые в свою очередь активируют макрофаги для уничтожения внутриклеточных МБТ.

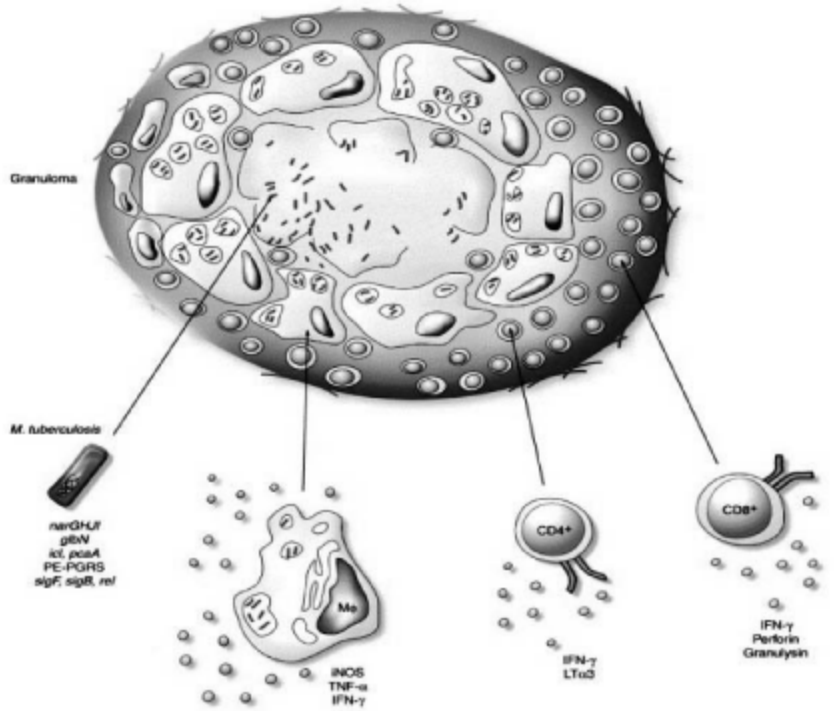


Рис. 1.5. Клеточная структура гранулемы
CD4+лимфоциты продуцируют TNF-alpha и LT alpha 3, которые необходимы для формирования клеточного окружающего гранулему

Макрофаги могут уничтожать микобактерии с помощью различных механизмов, таких, как производство кислорода и азота, окисление фагосомы и слияние фагосомы с лизосомой.

В зависимости от адекватности неспецифического иммунного ответа развитие туберкулезного процесса может происходить в двух вариантах.

Вариант благоприятный. У большинства пациентов проявляется достаточная защита, чтобы подавлять развитие туберкулеза на протяжении всей жизни. Размножение МБТ останавливается, а их количество резко уменьшается. Первичный фокус и его дочерние фокусы оставляют после себя

минимальные остаточные проявления. При этом туберкулиновый кожный тест становится положительным.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у 90% первично инфицированных МТБ врожденный иммунитет оказывается достаточно эффективным, чтобы самостоятельно остановить туберкулезную инфекцию без поддержки адаптивного иммунитета. Недостаточная эффективность врожденного иммунитета в ликвидации МБТ может быть обусловлена программой выживания МБТ. Ключевым моментом этой программы является предотвращение созревания фагосомы, в которой находится МБТ, с помощью высвобождения растворимой киназы протеинов и выделение в фагосому белка – Coronin 1. Эти вещества создают условия для выживания МБТ.

Вариант неблагоприятный. При недостаточно активной иммунной реакции происходит прогрессирование туберкулезного процесса. Формирование туберкулезной гранулемы и ее дальнейшая судьба зависят от баланса между способностью высокоактивных макрофагов уничтожать МБТ и способностью микобактерий туберкулеза разрушать макрофаги, оставаясь жизнеспособными. Если в этом процессе «побеждают» микобактерии туберкулеза по разным причинам (например, под воздействием иммуносупрессии), то все больше и больше макрофагов мигрируют в данный участок воспаления. Разрушенные макрофаги становятся материалом формирования казеоза. Если МБТ размножаются настолько быстро, что могут выйти за пределы гранулемы, макрофаги начинают выделять в большом количестве цитокины в окружающее легочное пространство, а не в саму гранулему. Среди цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами, наиболее значимым является фактор некроза опухоли, который способен разрушать все клетки окружающих тканей по принципу «выжженной земли», что приводит к разжижению воспалительного материала, альтерации окружающих тканей и формированию в этом участке деструкции, а в дальнейшем полости распада в легких.

Специфический (адаптивный, приобретенный) иммунный ответ. Основной характеристикой специфического (адаптивного) иммунного ответа является распознавание и выработка факторов защиты, направленных специально против МБТ. Специфический иммунный ответ состоит из двух типов: клеточного и гуморального.

Клетки иммунной системы, на которые возложены ключевые функции по осуществлению приобретённого иммунитета, относятся к лимфоцитам, которые являются подтипом лейкоцитов. Большая часть лимфоцитов отвечает за специфический приобретённый иммунитет, так как могут распознавать возбудителей инфекции внутри или вне клеток, в тканях или в крови. Основными типами лимфоцитов являются В-клетки и Т-клетки, которые происходят из гемопоэтических стволовых клеток. У взрослого человека они образуются в костном мозге, а Т-лимфоциты дополнительно проходят часть этапов дифференцировки в тимусе. В-клетки отвечают за гуморальное звено приобретённого иммунитета, т.е. вырабатывают антитела, в то время как Т-клетки представляют собой основу клеточного звена специфического иммунного ответа.

Иммунные клетки имеют специфические белки, расположенные на поверхностных мембранах. Состав этих белков определяют функции клеток:

- В-клетки имеют IgM, B7, CD19, CD20, CD21, CD40, MHCII.
- Т-хелперы имеют CD4, TCR, CD3, CD40L.
- Цитотоксические Т-клетки имеют CD8, TCR, CD3.
- Макрофаги имеют MHCII, B7, CD40, CD14.
- Клетки-киллеры имеют рецепторы для MHCI; CD16, CD56.

Распознавание антигена В-клетками. В-лимфоциты распознают антигены посредством своих иммуноглобулиновых рецепторов. Антиген также может подвергаться повторному процессингу при взаимодействии с В-лимфоцитом. Продукты процессированного антигена помещаются на по-

верхность В-клетки, где он распознается активированным Т-хелпером. В-лимфоцит не способен к самостоятельному ответу на антигенную стимуляцию, поэтому ему необходимо получить второй сигнал от Т-хелпера.

Распознавание антигена Т-клетками. Как отмечалось выше, предшественники Т-клеток формируются в костном мозге, после чего транспортируются в тимус, где они дифференцируются на CD8+лимфоциты (клетки, содержащие CD8-трансмембранный гликопротеин) и CD4+лимфо-циты (клетки, содержащие CD4-мономерный трансмембранный гликопротеин). CD8+ и CD4+лимфоциты поступают в лимфатические узлы, где они снова дифференцируются. Клетки, содержащие CD8+, дифференцируются в цитотоксические Т-клетки посредством связывания с главным комплексом гистосовместимости MHC-I. Если процесс связывания происходит, то формируется зрелая цитотоксическая клетка. Клетки, содержащие CD4+, дифференцируются в Т-хелперы посредством связывания с главным комплексом гистосовместимости MHC-II. Если процесс связывания происходит успешно, тогда формируется зрелая Т-хелперная клетка, дифференцировка которой идет по двум типам Th1 или Th2 (рис. 1.6).

Характеристика CD8+лимфоцитов. Зрелые цитотоксические CD8+ лимфоциты секретируют молекулы, способные разрушать клетки, с которыми они сцеплены. Основной функцией CD8+лимфоцитов является цитотоксичность, т.е. способность убивать клетки-мишени, инфицированные соответствующим по специфичности патогеном, поэтому их называют цитотоксическими Т-лимфоцитами и обозначают CTL. В общем, роль CD8+лимфоцитов состоит в выявлении и уничтожении только тех клеток, которые содержат инородные антигены до того, как эти антигены в свою очередь могут разрушить клетку хозяина и высвободиться в окружающее пространство.

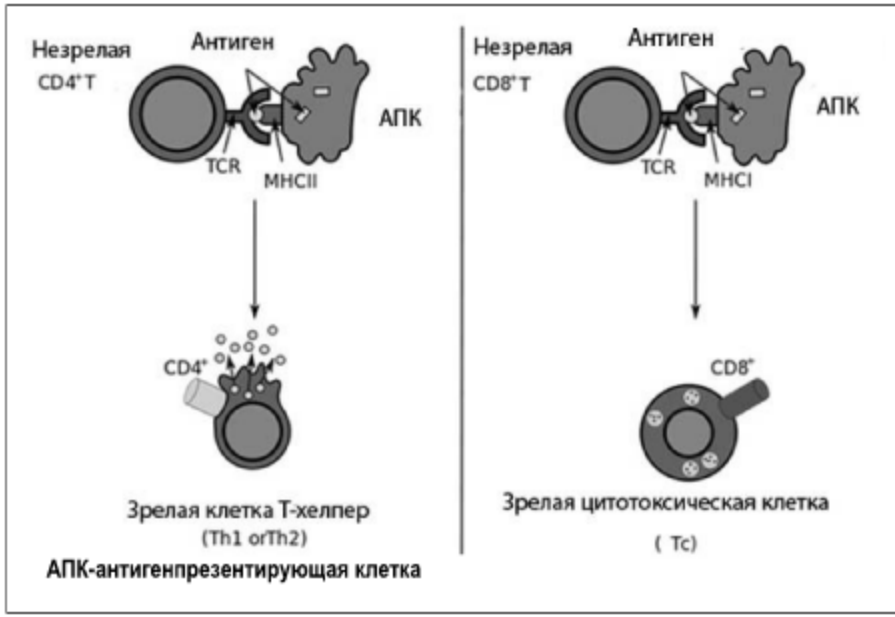


Рис. 1.6. Формирование зрелых CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов

Характеристика CD4+лимфоцитов. CD4+лимфоциты (Т-лимфоциты, Т-хелперы, от англ. help – помощь) выполняют одну из главных функций иммунной противотуберкулезной защиты. Эта функция состоит в оказании помощи В-клеткам продуцировать антитела, стимулировать макрофаги к повышенной микроцидной активности, активизировать нейтрофилы, эозинофилы и базофилы в участках инфекции и воспаления. Наконец, CD4+лимфоциты с помощью продукции цитокинов и хемокинов способствуют регуляции процесса иммунной реакции в целом.

Т-хелпер распознает комплекс, состоящий из чужеродного антигена и собственного антигена. Для иммунного ответа необходимо одновременное распознавание как чужеродного антигена, так и антигена собственной мононуклеарной системы.

Т-хелперы 1 типа (Th1) преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя

Т-киллеры. Th1 вырабатывают ИЛ-2, ИЛ-3 и ГМ-КСФ, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги. В зависимости от того, насколько активны макрофаги при уничтожении МБТ, в центре любой туберкулезной гранулемы содержатся свободные МБТ или их остатки. Высокоактивные макрофаги в гранулеме окружены Th1-клетками, которые продолжают продуцировать гамма-интерферон. Таким образом, Th1-клетки постоянно способствуют поддержанию высокой активности макрофагов, что делает их способными уничтожать МБТ. Вместе с тем, Th1-лимфоциты окружаются дополнительными макрофагами, которые подвергаются дифференцировке, превращаясь в фибробластподобные клетки, формирующие гранулему.

Т-хелперы 2 типа (Th2) активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа; продуцируют ИЛ-4, 5 и 13.

Если иммунологический баланс склоняется в сторону патогена, центр гранулемы может разжижаться, приводя к деструкции легочной ткани. Если иммунологический баланс склоняется в сторону защитных функций макроорганизма, происходит разрастание соединительной ткани, инкапсуляция гранулемы, заживление с последующим рассасыванием, кальцинаций и т.д., иногда происходит переход процесса в торпидно текущую хроническую форму.

Гуморальный иммунный ответ опосредован В-лимфоцитами, которые после распознания микроба начинают активно синтезировать антитела (иммуноглобулины) по принципу один тип антигена – один тип антитела. На поверхности одного микроба может быть множество различных антигенов, поэтому обычно вырабатывается целая серия антител, каждое из которых при этом направлено на определенный антиген.

У человека различают пять основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты. Иммуноглобулины способны прилипать к определенной структуре микобакте-

рии, вызывая ее разрушение или скорейшее выведение из организма. Теоретически возможно формирование антител против любого химического вещества, имеющего достаточно большую молекулярную массу.

МБТ, поступившие в легкие во время вдоха, захватываются макрофагами или ДК как часть процесса, регулируемого рецепторами, расположенными на внешних мембранах клеток, такими как лектины. Макрофаги ДК переваривают микобактерии и транспортируют содержащийся в них антиген в дренирующий лимфатический узел. Здесь антиген презентируется Т-клеткам, которые становятся зрелыми, быстро размножаются, затем направляются в участки инфекции, где поддерживают макрофаги в уничтожении патогена. Это взаимодействие также происходит в гранулеме, содержащей макрофаги и гигантские клетки, которые в свою очередь окружены слоем из лимфатических клеток. Реагирующие популяции Т-клеток являются в большой степени гетерогенными CD4+ и CD8+ клетками.

Цитокины как модуляторы иммунитета. Для включения реакций врожденного иммунитета недостаточно простой связи МБТ с рецепторами лимфоцитов. Для этого требуется довольно сложная цепь межклеточного взаимодействия. Необходимы антигенпредставляющие клетки (АПК) и регуляторные клетки. Распознавание и поглощение МБТ макрофагами вызывает первый выброс цитокинов включая ИЛ-12, 15, 18. Это приводит к формированию Th1-клеток, которые продуцируют IFN-γ, а также активируют антимикробные функции макрофагов, включая стимулирование процесса созревания фагосом и автофагии.

ИЛ-12, 15, 18, каждый из указанных интерлейкинов способствует активации цитотоксических групп Т-лимфоцитов (CTL), включая CD8+лимфоциты и натуральные киллеры (NK). Гранулы, находящиеся внутри указанных лимфоцитов, содержат различные вещества, в том числе перфорины, которые, координированно взаимодействуя, убивают патоген. Общее использование рецепторных компонентов является взаимозаменяемыми функциями с ИЛ-1, 23, 27. При хрони-

ческом течении туберкулеза ИЛ-12 необходим для долговременного нахождения Th1 в легких. ИЛ-27 обеспечивают продукцию IFN-γ клетками Th1 и ограничивают воспалительные реакции, а ИЛ-23 необходимы для обеспечения активности ТН-17 клеток.

К антигенпрезентирующим клеткам (АПК) относятся моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, пигментные клетки кожи (клетки Лангерганса) и др. К регуляторным клеткам относятся Т- и В-хелперы, супрессоры, контрсупрессоры, Т-лимфоциты памяти. Наконец, к эффекторам иммунного ответа принадлежат Т- и В-киллеры и В-лимфоциты, являющиеся в основном антителопродуцентами.

АПК активируют только определённый клон Т-хелперов, имеющий рецептор к определённому виду антигенов. После активации Т-хелперы начинают активно делиться и выделять цитокины, с помощью которых активизируются фагоциты и другие лейкоциты, в том числе Т-киллеры. Дополнительная активация некоторых клеток иммунной системы происходит при контакте их с Т-хелперами. В-клетки (только клона, имеющего рецептор к тому же антигену), при активации размножаются и превращаются в плазматические клетки, которые начинают синтезировать множество молекул, похожих на рецепторы. Такие молекулы называются антителами. Эти молекулы взаимодействуют с антигеном, который активировал В-клетки. В результате этого чужеродные частицы нейтрализуются, становятся более уязвимыми для фагоцитов. Т-киллеры при активации убивают чужеродные клетки. Таким образом, в результате иммунного ответа малочисленная группа неактивных лимфоцитов, встретившая «свой» антиген, активируется, размножается и превращается в эффекторные клетки, которые способны бороться с антигенами и причинами их появления. В процессе иммунного ответа включаются супрессорные механизмы, регулирующие иммунные процессы в организме.

Таким образом, весь инфекционный процесс в отношении МБТ по признаку доминирующего участия различных форм иммунной защиты можно разделить на три этапа:

1) первый ранний этап – «механическое» удаление микобактерий из дыхательных путей;

2) второй этап – инициируется ранним этапом и характеризуется немедленной реакцией факторов неспецифической защиты;

3) третий, более поздний этап – включение в реакцию защиты от патогена участников специфического иммунитета с последующим формированием памяти о первой встрече с возбудителем инфекции.

Интенсивность иммунного ответа во многом определяется состоянием нервной и эндокринной систем. Установлено, что раздражение различных подкорковых структур (таламус, гипоталамус, серый бугор) может сопровождаться как усилением, так и торможением иммунной реакции на введение антигенов. Показано, что возбуждение симпатического отдела автономной (вегетативной) нервной системы, как и введение адреналина, усиливает фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к противоположным реакциям. Стресс, а также депрессии угнетают иммунитет, что сопровождается не только повышенной восприимчивостью к различным заболеваниям, в том числе к туберкулезу.

После первичного проникновения МБТ в лёгкие ситуация может развиваться в соответствии с четырьмя основными вариантами:

- неспецифическая иммунологическая компетенция макроорганизма может оказаться достаточной для полной элиминации всех МБТ – инфицирования и заболевания туберкулезом не происходит;
- неспецифическая иммунологическая компетенция макроорганизма может оказаться недостаточной. При этом часть микобактерий выживает, в результате имеет место скрытое проявление ограниченного туберкулезного воспаления, которое спонтанно подавляется макроорганизмом. Заболевание не развивается, но микобактерии персистируют (постоянно находятся) в организме в так называемом покоящем-

ся (дормантном) состоянии, и их присутствие проявляется лишь в виде положительной кожной реакции на туберкулин. Такое состояние признано трактовать как латентная туберкулезная инфекция;

- специфическая иммунологическая компетенция макроорганизма может оказаться недостаточной, вследствие чего развивается туберкулезные воспаление с клинико-рентгенологическими проявлениями туберкулеза;
- в результате снижения иммунитета или под воздействием суперинфекции микобактерии способны переходить из состояния покоя в фазу роста, и латентная инфекция сменяется реактивацией туберкулёза.

В зависимости от адекватности специфического иммунного ответа развитие туберкулезного процесса может происходить в трех вариантах.

Первый вариант развития туберкулеза. Прогрессирование туберкулезного процесса, которое переходит в заболевание ***первичным туберкулезом***. Это более характерно для маленьких детей, а также для лиц с низкой степенью врожденной резистентностью к туберкулезу. При лечении происходит излечение чаще с остаточными изменениями в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких. При отсутствии лечения либо неадекватной химиотерапии процесс может трансформироваться в хронически текущий первичный туберкулез. В 5-10% случаев возможно спонтанное самопроизвольное излечение.

Второй вариант развития туберкулеза. Эндогенная реактивация латентной туберкулезной инфекции или зажившим первичных туберкулезных очагов, которая развивается в более поздние сроки (через несколько лет или даже десятилетий). Это преимущественно происходит на фоне длительного психологического или физиологического стресса. В результате ослабления иммунологической защиты МБТ активируются, их метаболизм и вирулентность повышаются, в результате происходит активное воспаление в области постпервичных очагов, которое прогрессирует, очаги подвергаются некротизированию с формированием казеоза (эк-

зацербация очагов). Так развивается *вторичный туберкулез.* Реактивация чаще происходит в легких, реже в других органах (почках, костях, матке и др.).

Третий вариант развития туберкулеза. Экзогенная суперинфекция (реинфекция) – развитие вторичного туберкулеза в результате повторного заражения МБТ. Это возможно при столкновении с массивной и высоковирулентной инфекцией либо при значительном ослаблении противотуберкулезного иммунитета человека, например, на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. В данном случае специфическое воспаление развивается уже на фоне имеющегося противотуберкулезного иммунитета. Для вторичного туберкулеза характерно поражение легких, преимущественно задних и субкортикальных отделов с формированием полостей распада и бронхогенным распространением инфекции. Важной особенностью вторичного туберкулеза является его длительное бессимптомное начало (до нескольких месяцев) и частое отсутствие ярких клинических проявлений. Степень выраженности клинических симптомов туберкулеза зависит от объема поражения органа.

1.4. Патоморфология туберкулезного воспаления у иммунокомпетентных лиц

Туберкулезное воспаление, как и всякое другое, складывается из явлений альтерации, экссудации, пролиферации, приводящих к образованию специфического воспаления, минимальной морфологической единицей которого является *туберкулезная гранулема* (туберкулезный бугорок). Название «гранулема» происходит от латинского слова «зерно» – впервые оно было использовано Рудольфом Вирховом (1818) для описания опухолей, которые способны изъязвляться и давать рост грануляционной ткани. Туберкулезная гранулема – не просто скопление клеток, характерных для воспаления, а участок активного действия многочисленных ферментов и цитокинов в очень сложном процессе борьбы с инфекционным агентом – МБТ (см. рис. 1.4).

В формировании туберкулезной гранулемы принимают участие гематогенные (лимфоциты, моноциты, полиморфноядерные лейкциты) и гистиогенные (гистиоциты, макрофаги, фибробласты, ретикулярные клетки, эндотелий кровеносных сосудов, плазматические и тучные клетки) лимфоциты. Туберкулезная гранулема имеет следующую структуру. В центре ее содержится аморфный тканевой детрит (следствие альтерации и некроза), по периферии частоколом расположен вал из нескольких слоев эпителиоидных клеток. Во внешних слоях бугорка в небольшом количестве обнаруживаются лимфоидные и плазматические клетки. Среди эпителиоидных клеток имеются крупные многоядерные гигантские клетки Пирогова – Лангханса.

Гистогенез туберкулезного бугорка зависит от того, как развивается воспалительный процесс – прогрессирует или, наоборот, регрессирует. При снижении резистентности макроорганизма происходит прогрессирование туберкулезного воспаления, развивается экссудативная тканевая реакция с появлением *творожистого некроза*, который является самым специфичным из всех элементов туберкулезной гранулемы. Творожистый некроз может развиться в бугорке и окружающей его ткани, пропитанной серозно-фибринозиым экссудатом. При дальнейшем прогрессировании специфического туберкулезного воспаления помимо бугорков возникают различной величины очаги творожистого некроза. Они могут расплавляться, сливаться в крупные очаги, из которых формируются фокусы с участками казеоза (инфильтраты). Казеоз подвергается разжижению под воздействием протеолитических ферментов и откашливается через бронхи. В этих участках легких появляются полости распада – каверны, а на слизистых оболочках – язвы.

Возможность развития и объем туберкулезного повреждения в организме определяются защитными реакциями, которые производит иммунная система макроорганизма против МБТ (о них было сказано выше).

Патоморфология первичного туберкулеза легких

При недостаточно активной иммунной реакции или высокой вирулентности (степень патогенности) возбудителя происходит прогрессирование туберкулезного процесса, которое переходит в заболевание *первичным туберкулезом.*

Классическая форма морфологического проявления первичного туберкулеза – первичный туберкулезный комплекс. В 90% случаев формирование первичного туберкулезного комплекса происходит в верхних и средних отделах легких, но может быть вне легких.

В первичном легочном очаге развивается альвеолит, который быстро сменяется типичным развитием творожистого некроза. В центре первичного аффекта формируется казеоз, по периферии – элементы неспецифического воспаления. Первичный легочный очаг чаще всего располагается непосредственно под плеврой, которая нередко вовлекается в специфический процесс. В лимфатических сосудах происходит расширение и инфильтрация их стенок и появление бугорков. В регионарных лимфатических узлах возникают элементы воспаления, переходящие в специфические казеозные изменения с некрозом.

Перифокальное воспаление вокруг лимфатических узлов распространяется на клетчатку средостения и прилежащую легочную ткань. По тяжести поражения процесс в лимфатических узлах превосходит изменения в области первичного аффекта, поэтому репаративные изменения в лимфатических узлах протекают медленнее. Воспалительные изменения в легком, в лимфатических узлах (лимфаденит) и лимфатических сосудах (лимфангит) в совокупности называются первичным туберкулезным комплексом.

Наиболее частый исход первичного туберкулезного комплекса – это заживление с инкапсуляцией, обызвествлением или окостенением. Со временем на месте очага бронхолобулярной пневмонии кальцинация становится компактной, очаг приобретает округлую форму и ровные четкие контуры,

величина его не превышает 3-5 мм. Такое образование называется очагом Гона.

При прогрессировании первичного туберкулезного комплекса могут развиться различные варианты генерализации, а также присоединение неспецифических осложнений в гиповентилируемой части легкого.

Чаще проявления первичного туберкулеза остаются неактивными (молчащими) в течение десятилетий или всей жизни индивида. Реактивация туберкулеза чаще бывает спровоцирована ВИЧ-инфекцией, недоеданием, злокачественной опухолью, использованием иммуносупрессоров и интеркуррентными инфекционными заболеваниями.

Патоморфология вторичного туберкулеза легких

Разделение двух последовательных периодов развития туберкулеза на первичный и вторичный отражает патоморфологическую и клиническую картину болезни.

Постпервичный (вторичный) туберкулез – это определение используется для туберкулеза, который возник в организме, имеющем первичные туберкулезные очаги, ранее излеченные. Возникновение и развитие вторичного туберкулеза может происходить двумя способами:

- эндогенная суперинфекция (реактивация) остаточных послепервичных очагов (частично кальцинированных лимфатических узлов);
- экзогенная суперинфекция (реинфекция) – повторное туберкулезное инфицирование.

Вторичный туберкулез у людей с ВИЧ-негативным статусом в 90 % случаев является туберкулезом легких. Вторичный туберкулез часто диагностируется с помощью флюорографии или рентгенографии, которые производятся при профилактическом обследовании у пациентов, не предъявляющих каких-либо жалоб. Эта тенденция – одно из косвенных доказательств, что пациент не ощущает болезни, поскольку туберкулез на начальных этапах развивается бессимптомно.

Распространение инфекции при прогрессировании вторичного туберкулеза, как правило, идет бронхогенным путем.

Наиболее важным признаком, определяющим, будет ли больной, особенно в старшем возрасте, иметь клинически выраженный туберкулез, является размягчение и разжижение творожистого некротического материала и реверсии МБТ из дормантных в активно размножающиеся. В этот период происходит быстрое увеличение популяции МБТ.

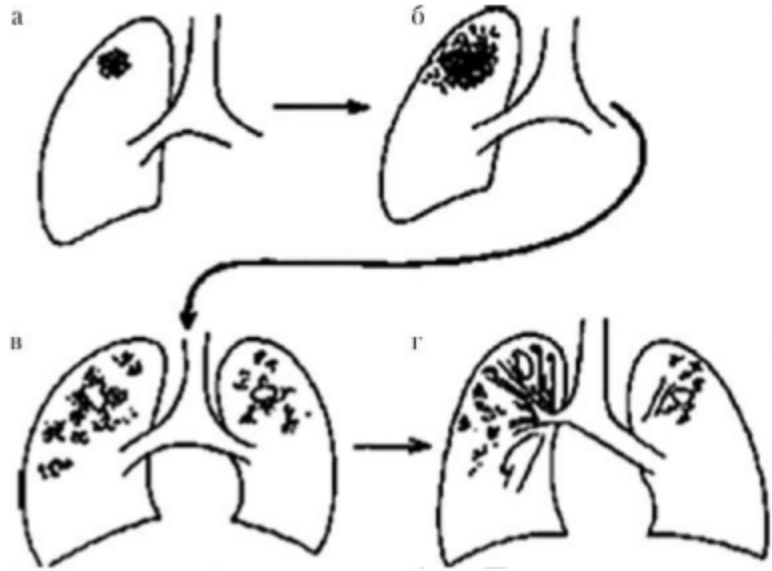


Рис. 1.7. Этапы развития вторичного туберкулеза у взрослых
(пояснения в тексте)

Развитие вторичного туберкулеза у ВИЧ-отрицательных взрослых пациентов условно можно разделить на этапы (рис. 1.7, *а-г*):

а – формирование очагов преимущественно в верхних субкортикальных отделах легких;

б – постепенное распространение в легких туберкулезных повреждений, формирование казеоза;

в – откашливание жидких творожистых казеозных масс, в результате на этом месте формируется полость распада. Диссеминация МБТ из полости бронхогенным путем приводит к распространению процесса в близлежащие отделы и контрлатеральное легкое;

г – на фоне эффективного лечения специфическое воспаление частично рассасывается, очаги уплотняются, полости рубцуются, при развитии массивного фиброза происходит уменьшение объема легочной ткани, нередко со смещением средостения и трахеи в сторону наибольших повреждений.

Кальцинация начинает формироваться на самых ранних этапах образования туберкулезных очагов, расположенных в верхушках легких. Вместе с тем полости могут сохраняться. Эта форма хронического туберкулеза является главным источником инфекции.

Разнообразие патоморфологических проявлений в легких явилось основой для классифицирования туберкулеза органов дыхания на формы.

1.5. Клиническая классификация туберкулеза

В основу клинической классификации туберкулеза, используемой в Российской Федерации, положены несколько принципов. Это клинико-рентгенологические особенности туберкулезного процесса (в том числе локализация и распространенность), его течение (т.е. фазы), наличие бактериовыделения. Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения послеизлеченного туберкулеза.

Клинические формы туберкулеза различаются по локализации и клинико-рентгенологическим признакам с учетом патогенетической и патоморфологической характеристики туберкулезного процесса. Основными клиническими формами туберкулеза являются:

- Туберкулезная интоксикация у детей и подростков
- Туберкулез органов дыхания

- Первичный туберкулезный комплекс
- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
- Диссеминированный туберкулез легких
- Милиарный туберкулез
- Очаговый туберкулез легких
- Инфильтративный туберкулез легких
- Казеозная пневмония
- Туберкулема легких
- Кавернозный туберкулез легких
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких
- Цирротический туберкулез легких
- Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема)
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей
- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких
- Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы
- Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов
- Туберкулез костей и суставов
- Туберкулез мочевых, половых органов
- Туберкулез кожи и подкожной клетчатки
- Туберкулез периферических лимфатических узлов
- Туберкулез глаз
- Туберкулез прочих органов

Характеристика туберкулезного процесса дается по локализации процесса, по клинико-рентгенологическим признакам и по наличию или отсутствию в диагностическом материале, полученном от больного, микобактерий туберкулеза (МБТ).

Локализация и распространенность: в легких по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

Фаза:

а) инфильтрации, распада, обсеменения;

б) рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.

Бактериовыделение:

а) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);

б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-).

Осложнения туберкулеза:

кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.

Остаточные изменения после излеченного туберкулеза:

а) органов дыхания:

фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз;

б) других органов:

рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление и др.

Характеристика основных клинических форм туберкулеза органов дыхания у взрослых

Очаговый туберкулез легких характеризуется наличием немногочисленных очагов, преимущественно продуктивного характера, локализующихся в ограниченном участке одного или обоих легких и занимающих 1-2 сегмента, и малосимптомным клиническим течением. К очаговым формам относятся как недавно возникшие, свежие («мягкоочаговые») процессы с размером очагов менее 10 мм, так и более давние (фиброзно-очаговые) образования с явно выраженными признаками активности процесса. Свежий очаговый туберкулез характеризуется наличием слабоконтурированных («мягких») очаговых теней со слегка размытыми краями. При рентгенологическом выявлении фиброзно-очаговых изменений необходимо провести тщательное обследование больных для исключения активности процесса. При отсутствии признаков активности фиброзно-очаговые изменения расцениваются как остаточные изменения излеченного туберкулеза.

Инфильтративный туберкулез легких (наиболее частая клиническая форма туберкулеза у больных с ВИЧ-негативным статусом) характеризуется наличием в легких воспалительных изменений, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом и наличием или отсутствием деструкции легочной ткани. Клинические проявления инфильтративного туберкулеза зависят от распространенности и выраженности воспалительных изменений в легких, которые могут быть сходными с неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания. У большинства больных имеет место подострое начало заболевания.

Диссеминированный туберкулез легких объединяет процессы различного генеза, развившиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенными, бронхогенными и лимфогенными путями, с чем связано многообразие клинических и рентгенологических проявлений. Трудность определения генеза туберкулезных диссеминаций обусловила необходимость объединения их под общим названием. Диссеминированный туберкулез протекает как острый, подострый и хронический.

Острый диссеминированный туберкулез гематогенного генеза характерен для милиарного туберкулеза. Милиарный туберкулез характеризуется острым течением с быстрой диссеминацией (генерализацией) процесса с поражением легких, печени, селезенки, кишечника, мозговых оболочек, других органов и тканей. Туберкулезные бугорки имеют преимущественно продуктивный характер. В клинической картине на первый план выступают явления выраженной интоксикации. При рентгенологическом исследовании легких определяется двусторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем полям.

Подострый диссеминированный туберкулез развивается постепенно, характеризуется выраженными симптомами интоксикации. При гематогенном генезе подострого диссеминированного туберкулеза полиморфная очаговая диссеминация локализуется в верхних и кортикальных отделах легких, при лимфобронхогенном генезе очаги располагаются группами в прикорневых и нижних отделах легких на фоне

выраженного лимфангита с вовлечением в процесс как глубокой, так и периферической лимфатической сети легкого. На фоне очагов при подостром диссеминированном туберкулезе могут определяться тонкостенные каверны со слабо выраженным перифокальным воспалением. Чаще они располагаются на симметричных участках легких, эти полости называют «штампованными» кавернами.

Хронический диссеминированный туберкулез чаще всего гематогенного генеза. Для него характерно апикокаудальное распространение процесса. При хроническом диссеминированном туберкулезе могут последовательно поражаться различные органы и системы. Хронический диссеминированный туберкулез характеризуется волнообразным течением, при котором симптомы интоксикации в период ремиссии менее выражены, при вспышке процесса имеют место явления интоксикации, а также локальные проявления легочного и внелегочного туберкулезного процесса. Рентгенологически выявляются очаги различной величины и плотности, при этом более плотные очаги локализуются в вышележащих отделах. На любом этапе болезни могут образоваться каверны в одном или обоих легких. Очаговые и деструктивные изменения определяются на фоне деформированного легочного рисунка, признаков пневмосклероза, бронхоэктазов и эмфиземы. Несвоевременно распознанный, а также неэффективно леченый, хронический диссеминированный туберкулез может привести к развитию фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Казеозная пневмония характеризуется развитием в легочной ткани воспалительной реакции с преобладанием казеификации, причем казеозно-пневмонические очаги по величине занимают до доли и более. Клиническая картина характеризуется тяжелым состоянием больного, выраженными симптомами интоксикации. При обследовании больного определяются лейкоцитоз, резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, бактериовыделение. При быстром разжижении казеозных масс происходит формирование гигантской полости или множественных небольших каверн.

Туберкулема легких – понятие, объединяющее разнообразные по генезу инкапсулированные казеозные фокусы величиной более 1,0 см в диаметре. Различают туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа, гомогенные, слоистые, конгломератные и так называемые «псевдотуберкулемы» – заполненные каверны. На рентгенограмме туберкулемы выявляются в виде тени округлой формы с четкими контурами. В фокусе может определяться серповидное просветление за счет распада, иногда перифокальное воспаление и небольшое количество бронхогенных очагов, а также участки обызвествления. По размеру туберкулемы бывают мелкие (1-2 см), средние (2-4 см) и крупные (более 4 см в диаметре). Выделены три клинических варианта течения туберкулем:

регрессирующее – медленное уменьшение туберкулемы с последующим образованием на ее месте очага или группы очагов, индурационного поля или сочетания этих изменений;

стабильное – отсутствие рентгенологической динамики изменений в процессе наблюдения за больным;

прогрессирующее – наличие распада туберкулемы, перифокального воспаления и бронхогенного обсеменения окружающей легочной ткани.

Кавернозный туберкулез легких характеризуется наличием сформированной каверны с отсутствием выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани. Развивается кавернозный туберкулез у больных инфильтративным, диссеминированным, очаговым туберкулезом, при распаде туберкулем; при позднем выявлении заболевания, когда фаза распада завершается формированием каверн, а признаки исходной формы исчезают.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких (хроническая форма туберкулеза) характеризуется наличием фиброзной каверны, развитием фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани. Для него характерны очаги бронхогенного отсева различной давности. Как правило, поражается дренирующий каверну бронх. Развиваются и другие морфологические изменения в легких: пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы. Формируется фиброзно-каверноз-

ный туберкулез из инфильтративного, кавернозного или диссеминированного процесса при прогрессирующем течении заболевания. Протяженность изменений в легких может быть различной; процесс бывает односторонним и двусторонним с наличием одной или множества каверн. Клинические проявления фиброзно-кавернозного туберкулеза многообразны, они обусловлены самим туберкулезным процессом, а также развившимися осложнениями. Различают два клинических варианта течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: *ограниченный и относительно стабильный фиброзно-кавернозный* туберкулез, когда благодаря химиотерапии наступает определенная стабилизация процесса и обострение может отсутствовать в течение нескольких лет; *прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез*, характеризующийся сменой обострений и ремиссий, причем периоды между ними могут быть разными. В период обострения могут появляться новые участки воспаления с образованием новых каверн, вплоть до полного разрушения легкого. Прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез нередко сопровождается развитием неспецифической инфекции и различных осложнений, что усугубляет течение заболевания.

Цирротический туберкулез легких (хроническая форма туберкулеза) характеризуется разрастанием грубой соединительной ткани в легких и плевре в результате инволюции фиброзно-кавернозного, хронического диссеминированного, инфильтративного туберкулеза легких, поражений плевры, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, осложненного бронхолегочными поражениями. К цирротическому туберкулезу относят процессы, при которых сохраняются туберкулезные изменения в легких с клиническими признаками активности процесса, склонностью к периодическим обострениям и спорадическому скудному бактериовыделению. От цирротического туберкулеза необходимо отличать цирроз легких, который представляет собой посттуберкулезные изменения без признаков активности. В классификации цирроз легких отнесен к остаточным изменениям после клинического излечения.

Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема). Диагноз плеврита устанавливают по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а характер плеврита – по результатам исследования диагностического материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Характер выпота при туберкулезных плевритах бывает серозным, серозно-фибринозным, гнойным, реже – геморрагическим. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита – эмпиему. Она развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов.

Морфологически изменения в плевре проявляются рубцовым перерождением, развитием специфической грануляционной ткани в толще утратившей свою функцию плевры. Эмпиема должна быть обозначена в диагнозе.

Туберкулез органов дыхания, комбинированный с пылевыми профессиональными заболеваниями легких (кониотуберкулез). В эту группу включаются все формы туберкулеза легких при одновременном наличии пылевых профессиональных заболеваний: силикоза, асбестоза и др. При формулировании диагноза следует вначале указать «кониотуберкулез», а затем дать развернутую характеристику кониоза и туберкулезного процесса.

Глава 2

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

2.1. Характеристика ВИЧ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относят к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Особенностью ретровирусов является способность осуществлять реакцию матричного синтеза в обратном направлении от РНК к ДНК.

В настоящее время различают два основных типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, отличающиеся по своим структурным и антигенным характеристикам. ВИЧ-1 преобладает во всем мире, в том числе и на территории Российской Федерации, а ВИЧ-2 до сих пор циркулирует преимущественно в отдельных районах Западной Африки, а также в некоторых других странах, куда вирус был завезен выходцами из этого региона.

Помимо двух основных разновидностей – ВИЧ-1 и ВИЧ-2 существует значительное множество молекулярных разновидностей вируса, которые обозначаются буквами латинского алфавита (A, B, C). Кроме того, существуют смешанные (так называемые рекомбинантные) разновидности вируса. Каких-либо данных, убедительно свидетельствующих о связи выраженности клинических проявлений с различными субтипами ВИЧ, пока недостаточно и их определение имеет в основном эпидемиологическое значение. Вместе с тем, полное понимание молекулярной гетерогенности ВИЧ является исключительно важным для разработки эффективных методов антиретровирусной терапии и целенаправленной вакцинации.

Структура ВИЧ

Наружная клеточная мембрана вируса – вирусный конверт – состоит из двух слоев жировых молекул (липидов), составляющих липидную мембрану, которую ВИЧ получает из фрагментов клеток человека во время синтеза ВИЧ. Вирусная мембрана богата холестерином и содержит интегрированные мембранные белки. Методом электронной микроскопии было установлено, что вирион ВИЧ содержит 72 наружных выступа (рис. 2.1; 2.2; 2.3), обусловленных наличием наружных белков gp120 и трансмембранных белков gp41. Оболочка нуклеотида содержит протеин (p24). Между наружной оболочкой вириона и нуклеотидом существует каркас (матрикс), состоящий из матриксного белка (p17). ВИЧ имеет сферическую форму диаметром 1/10,000 мм.

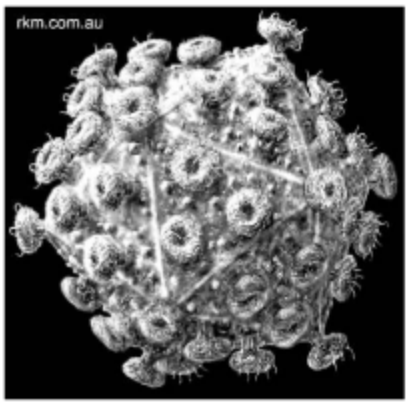


Рис. 2.1. Модель пространственной структуры вируса ВИЧ (Шарман А., 2006)

Ядро ВИЧ. Вирусное ядро окружено капсулой вируса (капсид). В ядре содержатся две цепочки РНК ВИЧ. РНК несет генетические инструкции, которые позволяют вирусу ВИЧ копировать себя. Ядро ВИЧ также содержит 2000 копий вирусного белка p24 (см. рис. 2.3). ВИЧ имеет три структурных гена (gag, pol, env), которые содержат информацию, необходимую ВИЧ формировать структурные белки для новых вирусных частиц. Ген *gag* – ответственный за кодирование белка p24, формирующего сердцевину вируса (coreproteins). Ген *pol* обеспечивает кодирование ферментов, осущест-

вляющих процессы обратной транскрипции и интеграции вируса. Ген *env* кодирует поверхностные или «конверточные» (envelope) гликопротеины. Например, гене *nv* кодирует белок под названием gp160, который под воздействием вирусного фермента расщепляется на компоненты gp120 и gp41.

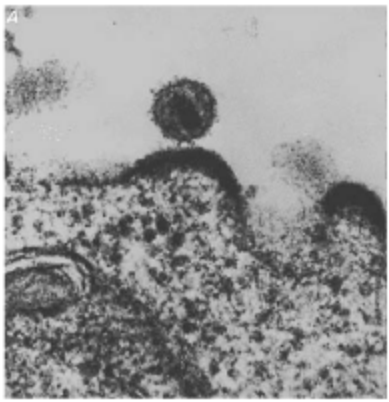


Рис. 2.2. Электронная микроскопия вируса иммунодефицита человека на поверхности CD4+ Т-лимфоцита (Шарман А., 2006)

Сам вирион выступает на поверхности инфицированного лимфоцита в виде бугорка и способен внедрять в клетку множество собственных белков, включая также и антигены гистосовместимости I и II классов

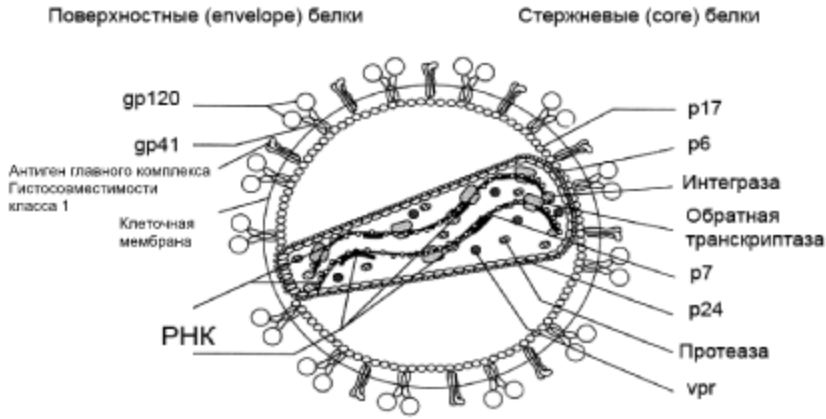


Рис. 2.3. Схематическое изображение структуры вируса ВИЧ (Шарман А., 2006):

gp120 – наружный белок; gp41 – трансмембранный белок; p17, p24 и p7 – белки оболочки нуклеотида, внутри которой находится сердцевина (core) вируса

ВИЧ имеет шесть регуляторных генов (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu), содержащих информацию, необходимую для синтеза белков, которые контролируют способность ВИЧ инфицировать клетку, продуцировать новые копии вируса. Например, белок, обозначаемый как *nef*, предположительно необходим для эффективной репликации вируса, а белок *vpu* влияет на высвобождение новых вирусных частиц из инфицированных им клеток. Концевые участки РНК содержат последовательности, называемые longterminalrepeat (LTR). Участки LTR действуют в качестве переключателей при регуляции продукции новых вирусов и могут запускаться под воздействием белков самого вируса или белков макроорганизма.

По краям этих генов содержатся так называемые длинные терминальные повторения longterminalrepeats (LTRs), представляющие собой важные элементы регуляции генетической экспрессии вируса. К ним относятся такие элементы, как последовательность полиаденилового сигнала, последовательность промоторов TATA, усилители NF-kB и SP1, последовательность трансактивирующего ответа (transactivatingresponsesequences – TAR) – место связывания белка *tat*, а также элемент отрицательного регулирования (negativeregulatoryelement – NRE), удаление которого ведет к усилению генетической экспрессии.

Основным отличием генома ВИЧ-1 от генома ВИЧ-2 является отсутствие гена *vpu* и присутствие гена *vpx*у ВИЧ- 2; последнего гена нет у ВИЧ-1.

Избирательность ВИЧ при поражении клеточных структур. Тропизм ВИЧ определяется наличием на клетке-мишени рецептора CD4+, а также возможностью генома вируса встроиться в геном клетки. Основные рецепторы для ВИЧ-1 располагаются на CD4+лимфоцитах.Также в организме человека имеется целый ряд других иммунокомпетентных, соматических клеток, имеющих рецепторы для ВИЧ (CD4+лимфоциты, CD8+лимфоциты, дендритные клетки, моноциты, эозинофилы, мегакариоциты, нейроны, микроглия, сперматозоиды). Обнаружен цитопатический эффект

во многих из указанных клеток в случае проникновения вируса. В табл. 2.1 приведены основные типы клеток, поражаемых ВИЧ.

Таблица 2.1

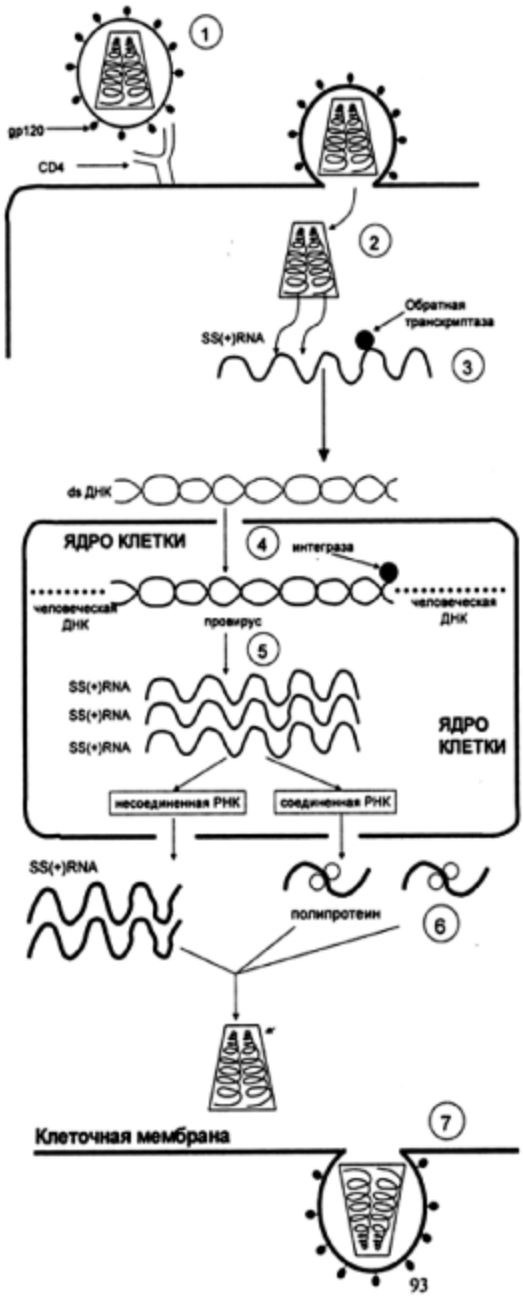
Типы клеток, поражаемых ВИЧ

Тип клеток	Ткани и органы
Т-лимфоциты, макрофаги	Кровь
Клетки Лангерганса	Кожа
Фолликулярные дендритные клетки	Лимфоузлы
Альвеолярные макрофаги	Легкие
Эпителиальные клетки	Толстая кишка, почки
Клетки шейки матки	Шейка матки
Клетки олигодендроглии, астроциты	Мозг

Для того чтобы внедриться внутрь иммунных клеток, вирус ВИЧ должен связаться с рецептором CD4 и другой вспомогательной молекулой, называемой ко-рецептором. К настоящему времени идентифицировано два таких ко-рецептора: CXCR4 и CCR5 (см. ниже). После связывания с рецепторами иммунных клеток вирус внедряется внутрь клеток и претерпевает ряд изменений, ведущих к воспроизводству новых вирусных частиц. Этот процесс характеризуется как жизненный цикл вируса.

Жизненный цикл ВИЧ. Жизненный цикл вируса начинается с момента прикрепления вирусного белка gp120 к молекуле CD4 на поверхности Т-лимфоцита и имеет последовательный характер (рис. 2.4).

1. Связывание вириона с поверхностью клетки, слияние мембраны вириона с мембраной клетки макроорганизма. Выделяют две разновидности вируса ВИЧ. Одна из них предпочтительно связывается с Т-лимфоцитами, а другая – с макрофагами. Такое предпочтительное связывание было охарактеризовано как «тропизм» вируса к Т-лимфоцитам или макрофагам, а соответствующие разновидности вируса были названы как Т-тропные и М-тропные, соответственно.



Жизненный цикл вируса ВИЧ

1. Связывание с рецепторами лимфоцита
2. Вторжение вируса (РНК) внутрь клетки
3. Обратная транскрипция и образование ДНК провируса
4. Интеграция ДНК провируса в геном клетки-хозяина
5. Репликация вируса с образованием РНК праймеров новых вирусных частиц
6. Выход РНК новых вирусных частиц из ядра в цитоплазму
7. Отпочковывание, инкапсулирование и формирование новых вирусных частиц, выход в тканевую жидкость.

Рис. 2.4. Жизненный цикл вируса ВИЧ (Шарман А., 2006)

2. Проникновение вируса внутрь клетки, высвобождение нуклеотида и геномной РНК вируса. Для начала процесса обратной транскрипции вирус должен внедрить в клетку так называемый белок циклофилин А, который предназначен для прикрепления вирусного капсидного белка p17. При отсутствии циклофилина происходит блокирование последующего вторжения вируса в клетку. Циклофилин по своей природе является связывающим белком для циклоспорина – известного иммунодепрессанта, подавляющего активацию Т-лимфоцитов. Это дает основание полагать, что процесс внедрения вируса в той или иной мере ассоциирован с активацией Т-лимфоцитов.

3. Обратная транскрипция и образование ДНК провируса. После вторжения вируса внутрь клетки происходит главный процесс – обратная транскрипция, которая характеризуется образованием молекулы ДНК (провируса) из вирусной РНК. Обратная транскрипция является уникальной особенностью ВИЧ. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия четырех компонентов: 1) вирусной РНК; 2) транспортной РНК – праймера, на шаблоне которой строится ДНК; 3) фермента обратной транскриптазы и 4) нуклеозидов цитоплазмы. Лимитирующими факторами, без которых процесс обратной транскрипции невозможен, являются обратная транскрипция и нуклеозиды цитоплазмы.

4. Интеграция генома вируса в геном инфицированной клетки хозяина. Нуклеозиды отсутствуют в вирусных частицах, но в избытке содержатся в лимфоцитах. Процесс обратной транскрипции завершается образованием провируса (вирусной ДНК) из вирусной РНК. Молекула вирусной ДНК теперь уже способна перемещаться в ядро клетки, где встраивается в хромосому. Это явление, называемое интеграцией, происходит при участии другого вирусного белка – интегразы.

5. Репликация вируса с образованием РНК праймеров новых вирусных частиц. Находясь в составе хромосомы, провирус может в течение длительного времени пребывать в неактивном состоянии, но в конечном итоге начинает ко-

дировать синтез вирусных белков и образовывать другие вирусные копии. Этот процесс, собственно, и называется вирусной репликацией. Нуклеозиды отсутствуют в вирусных частицах, но в избытке содержатся в лимфоцитах. По указанной причине современная стратегия антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД основана на следующих двух принципах: а) блокировании обратной транскриптазы при помощи антиретровирусных препаратов и б) подавлении образования нуклеозидов путем использования гидроксимочевины, способной подавлять фермент рибонуклеозидредуктазу.

6. Выход РНК новых вирусных частиц из ядра в цитоплазму. Другим важным этапом жизненного цикла вируса ВИЧ является инкапсулирование вирусной РНК, которое происходит после выхода новых вирусных частиц из ядра в цитоплазму. Специфический сигнал, исходящий из кодона, расположенный между концом 5′ генома и инициирующего кодона для белков Gag, запускает процесс формирования зрелых вирусных частиц. В отсутствие такого сигнала происходит формирование зрелых вирусных частиц, но лишенных геномной РНК.

7. Отпочковывание, инкапсулирование и формирование новых вирусных частиц и их выход в тканевую жидкость. Сборка вирусной частицы осуществляется на клеточной мембране лимфоцита при участии белков p7 и p17, кодируемых белком Gag, а также поверхностных белков gp41 и gp120. Собранная и инкапсулированная вирусная частица содержит поверхностные белки, клеточную мембрану и ассоциированные клеточные белки, а также матрицу, состоящую из белка p17 и внутреннего стержня, представленного РНК, вирусными ферментами(обратной транскриптазой и интегразой), а также вирусными белками p7, p24, *vpr* и p6. Зрелая вирусная частица характеризуется формированием своеобразных выступов на поверхности лимфоцита. В таком виде и завершается жизненный цикл вируса ВИЧ. Отпочковывание, инкапсулирование и формирование новых вирусных частиц, выход в тканевую жидкость влечет собой гибель клетки-мишени.

Регуляция вирусной репликации

Интенсивность репликации вируса зависит от множества внешних факторов, таких как наличие цитокинов, а также от степени клеточной активации. Молекулярными факторами, ответственными за регулирование вирусной репликации, являются факторы каппа-В клеточного ядра (NF-κB). Они относятся к семейству факторов транскрипции, ведущих к каскаду процессов, способствующих экспрессии вирусного генома.

Уникальным свойством ВИЧ-1 является то, что экспрессия вируса регулируется ферментами клетки-хозяина. В частности, транскрипция провируса инициируется при помощи фермента РНК-полимеразы II. При этом матричная РНК вируса и геномная реплика подвергаются обработке клеточными ферментами (сращиваются, инкапсулируются, подвергаются полиаденилированию) и транспортируются в цитоплазму, где происходит синтез вирусных белков. Процесс сращивания фрагментов вирусной РНК является ключевым, поскольку он определяет тип вирусных белков, которые в последующем должны синтезироваться. Данный процесс контролируется регуляторным белком *rev*.

Мутации ВИЧ

Репликация ВИЧ происходит с ошибками и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций. В среднем при обратной транскрипции происходит от 1 до 10 ошибок на один геном или на один цикл репликации. Мутации могут приводить к образованию вирионов со сниженной способностью к репликации. С другой стороны, могут появляться и накапливаться мутации, в результате которых вирус приобретает устойчивость к антивирусным препаратам.

На фоне селективного воздействия антиретровирусных препаратов при условии неполного подавления репликации вируса в организме ВИЧ-инфицированного начинают преобладать вирусы, резистентные к препаратам. Кроме того, для ВИЧ характерны высокая скорость репликации и большой

«оборот» вирусных частиц: в среднем за сутки образуется и погибает 1 миллиард вирусных частиц. Вследствие высокой скорости размножения вируса и большой частоты мутаций в организме ВИЧ-инфицированного накапливается множество близких вариантов вируса, так называемых псевдовидов или квазивидов (quasispecies). Преимущество в выживании получают псевдовиды, приобретшие в результате мутаций устойчивость не только к антиретровирусным препаратам, но и к факторам иммунной защиты, таким как нейтрализующие антитела и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ).

Факторы, активирующие экспрессию генов ВИЧ. К ним относятся факторы, активирующие Т-лимфоциты: специфические антигены (например, вирусы группы Herpes), неспецифические антигены (например, митогены типа фитогемаглютинина), цитокины (например, фактор некроза опухолей, некоторые интерлейкины, гамма-интерферон), бактериальные иммуномодуляторы.

К активаторам экспрессии ВИЧ относятся глюкокортикостероидные гормоны, в частности, дексаметазон и гидрокортизон, ультрафиолетовое облучение, перекись водорода, свободные кислородные радикалы. Беременность активирует экспрессию ВИЧ. Более прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции имеют психически неуравновешенные лица, дезадаптированные по сравнению с людьми, имеющими уравновешенную психику.

Дефицит различных звеньев иммунной системы и ВИЧ-инфекция. Иммунопатогенетически ВИЧ-инфекция проявляется дефицитом Т- и В-звеньев иммунной системы, дефицитом комплемента, фагоцитов, снижением функции неспецифических факторов защиты. В результате идет формирование анергии с проявлениями аллергического, аутоаллергического и иммунокомплексного патологического процесса. Уже во II стадии ВИЧ-инфекция характеризуется снижением абсолютного числа лейкоцитов CD4+лимфоцитов, повышением уровня естественных киллеров (NK-клетки). Изменения гуморального звена иммунитета проявляются на-

растанием IgG+ В-лимфоцитов и 4-5-кратным ростом уровня сывороточных IgE.

Несмотря на увеличение количества циркулирующих в крови В-лимфоцитов, их функциональная активность на митогены остается относительно сниженной, что позволяет В-систему иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией расценивать как супрессированную. К тому же на стадиях СПИДа количество В-клеток в периферической крови больных может быть снижено в три раза и более.

Многократный процесс репликации приводит к формированию большого количества вирусных частиц, которые наводняют кровь и тканевые жидкости инфицированного больного. Данное явление ассоциируется с понятием вирусной нагрузки. Оценку эффективности и мониторинг антиретровирусной терапии необходимо проводить на основании определения степени вирусной нагрузки, которая обратно коррелирует со степенью подавления вирусной репликации.

2.2. Пути и способы заражения ВИЧ

ВИЧ-инфекция – антропоноз. Животные в естественных условиях ВИЧ-инфекцией не заражаются, а попытки экспериментального заражения обезьян заканчиваются их быстрым выздоровлением. Источником ВИЧ-инфекции является инфицированный ВИЧ человек. Наиболее вероятна передача ВИЧ от человека во время первичных клинических проявлений и на поздних стадиях инфекции, когда концентрация вируса достигает максимума.

ВИЧ, в отличие от МБТ, чрезвычайно чувствителен к внешним воздействиям. Он гибнет при незначительной концентрации всех известных дезинфицирующих химических агентов и теряет активность при нагревании выше 56^0С в течение получаса. Губительными для него оказались солнечное и искусственное ультрафиолетовое излучение, а также все виды радиационного облучения. ВИЧ теряет активность под воздействием защитных ферментов, содержащихся в слюне и поте. В то же время ВИЧ в некоторых естествен-

ных для него ситуациях проявлял тенденцию к относительно длительному выживанию.

Устойчивость ВИЧ во внешней среде изучали в экспериментальных условиях и наблюдали исчезновение вирусной активности при высушивании клеточных культур при температуре 23-27^{0}С только через 3- 7 дней. В жидкой среде при температуре 23-27^{0}С ВИЧ сохранял активность 15 дней, при 36-37^{0}С – 11 дней. Можно предположить, что он довольно долго сохраняет жизнеспособность в высохшей крови. Многочисленные эпидемиологические наблюдения показали, что в крови, предназначенной для переливания, вирус переживает годы, а в замороженной сыворотке его активность может сохраняться до 10 лет. В замороженной сперме ВИЧ также сохраняется как минимум несколько месяцев.

Таблица 2.2

Вероятность заражения ВИЧ-инфекцией при различных ситуациях

Путь передачи	Вероятность передачи ВИЧ-инфекции, %
От мужчины к женщине при незащищенном вагинальном контакте	0,01-0,2
От женщины к мужчине при незащищенном вагинальном контакте	0,003-0,01
От мужчины к мужчине при незащищенном анальном контакте	0,03-0,5
Вертикальная передача от матери к ребенку (без применения специальных мер химиопрофилактики)	25-50
При уколе контаминированной ВИЧ иглой	0,03-0,3
Использование нестерильного инструментария для инъекционного употребления наркотиков	0,7-70
При переливании инфицированных продуктов крови	80-100

ВИЧ распространяется при половых контактах (вагинальных и анальных), переносе инфицированной крови от зараженного лица неинфицированному (переливание крови или ее компонентов, пересадка органов, парентеральные вмешательства, выполняемые загрязненными инфицирован-

ной кровью инструментами), От инфицированной матери плоду во время беременности, во время прохождения ребенка по родовому тракту и при грудном вскармливании. Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая. Вместе с тем, в последнее время рассматривают возможность существования незначительных генетически отличных групп населения, встречающихся особенно часто среди североевропейских рас, реже заражающихся при половых контактах. Однако этот признак не ассоциируется с невосприимчивостью к ВИЧ при переливании крови и употреблении наркотиков. В табл. 2.2 представлены данные о вероятности заражения ВИЧ в различных ситуациях.

Исключительно редки случаи заражения ВИЧ при попадании инфицированной крови на открытую рану или на слизистую оболочку. В медицинских учреждениях не было зарегистрировано ни одного случая заражения медработника после попадания слюны, мочи или крови ВИЧ-инфицированного пациента на неповрежденную кожу. Результаты всех исследований, в которых изучалась вероятность передачи ВИЧ через насекомых, были однозначными – это невозможно.

2.3. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции

Роль антигенпредставляющих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции

К основным антигенпредставляющим клеткам иммунной системы относятся дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-клетки. Дендритные клетки являются наиболее мощными индукторами специфического иммунного ответа и играют главную роль в инициации первичных антиген-специфических иммунных реакций при проникновении ВИЧ в акроорганизм. Предшественники дендритных клеток мигрируют из костного мозга в первичные лимфоидные органы и подслизистый слой кишечника, мочеполовой и дыхательной систем. Они способны захватывать и перерабатывать растворимые

антигены и мигрировать во вторичные лимфоидные органы, где активируют антигенспецифические Т-лимфоциты.

Взаимодействие дендритных клеток с В- и Т-лимфоцитами при ВИЧ-инфекции

Взаимодействие дендритных клеток с В- и Т-лимфоцитами при ВИЧ-инфекции является общим для иммунного ответа. Главными эффекторными клетками антигенспецифического иммунного ответа на ВИЧ являются В- и Т-лимфоциты. Их функции регулируется дендритными клетками. Дендритные клетки способны захватывать антигены на периферии, перерабатывать их и представлять на своей поверхности в комплексе с дополнительными стимулирующими молекулами, запускающими процесс активации Т-лимфоцитов.

В-лимфоциты могут распознавать ВИЧ-антиген после его связывания с антигенраспознающим рецептором на поверхности Т-лимфоцита. Распознавание антигена Т-лимфоцитами возможно только после предварительной переработки и представления пептидных фрагментов антигена дендритными клетками, а выраженность иммунного ответа, обеспечиваемого Т-лимфоцитами CD8, зависит от продолжительности периода полувыведения этих пептидов из цитоплазмы дендритных клеток.

Репликация вируса в лимфоидной ткани (виремия)

Как описывалось выше, мишень вируса – макрофаги и лимфоциты CD4, как активированные, так и покоящиеся. Репликация вируса в лимфоидной ткани крайне интенсивна на ранних стадиях инфекции, даже в системе кроветворения. Во время начальной фазы ВИЧ-1-инфекции происходит мощный выброс вирусных частиц в плазму («всплеск» виремии), за которым следует постепенное снижение концентрации вируса в крови. В этот период появляется большое количество ВИЧ-1-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов, что у большинства пациентов сопровождается ранним снижением концентрации вируса в крови.

Уже на ранних стадиях инфекции формируются постоянные резервуары вируса, главным образом в макрофагах и

латентно инфицированных покоящихся Т-лимфоцитах. Наличие таких латентных резервуаров служит главным препятствием, не позволяющим добиться полной элиминации вируса. На всем протяжении ВИЧ-1-инфекции лимфоидная ткань служит основным местом репликации ВИЧ. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5–10 раз выше, чем среди циркулирующих в крови мононуклеаров, а репликация ВИЧ-1 в лимфоидной ткани на 1–2 порядка выше, чем в крови. После проникновения ВИЧ-1 в покоящийся лимфоцит CD4 и завершения обратной транскрипции вирусный геном представлен провирусной невстроенной ДНК ВИЧ-1.

Доказано, что ВИЧ-1 встраивается преимущественно в активные гены («горячие точки»). Таким образом, для встраивания провирусной ДНК в геном клетки-хозяина и, следовательно, для образования новых вирусных частиц необходима активация Т-лимфоцитов. Поэтому лимфоидная ткань служит наиболее благоприятной средой для репликации ВИЧ-1. Тесный контакт лимфоцитов CD4 и антигенпредставляющих клеток, наличие вирусов на поверхности фолликулярных дендритных клеток и изобилие провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли – ФНО) способствуют началу репликации ВИЧ-1 в инфицированных клетках и поддерживают ее в дальнейшем. На поздних стадиях инфекции происходит проникновение микроорганизмов из кишечника в кровь, поэтому иммунная система постоянно стимулируется, а системные иммунные реакции в свою очередь приводят к потере лимфоцитов CD4 и прогрессированию течения инфекции.

Виремия и АРВТ

На фоне АРВТ в лимфоидной ткани значительно снижается количество Т-лимфоцитов CD4, в которых идет активная репликация вируса. Однако, несмотря на успешное подавление виремии, у всех пациентов сохраняется пул покоящихся Т-лимфоцитов с латентной формой вируса. Эти клетки способны дать новый всплеск вирусной репликации после отмены антивирусных препаратов.

При естественном течении ВИЧ-1-инфекции у большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 постепенно снижается, в то время как концентрация ВИЧ-1 в крови постепенно растет.

На протяжении всего периода заболевания прогрессирование инфекции сопряжено с разрушением архитектоники лимфоидной ткани и снижением захвата вирусных частиц. Различные иммуногистологические исследования показывают, что репликация ВИЧ начинается главным образом в паракортикальной зоне лимфоузлов. Заражение окружающих лимфоцитов CD4, а также их активация дендритными клетками способствуют распространению ВИЧ-1 по лимфоидной ткани. При ВИЧ-инфекции на всех ее стадиях процессы репликации вируса и разрушения лимфоцитов CD4 происходят намного активнее в собственной пластинке слизистой и подслизистой кишечника, чем в лимфоузлах. Это обусловлено тем, что в кишечнике представлена основная популяция несущих рецептор CCR5 эффекторных клеток памяти CD4, которые служат лучшей мишенью для репликации ВИЧ по сравнению со смешанной популяцией лимфоцитов CD4 в лимфоузлах.

В настоящее время изучается также влияние ВИЧ-инфекции на тимус и его роль в снижении числа лимфоцитов CD4 и поддержании гомеостаза. Недавно полученные результаты позволили предположить, что образование в тимусе лимфоцитов CD4 на фоне ВИЧ-инфекции снижается, особенно у пациентов пожилого возраста, и что этот эффект связан с нарушениями процессов пролиферации Т-лимфоцитов в тимусе; механизм этого остается неясным, поскольку тимоциты не экспрессируют CCR5 и не являются обычной мишенью для ВИЧ.

Система HLA и иммунный ответ на ВИЧ

Лимфоциты CD8 распознают «свой» антиген (пептидный фрагмент) в комплексе с молекулами HLA класса I на поверхности антигенпредставляющей клетки, а лимфоциты CD4 – в комплексе с молекулами HLA класса II. Таким образом, формирование специфического иммунного ответа на

ВИЧ-1 зависит от индивидуального набора антигенов HLA. Связь между наличием определенных антигенов HLA и благоприятным течением инфекции прослеживалась примерно у 40% ВИЧ-1-инфицированных с длительным непрогрессирующим течением инфекции. Защитным фактором от прогрессирования ВИЧ признана гомозиготность по HLABw4.

По сравнению с ВИЧ-1-инфицированными, у которых количество лимфоцитов CD4 быстро снижается, у пациентов с длительным стабильным, непрогрессирующим течением болезни (длительных непрогрессоров) в изобилии обнаруживаются предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичные ко многим белкам ВИЧ-1. Связь более быстрого или медленного прогрессирования инфекции с определенными аллелями HLA может объясняться различной способностью этих аллелей к представлению вирусных антигенов, от которой зависит сила иммунного ответа.

На сегодняшний день выявлены различные генетические полиморфизмы, оказывающие определенное влияние на течение ВИЧ-инфекции. Однако пока нет оснований рекомендовать проведение генетических исследований всем ВИЧ-1-инфицированным или опираться на результаты генетических анализов при выборе тактики лечения.

ВИЧ-специфический клеточный иммунный ответ

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) способны распознавать и элиминировать инфицированные вирусом клетки. Результаты ряда исследований четко продемонстрировали, что цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в сдерживании репликации ВИЧ-1 и существенно влияют на прогрессирование болезни.

Описаны случаи, когда через несколько лет стабильного течения ВИЧ-инфекции с выраженным Т-клеточным цитотоксическим ответом появлялись «ускользающие» от цитотоксических Т-лимфоцитов мутантные штаммы ВИЧ-1. Появление таких «ускользающих» мутантных штаммов совпадало с быстрым снижением числа лимфоцитов CD4, что свидетельствует о защитной роли цитотоксических Т-лимфоцитов.

Новейшие технологии визуализации и модели на животных позволили впервые увидеть, как происходит взаимодействие клеток иммунной системы с инфицированными клетками-мишенями и оценить роль этого иммунного ответа в сдерживании инфекционного процесса. Однако до сих пор неясно, почему сильный Т-клеточный цитотоксический ответ в большинстве случаев со временем ослабевает. Возможно, при появлении «ускользающих» мутантных штаммов распознанные ранее эпитопы перестают быть иммунодоминантными.

Лимфоциты CD8 также могут заражаться ВИЧ-1, хотя среди ВИЧ-1-специфичных Т-лимфоцитов CD8 зараженных клеток обнаружено не было. Возникает вопрос, могут ли лимфоциты CD8 какое-то время экспрессировать молекулы CD4 и какие корецепторы хемокинов участвуют в проникновении ВИЧ-1 в эти клетки. Пролиферация и активация ЦТЛ регулируется антигенспецифичными Т-хелперами.

Роль Т-хелперов 1-го и 2-го типа в иммунном ответе против ВИЧ

В зависимости от набора секретируемых цитокинов лимфоциты CD4 делят на Т-хелперы 1-го и 2-го типа. Т-хелперы 1-го типа вырабатывают в основном интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон-γ. Эти цитокины стимулируют эффекторные функции иммунной системы (цитотоксические Т-лимфоциты, НК, макрофаги). Т-хелперы 2-го типа вырабатывают преимущественно ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-5 и ИЛ-6. Указанные цитокины активируют гуморальный иммунный ответ. Цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 1-го типа, необходимы для образования пула ЦТЛ, поэтому появление ВИЧ-специфичных Т-хелперов 1-го типа рассматривают как эффективную защитную реакцию иммунной системы.

Специфический гуморальный иммунный ответ против ВИЧ-1

Влияние специфического гуморального иммунного ответа на течение ВИЧ-инфекции изучено в меньшей степени. Медленное прогрессирование иммунодефицита наблюдалось у пациентов с высокими титрами антител к p24, стабильными

титрами нейтрализующих антител к первичным и аутологичным штаммам вируса и отсутствием антител к некоторым эпитопам gp120.

У пациентов с длительным непрогрессирующим течением ВИЧ-инфекции часто обнаруживается широкий спектр нейтрализующих антител к ряду первичных штаммов и стабильные титры нейтрализующих антител против аутологичного штамма вируса. Пока неясно, играют нейтрализующие антитела защитную роль или они просто отражают сохранность относительно интактной иммунной системы. К числу людей с высоким риском ВИЧ-1-инфекции – контактировавших с ВИЧ-1, но не заболевших – по определению относят лиц, у которых не определяются антитела к ВИЧ-1. Это определение подразумевает, что системный гуморальный ответ, возможно, не играет ведущей роли в защите от инфекции. У этих людей на слизистых обнаруживаются секреторные IgA к белкам ВИЧ-1, которые не выявляются обычными серологическими методами.

Таким образом, защита от ВИЧ-1-инфекции может обеспечиваться местными секреторными IgA, а не циркулирующими IgG. Кроме того, получены некоторые доказательства того, что определенные антитела к ВИЧ-1 способны облегчать проникновение вируса в лимфоциты CD4. Наличие нейтрализующих антител у ВИЧ-1-инфицированных подтверждено рядом исследований, проведенных в разное время. Однако их выработка запаздывает: к моменту появления в плазме антител к запустившим гуморальный ответ штаммам успевают возникнуть новые штаммы вируса, которые не способны связываться этими нейтрализующими антителами, хотя в плазме присутствуют и «старые» вирусы, чувствительные к выработавшимся антителам.

Формирование иммунодефицита

ВИЧ-инфекция не ограничивается только поражением CD4+лимфоцитов. Так, нарушение синтеза белков HLA I ведет к ингибированию функции CD8+лимфоцитов, т.е. Т-супрессоров. Белок вируса p15 оказывает супрессивное действие на продукцию Т-клетками ИЛ-2 и γ-интерферона.

Известно, что для дифференцировки Т-эффекторов из Т-предшественников необходимы ИЛ-2, γ-интерферон и ИЛ-6. А с продукцией ИЛ-2 и других цитокинов тесно связана функция цитотоксических Т-лимфоцитов, ответственных за противовирусную, противотуберкулезную и противоопухолевую защиту организма. Все это патогенетически определяет характерную для ВИЧ-инфекции ассоциированную вирусную, бактериальную, грибковую и онкопатологию.

Наряду с поражением иммунной системы в патологический процесс вовлекается и кроветворная ткань. Для заболевания характерны лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Угнетается функциональная активность гранулоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией в костном мозге резко снижено содержание колониеобразующих единиц гранулоцитов, макрофагов, мегакариоцитов. Однако дисфункция стволовых клеток не связана с их прямым инфицированием, а подавление кроветворения в результате действия ВИЧ обусловлено с усилением продукции костно-мозговыми моноцитами/макрофагами фактора некроза опухолей.

Таким образом, поражение иммунной системы при ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. В ходе развития ВИЧ-инфекции происходят закономерные изменения гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты, функциональной активности лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Нарастает уровень сывороточных иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов. Наряду с дефицитом CD4+ лимфоцитов в динамике болезни нарастает функциональная недостаточность CD8+ лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов. Нарушение иммунного статуса клинически проявляется инфекционным, аллергическим, аутоиммунным и лимфопролиферативным синдромами иммунологической недостаточности, синдромом, свойственным болезни иммунных комплексов. Все это определяет в целом клинику ВИЧ-инфекции.

2.4. Естественное течение ВИЧ-инфекции

В начальный период заражения после инкубационного периода первым проявлением ВИЧ-инфекции обычно бывает непродолжительная лихорадка, которая проходит без лечения (острая лихорадочная реакция). Для этого периода наиболее характерны лимфаденопатия, лихорадка, сыпь и миалгии. Как правило, длительность клинических проявлений в период острой ВИЧ-инфекции не превышает месяца. Вслед за этим наступает длительный период, для которого характерно отсутствие каких-либо клинических проявлений и постепенное развитие иммунодефицита (хроническая ВИЧ-инфекция). В этот период единственным клиническим проявлением у большинства пациентов является генерализованная персистирующая лимфаденопатия, которая не доставляет беспокойства пациентам. У большинства ВИЧ-инфицированных бессимптомная фаза длится 5-10 лет. Длительность бессимптомного периода зависит от многих причин, в первую очередь от исходного состояния иммунной системы человека, от наличия факторов, негативно влияющих на состояние здоровья инфицированного (наркомания, алкоголизм, низкий социоэкономический статус и др.). Затем латентный период сменяется симптомными стадиями ВИЧ-инфекции, которые возникают на фоне роста виремии ВИЧ, снижения количества CD4+лимфоцитов и проявляются манифестацией вторичных заболеваний, и прежде всего оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных опухолей, которые без лечения всегда приводят к гибели больного. До наступления эпохи антиретровирусной терапии (АРВТ) с момента первых проявлений СПИДа до наступления смерти в среднем проходило 2-4 года. Естественное течение ВИЧ-инфекции (в отсутствие антиретровирусной терапии) показано на рис. 2.5.

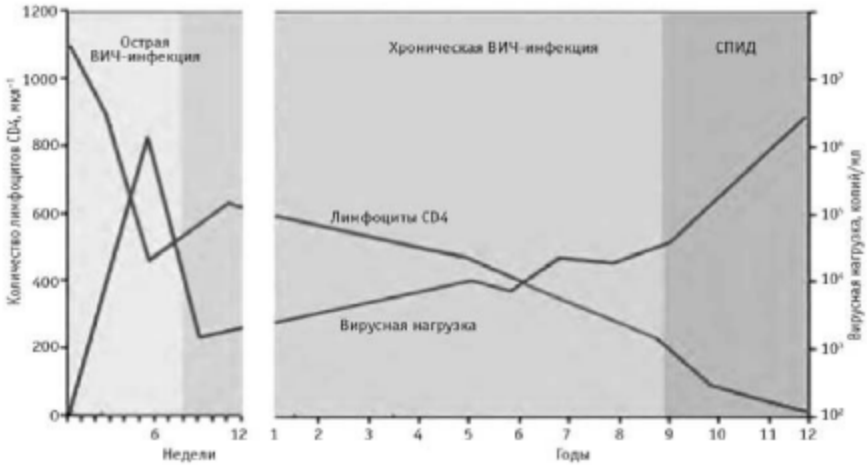


Рис. 2.5. Естественное течение ВИЧ-инфекции

Клинические проявления на стадиях СПИДа крайне разнообразны, что обусловлено как прямым действием вируса на организм, так и симптоматикой различных вторичных заболеваний, частота развития которых тесно коррелирует с количеством CD4+лимфоцитов. В организме здрового человека содержание CD4-клеток колеблется в диапазоне от 600 до 1800 клеток/мкл. Чем ниже их абсолютное число, тем выше риск развития СПИД-индикаторных заболеваний. Так, если CD4-клетки снижаются до 200 клеток/мкл, необходимо начинать профилактику пневмоцистной пневмонии и церебрального токсоплазмоза. При падении менее 50 клеток/мкл резко возрастает риск цитомегаловирусной инфекции и нетуберкулезного микобактериоза. Важно отметить, МБТ – истинно патогенный микроорганизм, способный вызывать заболевание у иммунокомпетентных людей. Следовательно, туберкулез не является оппортунистическим заболеванием и может развиться в любой период течения ВИЧ-инфекции. Однако по мере прогрессирования иммунодефицита вероятность его развития увеличивается в 20-30 раз в сравнении с общепопуляционными показателями.

2.5. Классификации ВИЧ-инфекции

В вопросе клинической классификации, оценке стадии болезни, определении понятий «СПИД-ассоциируемые заболевания», «СПИД-индикаторные болезни», «Стадия СПИД» много спорного, неоднозначно трактуемого и условного. К примеру, нет единства в определении состояний, расцениваемых как «СПИД» или «СПИД-ассоциируемый комплекс». Так, туберкулез вызывается истинно патогенным микроорганизмом (МБТ) и может возникнуть в любой период течения ВИЧ-инфекции и даже предшествовать ей.

Одна из первых классификаций, рекомендованных ВОЗ (1988), рассматривала 4 стадии болезни, и все классификации более позднего времени практически модернизируют ее, сохраняя основные положения. Эта классификация выделяла стадии: 1. Начальная (острая) ВИЧ-инфекция; 2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия; 3. СПИД-ассоциированный комплекс – преСПИД; 4. Развернутый СПИД.

Последняя классификация ВОЗ была значительно дополнена и обновлена в 2006 г. и опубликована для стран Европы, в «Протоколах ВОЗ по лечению и предупреждению ВИЧ/СПИДа».

Клинические стадии ВОЗ для взрослых и подростков ≥ 15 лет

Острая ВИЧ-инфекция

- Асимптоматическая
- Острый ретровирусный синдром

Клиническая стадия 1

- Асимптоматическая
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)

Клиническая стадия 2

- Себорейный дерматит
- Ангулярный хейлит

- Рецидивирующие язвы полости рта (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
- Опоясывающий лишай (распространённый лишай)
- Рецидивирующие инфекции дыхательных путей – синусит, средний отит, фарингит, бронхит, трахеит, (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
- Грибковые поражения ногтей
- Папулёзный зудящий дерматит

Клиническая стадия 3

- Волосатая лейкоплакия олости рта
- Необъяснимая хроническая диарея продолжительностью более 1 месяца
- Рецидивирующий кандидоз полости рта (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
- Тяжёлая бактериальная инфекция (пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей или суставов, менингит, бактериемия)
- Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит

Клиническая стадия 4 (*)

- Лёгочный туберкулёз
- Внелёгочный туберкулёз (исключая лимфаденопатию)
- Необъяснимая потеря массы тела (более 10% в течение 6 месяцев)
- ВИЧ-истощающий синдром
- Пневмоцистная пневмония
- Тяжёлая или подтверждённая рентгенологически пневмония (два или более эпизода в течение 6 месяцев)
- Цитомегаловирусный ретинит (с или без колита)
- Вирус простого герпеса (англ. HSV) (хронический или персистирующий более 1 месяца)
- Энцефалопатия
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Саркома Капоши и другие ВИЧ-обусловленные злокачественные новообразования

- Токсоплазмоз
- Диссеминированная грибковая инфекция (кандидоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз)
- Криптоспоридиоз
- Криптококковый менингит
- Инфекция, вызванная нетуберкулёзными микобактериями, диссеминированная микобактеримия (англ. MOTT)

(*) Если подкрепляются достаточными доказательствами, могут быть включены: карцинома заднепроходного отверстия и лимфома (Т-клеточная ходжкинская лимфома)

По мнению специалистов CDC, наиболее объективный критерий прогрессирования ВИЧ-инфекции это количество CD4+лимфоцитов, а не клинические критерии, ибо многие из этих состояний часто встречаются у лиц, не инфицированных ВИЧ. В 1991 г. Центр предложил расширить список СПИД-ассоциированных заболеваний и определил, что постановка диагноза СПИДа может быть в случаях, если: а) у инфицированного имеется одно из 23 СПИД-ассоциированных состояний или б) он ВИЧ-инфицирован и имеет количество CD4+лимофцитов менее 200 клеток/мкл.

С 1993 г. в США стали применять классификацию, разработанную CDC и рассчитанную на взрослых и подростков (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Классификация стадий ВИЧ-инфекции и расширенное определение случая СПИДа у взрослых и подростков

Число CD4+ лимфоцитов в 1 мкл	Клинические категории		
	A Бессимптомная острая (первичная) или ГЛАП*	B Манифестная ни A ни C	C СПИД-индикаторные заболевания
1. >500 (>29%)	A1	B1	C1*
2. 200-499 (14-28 %)	A2	B2	C2*
2. <200 (<14%) – индикатор СПИДа	A3*	B3*	C3*

* ГЛАП – генерализованная лимфаденопатия.

Клинические проявления в подгруппах:

A: Острый ретровирусный синдром:

Генерализованная лимаденопатия (ГЛАП)

Бессимптомное течение

B: Синдромы СПИД-ассоциированного комплекса:

1. Кандидоз полости рта
2. Дисплазия шейки матки
3. Опоясывающий герпес
4. Идиопатическая тромбоцитопения
5. Листериоз
6. Лейкоплакия
7. Периферическая нейропатия

C: Собственно СПИД:

1. Кандидоз легких или пищевода
2. Рак шейки матки
3. Кокцидиоидоз
4. Криптоспороидоз
5. Цитомегаловирусная инфекция
6. Герпетический эзофагит
7. ВИЧ-энцефалопатия
8. Гистоплазмоз
9. Изоспориоз
10. Саркома Капоши
11. Лимфома
12. Микобактериоз
13. Пневмоцистоз
14. Бактериальная пневмония
15. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
16. Сальмонеллез

Категории A3, B3, C1, C2, C3 являются определяющими для случая СПИД и подлежат в США учету как больные СПИДом.

В категорию А входят бессимптомная ВИЧ-инфекция, острая ВИЧ-инфекция и персистирующая генерализованная

лимфаденопатия в случаях подтвержденного диагноза лабораторно.

Категория В включает все те клинические варианты ВИЧ-инфекции, которые нельзя включить в категории А и С, т.е. переходной от ГЛАП к СПИД-ассоциируемому комплексу, не отяжеленному генерализованной инфекцией или опухолевым процессом. Сюда относятся ротоглоточный кандидоз, бациллярный ангиоматоз, диарея или лихорадка длительностью свыше 1 месяца, волосатая лейкоплакия языка, опоясывающий или простой герпес. К категории С подпадают все те случаи, когда хотя бы однократно выявлялось одно из 12 СПИД-индикаторных заболеваний, включенных в официальный перечень.

Определение случая СПИДа

Во многих странах в целях эпидемиологического надзора регистрируют не случаи ВИЧ-инфекции (как в России), а случаи СПИДа, т.е. случаи, когда у больного ВИЧ-инфекцией развивается хотя бы одно из заболеваний или состояний, определенных экспертами как состояния, индикаторные для СПИДа (перечень СПИД-индикаторных состояний несколько различается в разлных национальных практиках). При этом критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю за заболеваниями США (CDC), неодинаковы. В США случаи СПИДа регистрируют также у всех пациентов с уровнем $CD4^+$-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

В России используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В.И.Покровским в 1989 г. с редакцией 2006 г.

Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений

Варианты течения:

А Бессимптомное

Б Острая инфекция без вторичных заболеваний

В Острая инфекция с вторичными заболеваниями

3. Субклиническая стадия

4. Стадия вторичных заболеваний

4А Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4Б Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более 1 месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4В Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия.

Характеристика стадий ВИЧ-инфекции

Стадия 1 – стадия инкубации – период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность ее обычно составляет от 4 нед. до 3 мес., но в единичных случаях может затягиваться и до 1 года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клинических проявлений заболевания нет и антитела к ВИЧ

еще не выявляются. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных, он может быть лабораторно подтвержден обнаружением в крови пациента ВИЧ, его антигенов, нуклеиновых кислот.

Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается, однако уже проявляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Считается, что пациент находится в стадии острой ВИЧ-инфекции в течение 12 мес. после сероконверсии (появления антител к ВИЧ).

Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

Стадия 2А – бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.

Стадия 2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром, однако ликвор визуально и цитологически не изменен, хотя его давление и повышено. Изредка может развиваться серозный менингит.

Поскольку клиническая картина острой ВИЧ-инфекции часто напоминает корь, краснуху, инфекционный мононуклеоз, ее иногда называют «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». Сходство с инфекционным мононуклеозом усиливает и появление в крови больных с острой ВИЧ-инфекцией широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров). Мононуклеозоподобная или краснухоподобная картина отмечается у 15–30% больных острой

ВИЧ-инфекцией. У большинства же развивается 1–2 вышеперечисленных симптома в любых сочетаниях. У отдельных больных могут возникать поражения аутоиммунной природы. В целом, острую стадию ВИЧ-инфекции регистрируют у 50–90% инфицированных лиц в первые 3 мес. после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, поэтому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови больного можно не обнаружить антител к белкам и гликопротеидам ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзиторное снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов.

Стадия 2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня $CD4^+$-лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях даже иметь смертельный исход.

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2–3 нед. Исключение составляет увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать.

У подавляющего большинства пациентов стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую стадию, однако у некоторых может, минуя ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

Стадия 3 – субклиническая – характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4-клеток. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса в сравнении со стадией

первичных проявлений замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания служит увеличение лимфатических узлов, которое, однако, может отсутствовать. Могут (чаще у детей) отмечаться такие лабораторные изменения, как анемия, тромбоцитопения, в том числе приводящая к клиническим проявлениям нарушения гемостаза. Продолжительность субклинической стадии может варьировать от 2–3 до 20 и более лет, в среднем 6–7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение уровня $CD4^+$-лимфоцитов в среднем со скоростью 50–70 клеток/мкл в год.

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний. Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4-клеток и истощением их популяции. Это приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) инфекционных и/или онкологических заболеваний. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наряду с лимфаденопатией, сохраняющейся у большинства больных, и обусловливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.

В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют:

- **стадия 4А** (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$-лимфоцитов около 350 клеток/мкл;
- **стадия 4Б** (через 7–10 лет от момента заражения) – кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы, туберкулез. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$-лимфоцитов 200–350 клеток/мкл;

• **стадия 4В** (через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем $CD4^+$-лимфоцитов < 200 клеток/мкл.

Характерные для стадии 4 вторичные заболевания могут исчезать, по крайней мере на какое-то время. Поэтому в течении стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования (на фоне отсутствия АРВТ или на фоне АРВТ при ее недостаточной эффективности) и ремиссии (спонтанной, после ранее проводимой АРВТ, на фоне АРВТ).

Стадия 5 – терминальная – была введена в клиническую классификацию ВИЧ-инфекции в 1989 г., когда высокоактивной АРВТ еще не существовало и, несмотря на адекватную (по тем временам) терапию, имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретали необратимый характер, пациент погибал в течение нескольких месяцев после развития тяжелых вторичных заболеваний. В настоящее время даже у пациентов с уровнем CD4-клеток, близким к 0, и тяжелыми вторичными заболеваниями лечение ВИЧ-инфекции не является бесперспективным, поэтому постановка диагноза «ВИЧ-инфекция, терминальная стадия» не рекомендуется.

Ниже приводится перечень состояний (всего 28), которые, согласно Российской классификации свидетельствуют о развитии у пациента СПИДа (определен на основе рекомендаций ВОЗ). Он применяется в первую очередь для эпидемиологического надзора за распространением ВИЧ в мире, поскольку случаи заболевания ВИЧ-инфекцией регистрируются не во всех странах.

Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита

1. Бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка в возрасте до 13 лет.
2. Кандидоз пищевода.
3. Кандидоз трахеи, бронхов или легких.

4. Рак шейки матки (инвазивный).

5. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).

6. Внелегочный криптококкоз.

7. Криптоспоридиоз кишечника с диареей > 1 месяца.

8. Цитомегаловирусная инфекция (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов) у пациента в возрасте старше одного месяца.

9. Цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения.

10. Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ.

11. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит у пациента в возрасте старше одного месяца.

12. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный.

13. Изоспороз кишечника (с диареей длительностью более 1 мес.).

14. Саркома Капоши.

15. Интерстициальная лимфоидная пневмония у ребенка в возрасте до 13 лет.

16. Лимфома Беркитта.

17. Иммунобластная лимфома.

18. Лимфома мозга первичная.

19. Микобактериозы, вызванные M.kansasii, M. avium-intracellulare, диссеминированные или внелегочные.

20. Туберкулез легких у взрослого или подростка старше 13 лет.

21. Туберкулез внелегочный.

Российские критерии случаев, в которых туберкулез следует рассматривать как проявление СПИДа у больных ВИЧ-инфекцией:

- *выраженный иммунодефицит, подтвержденный лабораторными методами или диагностируемый на основании клинических проявлений ВИЧ-инфекции;*
- *диссеминация туберкулезного процесса;*

• *значительное снижение реактивности, регистрируемое при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в туберкулезный процесс (например, лимфатического узла).*

22. Другие не дифференцированные диссеминированные или внелегочные микобактериозы.

23. Пневмоцистная пневмония.

24. Пневмонии возвратные (две и более в течение 12 месяцев).

25. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

26. Сальмонеллезные (не тифоидные) септицемии возвратные.

27. Токсоплазмоз мозга у пациента в возрасте старше одного месяца.

28. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.

Из существующих классификаций нетрудно убедиться, что ВИЧ-инфекция не имеет своего собственного, клинически очерченного статуса, ее клиника в развернутой фазе болезни – это клиника тех, преимущественно оппортунистических инфекций или опухолей, которые наслаиваются на иммунологически дефицитный организм. Поэтому сформировалось понятие «СПИД-ассоциируемые заболевания», куда входят те наиболее часто развивающиеся инфекционные, паразитарные, грибковые или неопластические процессы, которые чаще всего служат клиническим проявлением ВИЧ индуцированного вторичного иммунодефицита.

Международная классификация болезней (МКБ-10)

МКБ-10 это международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Она является ведущей статистической и классификационной основой здравоохранения. Этот нормативный документ, обеспечивает единство методических подходов и международную сопоставимость материалов. Авторство создания документа принадлежит центральному офису ВОЗ (Женева, Швейцария). Классификация периодически

(раз в 10 лет) пересматривается под руководством ВОЗ. В настоящее время действует МКБ десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10). В России органы и учреждения здравоохранения осуществили переход статистического учёта на МКБ-10 в 1999 году

МКБ-10, в отличие от вышеприведенной Российской классификации ВИЧ-инфекции и аналогичных зарубежных классификаций, наиболее известными из которых являются классификации ВОЗ и CDC (классификации такого типа иногда называются классификациями стадий ВИЧ-инфекции), предназначена в основном не для определения стадии ВИЧ и прогноза течения заболевания, а для статистических целей. Поэтому прямых параллелей между ней и клиническими классификациями стадий ВИЧ-инфекции нет. Например, стадии 3 (субклинической) в МКБ 10 могут соответствовать следующие состояния: B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии, B23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках. С другой стороны, такое состояние, как «B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза», может отмечаться и при стадии 2В и 4А и 4Б и 4В и 5.

Примечание: *С 2010 г. из МКБ-10 исключены острый инфекционный синдром, вызванный ВИЧ (B23.0), и бессимптомная инфекция, вызванная ВИЧ (Z21).*

Ниже приводятся состояния и медицинские услуги, связанные с ВИЧ-инфекцией, имеющиеся в международной классификации болезней (МКБ-10).

B20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], появляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.

B20.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.

B20.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций.

B20.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания.

B20.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций.

B20.4 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза.

B20.5 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов.

B20.6 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii

B20.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций.

B20.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней.

B20.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней.

B21 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.

B21.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши.

B21.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта.

B21.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом.

B21.3 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей.

B21.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований.

B21.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований.

B21.9 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неутонченных злокачественных новообразований.

B22 – Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других уточненных болезней.

B22.0 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии.

B22.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита.

B22.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома.

B22.7 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках.

B23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний.

B23.1 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии.

B23.2 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.

B23.8 – Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.

B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], неуточненная.

F02.4 – Деменция при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B22.0).

R75 – Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека [ВИЧ].

Z11.4 – Специальное скрининговое обследование с целью выявления инфицирования вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

Z20.6 – Контакт с больным и возможность заражения вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

Z71.7 – Консультирование по вопросам, связанным с вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

Z83.0 – В семейном анамнезе болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].

2.6. Патогенез сочетанной инфекции (ВИЧ/ТБ)

Взаимодействие ВИЧ и МБТ в качестве внутриклеточных патогенов проявляется на популяционном, клиническом и внутриклеточном уровнях. Уже первые клинические наблюдения относительно взаимосвязи МБТ и ВИЧ выявили влияние ВИЧ на прогрессирование туберкулеза. К настоящему времени накоплено большое количество информации, свидетельствующей о том, что иммунологические реакции макроорганизма на присутствие МБТ усиливают репликацию ВИЧ и тем самым способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции. Поэтому взаимосвязь данных патогенов должна учитываться при проведении профилактических и лечебных мероприятий туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных. Изучение иммунных реакций больных туберкулезом подтверждает наличие ко-патогенеза (взаимосвязанного патогенеза) при сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Как описывалось выше среди популяций Т-лимфоцитов различают клетки с индуцирующей функцией (хелперы, CD4+лимфоциты или Th), усиливающие иммунные реакции, и клетки с цитотоксической способностью (CD8+лимфоциты). В зависимости от набора секретируемых цитокинов CD4+лимфоциты делят на Т-хелперы-1 (Th1) и Т-хелперы-2 (Th2). Хелперы Th1 секретируют интерлейкин-2 и гамма-интерферон, и именно эта субпопуляция лимфоцитов ответственна за активирование макрофагов в ответ на воздействие различных микобактериальных агентов, обеспечивая противотуберкулезный клеточный иммунный ответ, который характеризуется гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ). Клетки субпопуляции Th2 секретируют интерлейкины-4, 5, 10, которые стимулируют В-лимфоциты, а те в свою очередь индуцируют каскад реакций, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ гиперчувствительности немедленного типа. Эти две субпопуляции лимфоцитов у здорового человека находятся в антагонистических отношениях между собой.

С течением времени у больных ВИЧ-инфекцией прогрессивно снижается количество Th1-клеток, соответственно нарушается баланс между Th1 и Th2, который смещается в сторону последних. В этот период происходит переключение иммунного противотуберкулезного ответа с клеточного на гуморальный. Одновременно с этим возрастает число активированных CD8+лимфоцитов, стимулируется образование антител к клеткам хозяина (аутоантител) и иммунных комплексов. Лишенные помощи CD4+лимфоцитов, В-лимфоциты проявляют повышенную спонтанную антителообразующую и цитокинсентизирующую активность. В результате повышается уровень продукции фактора некроза опухоли, который относится к мощным индукторам репликации ВИЧ, ускоряющим прогрессирование ВИЧ-инфекции. Определение темпов падения числа Th1-лимфоцитов – ключевой фактор в понимании нарушений реактивности макроорганизма при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией. Это связано с тем, что иммунитет, формирующийся у человека к туберкулезу, связан Th1-лимфоцитами и макрофагами. Клинические исходы туберкулеза в значительно большей степени зависят от действий клеточного, а не гуморального иммунитета. В основе механизмов иммунного ответа на МБТ лежит гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Она основана на взаимном влиянии Th1-лимфоцитов и макрофагов, которые приобретают антимикробную активность через гамма-интерферон, синтезируемый Th1-лимфоцитами.

Туберкулез, даже при отсутствии ВИЧ-инфекции, вызывает некоторое снижение CD4+лимфоцитов, пропорционально степени распространенности специфического процесса. Доказано, что у 80-90% больных с казеозной пневмонией без ВИЧ-инфекции обнаруживаются черты вторичного иммунодефицита.

ВИЧ-инфекция – самый мощный из всех известных факторов, приводящий к CD4-лимфопении. В результате истощения пула CD4-клеток (примерно на 50-80 клеток/мкл в год) происходит блокирование описанных механизмов иммунного противотуберкулезного надзора, что в свою очередь

приводит к развитию заболевания при активации дремлющих микобактерий или в результате реинфекции (повторного заражения). С течением времени иммунная система становится все менее в состоянии предотвратить распространение микобактерий туберкулеза в организме.

Если у взрослого человека с ВИЧ-негативным статусом механизм возникновения туберкулеза в большинстве случаев связан с реактивацией латентной инфекции, то в развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при прогрессировании иммунодефицита одинаково важное патогенетическое значение приобретает как рактивация имеющейся в организме инфекции, так и реинфекция МБТ. В России при практически 100% инфицированности взрослого населения МБТ и наличии огромного так называемого «бациллярного ядра» (на активном учете в противотуберкулезных учреждениях страны состоит примерно 100 тысяч бактериовыделителей) делает людей, живущих с ВИЧ, особенно уязвимыми в отношении туберкулеза. Для больного ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом опасен даже кратковременный контакт с бактериовыделителем в отличие от здоровых людей, когда к заболеванию может привести лишь длительный постоянный контакт.

Концепция патогенеза туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией наиболее полно представлена в работах А.М. Пантелеева. Считается, что первично в воспалительный процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ). Это может быть как реактивация существующих изменений во ВГЛУ, так и проявления развития первичного туберкулеза в результате свежего заражения. Степень поражения ВГЛУ находится в широком диапазоне от малых форм бронхоаденита до тумарозного поражения нескольких групп лимфоузлов, с развитием аденофлегмоны средостения и формированием аденобронхиальных, аденоперикардиальных, аденопищеводных свищей. При морфологическом исследовании в большинстве случаев ВГЛУ представляются тотально разрушенными. Лимфогенное распространение туберкулеза приводит к поражению серозных оболочек, активно участ-

вующих в лимфообращении. Из пораженных лимфатических узлов МБТ по лимфатическим дренажам проникают в висцеральную плевру или перикард, приводя к развитию экссудативного плеврита и/или перикардита.

Прогрессирование туберкулеза во ВГЛУ средостения приводит к замещению лимфоидной ткани казеозом. Увеличенные, напряженные лимфатические узлы теряют свою дренажную функцию и становятся блоком для движения лимфы, в результате наступает лимфостаз, а затем ретроградный ток лимфы по легочному интерстицию, рентгенологически проявляющейся в виде усиления прикорневого рисунка. Кроме того, пораженные лимфатические узлы становятся вторичным источником генерализации (лимфогенная генерализация). По лимфатическим сосудам инфицированная лимфа проникает в лимфатические узлы других областей (мезентериальные лимфатические узлы, брюшная полость, лимфатические узлы шеи и др.). По степени и частоте вовлечения в специфическое воспаление лимфатические узлы можно разделить на три зоны. Первой зоной являются лимфатические узлы средостения, где чаще всего развивается туберкулезное воспаление. Второй зоной – региональные над- и поключичные лимфатические узлы и лимфатические узлы ворот печени, а также мезентериальные. Более отдаленные группы лимфатических узлов (третья зона), такие как паховые, кубитальные и другие, значительно реже вовлекаются в воспалительный процесс.

Одновременно с органной лимфогенной генерализацией происходит гематогенное распространение МБТ. Одним из первых признаков бактериемии является поражение селезенки. На фоне повторных волн гематогенного распространения при глубоком иммунодефиците может развиться туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи).

Этапы развития процесса могут протекать с различной интенсивностью и длительностью, которые в большей степени зависят от степени иммуносупрессии. Чем глубже иммунодефицит, тем чаще к лимфогенной присоединяется гематогенная генерализация.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от длительности ВИЧ-инфекции и определяется степенью утраты иммунного ответа, поэтому нетипичные клинико-рентгенологические особенности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией начинают появляться в периоды значительного снижения количества CD4-лимфоцитов. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений до сих пор остается малоизученной проблемой. В 40-90% случаев острая фаза ВИЧ-инфекции протекает с выраженной преходящей симптоматикой, совпадающей по времени с активной репликацией ВИЧ и нарастанием специфического иммунного ответа на вирус.

3.1. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания на различных стадиях ВИЧ-инфекции

В большинстве случаев **острая ВИЧ-инфекция** остается недиагностированной: ее симптомы приписывают ОРВИ, гриппу, а антитела к ВИЧ еще не определяются. В этот период, когда имеет место транзиторное снижение количества CD4+лимфоцитов, у лиц, инфицированных МБТ, возрастает вероятность развития туберкулеза как вторичного заболевания, в таком случае устанавливается IIB стадия ВИЧ-инфекции (острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями). Нередко у этой категории больных развитие тубер-

кулеза врачи ошибочно расценивают как проявление 4Б или 4В или 5 стадий ВИЧ-инфекции. Однако ввиду умеренной иммуносупрессии (количество CD4+лимфоцитов редко падает ниже 200 клеток/мкл) в большинстве случаев туберкулез характеризуется типичными проявлениями.

Длительное наблюдение за больными, имевшими развитие туберкулеза (получавших противотуберкулезную химиотерапию) в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции, показало, что после транзиторного снижения количества CD4-клеток происходит их восстановление, а эффективность противотуберкулезной терапии у большинства пациентов не отличается от таковой у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. После завершения основного курса лечения еще несколько лет общее состояние пациентов остается удовлетворительным, рецидивы туберкулеза возникают не чаще, чем у больных с ВИЧ-негативным статусом, в иммунной системе отсутствуют выраженные изменения и не развиваются другие вторичные заболевания.

Однако у небольшой части больных течение острой ВИЧ-инфекции может сопровождаться значительным угнетением Т-клеточного иммунитета, тогда специфический процесс приобретает черты, характерные для туберкулеза на «поздних» стадиях, что значительно затрудняет определение стадии ВИЧ-инфекции. Кроме того, помимо туберкулеза у таких пациентов могут развиться другие СПИД-индикаторные заболевания. Выраженный иммунодефицит в период острой ВИЧ-инфекции с развитием вторичных заболеваний является прогностически плохим фактором для течения ВИЧ-инфекции. Доказано, что чем тяжелее протекает острый период ВИЧ-инфекции, тем быстрее скорость ее прогрессии.

Для окончательного суждения о стадии ВИЧ-инфекции необходим тщательный сбор эпидемиологического анамнеза. Больной считается находящимся в стадии начальной ВИЧ-инфекции в течение 1 года после появления симптомов острой инфекции или сероконверсии.

В субклинической стадии ВИЧ-инфекции (3 стадия), когда количество CD4+лимфоцитов превышает 500 клеток/мкл, развитие туберкулеза также возможно, однако вероятность его развития не превышает общепопуляционной и часто связана с наличием тесного контакта с бактериовыделителем. В этот период ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияние на его течение. У таких пациентов туберкулез нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании еще до клинической манифестации.

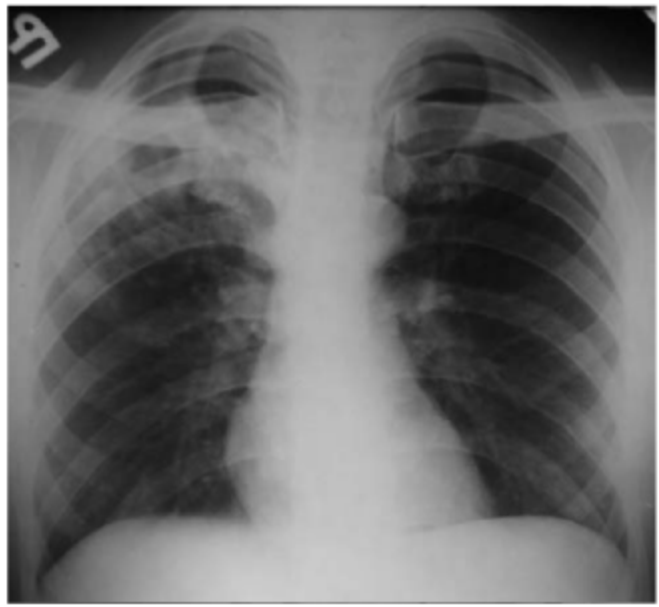


Рис. 3.1. Обзорная рентгенограмма больного Д., 39 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 970 клеток/мкл). Инфильтративный ТБ верхней доли правого легкого МБТ (+)

Специфический процесс чаще ограничен поражением легких с излюбленной локализацией в сегментах S1, S2, S6 и характерной рентгенологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием полостей распада. Из клинических форм наиболее часто встречаются инфильтративный и подострый диссеминированный туберкулез (рис. 3.1). На фоне не вполне адекватной терапии

или низкой приверженности к лечению имеется тенденция к хронизации туберкулеза с трансформацией процесса в фиброзно-кавернозный туберкулез, хронический диссеминированный либо цирротический.

Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции по мере прогрессирования иммунодефицита туберкулез проградиентно степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации. Наибольшие различия с классическим течением туберкулеза у больных без ВИЧ-инфекции замечены при снижении содержания CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Клиническая картина туберкулеза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстропрогрессирующим течением. Острота и скорость развития туберкулеза напоминают течение неспецифической бактериальной инфекции, при этом темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита. В структуре клинических форм начинают преобладать туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с бронхолегочным компонентом (60-80%), диссеминированные милиарные процессы (50-60%), поражение плевры (до 40%), туберкулезный сепсис (5-15%). Особенностью клинического течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных и высоких цифр.

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулез множественных локализаций. Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются у 30-70% больных с выраженным иммунодефицитом (CD4+лимфоциты менее 200 клеток/мкл). При этом частота поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов при генерализованном туберкулезе составля-

ет 93-100%. Течение туберкулеза в этот период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулеза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита, в результате чего значительно увеличивается вероятность летального исхода.

При развитии глубокого иммунодефицита (CD4+лимфоциты менее 100 клеток/мкл) течение туберкулезной инфекции часто (до 40%) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболевании (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, церебральный токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.), наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику.

Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.

Рентгенологическая картина отображает морфологические изменения в легочной ткани. В многочисленных работах подчеркивается, что скиалогический синдромокомплекс туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бывает атипичным. Наиболее часто (до 70%) рентгенологи отмечают увеличение корней легких и верхнего средостения за счет поражения внутригрудных лимфатических узлов, часто с прикорневой инфильтрацией или диссеминацией. Частота регистрации распада в легочной ткани зависит от степени иммуносупрессии, и у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл распад выявляют только у 20-30% больных.

Среди больных ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците (менее 50 клеток/мкл) в 20-25% случаев яркая клиническая картина опережает появление диссеминации, а у ряда пациентов изменения на рентгенограмме вообще не удается выявить. При этом у 5-10% таких больных можно обнаружить бактериовыделение. Значительно большую информацию о состоянии легочной ткани и ВГЛУ дает компьютерная томография, разрешающая способность которой позволяет выявить «субмилиарную» диссеминацию, имити-

рующую лишь усиление легочного рисунка на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 3.2; 3.3). Подобное состояние во фтизиатрической практике принято характеризовать как туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи, микобактериальная безбугорковая септицимия).



Рис. 3.2. Обзорная рентгенограмма больного Ж., 29 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 80 клеток/мкл). ТБ ВГЛУ, фаза инфильтрации. Милиарный туберкулез легких

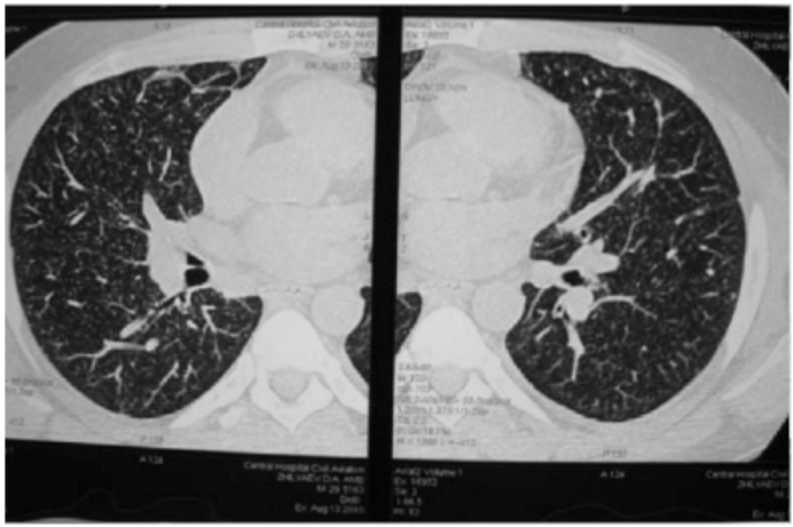


Рис. 3.3. Срез компьютерной томографии легких больного Ж., 29 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 80 клеток/мкл). Субтотальная мельчайшая мономорфная диссеминация

По мере прогрессирования иммунодефицита туберкулезная интоксикация проявляется более выраженными изменениями **со стороны крови:** железодефицитная анемия средней степени тяжести и тяжелая, значительное повышение СОЭ до 50 мм/ч и выше, лимфопения. Не очень характерны лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг.

Таблица 3.1

Основные клинико-рентгенологические критерии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии

Критерии	CD4 < 200 клеток/мкл	CD4: 200-349 клеток/мкл	CD4 > 350 клеток/мкл
Начало заболевания	Острое, подострое	Подострое	Подострое малосимптомное
Лихорадка	Высокая и фебрильная	Фебрильная	Субфебрильная
Полиорганное поражение	Часто (у 50% больных). Нередко с поражением трех локализаций и более	Встречается Наиболее частой второй локализацией является ТБ периферических узлов	Не часто
Рентгенологические	Внутригрудная лимфаденопатия. Милиарная и лимфогенная диссеминация. *При CD4<50 клеток/мкл нередко диссеминация проявляется лишь усилением легочного рисунка (субмилиарная).* Отсутствие распада в легочной ткани. Признаки гидроторакса и/или гидроперикарда	Внутригрудная лимфаденопатия. Сегментарное и долевое бронхолегочное поражение. Очаговая диссеминация. Признаки гидроторакса	Инфильтративное затемнение с распадом. Полиморфная очаговая диссеминация с распадом
Анемия	Средней степени и тяжелая	Легкой степени	Легкой степени
Лимфопения	Характерна	–	–

В табл. 3.1. представлены основные наиболее часто встречаемые клинические, рентгенологические и лабораторные проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммунодефицита.

Таким образом, клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в большей степени зависят от степени утраты иммунного ответа. На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии с большой вероятностью о туберкулезной этиологии заболевания следует думать при лихорадке, снижении массы тела, поражении периферических лимфатических узлов шеи, поднижнечелюстных над- и подключичных, а также подмышечных областей.

К основным клиническим формам туберкулеза органов дыхания на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии относятся:

1. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.
2. Туберкулезный плеврит/эмпиема.
3. Острый милиарный туберкулез.
4. Острейший туберкулезный сепсис.

Остальные формы туберкулеза органов дыхания согласно клинической классификации (очаговый ТБ, инфильтративный ТБ, диссеминированный ТБ, туберкулема, кавернозный ТБ, фиброзно-кавернозный ТБ, цирротический ТБ) встречаются у ВИЧ-инфицированных, чаще в субклинической стадии ВИЧ-инфекции, при этом их проявления не отличаются от туберкулеза больных с ВИЧ-негативным статусом.

3.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ, бронхаденит) – специфическое заболевание лимфоузлов корня легких и средостения. Является преимущественно формой первичного туберкулеза. Однако на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии нередко происходит реактивация ранее зажившей эндогенной инфекции во ВГЛУ и в таких случаях развитие туберкулеза патогенетически отно-

сится к вторичному туберкулезу, а по клинико-рентгенологическим проявлениям напоминает первичный.

По своему анатомическому строению лимфожелезистая система легкого является регионарной к лимфососудистой системе легкого, а лимфоузлы корня легкого служат коллекторами, в которых собирается лимфа. При развитии туберкулеза в легком лимфоузлы корня реагируют на него воспалительным процессом. Вместе с тем у больных ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев первоначально возникает специфическое воспаление в лимфоузлах средостения и корня легкого, а поражение бронхов и легких происходит вторично как осложнение.

По распространенности и характеру изменений в лимфоузлах бронхадениты делятся на **малые, инфильтративные и туморозные**. Если размеры лимфоузлов увеличены незначительно (не более 10-15 мм в диаметре) и поражаются 1-2 группы, то процесс протекает по типу малого бронхаденита. При наличии вокруг увеличенных лимфатических узлов выраженной зоны перифокального воспаления бронхаденит называется инфильтративным (рис. 3.4).

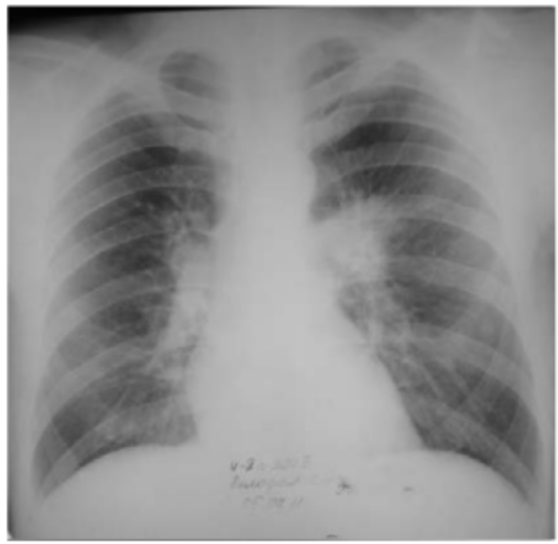


Рис. 3.4. Обзорная рентгенограмма больного С., 34 года (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 123 клеток/мкл) Инфильтративный бронхаденит

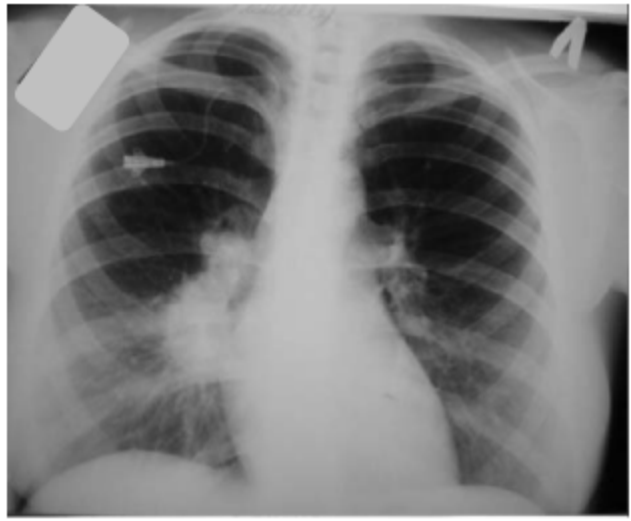


Рис. 3.5. Обзорная рентгенограмма больной А., 26 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 56 клеток/мкл). Туморозный бронхаденит справа

Туморозный или опухолевидный бронхаденит представляет собой тотальный казеоз лимфатических узлов со значительным их увеличением и слабым перифокальным воспалением (рис. 3.5). Особенностью туберкулезного поражения ВГЛУ у ВИЧ-инфицированных является одинаково частое поражение всех групп лимфатических узлов средостения (бронхопульмональных, бифуркационных, трахеобронхиальных, паратрахеальных, парааортальных), в то время как при первичном туберкулезе у людей с ВИЧ-негативным статусом наиболее характерно воспаление бронхопульмональной группы. Нередко в специфический процесс бывают вовлечены одновременно все внутригрудные лимфоузлы с формированием так называемой аденофлегмоны средостения. Часто туберкулезное поражение затрагивает лимфоузлы преимущественно верхнего средостения (паратрахеальной группы), при этом рентгенологическая картина характеризуется синдромом «дымовой трубы» и напоминает характерную скиалогическую картину при лимфогранулематозе (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Обзорная рентгенограмма больного А., 28 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 106 клеток/мкл). Туморозный ТБ ВГЛУ (паратрахеальная группа справа, «синдром дымовой трубы»)

Нормальные лимфоузлы имеют малые размеры (3-7 мм, максимально до 10 мм) и рентгенологически не определяются. Только значительно увеличенные или обызвествленные лимфоузлы хорошо видны на обзорной рентгенограмме ОГК. Томография средостения через бифуркацию дает больше информации, чем обзорная рентгенограмма. Тем не менее на обычных томограммах не всегда увеличенные лимофузлы удается обнаружить. Наиболее точную информацию о топике, объеме и характере поражения ВГЛУ дает компьютерная томография (КТ) ОГК.

С учетом рентгенологической картины определяется фаза процесса: инфильтрации (размытость наружных контуров), рассасывание (постепенное уменьшение тени при обследовании в динамике), уплотнение (повышение интенсивности тени и четкость контуров), кальцинации (очень высокая интенсивность тени и выраженная четкость контуров).

Клинические проявления туберкулеза ВГЛУ у больных ВИЧ-инфекцией в значительной степени определяют объем специфического поражения и наличие осложнений. Туберкулезный бронхаденит, как правило, начинается с интоксикации, с присущими ей клиническими симптомами: фебрильной и высокой температурой, ухудшением общего состояния, потерей аппетита и массы тела. Иногда отмечаются потливость, плохой сон. При прогрессировании появляется респираторная симптоматика: сухой, приступообразный, надсадный, щекочущий кашель. Он вызывается раздражением слизистой бронха в результате их сдавления увеличенными в объеме лимфоузлами, содержащими казеозные массы, или появляется вследствие формирования аденобронхиального свища. В результате поражения нервных сплетений, находящихся в зоне туберкулезных изменений, может возникнуть бронхоспазм, имитирующий приступ бронхиальной астмы. При значительном объеме поражения ВГЛУ и легочной ткани присоединяется одышка, однако тахипноэ редко превышает 30 дыхательных движений в минуту.

Рентгенологические проявления бронхаденита

Малый бронхаденит. Рентгенологические изменения незначительные. При раннем выявлении отмечаются деформация легочного рисунка в прикорневой зоне, некоторое расширение и незначительная инфильтрация корня. Изменения не всегда видны на рентгенограмме. Необходимы томограммы в прямой и боковой проекциях, наиболее информативна КТ ОГК. Малый бронхаденит без лечения прогрессирует с переходом в инфильтративную или туморозную форму.

Инфильтративный бронхаденит характеризуется более выраженной рентгенологической симиотикой – увеличением корней с размытыми контурами.

Туморозная форма. Рентгенологически при туморозных бронхаденитах тень корня бывает более интенсивной, чем при инфильтративных. При обширном поражении бронхопульмональных групп лимфатических узлов ширина тени

корня достигает значительной величины. Наружные контуры корня четкие, волнистые или полициклические.

Деление туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов на малые, инфильтративные и туморозные формы условно. Это последовательные периоды одного процесса.

Обнаружение МБТ при ТБ ВГЛУ. При изолированном туберкулезном поражении ВГЛУ вероятность выявления МБТ в мокроте невысока (до 20%). При осложненном течении ТБ ВГЛУ возможность обнаружить возбудителя значительно повышается, особенно при наличии аденобронхиальных свищей (до 75%). Значительно большую информативность по сравнению с исследованием мокроты имеет результат щеточной биопсии со стенок пораженного бронха при выполнении ФБС.

В большинстве случаев ТБ ВГЛУ у ВИЧ-инфицированных приобретает осложненное течение. Наиболее частым осложнением туберкулеза ВГЛУ у больных ВИЧ-инфекцией является распространение процесса по лимфатическим узлам средостения с последующим переходом на стенки бронхов. К основным специфическим осложнениям ТБ ВГЛУ относятся:

1. Туберкулез бронхов.
2. Долевые или сегментарные бронхолегочные поражения, ателектаз.
3. Лимфогематогенная диссеминация.

Туберкулез бронхов

Близкое анатомическое расположение лимфатических узлов к крупным бронхиальным стволам создает благоприятные условия для контактного перехода процесса на долевые и сегментарные бронхи. Воспалительный процесс чаще распространяется с капсулы лимфатического узла на перибронхиальную легочную ткань, затем на стенку самого бронха с последующим выходом грануляций в его просвет. Иногда трахеобронхиальный туберкулез развивается вследствие спутогенного или интраканикулярного проникновения туберкулезной инфекции из легких, значительно реже гематогенным

путем. Затем бронхи сами по себе могут явиться источником последующего бронхогенного распространения инфекции. Так образуется порочный круг, где следствие превращается в причину.

Классификация туберкулеза бронхов

Активный туберкулез бронхов:

- Локальный туберкулезный энобронхит.
- Инфильтративный туберкулез бронха.
- Язвенный туберкулез бронха.
- Язвенно-свищевая, бронхофистульная (бронхолитическая).

Неактивный туберкулез бронхов:

- Концентрический рубцовый стеноз.
- Пристеночный рубцовый стеноз.

Стеноз может быть истинным (рубцовым) или функциональным (при воспалении).

Эндоскопическая картина инфильтративного туберкулеза бронха характеризуется ограниченным округлым или полуовальным невысоким инфильтратом с достаточно четкими контурами. При прогрессировании воспаления инфильтрат распадается, в центре образуется язва, края ее обычно неровные, рыхлые, подрытые, дно гладкое либо покрыто фибрином, слизистая вокруг отечна, гиперемирована, так формируется язвенный туберкулез бронха (рис. 3.7). В дальнейшем появляются грануляции, исходящие из дна язвы. Они напоминают множественные небольшие легко кровоточащие полипы. У больных ВИЧ-инфекцией нередко встречается язвенно-свищевая форма туберкулеза как осложнение туморозного бронхаденита. Изначально определяется выбухающий инфильтрат (по типу фурункула), а со временем формируется кратерообразный свищ.

Рубцовые стенозы являются исходом тяжелых поражений туберкулеза бронхов и формируются, если воспалительный процесс глубоко проникает в стенку бронха с поражением хряща. Бронх деформируется, а слизистая его не изменена (отсутствуют признаки активного воспаления).

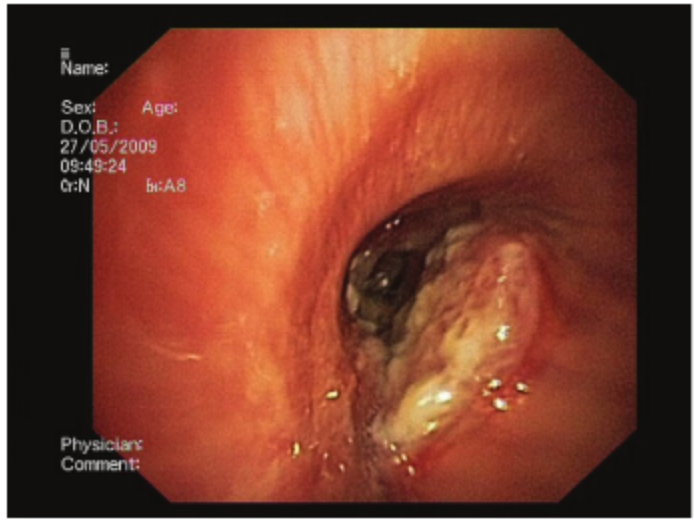


Рис. 3.7. Бронхоскопическая картина больной Ш., 28 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 118 клеток/мкл). Инфильтративно-язвенный туберкулез нижнедолевого бронха слева

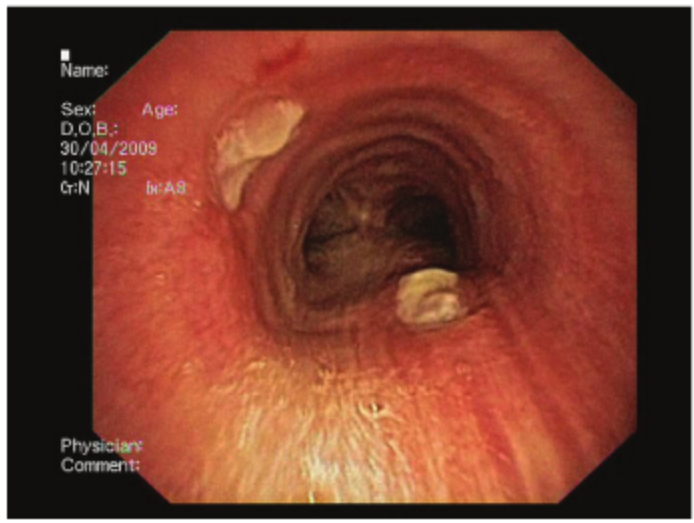


Рис. 3.8. Бронхоскопическая картина больного С., 35 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 230 клеток/мкл). Язвенный туберкулез трахеи

Наиболее часто изменения обнаруживаются в области бифуркации трахеи, устьях главных, долевых и сегментарных бронхов. В целом для туберкулезного поражения бронхов характерны ограниченность поражения, утолщение, гиперемия, кровоточивость слизистой. Однако у больных ВИЧ-инфекцией встречается распространенное поражение бронхиального дерева с переходом туберкулезного воспаления на верхнюю треть трахеи (рис. 3.8).

Клинические симптомы таких поражений разнообразны. Кашель служит основным показателем поражения бронхов. Характер и степень кашля зависят от массивности казеозного поражения лимфоузлов, их топографии, морфологических особенностей поражения бронхов. Кашель бывает сухим незначительным и сильным надсадным, в ряде случаев битональным или коклюшеподобным, иногда с выделением скудной, вязкой мокроты. При значительном сдавлении бронхов извне увеличенными лимфатическими узлами может появляться эспираторный стридор или свистящий выдох с картиной, напоминающей приступ бронхиальной астмы. Иногда наблюдаются боли за грудиной. При физикальном исследовании может обнаруживаться участок стойких строго локализованных сухих хрипов, иногда свистящих, в ряде случаев с характерным звуком «писка» в момент кашля. Нередко туберкулез бронхов протекает без респираторной симптоматики и выявляется только бронхоскопически.

При наличии поражения бронха практически всегда удается обнаружить МБТ в мокроте.

Лечение, исходы. Назначают стартовый режим противотуберкулезной терапии с последующей коррекцией согласно спектру лекарственной чувствительности МБТ. По показаниям присоединяют АРВТ. Для эффективного лечения туберкулеза бронхов необходимо помимо общей адекватно подобранной схемы противотуберкулезной терапии местное введение противотуберкулезных препаратов, бронхолитиков, рассасывающих средств (эндобронхиальные заливки, лечебные бронхоскопии). Без местного лечения формируются рубцовые изменения с нарушением проходимости бронха

вплоть до стеноза, а иногда процесс трансформируется в хронический с формированием длительно незаживающих аденобронхиальных свищей.

Долевые, сегментарные бронхолегочные поражения и ателектаз

Эти осложнения являются следствием нарушения проходимости бронхов. Нарушения бронхиальной проходимости подразделяются на компрессионные, при сдавлении бронха извне увеличенными лимфоузлами и обтурационные, когда бронх закупорен изнутри за счет туберкулезного процесса в бронхе, сопровождающегося инфильтрацией слизистой, развитием грануляций, иногда рубцовых изменений. Выделяют 3 степени нарушения бронхиальной проходимости:

1-я степень – возникает при закрытии просвета бронха на 1/3 его диаметра, развивается гиповентиляция участка легочной ткани (сегмента, доли);

2-я степень – развивается при закрытии просвета на 2/3. При вдохе воздух попадает в легкое, при выдохе не выходит из данного участка – создаются условия для острого вздутия легочной ткани (вентильной или обтурационной эмфиземы);

3-я степень – полное закрытие просвета бронха, возникает ателектаз.

В участках ателектаза и в окружающей легочной ткани практически всегда развиваются очаги специфического туберкулезного воспаления, которые являются результатом лимфо- и бронхогенного обсеменения. Поражение бронха с нарушением его проходимости и развитием ателектаза в сочетании с воспалительными изменениями (специфическими, иногда неспецифическими) называется **долевым** или **сегментарным** бронхолегочным поражением. Иногда воспалительный процесс в зоне ателектаза подвергается распаду, при этом формируется каверна. Клинико-рентгенологическая картина ателектаза зависит от калибра пораженного бронха и ряда других условий. Ателектаз при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией может развиваться остро или постепенно. При прорыве казеозного лимфатического узла в главный или долевой бронх, что бывает редко, картина может быть анало-

гичной попаданию в бронх инородного тела. В этих случаях развивается синдром острой дыхательной недостаточности. При постепенном возникновении ателектических изменений клиника нерезко выражена, и процесс в ряде случаев выявляется только при рентгенологическом обследовании. Нередко первыми клиническими проявлениями служат высокая температура как симптом общей туберкулезной интоксикации, боли в грудной клетке, упорный сухой кашель. При осмотре больного пораженная сторона отстает при дыхании. Перкуссия выявляет приглушение легочного звука, смещение органов средостения в сторону поражения и коробочный оттенок перкуторного тона в окружающих ателектаз отделах легкого. Голосовое дрожание ослаблено, иногда прослушиваются непостоянные сухие хрипы или крепитация.

При рентгенологическом исследовании затемнение строго ограничено долей или сегментом легкого, вентилируемым пораженным бронхом. Затемнение легочной ткани имеет однородный характер, интенсивность которого зависит от величины пораженного участка.

Если ателектаз образуется в относительно мало измененной легочной ткани, то обычно формируется тень треугольной формы с четкими контурами, хорошо определяемая в боковой проекции. Если ателектаз развивается в рубцово измененной зоне, смещение границ происходит атипично, форма ателектазированного сегмента или доли может быть различной: веретенообразной, неправильной треугольной, шаровидной и т.д.

Важным диагностическим признаком является отсутствие просветов бронхов на фоне затемнения, тогда как тени сосудистых разветвлений могут быть видны. Окружающая легочная ткань эмфизематозна. Средостение смещается в сторону ателектаза. Диафрагма пораженной стороны обычно приподнята. Особенностью бронхолегочного поражения у ВИЧ-инфицированных является одинаково частое поражение различных сегментов легочной ткани, тогда как для первичного туберкулеза у больных с ВИЧ-негативным статусом чаще в процесс вовлекаются передние (3, 4, 5) сегменты.

Бронхоскопия дает возможность выявить нарушение проходимости бронха и определить его причину (рис. 3.9; 3.10; 3.11).



Рис. 3.9. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Т., 37 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 8 клеток/мкл). Туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением верхней доли слева

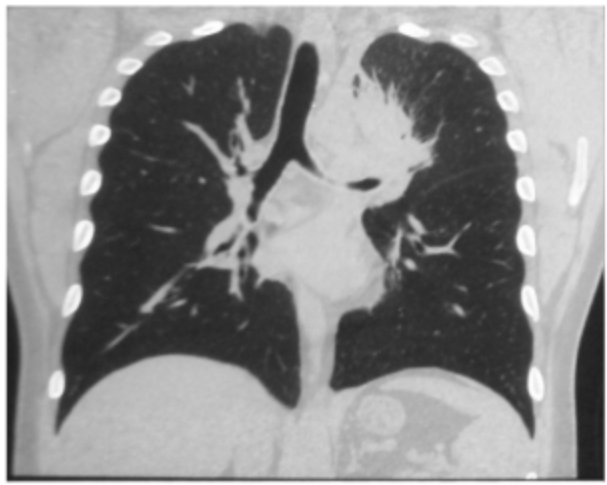


Рис. 3.10. Срез КТ ОГК через бифуркацию больного Т., 37 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 8 клеток/мкл). Туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением верхней доли слева

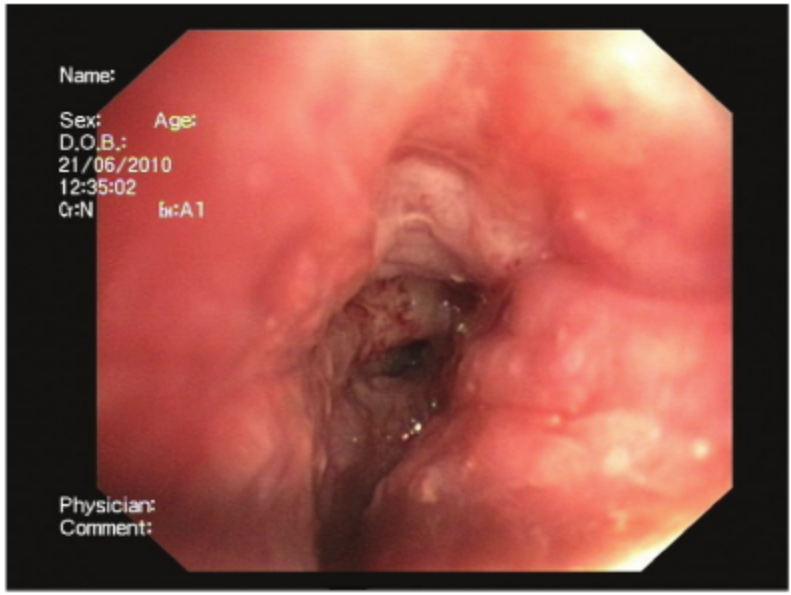


Рис. 3.11. Бронхоскопическая картина больного Т., 37 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 8 клеток/мкл). Инфильтративно-язвенный туберкулез верхнедолевого бронха слева

В мокроте, мазке со слизистой бронха, промывных водах бронхов часто выявляются МБТ.

Лечение и исходы. Назначают стартовый режим противотуберкулезной терапии с последующей коррекцией согласно спектру лекарственной чувствительности МБТ. По показаниям присоединяют АРВТ. Наряду с общим лечением осуществляется введение противотуберкулезных препаратов, бронхолитиков в бронх в виде заливок, лечебных бронхоскопий. При своевременном начале лечения наступает полное и довольно быстрое разрешение ателектаза. Длительно существующие (более 1-2 мес.) поздно распознанные воспалительно-ателектатические сегментарные поражения заканчиваются образованием фиброза, пневмосклероза, бронхоэктазов.

Лимфогематогенная и бронхогенная диссеминация

У больных ВИЧ-инфекцией ТБ ВГЛУ нередко осложняется диссеминацией. Казеозно измененные лимфатические узлы средостения вызывают блок движения лимфы, в результате чего наступает лимфостаз, а затем ретроградно уже инфицированная МБТ лимфа оттекает в прикорневую легочную ткань, формируя в легочном интерстиции по ходу лимфатических сосудов специфическое воспаление (лимфангоит). Так развивается лимфогенная диссеминация. Рентгенологически определяются признаки одно- или двустороннего аденита (расширенное средостение и неструктурный корень), а также избыточность и деформация сосудистого рисунка преимущественно в прикорневой области с угасанием к периферии, появление линейнотяжистых теней (скиалогический синдром «бабочки») (рис. 3.12).

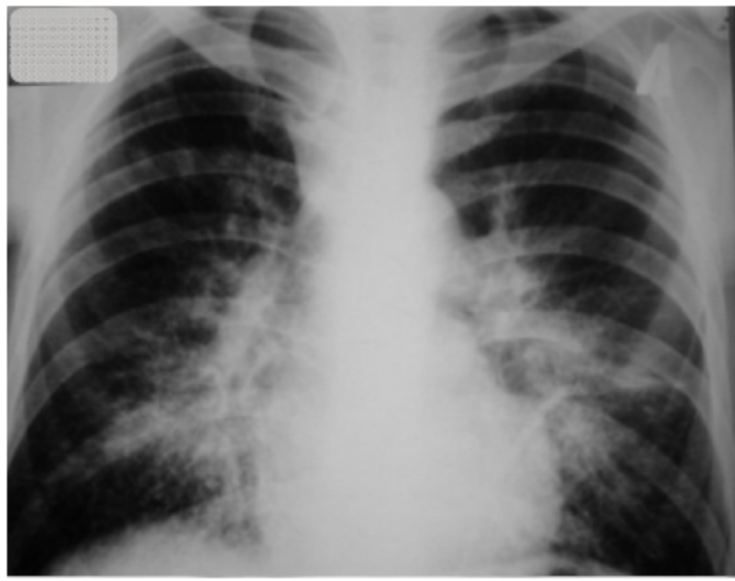


Рис. 3.12. Обзорная рентгенограмма ОГК больного В., 42 года (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 13 клеток/мкл). Туберкулез ВГЛУ, осложненный лимфогенной диссеминацией, синдром «бабочки»

Нередко одновременно с лимфогенной диссеминацией происходит гематогенное распространение МБТ. При этом пораженные внутригрудные лимфатические узлы являются вторичным источником гематогенной генерализации. Рентгенологически на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка по ходу сосудов появляются мелкоочаговые тени (рис. 3.13). Возможно также бронхогенное распространение инфекции при поражении бронха или наличия свища.



Рис. 3.13. Обзорная рентгенограмма ОГК больной Р., 29 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 134 клеток/мкл). Туберкулез ВГЛУ, осложненный лимфогенно-милиарной диссеминацией и плевритом слева

У части больных ВИЧ-инфекцией, особенно при глубоком иммунодефиците (CD4+лимфоциты менее 100 клеток/мкл), туберкулез ВГЛУ сопровождается одновременно несколькими специфическими осложнениями (лимфогематогенной диссеминацией, туберкулезом бронхов, аденобронхиальными свищами, бронхолегочным поражением) (рис. 3.14).

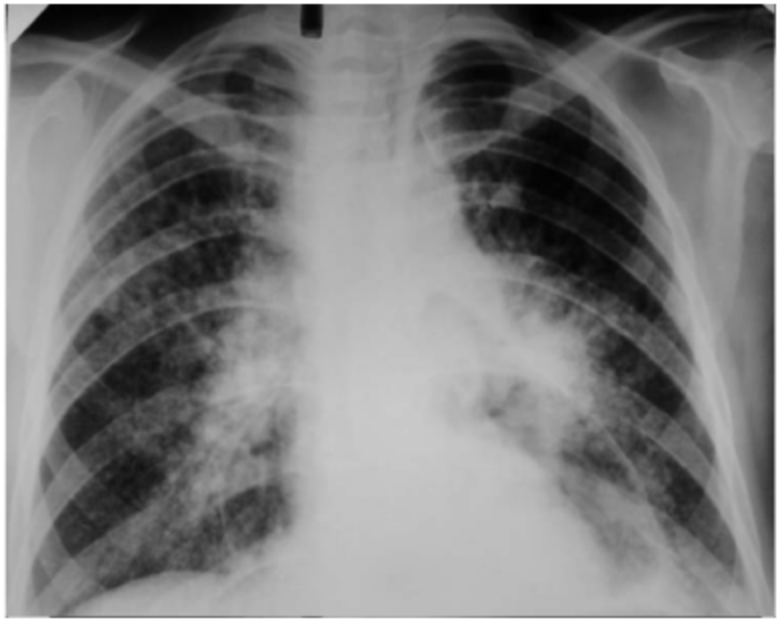


Рис. 3.14. Обзорная рентгенограмма ОГК больной Ж., 37 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 46 клеток/мкл). Туберкулез ВГЛУ, осложненный диссеминацией и аденомедиастино-перикардиальным свищом с развитием пневмоперикарда

Дифференциальная диагностика. У больных ВИЧ-инфекцией изолированный ТБ ВГЛУ необходимо дифференцировать с такими же заболеваниями, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции, сопровождающимися внутригрудной аденопатией. Наиболее распространенными из них являются:

- саркоидоз,
- медиастинальный рак,
- лимфогранулематоз,
- неходжкинскаялимфома,
- лимфолейкоз.

Однако среди ВИЧ-инфицированных достоверно чаще встречаются лимфогранулематоз и неходжкинская лимфома чем в популяции в целом, а саркоидоз и медиастинальный рак, наоборот, реже.

Обследование пациента ВИЧ-инфекцией с рентгенологическим синдромом внутригрудной лимфоаденопатией должно обязательно включать:

1. Исследование мокроты на МБТ (микроскопия, посев, ПЦР), грибы, неспецифическую микрофлору, опухолевые клетки.

2. Фибробронхоскопию с проведением щеточной и по показаниям щипцовой или чрезбронхиальной биопсий.

3. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на МБТ (микроскопия, посев, ПЦР), грибы, неспецифическую микрофлору, опухолевые клетки.

4. КТ ОГК для определения топики анатомического поражения и характера изменений во ВГЛУ.

При неинформативности этого обследования (не получено достоверных признаков в пользу этиологического диагноза) показано применение медиастиноскопии с целью морфологической верификации диагноза. При отказе больного от хирургической диагностики показано назначение противотуберкулезной терапии *ex juvantibus*. При отсутствии клинического эффекта в течение 2-3 недель показано проведение медиастиноскопии.

При осложненном течении ТБ ВГЛУ (туберкулез бронха, бронхолегочное поражение) дифференциальная диагностика проводится с центральным раком и неспецифической бактериальной пневмонией. Обязательно показано проведение ФБС с биопсией пораженного бронха. Диагностику облегчает частое обнаружение МБТ в мокроте/БАЛ.

Лечение, исходы. Назначают стартовый режим противотуберкулезной терапии с последующей коррекцией согласно спектру лекарственной чувствительности МБТ. По показаниям присоединяют АРВТ. Поводят адекватную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. При развитии лимфогематогенной диссеминации увеличивается вероятность полиорганного поражения и, как следствие, летального исхода (до 20%). При эффективной комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии происходит значительное рассасывание диссеминации,

уменьшение воспаления и уплотнение во ВГЛУ. При излечении остается умеренно выраженный прикорневой фиброз и частичное обызвествление ВГЛУ.

3.3. Туберкулезный плеврит/эмпиема

Туберкулезный процесс у больных ВИЧ-инфекцией при прогрессировании иммунодефицита характеризуется склонностью к поражению серозных оболочек.

Туберкулезный плеврит/эмпиема представляет собой воспаление плевры, вызванное МБТ. Экссудативно-воспалительная реакция плевры связана с повышенной проницаемостью кровеносных и лимфатических капилляров кортикального слоя легких и самой плевры, пропускающих жидкую часть крови в межтканевые щели, поверхностные слои плевры и оттуда, вследствие отрицательного давления, в плевральную щель. Вовлечение плевры в различные патологические процессы обусловлено тесными анатомо-топографическими связями висцеральной и париетальной плевры с легочной тканью, внутригрудными лимфатическими узлами. Плевра, обладая барьерной функцией, реагирует на разнообразные патофизиологические сдвиги в организме, в результате чего в ней развиваются воспалительные или аллергические процессы. Туберкулезное воспаление плевры чаще развивается в результате лимфогематогенного распространения инфекции из пораженных внутригрудных лимфатических узлов с формированием на листках плевры множественных мелких или немногочисленных крупных очагов с элементами казеозного некроза. Иногда казеозно-некротические изменения распространяются на плевру по контакту с пораженной легочной ткани. Плевральный экссудат может быть серозным, геморрагическим или гнойным (эмпиема плевры).

Плеврит может быть как осложнением локальных форм туберкулеза органов дыхания, так и самостоятельной его клинической формой. Туберкулезное поражение плевры со-

провождает течение специфического процесса у 30-40% больных ВИЧ/инфекцией.

Течение экссудативного плеврита у ВИЧ-инфицированных характеризуется острым прогрессированием, злокачественным течением с длительным накоплением экссудата при пункционном ведении в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции. Замедленная динамика рассасывания плеврального выпота на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, вероятно, связана с морфологическим особенностями воспаления у этой категории больных. В данной ситуации склонность к превалированию экссудативной реакции над продуктивной не позволяет формировать слипчивое фибринозное воспаление между плевральными листками, посредством которого формируется фиброторакс, что обеспечивает благоприятный исход при туберкулезном плеврите. При этом, несмотря на длительный период сохраняющегося выпота в плевральной полости, в результате его резорбции не формируется массивного плеврального фиброза со значительным утолщением плевральных листков, который проявляется выраженными плевральными наслоениями при рентгенологическом обследовании.

Клиника плеврита. Различают две основные формы плеврита: сухой, или фибринозный *(pleuritissicca, fibrinosa)*, и выпотной, или экссудативный *(pleuritis exsudativd).*

Клиника сухого плеврита характеризуется синдромом интоксикации и сильными болями в грудной клетке, усиливающимися при глубоком дыхании. Определяется уменьшение дыхательной подвижности пораженной стороны грудной клетки, прослушивается шум трения плевры. Рентгенологически изменения, как правило, не выявляются. Любой экссудативный плеврит проходит стадию сухого, однако не любой сухой переходит в экссудативный. У больных ВИЧ-инфекцией клинические проявления сухого плеврита практически всегда предшествуют выпотному.

Клиника экссудативного плеврита. Начало заболевания бывает острым (в 2/3 случаев) или постепенным (1/3 случаев). Ведущие клинические симптомы: лихорадка до 39-

40°С, боли в боку, одышка. Болевой синдром часто возникает задолго до появления выпота. Боли, иногда в сочетании со стертым синдромом интоксикации, появляются нередко за 2-3 недели до острых клинических проявлений (продромальный период), что с большой достоверностью свидетельствует в пользу туберкулеза при дифференциальной диагностике с парапневмоническими плевритами. Могут наблюдаться сухой кашель, одышка, выраженность которой зависит от объема выпота. Физикально и рентгенологически определяются классические признаки свободного костно-диафрагмального выпота (рис. 3.15.).

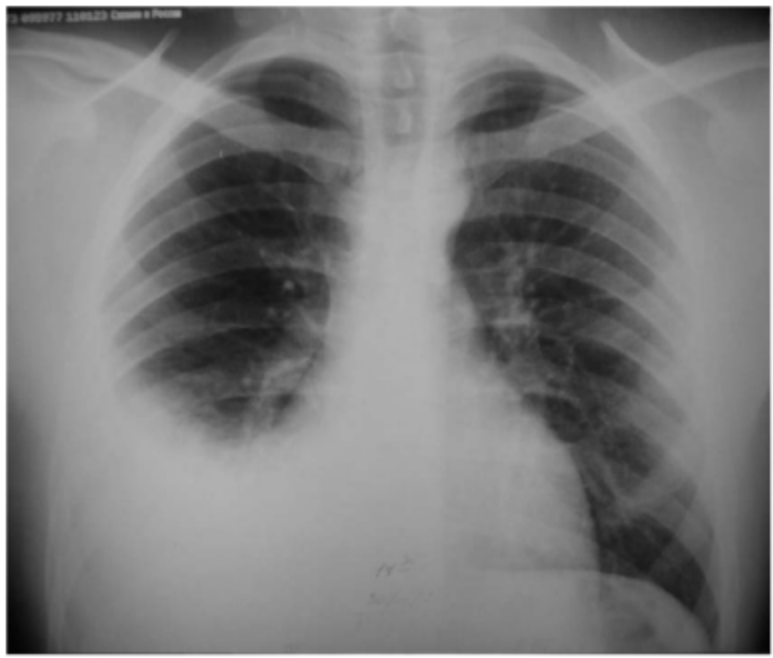


Рис. 3.15. Обзорная рентгенограмма ОГК больного И., 28 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 293 клеток/мкл). Туберкулезный экссудативный плеврит справа (рентгенологические признаки свободного костно-диафрагмального выпота)

Иногда развивается осумкованный плеврит, имеющий разнообразную рентгенологическую картину. В зависимости от локализации выделяют следующие проявления осумкованного плеврита: междолевой, медиастинальный, паракостальный (рис. 3.16), верхушечный, наддиафрагмальный.

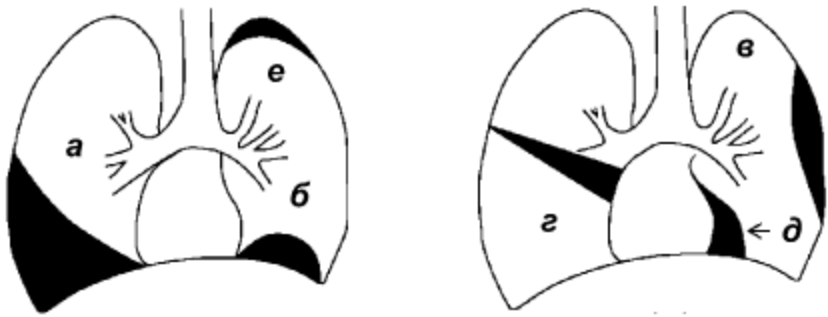


Рис. 3.16. Различные локализации выпота в плевральной полости:
а – костно-диафрагмальный; *б* – диафрагмальный; *в* – костальный; *г* – междолевой; *д* – парамедиастинальный; *е* – верхушечный



Рис. 3.17.Обзорная рентгенограмма ОГК больного Р., 38 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 133 клеток/мкл). ТБ ВГЛУ справа, осложненный лимфогенной диссеминацией, осумкованный паракостальный плеврит справа

Диагностика плеврита. Диагностика туберкулезного плеврита бывает затруднена, особенно у больных ВИЧ-инфекцией, когда рентгенологические изменения в легких носят атипичный характер. По данным ряда авторов, ошибки в диагностике этиологии плевритов и длительные сроки распознавания туберкулеза даже у пациентов без ВИЧ-инфекции отмечаются в 30-40% случаев.

Ультразвуковое исследование плевральной полости позволяет выявить минимальное количество жидкости (свободной или осумкованной), а также определить утолщение плевры и эхогенный характер экссудата. Картина туберкулезного поражения плевры характеризуется наличием признаков эхо-неоднородности экссудата, фибриновых перемычек, вакуолизации выпота, у части больных значительным утолщением листков плевры с пристеночными наложениями фибрина.

Рентгенотомографическое исследование дает возможность выявить туберкулезное поражение внутригрудных лимфатических узлов или легочной ткани, явившееся источником распространения инфекции на плевру. В сложных случаях диагностики, особенно для определения топического расположения осумкованного плеврита, показана КТ ОГК. Если патологии в средостении, легких и бронхах не выявляется, то плеврит расценивается как самостоятельная клиническая форма туберкулеза.

При наличии сепарации листков более 150 мм, по данным УЗИ, с лечебно-диагностической целью показано выполнение торакоцентеза (плевральной пункции).

У больных ВИЧ-инфекцией характерно развитие массивно-выпотного (до 3000 мл) серозного или геморрагического экссудативного плеврита, в 10-12% случаев диагностируют туберкулезную эмпиему. Характеристика экссудата: лимфоцитарный (50%), смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный (40%), нейтрофильный (10%). Содержание белка в экссудате – 40-50 г/л (менее 30 г/л – признак транссудата), удельный вес – 1020-1025 и более (менее 1015 – транссудат). Проба Ривальта положительная. МБТ выявляют

нередко (с учетом метода посева – в 30-40% случаев и в 50-60% методом ПЦР).

Характеристика туберкулезного экссудата у ВИЧ-инфицированных и у больных без ВИЧ-инфекции схожа, однако при ВИЧ-инфекции экссудат чаще имеет смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный характер (без ВИЧ-инфекции в 90% случаев – лимфоцитарный) и в нем достоверно чаще выявляют возбудителя.

В определении этиологии плеврита велика роль биопсии плевры. Сегодня в диагностической практике используют: видеоторакоскопию с биопсией плевры; открытую биопсию плевры; пункционную игловую биопсию плевры. Выбор метода хирургической диагностики определяют с учетом давности процесса, объема экссудата, наличия внутриплеврального спаечного процесса, характера и степени организации выпота. Однако даже при выполнении биопсии плевры не во всех случаях удается выявить специфические гистологические изменения. Неинформативные гистологические результаты биопсии плевры у ВИЧ-инфицированных встречаются чаще, чем у пациентов с ВИЧ-негативным статусом, в связи с утратой черт специфической морфологической картины на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Специфическое воспаление протекает с преобладанием гнойно-некротического воспаления без продуктивного компонента, что очень затрудняет диагностику заболевания. Повысить результативность биопсийного исследования помогает поэтапная морфологическая диагностика с выявлением возбудителя в тканях.

Дифференциальный диагноз. Плевральный выпот у больных ВИЧ-инфекцией может быть обусловлен декомпенсацией сердечно-сосудистой недостаточности при бактериальном эндокардите или цирроза печени как исхода хронического вирусного гепатита С. В этих случаях выпот представлен транссудатом, не имеет воспалительного характера и требует проведения торакоцентеза с лабораторным исследованием экссудата (белок, удельный вес, проба Ривальта).

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике туберкулезного плеврита с парапневмоническим неспецифическим плевритом при банальной или септической пневмонии или с метастатическим плевритом.

При диагностике туберкулезного поражения плевры рекомендуется учитывать прямые и косвенные признаки специфической этиологии плеврита.

Прямые (абсолютные) признаки ТБ плеврита:

- обнаружение МБТ в экссудате;
- обнаружение казеозного некроза, специфической гранулемы или возбудителя (методом Циля – Нельсена, ПЦР) в биоптате плевры;
- достоверные признаки активного туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, легких, бронхов.

Косвенные признаки ТБ плеврита:

- указание на контакт с больным ТБ;
- гиперергическая реакция на пробу Манту или диаскинтест;
- постепенное начало заболевания или наличие продромального периода до острых клинических проявлений;
- массивный выпот;
- отсутствие патологических изменений в легочной ткани (признаков пневмонии физикально и рентгенологически);
- отсутствие эффекта от неспецифической противовоспалительной терапии;
- наклонность к формированию плевральных сращений, осумкованию жидкости;
- эффект от проведения специфической противотуберкулезной терапии (купирование интоксикационного синдрома, резорбция выпота).

Следует отметить, что эффект от неспецифической противовоспалительной терапии не всегда позволяет исключить специфическую этиологию процесса. Иногда после периода мнимого благополучия от несколько месяцев до 1-2 лет развиваются проявления туберкулеза в виде диссемина-

ции уже в легочной ткани или туберкулеза другой локализации.



Рис. 3.18.Обзорная рентгенограмма ОГК больного С., 31 год (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 167 клеток/мкл). Туберкулезный плеврит слева

Лечение, исходы. После установления диагноза туберкулезного плеврита/эмпиемы назначают стартовый режим противотуберкулезной терапии с последующей коррекцией согласно спектру лекарственной чувствительности МБТ. По показаниям присоединяют АРВТ. Наряду с общим лечением осуществляются лечебные пункции плевральной полости с максимальным удалением экссудата, но не более 1200–1500 мл за одну манипуляцию, и интраплевральным введением противотуберкулезных препаратов и антисептиков. Чем меньше выпота остается после пункций, тем меньше остаточных изменений сформируется после резорбции выпота. Кратность выполнения плевральных пункций зависит от скорости нако-

пления жидкости (в среднем 2–3 раза в неделю). У больных с туберкулезной эмпиемой в отсутствие должного эффекта при пункционном ведении показано дренирование плевральной полости. Рано начатое специфическое лечение с эвакуацией экссудата приводит к рассасыванию выпота в течение 1,5–3 месяцев с незначительными остаточными изменениями (рис. 3.18; 3.19). При поздно начатом лечении и без удаления экссудата остаются большие плевральные наслоения. У небольшой части больных может сформироваться вялотекущая хроническая эмпиема. В таких случаях показана операция – декортикация плевры.

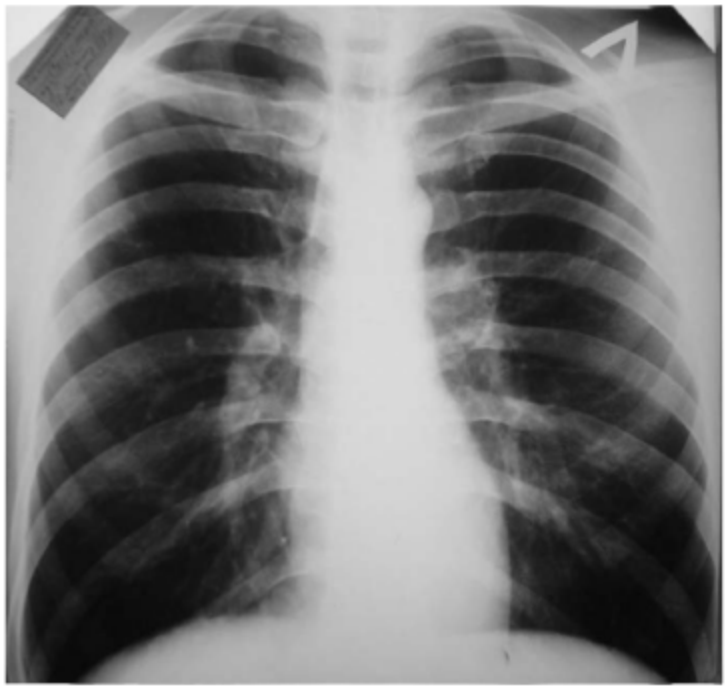


Рис. 3.19. Обзорная рентгенограмма ОГК больного С., 31 год (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 167 клеток/мкл). Туберкулезный плеврит слева в фазе рассасывания

3.4. Острый милиарный туберкулез

Острый милиарный туберкулез легких был известен клиницистам ранее всех других форм гематогенного происхождения. Редкая форма туберкулеза среди людей с ВИЧ-негативным статусом (не более 0,5% в структуре общей заболеваемости туберкулезом). У больных ВИЧ-инфекцией встречается гораздо чаще, особенно при выраженной иммуносупрессии (при снижении CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) – в 10–12% случаев. Причем чем глубже иммунодефицит, тем чаще регистрируется милиарный туберкулез.

Милиарный туберкулез – это гематогенная, почти всегда генерализованная форма туберкулеза, характеризующаяся равномерным густым высыпанием мелких (диаметром 1–2 мм, напоминают просяные зернышки, отсюда и название, появившееся в XIX в., – в переводе с лат. «milium» означает «просо») туберкулезных очажков в легких и, как правило, в других органах. Для него характерно специфическое поражение капилляров с образованием в межуточной ткани множества мелких очажков.

Клинические проявления неспецифичны, разнообразны и зависят от локализации поражения. Острое течение сопровождается повышением температуры до фебрильных или высоких цифр, которая через 4-5 дней принимает вид неправильной температурной кривой с суточными колебаниями в пределах 2–2,5°С (рис. 3.20). Резко выражены симптомы интоксикации: слабость, потеря аппетита, похудание более 10% от массы тела, профузные поты. Возможны диспептические расстройства как проявления общей интоксикации, так и в результате специфического поражения кишечника. Появляется сухой кашель, иногда в виде приступов. Резко выражена одышка (до 25-35 дыхательных движений в 1 минуту).

У больных при осмотре отмечается цианоз (губ, кончиков пальцев рук).

Перкуторно обнаруживается легочный с тимпаническим оттенком звук, аускультативно выслушивается жесткое или ослабленное дыхание, наличие хрипов нехарактерно.

Селезенка и печень немного увеличены. Отмечаются выраженный лабильный пульс и тахикардия.

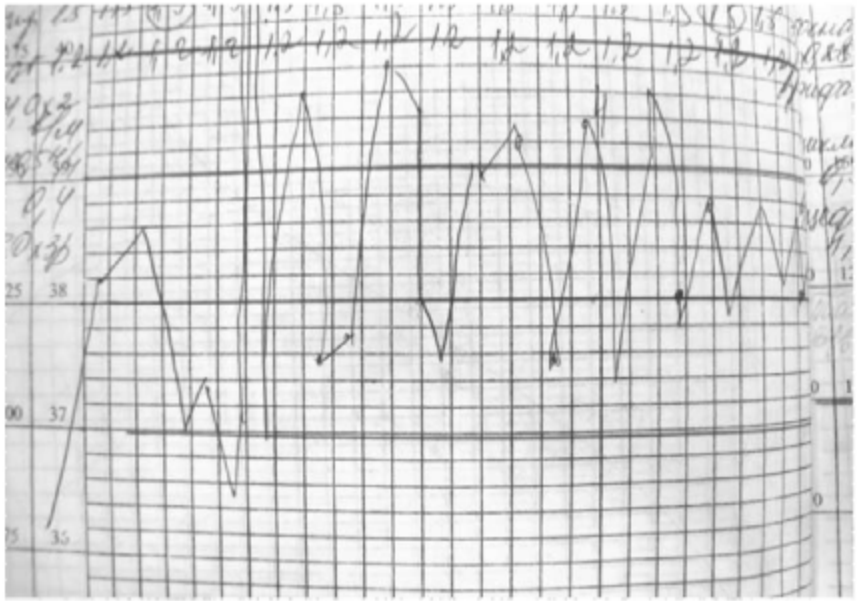


Рис. 3.20. Температурная кривая больного милиарным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Несоответствие между тяжелой одышкой и цианозом, с одной стороны, и отсутствием объективных изменений в легких (или их бедностью) – с другой должны вызывать подозрение на милиарный туберкулез.

Туберкулиновые пробы обычно ложноотрицательные (отрицательная анергия).

Изменения со стороны крови характеризуются анемией, умеренным лейкоцитозом (до $12x10^9$/л, небольшим нейтрофильным сдвигом влево, лимфопенией, повышенной СОЭ до 50 мм/ч и выше).

Обнаружение МБТ. МБТ в мокроте обнаруживаются чаще, чем при милиарном туберкулезе у больных с ВИЧ-негативным статусом (микроскопией до 30%, посевом до 40%, методом ПЦР до 60%).



Рис. 3.21.Обзорная рентгенограмма ОГК больного К., 26 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 77 клеток/мкл). Милиарный туберкулез легких

Рентгенологическая картина. В первые дни и даже недели клинических проявлений патологии в легких не определяется. Позднее можно отметить усиление легочного рисунка и добавочные тени воспалительно измененной межуточной ткани. И лишь в среднем через 2 недели выявляется тотальная мономорфная, мелкоочаговая, двусторонняя «зеркальная» диссеминация с мелкими очажками. Лучевая картина милиарного туберкулеза достаточно патогномонична. Очажки однотипны, имеют относительно ясные очертания, не сливаются друг с другом, расположены по ходу легочных сосудов, поражают симметрично оба легких. Производится впечатление, что очаги более густо расположены в средних и нижних отделах по сравнению с верхними вследствие суммации теней в большем объеме легочной ткани, что не соответствует морфологическому преобладанию поражения верхних отделов. Полости распада отсутствуют. Корни легких, как правило, расширены с одной или обеих сторон за счет увеличенных ВГЛУ, наружные контуры их расплывча-

ты, структурность понижена. Все важные признаки милиарного поражения легких можно выявить при выполнении КТ ОГК (рис. 3.21).

При диагностике милиарного туберкулеза важным является исследование глазного дна, где в ряде случаев сравнительно рано обнаруживается высыпание туберкулезных бугорков.

При проведении дополнительного обследования могут быть выявлены внеторакальные очаги поражения в почках, печени, селезенке и других органах. Помогают их выявлению КТ ОБП, УЗИ, лапароскопия.

Самым грозным осложнением милиарного туберкулеза является развитие туберкулезного менингоэнцефалита, который может проявлять себя с начала заболевания или присоединиться позднее в результате прогрессирования заболевания. Менингоэнцефалит сопровождается сильными головными болями, рвотой и очаговой симптоматикой поражения ЦНС.

Дифференциальная диагностика. У больных ВИЧ-инфекцией милиарный туберкулез прежде всего необходимо дифференцировать с пневмоцистной пневмонией (ПП), для которой также характерны выраженная интоксикация, одышка, нередко двустороннее поражение легких. Однако клинические проявления ПП развиваются постепенно, и в разгар заболевания лидирующим клиническим симптомом является одышка (более 40 дыхательных движений в 1 минуту), при аускультации выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы и крепитация. Рентгенологическая картина характеризуется инфильтративно-фокусными затемнениями, в далеко зашедших случаях бывает субтотальное поражение обоих легких, напоминающих густую милиарную туберкулезную диссеминацию (рис. 3.22; 3.23). Отличительной скиалогической особенностью милиарного туберкулеза является густо расположенные, но все же отдельные ясно очерченные очажки. При подозрении на ПП показано эмпирическое назначение ко-тримаксозола в лечебной дозе. Положительная клинико-рентгенологическая динамика является основным дифференциально-диагностическим критерием.



Рис. 3.22. Обзорная рентгенограмма ОГК больной К., 28 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 24 клеток/мкл). Пневмоцистная пневмония. Беременность 14 недель



Рис. 3.23. Обзорная рентгенограмма ОГК больной К., 28 лет через 3 недели лечения ко-тримаксозолом. Пневмоцистная пневмония в фазе рассасывания. Беременность 17 недель

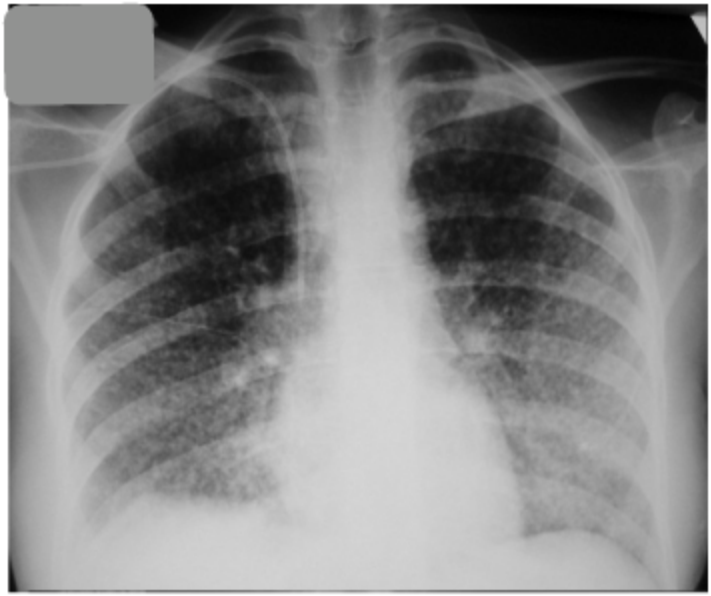


Рис. 3.24. Обзорная рентгенограмма ОГК больной К., 21 год (ВИЧ-инфекция, количество CD4+ лимфоцитов 218 клеток/мкл). Милиарный туберкулез легких



Рис. 3.25. Обзорная рентгенограмма ОГК больной К., 21 год (ВИЧ-инфекция). Милиарный туберкулез легких в фазе полного рассасывания через 12 месяцев ПТТ

Лечение, исходы. При раннем выявлении милиарного ТБ и своевременном начале специфической ПТТ с присоединением АРВТ у большинства больных достигается благоприятный исход заболевания даже при тотальной генерализации (рис. 3.24; 3.25). Без лечения или при позднем его начале процесс, как правило, заканчивается летальным исходом. Непосредственной причиной летального исхода в большинстве случаев бывает присоединение туберкулезного менингоэнцефалита. Следовательно, исход острого милиарного туберкулеза зависит от своевременности диагностики процесса, что накладывает большую ответственность на врача.

3.5. Острейший туберкулезный сепсис

Острейший туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи) – микобактериальная безбугорковая септицимия, *sepsistuberculosaacutissima.*

Туберкулезный сепсис описан в конце XIX в. французским врачом L.Th.J. Landouzy (1845–1917). Автор отмечал возможность его развития только при состоянии ареактивности макроорганизма, чаще на фоне алиментарной дистрофии. В эру до ВИЧ-инфекции туберкулезный сепсис встречался крайне редко. К 1953 г. в литературе был описан всего 81 случай подобного состояния, а после массового начала вакцинации БЦЖ стал казуистикой.

Туберкулезный сепсис – это всегда генерализованная форма туберкулеза, с массивной бактериемией и наличием в органах и тканях множественных мельчайших участков казеоза без грануляционного вала. По своей патогенетической сущности острейший туберкулезный сепсис является более тяжелой формой милиарного туберкулеза.

Острейший туберкулезный сепсис приобретает все большую клиническую значимость по мере распространения эпидемии ВИЧ-инфекции. При глубоком иммунодефиците (CD4+лимфоциты менее 50 клеток/мкл) у 20-30% больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией развивается тифобациллез Ландузи.

Клинические проявления. Туберкулезный сепсис начинается остро – с высокой температуры, слабости до адинамии, прогрессивным похуданием, диспептическими расстройствами при быстро наступающей отрицательной (пассивной) туберкулиновой анергии. Интоксикация наблюдается без локализации процесса в каком-либо органе даже при тщательном обследовании. Заболевание прогрессирует, как правило, бурно, порой молниеносно, и в течение 10-30 дней без лечения заканчивается летально.

Особенности объективного статуса. Состояние больного тяжелое, обусловлено интоксикационным и астеновегетативными синдромами. Перкуторно обнаруживается легочный с тимпаническим оттенком звук, аускультативно выслушивается жесткое дыхание, хрипы отсутствуют. Умеренная гепатоспленомегалия. Отмечаются выраженный лабильный пульс и тахикардия.

Изменения со стороны крови. Анемия тяжелой степени (инфекционно-токсического генеза), умеренный лейкоцитозом (до $13x10^9$/л, нейтрофильный сдвиг влево, лимфопения, значительное повышение СОЭ до 50 мм/ч и выше).

Рентгенологическая картина. Основной особенностью и диагностической трудностью туберкулезного сепсиса является то, что изменения в легких могут не регистрироваться. При этом обзорная рентгенограмма органов грудной клетки не отражает истинный объем поражения легочной ткани (рис. 3.26). У части пациентов рентгенологам удается визуализировать лишь усиление и обогащение легочного рисунка. Значительно большую информацию о характере поражения легочной ткани у таких пациентов может дать выполнение компьютерной томографии, разрешающая способность которой позволяет в ряде случаев выявлять мельчайшую «субмилиарную» диссеминацию.

Обнаружение МБТ. Несмотря на отсутствие видимых изменений на рентгенограмме, у 5-10% больных с острейшим туберкулезным сепсисом обнаруживают МБТ в мокроте, кроме того, у 10-15% больных выявляется ДНК МБТ методом ПЦР в крови или бактериемия при посевах крови.



Рис. 3.26. Обзорная рентгенограмма ОГК больного К., 33 лет (ВИЧ-инфекция, количество CD4+лимфоцитов 4 клеток/мкл). Снимок выполнен за 7 дней до смерти. Патологоанатомический диагноз: генерализованный туберкулез с поражением внутригрудных, мезентериальных лимфатических узлов. Милиарный туберкулез легких, печени, селезенки, брюшины, туберкулез кишечника (гистобактериоскопически МБТ+ посмертно)

Дифференциальный диагноз. Острейший туберкулезный сепсис необходимо дифференцировать с брюшным тифом и бактериальным (стрептококковым, стафилококковым) сепсисом. При туберкулезе, так же как и при тифе, наблюдаются ярко выраженные симптомы интоксикации, резкие головные боли, высокая температура, затемненное сознание. Однако внимательный анализ противоречащих тифу симптомов поможет поставить правильный диагноз. В отличие от туберкулезного сепсиса, тиф начинается с постепенно развивающегося недомогания и нарастания температуры. При тифе наблюдается брадикардия, при милиарном туберкулезе – тахикардия. В пользу туберкулеза и против тифа свиде-

тельствуют такие симптомы, как тахикардия, неправильный тип лихорадки. Картина крови также различается при заболеваниях: для тифа характерны лейкопения и лимфоцитоз, для туберкулеза – умеренный лейкоцитоз до 13×10^9/л и лимфопения. Реакция Видаля может разрешить сомнения: она будет положительной только при брюшном тифе.

От бактериального (стрептококкового, стафилококкового) сепсиса туберкулезный отличается отсутствием резких потрясающих ознобов, высокого лейкоцитоза и кожной сыпи, также нехарактерно значительное увеличение селезенки и печени. Кроме того, даже тщательный диагностический поиск не выявляет первичного очага инфекции.

Лечение, исходы. При туберкулезном сепсисе возможность благоприятного исхода может обеспечить лишь раннее назначение адекватной противотуберкулезной терапии с преимущественно парентеральным введением противотуберкулезных препаратов (для улучшения биодоступности препаратов в различные органы и ткани). У больного ВИЧ-инфекцией на фоне глубокого иммунодефицита при наличии выраженного интоксикационного синдрома и отсутствии локального поражения показано эмпирическое назначение противотуберкулезной терапии (*exjuvantibus),* так как у этой категории больных высоко вероятно развитие туберкулезного сепсиса. Согласно алгоритму ВОЗ (2007 г.) у тяжелого больного ВИЧ-инфекцией при отрицательной микроскопии мазка даже пробный курс антибиотиков не является обязательным перед началом эмпирической противотуберкулезной терапии.

Однако даже назначение противотуберкулезной терапии не всегда спасает жизнь пациенту. Летальность при туберкулезном сепсисе составляет 30-40%.

Глава 4

ВНЕТОРАКАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Внеторакальные формы туберкулеза – название условное. Оно привилось как термин, показывающий преимущественное поражение не легких, а других органов – периферических лимфатических узлов, почек, костей и суставов, кожи, гениталий, глаз и др. Возникновение поражений такого характера может быть как проявление первичного туберкулеза, так и вторичного (как результат реактивации эндогенной инфекции или повторного заражения). У лиц с ВИЧ-негативным статусом внеторакальная локализация туберкулеза нередко развивается как изолированная самостоятельная клиническая форма, без поражения органов дыхания. Иногда выявляют одновременно поражение легких и внелегочный туберкулез одной локализации. Генерализация специфического процесса встречается очень редко. В свою очередь у больных ВИЧ-инфекцией, чем глубже проявления иммунодефицита, тем чаще встречается туберкулез множественных локализаций (полиорганный туберкулез). Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются более чем у половины больных с выраженным иммунодефицитом (CD4+лимфоциты менее 200 в 1 мкл). При этом частота поражения легких, и/или внутригрудных лимфатических узлов, и/или плевры при полиорганном туберкулезе составляет 90-100%. Однако лидирующая клиническая симптоматика чаще связана с внеторакальным туберкулезом. Выявлено, что основными предикторами летального исхода у больных сочетанной инфек-

цией являются генерализованный туберкулез (поражение трех локализаций и более) и туберкулезный менингоэнцефалит. При развитии генерализованного туберкулеза у больного ВИЧ вероятность летального исхода увеличивается в 30 раз, а при развитии туберкулезного менингоэнцефалита более чем в 23 раза.

Из внеторакальных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией наиболее часто поражаются периферические мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы, брюшина, кишечник, печень, селезенка, мозговые оболочки и вещество головного мозга, перикард, мочеполовая система, кости. Встречается туберкулез редких локализаций с развитием ректальных абсцессов, поражением кожи, глаз, надпочечников и др.

4.1. Туберкулез периферических лимфатических узлов

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТБ ПЛУ) является второй по частоте встречаемости локализацией туберкулезного процесса после туберкулеза органов дыхания. Излюбленной локализацией являются лимфатические узлы шеи (60-70%), реже подмышечные (10-15%), над- и подключичные (10%), подчелюстные (10%). Вероятность поражения других групп лимфатических узлов не превышает 5%. Уровень иммуносупрессии, характерный для развития туберкулезного лимфаденита, менее 350 клеток/мкл.

Классификация ТБ ПЛУ по стадиям развития

Выделяют 4 стадии эволюции заболевания:

1 – начальная, пролиферативная;

1а – ранняя гиперпластическая (предшествует специфическим изменениям);

1б – гранулематозная;

2 – казеозная без размягчения и распада;

3 – абсцедирующая;

4 – свищевая;

5. – стадия инвалютивного процесса – индуративная.

У больных ВИЧ-инфекцией специфическое поражение лимфатического узла происходит достаточно быстро. Наиболее часто встречаются клинически яркоманифестные стадии: абсцедирующая и свищевая (рис. 4.1). При неадекватной терапии или низкой приверженности к лечению формируется хроническое течение с длительным существованием свищей (рис. 4.2).



Рис. 4.1. Туберкулез периферического лимфатического узла шеи справа с признаками абсцедирования



Рис. 4.2. Хронически текущий туберкулез периферических лимфатических узлов шеи, свищевая форма

У больных ВИЧ-инфекцией важно отличать туберкулез периферических лимфатических узлов и персистирующую генерализованную лимфаденопатию, а также поражения лимфатических узлов при лимфопролиферативных заболеваниях.

При персистирующей генерализованной лимфаденопатии характерно увеличение 3-4 и более групп и в каждой поражено более двух узлов. Особенно часто поражаются затылочные, заднешейные, подмышечные, паховые лимфузлы. Обычно их размер 1-2 см, консистенция плотноэластическая, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена, длительно стабильные при динамическом наблюдении.

При туберкулезе периферических лимфатических узлов, в группе увеличенных узлов лидирует один, нередко значительно увеличенный в размерах, или группа, объединенная в конгломерат. Со временем появляются признаки локального воспаления (гиперемия кожи, флюктуация, свищ с серозно-гнойным отделяемым без неприятного запаха). Нередко формируется специфическая аденофлегмона (распространение воспаления на прилежащие мягкие ткани).

При лимфогранулематозе излюбленная локализация схожая. У 80% больных первыми увеличиваются шейные узлы. Лимфатические узлы подвижные, плотно-эластические, безболезненные по типу «картофеля в мешке». В дальнейшем могут достигать больших размеров, превращаются в плотные болезненные конгломераты. Нехарактерны свищи. Скорость прогрессирования лимфогранулематоза различна. Возможны острые формы с длительностью 2-4 недели и хроническое течение.

Диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов:

1. Рентген ОГК – исключить активный туберкулез в легких.

2. При наличии свища – мазок-отпечаток и посев на МБТ.

3. «Золотой стандарт» диагностики туберкулеза ПЛУ у больного ВИЧ-инфекцией – диагностическая лимфаденэктомия пораженной группы лимфатических узлов с гистологической верификацией и гистобактериоскопией (рис. 4.3; 4.4).



Рис. 4.3. Больной О., 48 лет. Туберкулез периферического лимфатического узла шеи справа. Количество CD4+лимфоцитов 53 клеток/мкл



Рис. 4.4. Больной О., 48 лет. Состояние после расширенной биопсии периферического лимфатического узла справа, через месяц после операции

При биопсии лимфатического узла необходимо выполнение следующих правил:

1. Пункционную биопсию делать не рекомендуется из-за ее малой информативности, кроме того, биопсия пораженного узла является не только диагностической, но и лечебной процедурой (практически всегда пораженный узел любой этиологии в дальнейшем не выполняет свою функциональную роль в организме, а является лишь источником реактивации).

2. Необходимо хирургическое иссечение всего лимфатического узла, а не его части.

3. Для биопсии необходимо выбрать не наиболее удобный для иссечения, а доминирующий узел, при возможности следует резецировать всю группу пораженных лимфоузлов.

4. Из биоптата необходимо делать мазки-отпечатки для исследования на МБТ, неспецифическую флору, грибы, иммуногистохимическое исследование для исключения лимфопролиферативного заболевания.

5. Обязательно небольшой кусочек биоптата направить в бактериологическую лабораторию для посева на МБТ, неспецифическую флору, грибы.

6. Желательно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления возбудителя в тканях (особенно МБТ).

7. При диагностических сомнениях требуется пересмотр несколькими морфологами.

8. При недостаточной информативности биопсии показана повторная биопсия.

9. Микропрепараты должны храниться в течение всей жизни больного и быть доступными для пересмотра при необходимости.

Фтизионастороженность должна появиться у врача любой специальности при возникновении периферического лимфаденита у больного ВИЧ-инфекцией, особенно шейной локализации рефрактерной неспецифической АБТ. Появ-

ление свища служит обязательным показанием для консультации фтизиатра.

Лечебная тактика при ТБ ПЛУ:

1. Специфическая АБТ согласно выбранному режиму.
2. АРВТ по показаниям.
3. При абсцедирующей и свищевой формы ТБ ПЛУ показана лечебно-диагностическая лимфаденэктомия. В эксперименте на модели туберкулеза лимфатических узлов установлено, что консервативное лечение казеозно-измененных узлов бесперспективно.

4.2. Туберкулезный менингит мозговых оболочек, ЦНС

Нередко у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдают туберкулезное поражение ЦНС, которое чаще проявляется менингоэнцефалитом. Состояние относится к остропрогрессирующим формам туберкулеза и является самым грозным осложнением течения специфического процесса во фтизиатрии.

Туберкулезный менингит (классическое определение для больных с ВИЧ-негативным статусом) – серозный микобактериальный менингит, с постепенным началом и стадийным течением, с преимущественной локализацией воспаления на основании мозга, с белково-клеточной диссоциацией и снижением сахара в ликворе.

Туберкулезный менингит у большинства больных с ВИЧ-негативным статусом развивается постепенно. Естественное течение (без лечения) данной локализации у взрослых больных представляется следующим образом. Начало длительного (1-3 месяца) продромального периода протекает в виде недомогания, утомляемости, вегетососудистых нарушений, субфебрилитета. Первая неделя течения непосредственно менингита – развитие менингеального синдрома. Ведущим симптомом этого периода является головная боль, с которой начинается отсчет дней. Локализация ее неопределенная, интенсивность боли нарастает по дням и она становится нестерпимой, болеутоляющие препараты не помогают.

Обязательным симптомом туберкулезного менингита является повышение температуры до 38-40°С. Частые симптомы – тошнота и рвота, не приносящая облегчения, не зависящая от приема пищи, связанная с изменением местоположения больного. Рвота обусловлена непосредственным или рефлекторным раздражением блуждающего нерва и его ядер, расположенных на дне IV желудочка или рвотного центра в сетчатой субстанции продолговатого мозга. К концу первой недели от появления головной боли становятся отчетливо положительными менингеальные знаки. Ригидность затылочных мышц вызывает характерное закидывание головы; всякая попытка изменить это фиксированное положение и нагнуть голову вперед вызывает резкую болезненную реакцию.

Важным и ранним диагностическим симптомом является симптом Кёрнига: больному, лежащему на спине, сгибают ногу под прямым углом в тазобедренном и коленном суставах и затем пытаются разогнуть ее в коленном суставе. При этом ощущается повышенное сопротивление: оно зависит от рефлекторного сокращения сгибателей голени (более сильных, чем разгибатели); это сокращение обусловлено натяжением и сокращением нервных корешков. Менее постоянны симптомы Брудзинского: верхний (при резком сгибании головы происходит сгибание ног и подтягивание их к животу) и нижний (при сгибании одной ноги в коленном и тазобедренном суставах другая также сгибается).

Важно отметить, что менингеальные знаки при туберкулезном менингите зачастую слабо выражены. Нередко отмечается диссоциация менингеальных знаков (при наличии ригидности затылочных мышц симптомы Кёрнига и Брудзинского остаются отрицательными). На второй неделе присоединяется базальная неврологическая симптоматика с признаками поражения II, III, IV, VI, VII пар ЧМН: снижение остроты зрения, птоз века, сужение или расширение зрачков, расходящееся или сходящееся косоглазие, асимметрия лица: сглаженность носогубной складки, опущение угла рта, отклонение языка от центральной линии, анизокория. Сознание еще сохранено, пациент негативен, заторможен, возникают

изменения психики. На третьей неделе появляются параличи, оглушенность сменяется сопором, а затем комой. К концу четвертой недели наступает смерть от паралича дыхательного центра.

Выделяют следующие формы туберкулезного менингита:

1. Базилярный менингит (наиболее часто у ВИЧ-негативных пациентов).

2. Менингоэнцефалит (наиболее часто у ВИЧ-позитивных пациентов).

3. Менингомиелит (цереброспинальная форма) – поражаются оболочки спинного мозга.

Особенности клинических проявлений туберкулезного менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией заключаются в стертости классической стадийности течения заболевания. У 60-70% больных ВИЧ-инфекцией туберкулезный менингоэнцефалит характеризуется внезапным началом с развитием острого нарушения сознания, по типу делирия, и гектической лихорадки. В трети случаев начало менингоэнцефалита характеризуется проявлениями стойкого изменения поведения: апатия, неадекватное реагирование, дезориентация в месте и времени, частично в личности, нарушение навыков самообслуживания, проявление признаков агрессии, выраженное снижение когнитивных функций. При этом достаточно долго отсутствуют симптомы менингеального синдрома.

При прогрессировании заболевание сопровождается появлением очаговой симптоматики, причем поражение II, III, IV, VI, VII пар черепно-мозговых нервов встречается не всегда. Наиболее тяжелым в прогностическом отношении является поражение бульбарной группы нервов IX, X, XII пары, при этом характерна триада симптомов – дизфагия, дизфония, дизартрия. Нередко регистрируют пирамидную недостаточность, стволовые нарушения (икота, спонтанный нистагм – горизонтальный и/или вертикальный), парезы – связанные с поражением вещества головного мозга, при котором в процесс всегда вовлекаются сосуды. Следствием васкулита может быть развитие ишемического инсульта с кли-

ническими проявлениями в зависимости от участка поражения.

Переход туберкулезного процесса на спинной мозг (цереброспинальная форма) приводит к грубым спинальным нарушениям. Наблюдаются нижние парапарезы, нарушение функции тазовых органов (задержка или недержание мочи, императивные позывы, затруднения при мочеиспускании, дефекации), нарушение чувствительности. Нередко бывают опоясывающие очень сильные корешковые боли.

У 20% больных туберкулезным менингоэнцефалитом при наличии когнитивных расстройств и отсутствии симптомов менингеального синдрома уже регистрируются изменения в ликворе, что подтверждает воспаление мозговых оболочек.

Обследование пациента в обязательном порядке должно включать исследование глазного дна, цереброспинального ликвора, рентгенографию черепа и органов грудной клетки. Желательно проведение МРТ головного мозга для оценки характера и объема поражения вещества головного мозга и вентрикулярной системы.

При исследовании глазного дна нередко отмечают изменения в виде специфического хориоретинита, неврита, атрофии или застоя сосков зрительного нерва.

При туберкулезном менингоэнцефалите при проведении люмбальной пункции ликвор вытекает под большим давлением до 300-400 мм вод. ст. Жидкость ксантохромная, опалесцирует, при спинальном блоке она становится густой, интенсивно желтой.

Ликвор собирается в 4 пробирки и исследуется в 3-х лабораториях (клиническая с возможностью молекулярно-генетической диагностики, биохимическая, бактериологическая). Обязательно проводится исследование ликвора на выявление МБТ (простой микроскопией, посевом и методом ПЦР).

Особенности ликвора у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезным менингитом такие же как, у лиц с ВИЧ-негативным статусом:

• Плеоцитоз – сотни (чаще 100-500 клеток/мкл).

• Повышение содержания белка (0,6-6,0 до 30,0 г/л при развитии менингомиелита и блоке путей оттока спинальной жидкости).

• Снижение сахара (ниже 2,2 ммоль/л, чаще до 1,1-1,5 ммоль/л). Очень важный диагностический критерий

Различия с пациентами с ВИЧ-негативным статусом:

• Цитограмма – смешанный нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз, а не лимфоцитарный.

• Более частое обнаружение МБТ – методом микроскопии до 25%, методом посева – до 40%, методом ПЦР – до 70%

Самым ценным в дифференциальной диагностике туберкулезного менингоэнцефалита с другими заболеваниями ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией является обнаружение МБТ в ликворе: от 35 до 70% методом ПЦР; от 15 до 25% методом простой микроскопии и до 40% методом посева.

По однократному исследованию ликвора диагноз туберкулезного менингита можно поставить только при одновременном выявлении бесспорного активного туберкулеза и типичном составе ликвора или при обнаружении МБТ. Во всех остальных случаях необходимо наблюдение за ликворологическими данными в динамике. Для этого пункции проводятся каждые 3-4 дня. После подтверждения диагноза туберкулезного менингита прослеживается эффективность назначенной терапии. Пункции проводят 1 раз в неделю – 2 недели, затем 1 раз в неделю – 2 недели, далее 1 раз в 2 недели, а потом ежемесячно до санации ликвора.

Лечебная тактика при туберкулезном менингоэнцефалите:

1. Специфическая АБТ согласно выбранному режиму, первые два месяца желательно с парентеральным введением АБП. Основной курс лечения не менее 12 месяцев.
2. Строгий постельный режим не менее двух месяцев.
3. ГКС – терапия с противоотечной и противовоспалительной целью (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон).

4. Дегидратационная терапия (фуросемид, диакарб, гипотиазид, маннитол).

5. Дезинтоксикационная терапия, направленная на ликвидацию инфекционно-токсического шока.

6. Ангиотропная терапия (курантил, трентал, гепарин).

7. От назначения АРВТ воздержаться до стабилизации состояния по неврологическому статус. Рассмотреть возможность назначения через два месяца ПТТ.

Течение туберкулезного менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется злокачественным течением с неуклонным прогрессированием. Отмечается высокий уровень летальности (до 80-90%).

4.3. Туберкулез органов брюшной полости (абдоминальный туберкулез)

Абдоминальный туберкулез (АТ) – собирательный термин, объединяет специфическое поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства. Диагностика АТ является одним из самых сложных разделов фтизиатрии. У больных с ВИЧ-негативным статусом в структуре внелегочного туберкулеза АТ составляет 2-3%, а у ВИЧ-инфицированных на фоне иммуносупрессии – 20-30%. Уровень иммуносупрессии, характерный для развития абдоминального туберкулеза, – менее 200 клеток/мкл.

Туберкулез пищевода и желудка встречается крайне редко. Чаще у больных ВИЧ-инфекцией поражение пищевода и желудка обусловлено грибковой инфекцией, ЦМВИ, саркомой Капоши.

Специфическое поражение печени встречается в трех формах: милиарное – наиболее часто, диффузное или казеозно-некротическое (крупноочаговое поражение).

Туберкулез селезенки характеризуется умеренной спленомегалией и милиарным или очаговым поражением. Туберкулез печени и селезенки встречается чаще, чем диагностируется.

Туберкулезный мезаденит – наиболее частая локализация АТ. Состояние характеризуется значительным увеличением казеозно-трансформированных лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки, ворот печени и забрюшинного пространства, формирование конгломератов, натечных и межкишечных абсцессов (рис. 4.5). При расплавлении казеозных масс лимфоузла формируются лимфожелезистые каверны, которые при прорыве в брюшную полость ведут к развитию туберкулезного перитонита.



Рис. 4.5. Срез компьютерной томографии ОБП больного А., 41 год. Абсцедирующий туберкулезный мезаденит с забрюшинным натечным абсцессом. Количество CD4+лимфоцитов 41 клеток/мкл

Туберкулез кишечника – чаще вовлекается в патологический процесс вторично при наличии мезаденита. Патологический процесс локализуется в основном в дистальном отделе тонкой или в слепой кишке. Нередко язвенно-деструктивные поражения образуются в восходящей и поперечной ободочных кишках. Типичное расположение язв – поперек хода кишечника, при заживлении формируются стенозы кишки и, как следствие, ослабление перистальтики, приводящее к механической кишечной непроходимости

(рис. 4.6; 4.7). Слепая кишка при пальпации раздутая и уплотнена.

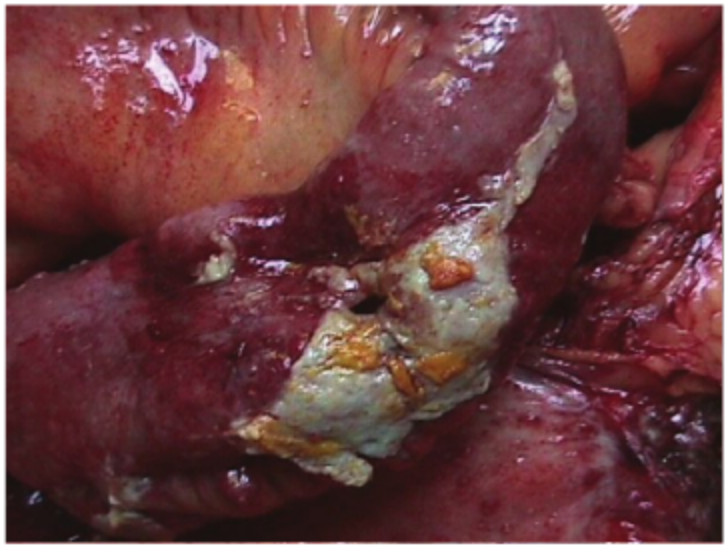


Рис. 4.6. Туберкулез кишечника – перфоративная язва

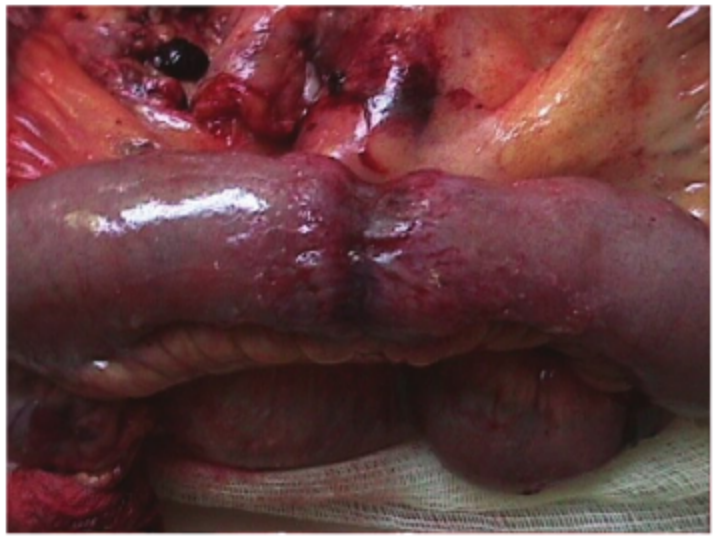


Рис. 4.7. Туберкулез кишечника – циркулярный стеноз кишечника

Процесс может начинаться с туберкулеза червеобразного отростка с клинической картиной аппендицита. В пораженных участках кишки появляются инфильтративно-язвенные образования или множественные мелкие плотные узелки (милиарные). У больных ВИЧ-инфекцией встречается туберкулез прямой кишки и аноректальной области. Для него характерны параректальные абсцессы. При вскрытии такого туберкулезного абсцесса образуется параректальный свищ (специфический парапроктит). Течение туберкулеза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется быстрым осложненным течением с возникновением кишечной непроходимости, кишечных кровотечений, перфорации язв и перитонита.

Туберкулез брюшины (туберкулезный перитонит) возникает вторично за счет лимфогенного распространения инфекции при прогрессировании мезаденита или общей гематогенной милиарной диссеминации. Каловый перитонит возникает как осложнение перфорации туберкулезных язв кишечника. У больных ВИЧ-инфекцией нередко реализуется два пути одновременно.

Выделяют следующие формы специфического перитонита: слипчивая, экссудативная, бугорковая, казеозно-язвенная (рис. 4.8; 4.9). У больных ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречаются бугорковая и казеозно-язвенная формы.

Ведущие клинические симптомы абдоминального туберкулёза:

• Болевой синдром, преимущественно в правой подвздошной области, либо нечетко локализованный. Интенсивность болевого синдрома бывает различная, но чаще умеренно выраженная.

• Диарея.

• Лихорадка до фебрильных и высоких цифр (признаки туберкулезной интоксикации).

• Прогрессирующее снижение массы тела.

• Анемия средней степени тяжести и тяжелая.

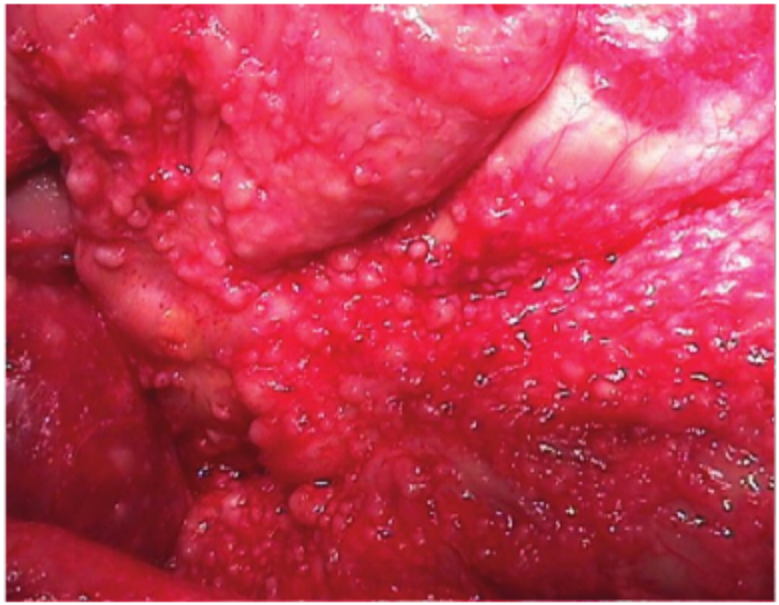


Рис. 4.8. Бугорковый туберкулез брюшины

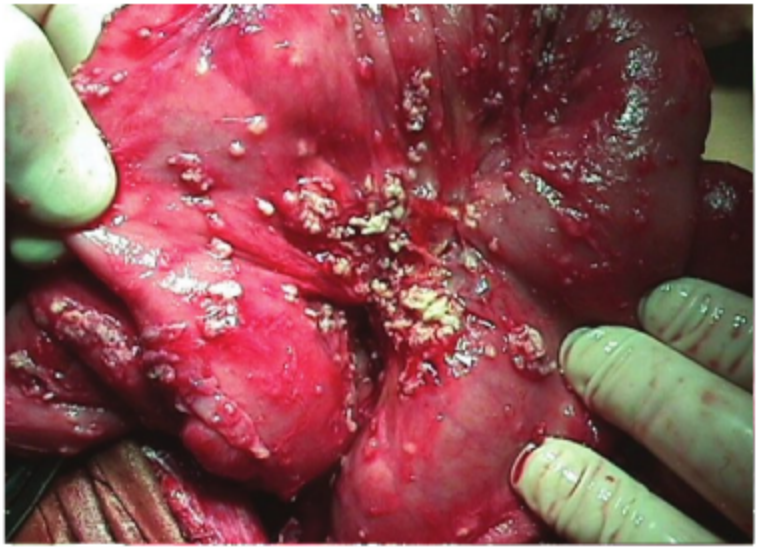


Рис. 4.9. Казеозно-язвенный туберкулез брюшины

Обследование пациента с подозрением на абдоминальный туберкулез в обязательном порядке должно включать обзорную рентгенограмму органов грудной и брюшной полости (ОБП), УЗИ ОБП. В дальнейшем принимается решение о необходимости проведения ирригоскопии и об объеме эндоскопического обследования (ЭГДС, колоноскопия, лапароскопия).

Данные ультразвукового исследования, позволяющие заподозрить абдоминальный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией:

• увеличение и конгломераты забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлов и лимфоузлов ворот печени;

• инфильтрация большого сальника;

• свободная жидкость в брюшной полости;

• гипоэхогенные участки в печени и/или селезенке (специфическая диссеминация).

При эндоскопическом исследовании (лапароскопия, ЭГДС, колоноскопия) подозрительными на туберкулезное воспаление являются обнаружение мелких желтоватых бугорков и/или язв. При их визуализации обязательно необходимо проведение биопсии пораженных участков. При исследовании биоптата помимо гистологической оценки важно гистобактериоскопическое исследование микропрепарата с окраской по Цилю – Нельсену для выявления КУМ.

Особенностью течения туберкулезного перитонита (как истинного специфического поражения брюшины, так и калового в результате перфорации туберкулезных язв кишечника) у больных ВИЧ-инфекцией являются умеренно выраженный болевой абдоминальный синдром, «сглаженные», нередко лишь локально определяемые симптомы раздражения брюшины. Следовательно, «золотым стандартом» диагностики АТ является диагностическая лапароскопия с дальнейшим решением вопроса об объеме оперативного вмешательства.

Лечебная тактика при АТ:

1. Специфическая АБТ согласно выбранному режиму, в пред- и послеоперационный период с парентеральным введением АБП.

2. АРВТ по показаниям.

3. Коррекция метаболических нарушений, в частности белкового обмена.

4. Дополнительное энтеральное питание (сиппинговое или зондовое).

5. Коррекция анемии.

6. В 40-60% случаев течение абдоминального туберкулеза сопровождается развитием осложнений, требующих операции (лапароскопия, лапаротомия, удаление пораженных лимфатических узлов, резекция участка поражения кишечника, санация брюшной полости, дренирование). При АТ возможны два варианта хирургических вмешательств: экстренные (решение принимается по неотложным показаниям) и плановые операции (решение принимается в результате клинического и ультразвукового динамического наблюдения).

4.4. Туберкулезный перикардит

Туберкулезный перикардит – специфическое поражение перикарда. Редкая форма туберкулеза у людей с ВИЧ-негативным статусом, а в структуре больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ) встречается в 5-8% случаев. Уровень иммуносупрессии характерный для развития туберкулезного перикардита – количество CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл.

Заболевание чаще развивается постепенно в течение 1-2 месяцев. Появляется лихорадка сначала до субфебрильных, а затем до фебрильных цифр. Позже присоединяются одышка, дыхательный дискомфорт, тяжесть в области сердца, который усиливается в положении лежа. Встречается острое начало с клиническими появлениями острой тампонады сердца.

Обследование пациента с подозрением на туберкулезный перикардит в обязательном порядке должно включать обзорную рентгенограмму органов грудной ЭХО-КГ или УЗИ перикарда.

Рентгенологическая картина при туберкулезном перикардите зависит от объема выпота в перикардиальной сорочке. При значительном объеме экссудата отмечается сглаживание дуг сердца, значительное увеличение ее тени, нередко до шарообразной. Часто одновременно с перикардитом выявляют поражение легких, ВГЛУ, плевры. При одновременном поражении плевры и перикарда процесс расценивают как специфический полисерозит (рис. 4.10).

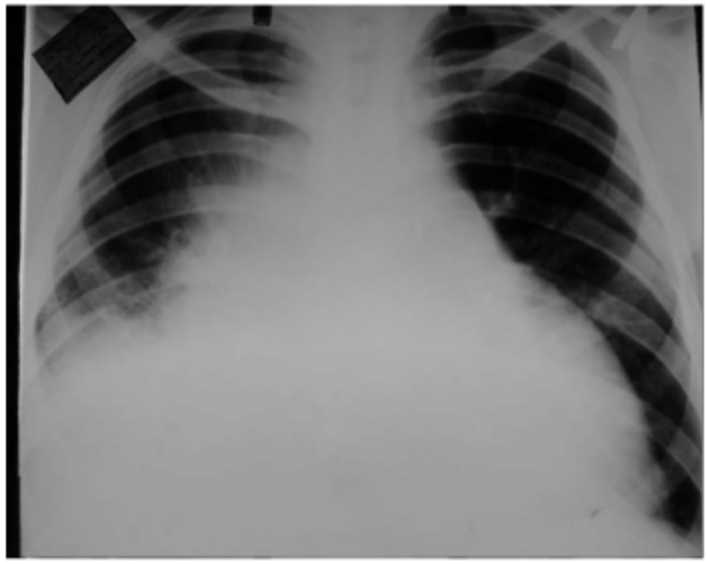


Рис. 4.10. Туберкулезный перикардит в сочетании с туберкулезным плевритом справа и ТБ ВГЛУ с лимфогенной диссеминацией справа

При проведении ультразвукового исследования перикарда объем выпота рекомендовано классифицировать в зависимости от размера эхонегативного пространства во время диастолы. Выпот считается небольшим, если разобщение листков перикарда не превышает 10 мм, умеренным – 10-20 мм, большим – более 20 мм и очень большим – более 20 мм в сочетании с тампонадой сердца.

Особенности эхо-картины при туберкулезном перикардите следующие: выпот чаще массивный, в экссудате опре-

деляются признаки неоднородности и наличие свободно флотирующих нитей фибрина, нередко выявляют утолщение листков перикарда с пристеночным наложением фибрина.

Этиологическая принадлежность перикардита любой этиологии представляет значительные трудности. Это прежде всего связано с отсутствием согласованного мнения экспертов по проведению перикардиоцентеза с диагностической целью ввиду имеющихся противоречивых данных о полезности/эффективности вмешательства. У пациентов с ВИЧ-инфекцией верификация диагноза осложняется еще и тем, что дифференциально-диагностический ряд этиологии перикардиального выпота расширяется за счет других вторичных инфекций и злокачественных заболеваний, а также посредством прогрессирующего течения бактериального эндокардита и декомпенсации цирроза печени. Вероятность туберкулезной этиологии поражения перикарда значительно увеличивается при обнаружении признаков активного туберкулеза другой локализации, чаще ВГЛУ и легких.

Показаниями для проведения перикардиоцентеза у больного ВИЧ-инфекцией при подозрении на туберкулезный перикардит являются:

- *абсолютные* – угроза тампонады сердца и разобщение листков перикарда более 20 мм;
- *относительные* – разобщение листков перикарда от 10 до 20 мм.
- при разобщении листков перикарда менее 10 мм показано консервативное ведение и динамическое наблюдение за эффективностью назначенной этиотропной терапии.

Экссудат при туберкулезном перикардите у больных ВИЧ-инфекцией чаще носит геморрагический, чем серозный характер. При лабораторном исследовании чаще выявляют смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный характер экссудата и высокое содержание белка (до 50 г/л). Нередко выявляют возбудителя (МБТ) в экссудате, особенно молекулярно-генетическими методами (до 70-80%).

Лечебная тактика при туберкулезном перикардите:

1. При наличии большого и очень большого выпота показано проведение перикардиоцентеза и микродренирование перикарда в течение 2-5 дней с введением в его полость противотуберкулезных препаратов.

2. Специфическая АБТ – согласно выбранному режиму.

3. АРВТ – по показаниям.

4. ГКСТ – коротким курсом (5 мг/кг массы тела) на фоне адекватной специфической АБТ.

4.5. Костно-суставной туберкулез

Классификация фаз развития костно-суставного туберкулеза – КСТБ (П.Г. Корнев):

I. Преартритическая (преспондилитическая).

II. Артритическая (спондилитическая).

1. Начала.

2. Разгара.

3. Затихания.

III. Постартритическая (постспондилитическая).

Среди туберкулезного поражений костной системы на долю позвоночника (спондилита) приходится 40%, тазобедренных суставов (кокситов) – 20-25%, коленных суставов (гонитов) – 10-15% (рис. 4.11). Прочие суставы (плечевой, голеностопный, локтевой и др.) поражаются значительно реже.

Костно-суставной туберкулез, как правило, начинается с поражения губчатого вещества – происходит некроз, разрушение и рассасывание трабекулярной системы (преартритическая или преспондилитическая фаза). Поэтому первичный туберкулезный остит обычно локализуется в частях скелета, наиболее богатых губчатой костной тканью: в телах позвонков и в эпиметафизарных зонах трубчатых костей. Пораженная туберкулезом костная ткань, по образному выражению академика П.Г. Корнева, напоминает «тающий сахар». Туберкулез редко диагностируется на этой стадии. Для

КСТБ характерно контактное поражение нескольких позвонков или двух костей сустава (артритическая или спондилитичечкая фаза). Выраженные клинические симптомы начинают появляться именно при распространении процесса на сустав. В дальнейшем, без адекватного лечения, возникают анатомо-функциональные нарушения, обусловленные деформацией позвоночника или суставов (постартритическая фаза).



Рис. 4.11. Туберкулезный коксит справа (рентгенограмма)

Для туберкулезного спондилита ведущими считаются три симптома: формирование гибуса, натечные абсцессы и спинальные расстройства. Натечный абсцесс является постоянным осложнением костной деструкции позвонков и обычно располагается пре- или паравертебрально соответственно пораженным позвонкам, часто на большом протяжении

(рис. 4.12). Прорыв натечников приводит к образованию внутренних и наружных свищей. При этом происходит инфицирование костного очага вторичной микрофлорой, что сопровождается резким ухудшением состояния больного.

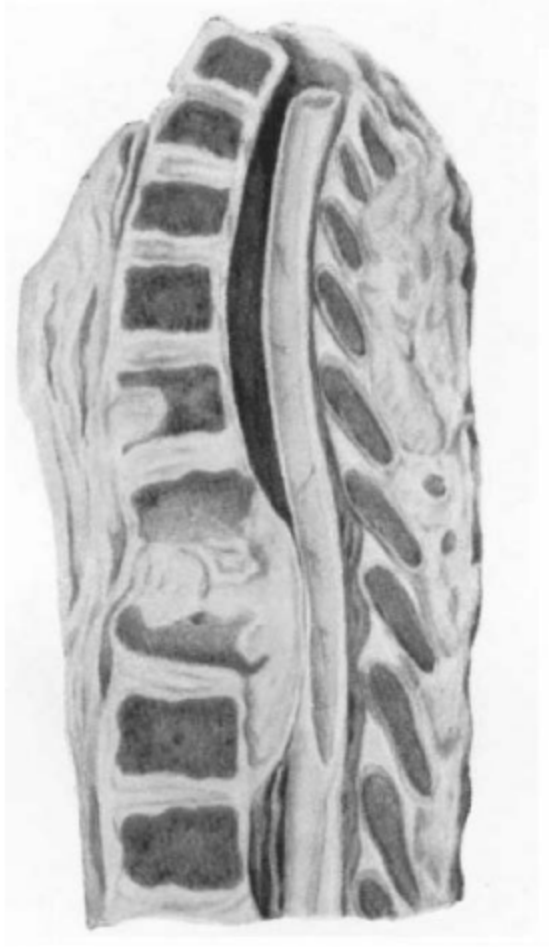


Рис. 4.12. Туберкулезный спондилит, вертебральный задний натечник

Грубые спинномозговые расстройства возникают в тех случаях, когда туберкулезный фокус разрушает заднюю замыкательную пластинку тела позвонка и прорывается в по-

звоночный канал. Скапливающиеся здесь казеозные массы сдавливают спинной мозг, вызывая проводниковые нарушения в виде спастических парезов и параличей. То же самое наблюдается при прорыве натечника в эпидуральное пространство.

Тенденции специфического поражения костей и суставов у больных ВИЧ-инфекцией такие же, как и у больных с ВИЧ-негативным статусом, однако имеется ряд особенностей:

– характерно более злокачественное течение, практически всегда встречается полиорганное поражение;

– отмечается большой объем костного поражения: например, для спондилита поражение трех и более позвонков, нередко одновременно множественное поражение позвоночника или нескольких суставов;

– практически всегда течение костно-суставного туберкулеза осложняется формированием абсцессов, натечников больших размеров, нередко с формированием наружных свищей;

– при развитии спондилита характерно более частое формирование кифотической деформации у взрослых.

Обследование пациента с подозрением на КСТБ в обязательном порядке должно включать обзорную рентгенограмму ОГК, рентгенограмму в двух проекциях пораженного и контрлатерального суставов. В дальнейшем обязательна консультация врача-ортопеда, подготовленного по вопросам КСТБ (тубостеолога), который определяет показания для дальнейшего дообследования (МРТ сустава или позвоночника). При наличии наружных свищей обязательно выполнение мазка-отпечатка и посева на КУМ/МБТ, грибы и неспецифическую флору, по показаниям выполняется фистулография.

Лечебная тактика при КСТБ:

1. Специфическая ПТТ согласно выбранному режиму, желательно с парентеральным приемом ПТП (для улучшения доступности препаратов в очаг поражения).

2. Длительность ОКЛ даже при ЛЧ МБТ не менее 12 месяцев.

3. АРВТ по показаниям.

4. При осложненном течении костно-суставного туберкулеза показано хирургическое лечение. Проведение операции в отделении костно-суставного туберкулеза.

5. На этапе предхирургической подготовки обеспечить больному постельный режим и полный покой позвоночнику или другому пораженному суставу.

4.6. Туберкулез мочеполовой системы

Локализации мочеполового туберкулеза (МПТБ):

1. Почки, мочеточники, мочевой пузырь.

2. Женские половые органы: яичники, матка, маточные трубы, влагалище.

3. Мужские половые органы: яички с придатками, предстательная железа, семенные пузырьки.

У больных с ВИЧ-негативным статусом туберкулез мочевой системы в большинстве случаев начинается с поражения одной почки, в дальнейшем инфекция спускается сверху вниз на мочеточник и мочевой пузырь. При туберкулезе женских половых органов в 100% случаев поражаются маточные трубы, матка – 40-60%, яичники – 15-20%, реже – шейка матки и влагалище. У мужчин поражение туберкулезом половых органов наиболее часто представлено эпидидимитом, орхитом или орхоэпидидимитом.

Выделяют стадии развития туберкулеза мочевой системы:

1. Милиарный туберкулез почек как проявление гематогенной генерализации (редко).

2. Паренхиматозный туберкулез почек (специфическое воспаление в корковом веществе).

3. Туберкулезный папиллит – малый деструктивный процесс с поражением сосочков.

4. Кавернозный туберкулез – деструктивный процесс с образованием одной или множетвенных каверн.

5. Туберкулез мочеточника с формированием стриктур и нарушением уродинамики.

6. Туберкулез мочевого пузыря с формированием малого мочевого пузыря.

Симптомы мочевого синдрома, позволяющие заподозрить туберкулез мочевой системы: безболевая гематурия, упорная лейкоцитурия, протеинурия. Изменения в моче сохраняются, несмотря на проведение неспецифической антибактериальной терапии либо эффект от нее кратковременный.

У больных ВИЧ-инфекцией туберкулезное поражение мочеполовой системы практически всегда протекает в рамках полиорганного поражения, как результат лимфогематогенной генерализации. Клиническая симптоматика неспецифична, практически всегда имеет место интоксикационный синдром, иногда больных беспокоит тупая боль в поясничной области. Редко пациенты отмечают дизурию и периодическую безболевую макрогематурию. В период гематогенной диссеминации часто происходит развитие милиарного или паренхиматозного туберкулеза почек, причем такие изменения в почках встречаются чаще, чем диагностируются (рис. 4.13). В этот период часто обнаруживают КУМ/МБТ в моче. У больных ВИЧ-инфекцией нет склонности к хронизации специфического процесса в почках, формированию множественных каверн и развитию хронической почечной недостаточности в результате прямого специфического поражения паренхимы почек.

Часто встречаются туберкулезные орхоэпидидимиты, осложненные свищами, специфические абсцессы яичников, осложненные туберкулезным пельвиоперитонитом (рис. 4.14).

Обследование пациента с подозрением на МПТБ в обязательном порядке должно включать обзорную рентгенограмму ОГК, обзорную рентгенограмму ОБП, УЗИ мочеполовой системы, исследование мочи на КУМ/МБТ трехкратно методом простой микроскопии и посева. По показаниям проводятся экскреторная урография, ретроградная пиелография и цистоскопия.

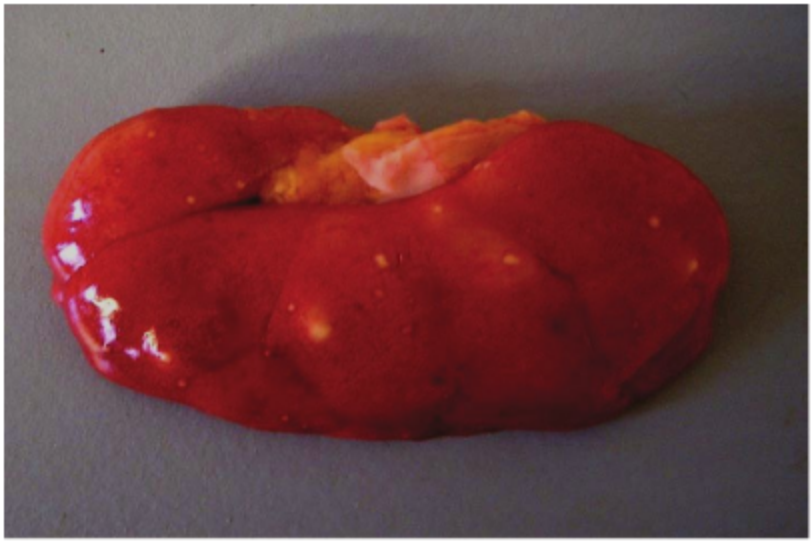


Рис. 4.13. Милиарный туберкулез почек (макропрепарат)



Рис. 4.14. Больной П., 37 лет, ВИЧ-инфекция. Туберкулез яичка, свищевая форма. Количество CD4+лимфоцитов – 109 клеток/мкл

Лечебная тактика при МПТБ:

1. Специфическая ПТТ согласно выбранному режиму.

2. АРВТ по показаниям.

3. При осложненном течении мочеполового туберкулеза (наружные свищи на мошонке, специфический абсцесс яичников и др.) показано хирургическое лечение.

Глава 5

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ И МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма и в значительной степени зависит от него. Поэтому морфологические проявления туберкулеза при ВИЧ-инфекции утрачивают свои специфические признаки по мере ее прогрессирования, что значительно осложняет верификацию туберкулезного процесса.

При работе с аутопсийным материалом патологоанатом в подавляющем большинстве исследований изучает случаи смерти у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом (количество CD4+ лимфоцитов у большинства умерших не достигает 200 клеток/мкл).

5.1. Особенности макроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии

5.1.1. Поражение легких

На вскрытии при исследовании легких наиболее часто встречается милиарный или мелкоочаговый двусторонний диссеминированный туберкулез легких, который при макроскопическом исследовании характеризуется наличием во всех сегментах легких белесовато-желтоватых очажков диаметром 1-2 мм (милиарная диссеминация) до 1 см (мелкооча-

говая диссеминация). При мельчайшей диссеминации затрудняется визуализация так называемых «субмилиарных» (менее 1 мм в диаметре) очажков, которые могут быть выявлены только при гистологическом исследовании микропрепаратов. Реже обнаруживается крупноочаговая диссеминация (сливные ацинозные, ацинозно-лобулярные, лобулярные, сливные лобулярные очаги диаметром более 1 см) и казеозная пневмония с формированием обширных казеозно-некротических очагов, занимающих как сегмент или долю, так и целое легкое. В крупных и даже мелких казеозно-некротических фокусах иногда выявляются тонкостенные полости распада с желтоватым гноевидным содержимым с белесоватыми творожистого вида включениями (так называемые острые туберкулезные каверны).

5.1.2. Поражение лимфатических узлов

Лимфатические узлы всех групп (периферические, внутригрудные, мезентериальные, забрюшинные и др.), как правило, увеличены в размерах, плотные, спаяны в конгломераты с переходом воспалительного процесса на окружающие мягкие ткани (периаденит), в ряде случаев с образованием наружных свищей. На разрезе ткань лимфоузла замещена белесовато-сероватыми крошковатыми творожистыми некротическими массами с их секвестрацией и формированием лимфожелезистых каверн, а также формированием свищей (бронхонодулярных, нодулярно-пищеводных и т.п.) (рис. 5.1). Казеозный мезаденит при гнойном расплавлении казеозных масс может сопровождаться формированием межкишечных туберкулезных абсцессов. Пакеты увеличенных мезентериальных лимфатических узлов могут вызывать механическую кишечную непроходимость, сдавливая извне петли кишечника. Туберкулезный бронхаденит может привести к ателектазу сегмента или доли легкого, с развитием реактивного экссудативного или туберкулезного воспаления в прикорневых отделах.



Рис. 5.1. Туберкулез подмышечного лимфоузла (тотальная казеозная трансформация ткани лимфатического узла)

5.1.3. Поражение кишечника

При поражении кишечника в процесс чаще вовлекаются подвздошная и слепая кишка, хотя встречается и тотальное поражение желудочно-кишечного тракта (желудка, тонкой и толстой кишки). На серозной оболочке наблюдаются высыпания плотноватых белесовато-желтоватых милиарных бугорков, часто сливающихся. Слизистая оболочка кишки с язвенными дефектами различной величины неправильной округлой формы, также встречаются циркулярные язвы протяженностью до нескольких сантиметров. Милиарные очажки на серозной оболочке обычно располагаются в проекции язв. Наиболее частыми осложнениями туберкулезного инфильтративно-язвенного поражения кишечника являются кишечные кровотечения из язв, перфорации язвенных дефектов с формированием перитонита, стеноз кишки и кишечная непроходимость. При поражении большого сальника находят как милиарные высыпания, так и более крупные казеозно-

некротические очаговые поражения. Если фибринозно-гнойный перитонит, вызванный перфорацией специфической язвы, развивается на фоне туберкулезного поражения брюшины, то такое ее поражение называют сочетанным, т.е. имеет место одновременно специфическое воспаление брюшины и каловый перитонит.

5.1.4. Поражение мочевой системы

При поражении почек и предстательной железы обнаруживают как милиарную диссеминацию, так и очаговую, а также, значительно реже, кавернозную формы процесса. При наличии информации о лейкоцитурии, прижизненном выявлении микобактерий туберкулеза в моче, обнаружении сперматозоидов в общем анализе мочи (косвенный признак простатита) необходимо морфологическое исследование почек и предстательной железы, а также яичек с придатками с целью выявления туберкулезного поражения этих органов.

5.1.5. Поражение ЦНС

Туберкулезный менингит на фоне иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией имеет нетипичную макроскопическую картину, часто с тотальным гнойным пропитыванием мягкой мозговой оболочки (и базальных, и конвекситальных поверхностей головного мозга) по типу «гнойного чепчика», как при банальном бактериальном гнойном лептоменингите неспецифического характера (рис. 5.2).

При туберкулезном менингите без сочетания с ВИЧ-инфекцией обычно поражается мягкая мозговая оболочка базальных отделов головного мозга, которая принимает желеобразно набухший вид с просовидными милиарными бугорками (рис. 5.3). При ВИЧ-инфекции обычно развивается не изолированный туберкулезный лептоменингит, а менингоэнцефалит. Очаги туберкулезного воспаления локализуются в различных отделах серого и белого вещества головного мозга и макроскопически имеют вид острых абсцессов.

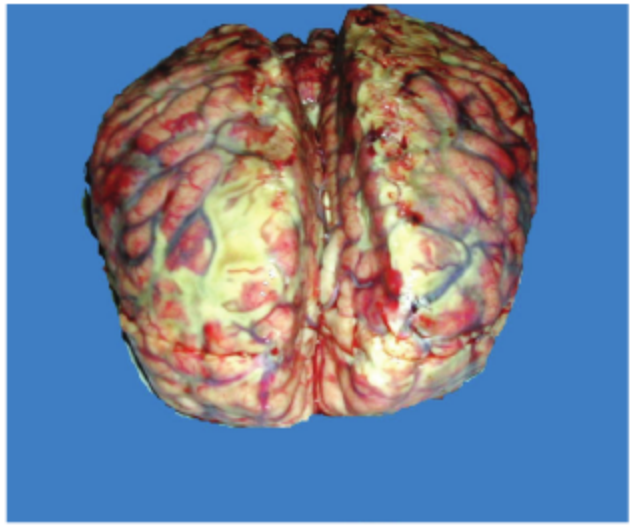


Рис. 5.2. Туберкулезный менингит с поражением конвекситальной поверхности полушарий головного мозга (макропрепарат)

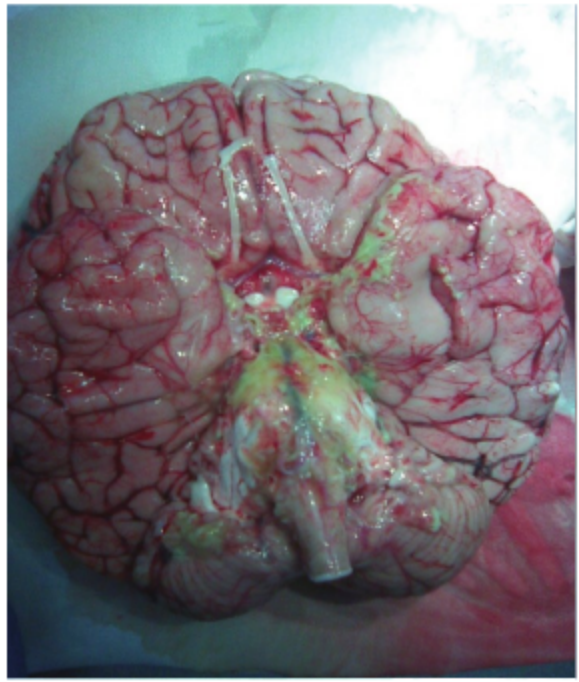


Рис. 5.3. Туберкулезный менингит, базилярная форма (макропрепарат)

При гематогенной генерализации специфического процесса мельчайшая «субмилиарная», милиарная и мелкоочаговая диссеминация обнаруживаются помимо легких практически во всех внутренних органах (печени, селезенке, почках, надпочечниках, головном мозге, щитовидной железе, поджелудочной железе, яичках, придатках яичек, предстательной железе, яичниках, матке, сердце и пр.) (рис. 5.4). Если туберкулезное воспаление распространяется на прилежащие ткани, то развиваются туберкулезный паранефрит, парапроктит, натечники и свищевые ходы.

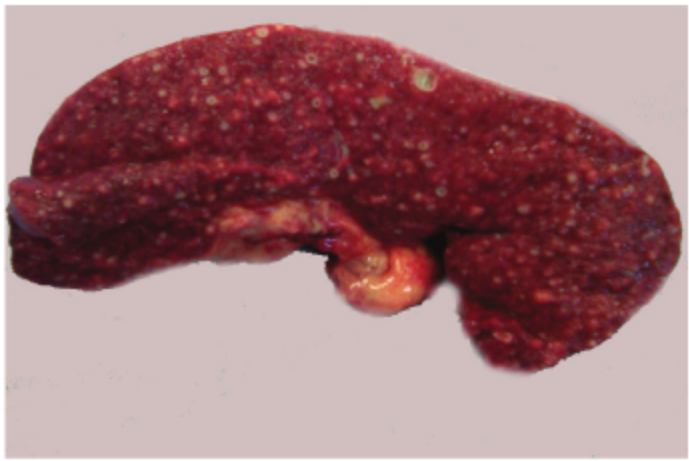


Рис. 5.4. Милиарный туберкулез селезенки (макропрепарат)

Таким образом, при изучении секционного материала умерших от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в подавляющем большинстве случаев диагностируется полиорганный туберкулез. Непосредственной причиной смерти у больных сочетанной инфекцией наиболее часто является острое прогрессирование генерализованного туберкулеза. На втором месте располагается отек головного мозга при развитии туберкулезного менингоэнцефалита и на третьем – перитонит при прободении туберкулезных язв кишечника.

В свою очередь основной причиной смерти у больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом наиболее часто

являются распространенные осложненные хронические или остропрогрессирующие формы легочного туберкулеза, такие как фиброзно-кавернозный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких, казеозная пневмония, а генерализованный туберкулез занимает лишь четвертую позицию. При этом превалирует хроническая деструктивная длительно протекающая форма туберкулеза – фиброзно-кавернозный туберкулез. Среди умерших от диссеминированного туберкулеза преобладает крупноочаговый диссеминированный туберкулез, в отличие от ВИЧ-инфицированных, у которых наблюдается преимущественно мелкоочаговая или милиарная диссеминация. У ВИЧ-негативных лиц диссеминированный туберкулез может протекать подостро или принимать хроническое течение, чего практически не встречается при ВИЧ-инфекции. Течение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, подострого и хронического диссеминированного туберкулеза сопровождается значительными склеротическими изменениями в легких, формированием хронического легочного сердца. Туберкулез на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии развивается в большинстве случаев за короткий период времени, характеризуется быстрым прогрессированием и отсутствием или слабым фиброзированием в легких.

5.2. Особенности микроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии

При микроскопическом исследовании пораженной ткани для типичного течения туберкулезного процесса характерно развитие гранулематозного воспаления с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем с лимфоидным валом по периферии. В центре гранулем формируется участок казеозного некроза. При образовании казеозно-некротических очагов по периферии их наблюдается продуктивная реакция в виде эпителиоидных и гигантских клеток. Диссеминация обычно лимфогенная или бронхогенная, т.е. очажки туберкулезного воспаления располагаются по ходу

лимфатических сосудов или в процесс вовлекаются бронхи различных генераций. Туберкулезный процесс протекает волнообразно, что морфологически проявляется наличием очагов специфического воспаления различной давности: свежие очажки казеозного некроза с лейкоцитарной инфильтрацией, очаги казеоза с формирующейся или сформированной капсулой, организованные гиалинизированные и кальцинированные очажки.

Микроскопическая картина ВИЧ-ассоциированного туберкулеза отличается от таковой у лиц с сохранным иммунным статусом. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции отсутствует картина типичного гранулематозного воспаления, утрачиваются признаки специфичности процесса. Участки туберкулезного воспаления имеют вид гнойно-некротических очагов с отсутствием элементов продуктивного воспаления по периферии (практически не находят эпителиоидные и гигантские клетки).

Таким образом, развиваются альтеративно-экссудативные изменения с преобладанием некротических и сосудистых тканевых реакций, при этом продуктивный компонент воспаления отсутствует или минимален. Свидетельством отсутствия пролиферативных явлений служит нарушение процессов отграничения и организации очагов туберкулезного воспаления, что способствует активному прогрессированию патологического процесса. Кроме того, утрачивается волнообразное течение туберкулеза, констатируются мономорфные фокусы туберкулезного воспаления. Туберкулезные очажки локализуются обычно периваскулярно, развиваются различные виды специфических и неспецифических васкулитов: эндо-, пан-, тромбоваскулиты, деструктивные формы васкулитов.

Ниже представлена сравнительная микроскопическая картина туберкулезного лимфаденита у больного без ВИЧ-инфекции (рис. 5.5.) и больного с ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита (количество CD4+лимфоцитов 89 клеток/мкл) (рис. 5.6).

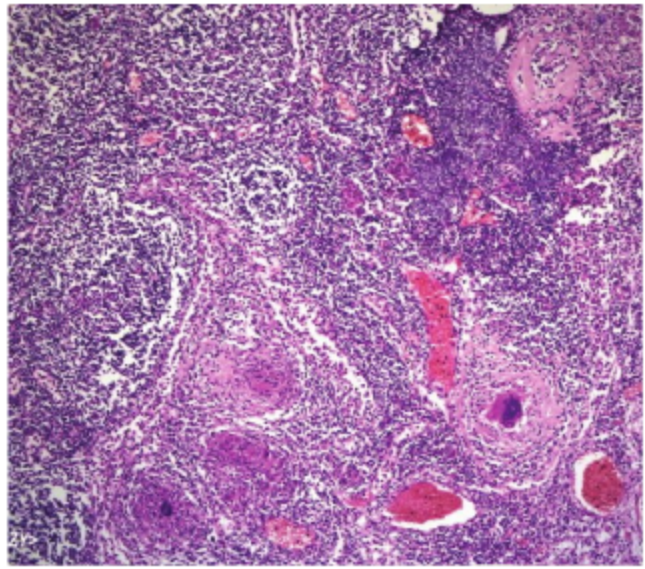


Рис. 5.5. Туберкулезный грапулематозный лимфаденит у больного с ВИЧ-негативным статусом (микропрепарат). Окраска гематоксилином и эозином. × 100

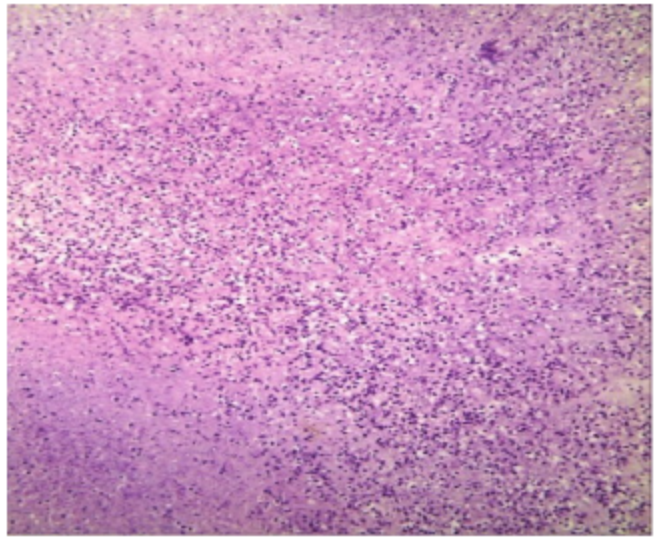


Рис. 5.6. Туберкулезный казеозный лимфаденит без признаков продуктивной реакции по периферии некротических очагов у больного ВИЧ-инфекцией. Окраска гематоксилином и эозином. × 100

Милиарная диссеминация, поражение различных органов, периваскулярное расположение очажков, развитие туберкулезного васкулита свидетельствуют о гематогенной генерализации процесса. Казеозный лимфаденит и вовлечение в процесс всех групп лимфатических узлов подтверждают лимфогенную генерализацию туберкулеза. Обычно наблюдается смешанная лимфогематогенная генерализация.

Трудности морфологической диагностики с использованием рутинных обзорных гистологических окрасок не всегда позволяют верифицировать этиологию процесса. Утрата черт гранулематозного воспаления при туберкулезе на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии может увести патоморфолога от правильного диагноза. При глубоком иммунодефиците за гистологическую картину туберкулеза можно принять гнойно-некротическое банальное бактериальное воспаление. В зависимости от оснащения лаборатории и возможностей клиники, можно использовать достаточно широкий спектр дополнительных исследований для выявления МБТ в тканях.

При наличии мазков-отпечатков с поверхности пораженного органа (обычно это легкие и лимфатические узлы) выполняют цитологическое исследование окрашенных по Цилю – Нельсену препаратов. Кислотоустойчивые бактерии, к которым относятся и микобактерии туберкулеза, окрашиваются в красный цвет, прочая флора и ядра клеток – в темно-синий цвет, фон – голубой. В специализированных туберкулезных учреждениях распространен метод люминесцентной микроскопии с окраской аурамин-родамином. В тканях из парафиновых блоков возбудителя можно выявить, проведя гистобактериоскопию по Цилю – Нельсену.

Кислотоустойчивые бактерии обнаруживают в некротических массах, в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов (рис. 5.7).

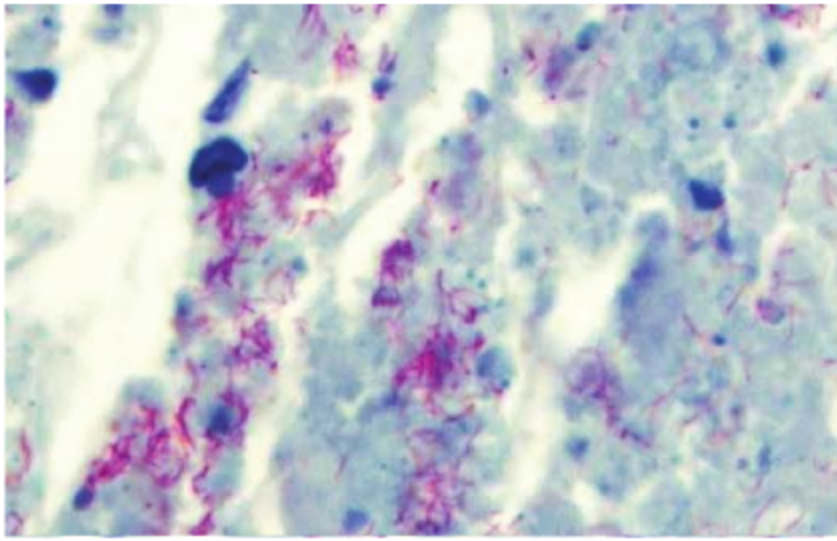


Рис. 5.7. Обилие кислотоустойчивых бактерий в некротических массах. Окраска по Цилю – Нельсену. × 1000 (иммерс.)

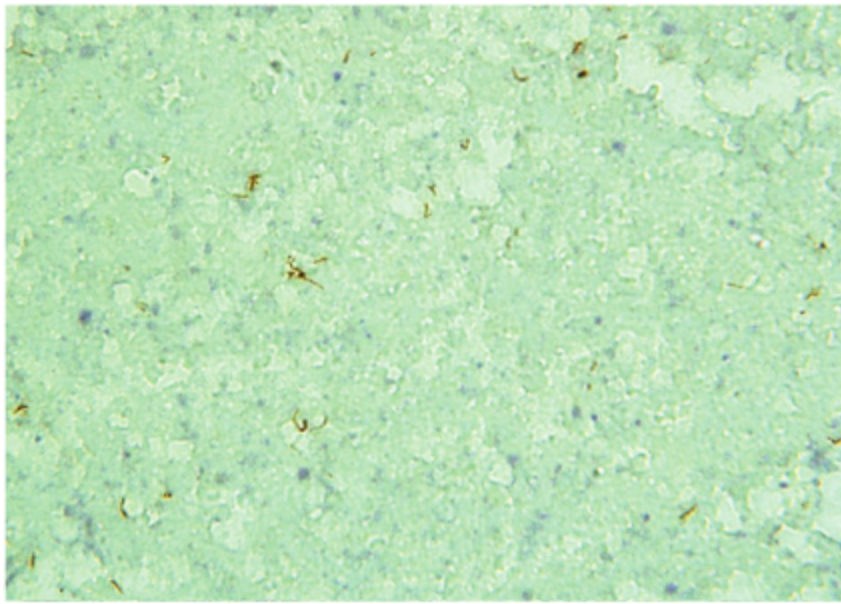


Рис. 5.8. Иммуногистохимическое исследование с Мус. Клон туберкулезных антимышиных моноклональных антител 1.1/3/1, Vector. × 1000 (иммерс.)

Одним из современных методов идентификации возбудителя туберкулеза является проведение иммуногистохимической реакции с использованием моноклональных антител *Myc. Tuberculosis mouse monoclonal antibody,* при визуализации с помощью хромогена диаминобензидина (ДАБ) микобактерии окрашиваются в золотисто-коричневый цвет на бледно-фиолетовом фоне препарата (рис. 5.8).

Иммуногистохимическое исследование позволяет определить инфекционный агент до рода. Наиболее чувствительным и специфичным является молекулярно-генетический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для детекции возбудителя можно использовать как нативный материал, так и ткани, подвергшиеся гистологической проводке. Метод позволяет определить ДНК возбудителя с идентификацией до вида.

Глава 6

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

6.1. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции

Согласно Федеральному закону от 30 марта 1995 г. №35-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции») государством гарантируется доступность медицинского освидетельствования для выявления ВИЧ-инфекции, в том числе и анонимного, с предварительным и последующим консультированием (статья 4).

Установление диагноза ВИЧ-инфекции осуществляется врачом клиницистом путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований.

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

1. Установления собственно диагноза ВИЧ-инфекции, то есть определение состояния инфицирования ВИЧ;

2. Установление развернутого клинического диагноза, то есть определение стадии, характера течения ВИЧ-инфекции, наличия вторичных (развившихся вследствие ВИЧ-инфекции) и сопутствующих заболеваний, определение в крови маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4-клеток и уровня РНК ВИЧ).

6.1.1. Установление факта инфицирования ВИЧ

Первым этапом диагностики ВИЧ-инфекции является сбор эпидемиологического анамнеза и других эпидемиологических данных об обследуемом пациенте. При этом у пациента или из представленных им медицинских документов необходимо выяснить факты, касающиеся риска заражения ВИЧ.

Факты, свидетельствующие об очень высоком риске заражения ВИЧ:

- Переливание крови или ее препаратов, пересадка органов и тканей от ВИЧ-инфицированного лица.
- Рождение обследуемой женщиной ребенка, инфицированного ВИЧ.

Факты, свидетельствующие о высоком риске заражения ВИЧ:

- Рождение обследуемого лица от ВИЧ-инфицированной матери.
- Регулярные не защищенные (без использования презерватива) половые контакты с больным ВИЧ-инфекцией или совместный с ним парентеральный прием психоактивных веществ.
- Грудное вскармливание ВИЧ-инфицированного ребенка.
- Грудное (путем приложения к груди или с использованием сцеженного молока) вскармливание ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной.

Факты, свидетельствующие об определенном риске заражения ВИЧ:

- Парентеральные вмешательства или повреждения, осуществлявшиеся инструментами, возможно контаминированными ВИЧ (т.е. во внутрибольничных и подобных им очагах ВИЧ-инфекции с парентеральным путем передачи ВИЧ или на территориях с высоким уровнем распространения ВИЧ).

• Повреждение кожных покровов или слизистых инструментом, контаминированным ВИЧ (например, при оказании медицинской помощи больному ВИЧ-инфекцией), попадание крови больного ВИЧ-инфекцией на слизистые или поврежденную кожу обследуемого.

• Однократный половой контакт с больным ВИЧ-инфекцией или регулярные половые контакты с использованием презерватива.

• Половые связи, парентеральный прием наркотиков на территориях, где ВИЧ значительно распространен среди той группы риска, к которой относится пациент.

• Переливание крови, пересадка органов и тканей, парентеральные вмешательства на территориях с высоким (более 1%) уровнем распространения ВИЧ.

Факты, свидетельствующие о возможности заражения ВИЧ:

• Половые связи, прием психоактивных веществ, парентеральные вмешательства на территориях с низким уровнем распространения ВИЧ.

Отсутствие факторов очень высокого, высокого или определенного, а тем более и возможного риска заражения ВИЧ может ставить под сомнение данные лабораторных исследований, которые в таких случаях рекомендуется повторить.

6.1.2. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции

Одним из наиболее характерных для ВИЧ-инфекции симптомов, который может встречаться практически на всех стадиях заболевания, является так называемая персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). Однако увеличение лимфоузлов у больных ВИЧ-инфекцией может и не отмечаться или отмечаться, но не соответствовать критериям ПГЛ.

Кроме того, предполагать наличие ВИЧ-инфекции можно при обнаружении у больного заболеваний, которые

обычно не развиваются у людей с нормальным иммунитетом. Особенно это касается тяжелых форм этих заболеваний.

В частности, о высокой вероятности наличия ВИЧ-инфекции свидетельствует обнаружение у пациента хотя бы одного из следующих заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):

1. Кандидоз трахеи, бронхов, легких, пищевода.
2. Кокцидиодомикоз (диссеминированный или внелегочный).
3. Криптококкоз внелегочный.
4. Криптоспоридиоз с диареей более 1 месяца.
5. Цитомегаловирусная инфекция (поражение других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов у больных старше 1 месяца, цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения).
6. Инфекция вирусом простого герпеса (хронические язвы, не заживающие более 1 месяца, или бронхит, пневмония, эзофагит).
7. Прогрессирующая деменция, приводящая к затруднению в повседневной деятельности.
8. «Синдром истощения» – потеря массы тела более 10% от исходного, или диарея продолжительностью не менее 1 месяца, или лихорадка более 1 месяца.
9. Гистоплазмоз (диссеминированный или внелегочный).
10. Изоспороз кишечника, хронический (более 1 месяца).
11. Саркома Копоши.
12. Лимфома Беркитта.
13. Иммунобластная саркома.
14. Лимфома мозга первичная.
15. Микобактериозы, вызванные M. Avium-intracellulare или M. Kansassii *или другими атипичными микобактериями* (диссеминированные или с поражениями вне легких, кожи, шейных или воротных лимфоузлов).
16. Туберкулез внелегочный.

17. Салмонеллезная (но не тифо-паратифозная) возвратная септицемия.

18. Пневмоцистная пневмония.

19. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

20. Токсоплазмоз мозга у пациентов старше 1 месяца.

Кроме того, у многих больных ВИЧ-инфекцией имеются признаки развивающихся на фоне иммунодефицита вторичных заболеваний, не перечисленных в этом списке (бактериальные поражения, кандидозные стоматиты, вульвовагиниты и т.д.). Хотя они достаточно часто встречаются не только у больных ВИЧ-инфекцией, такие поражения можно рассматривать как свидетельствующие об определенной вероятности наличия ВИЧ-инфекции.

Несмотря на то, что иногда наблюдается бессимптомное течение ВИЧ-инфекции, отсутствие каких-либо ее клинических проявлений заставляет более критично относиться к данным лабораторных исследований и повторить их.

6.1.3. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции

Лабораторное обследование на ВИЧ производится при обязательном согласии пациента и ему должно предшествовать дотестовое консультирование пациента по вопросам ВИЧ-инфекции. После обследования, при любом его исходе проводится послетестовое консультирование. Целью консультирования является информирование пациента по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции, осознание им степени опасности своего поведения с точки зрения возможности заражения ВИЧ-инфекцией и мотивация изменения поведения в сторону более безопасного. Другой целью консультирования является психологическая подготовка пациента к адекватному восприятию возможного диагноза ВИЧ-инфекции и адаптация его к возможной перспективе жизни с ВИЧ-инфекцией. Консультирование проводится подготовленным специалистом, не обязательно медиком. В случае получения

положительного результата обследования на ВИЧ или подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции послетестовое консультирование проводится подготовленным специалистом с медицинским образованием.

Для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют различные методы обнаружения ВИЧ, антигенов и генного материала ВИЧ, а также методы обнаружения антител к ВИЧ.

Обнаружение антител к ВИЧ

В России в настоящее время стандартной процедурой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является обнаружение антител к ВИЧ (методом ИФА) с последующим подтверждением их специфичности в реакции иммунного блоттинга.

Антитела к ВИЧ появляются у 90-95% зараженных в течение 3 месяцев после заражения, у 5-9% – через 6 месяцев от момента заражения и у 0,5-1% – в более поздние сроки. Наиболее ранний срок обнаружения антител – 2 недели от момента заражения.

Обнаружение антител к ВИЧ включает два этапа. На первом этапе выявляют суммарный спектр антител против антигенов ВИЧ с использованием различных тестов, обычно иммуноферментных. На втором этапе методом иммунного блоттинга проводят определение антител к отдельным антигенам вируса. Заключение о наличии или отсутствии в исследуемом образце антител к ВИЧ делают на основании результатов второго этапа.

В работе допустимо использование только тест-систем, разрешенных к применению Министерством здравоохранения РФ. Диагностические процедуры необходимо проводить только в соответствии с утвержденными инструкциями по применению соответствующих тестов.

Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имеет свои особенности. Как у зараженных, так и у незараженных детей в первые 6 – 12 (иногда до 18) месяцев жизни обнаруживают

антитела к ВИЧ материнского происхождения. У незараженных детей эти антитела исчезают, а у зараженных ВИЧ начинают вырабатываться собственные. Критерием, свидетельствующим о наличии у ребенка ВИЧ-инфекции, является обнаружение у него антител к ВИЧ в возрасте 18 месяцев и более. Отсутствие антител к ВИЧ у ребенка в возрасте 12 месяцев и более, рожденного от инфицированной ВИЧ матери, свидетельствует против наличия у него ВИЧ-инфекции (если он не получал грудного вскармливания).

Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала

Выделение и идентификация культуры ВИЧ является достоверным признаком инфицирования ВИЧ, однако этот метод малодоступен, требует длительного времени, высокой квалификации исполнителей, специального оборудования, кроме того, он достаточно дорогой. Поэтому выделение вируса и его идентификация проводятся только в научных целях или в исключительно сложных для диагностики случаях.

В настоящее время в России разрешены к применению тест-системы для обнаружения антигенов ВИЧ или генного материала ВИЧ, чаще методом ПЦР. Эти тест-системы могут давать положительные реакции на наличие маркеров ВИЧ в ранних стадиях ВИЧ-инфекции, до того как концентрация антител достигнет уровня, достаточного для определения. При обнаружении положительных результатов на ВИЧ-инфекцию в тест-системах данных типов следует провести обследование на антитела к ВИЧ. При обнаружении антител надо придерживаться стандартной диагностической тактики.

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, у которых обнаружение антител к ВИЧ в течение первых полутора лет жизни не является подтверждением ВИЧ-инфекции, исследование, направленное на обнаружение генетического материала ВИЧ, имеет важное практическое значение. Обнаружение с помощью лицензированных тест-систем генного материала (ДНК или РНК) ВИЧ в двух (взя-

тых в разное время) образцах крови пациента является критерием, подтверждающим наличие у него ВИЧ-инфекции (при обследовании ребенка пуповинная кровь не может использоваться).

Применяемые в настоящее время генно-инженерные методы позволяют провести не только качественный (определение наличия), но и количественный анализ содержания генетического материала ВИЧ в крови. Определение количества копий РНК ВИЧ в крови (так называемой «вирусной нагрузки») имеет большое значение для оценки эффективности антиретровирусной терапии.

Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

При прогрессировании ВИЧ-инфекции наблюдаются: снижение количества лимфоцитов, особенно CD4+лимфоцитов, увеличение процентного содержания CD8+лимфоцитов, инверсия соотношения CD4/CD8 (снижение этого значения менее 1), возрастание количества иммуноглобулинов и другие изменения. Обнаружение этих признаков является дополнительным свидетельством в пользу диагноза ВИЧ-инфекции. Однако эти изменения не являются специфическими. Они могут отсутствовать, иметь индивидуальные колебания у разных пациентов, встречаться при других заболеваниях.

6.1.4. Обоснование и формулировка диагноза ВИЧ-инфекции

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции в медицинскую документацию записывают сам диагноз и его обоснование.

При обосновании диагноза следует указать эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, на основании которых поставлен диагноз ВИЧ-инфекции. При форму-

лировке диагноза констатируют наличие ВИЧ-инфекции, указывают стадию и фазу заболевания. Стадию заболевания определяют по наиболее тяжелому состоянию, которое когда-либо отмечалось у пациента.

Необходимо также указать вторичное заболевание (или заболевания), обусловившее стадию болезни, и если ВИЧ-инфекция находится в стадии прогрессирования, указать заболевание (или заболевания), обусловившее фазу прогрессирования.

Помимо вторичных заболеваний, т.е. заболеваний, развивающихся вследствие характерного для ВИЧ-инфекции иммунодефицита, у больных ВИЧ-инфекцией часто отмечаются заболевания, имеющие сходные с ВИЧ-инфекцией механизмы передачи (сифилис и другие ИППП, вирусные гепатиты) или способствующие заражению ВИЧ (наркомания). Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией, как и у прочих пациентов, могут отмечаться другие сопутствующие заболевания, которые также должны быть отражены в диагнозе.

Примеры:

1. ВИЧ-инфекция. Субклиническая стадия (3).

2. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4А) в фазе прогрессирования. Опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит.

3. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.

4. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4Б) в фазе прогрессирования в отсутствие АРВТ. Рецидивирующий опоясывающий лишай в анамнезе. Кандидозный стоматит. Сопутствующее заболевание – ХГС.

5. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе прогрессирования на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония. Кандидозный стоматит.

6. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4В) в фазе ремиссии на фоне АРВТ. Пневмоцистная пневмония в анамнезе.

Пациентам, наблюдающимся в связи с эпидемически значимым контактом по ВИЧ-инфекции, устанавливают эпидемиологический диагноз:

- детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, – «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции»;
- прочим пациентам – «Контакт по ВИЧ-инфекции».

С этим диагнозом пациента наблюдают, пока диагноз ВИЧ-инфекции не будет подтвержден или опровергнут.

Формулировка диагноза при наличии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Подход к оценке стадии ВИЧ-инфекции при развитии туберкулеза остается спорным и неоднозначно трактуемым.

Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (в настоящее время действует МКБ десятого пересмотра), каждый случай развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией расценивается как болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (шифр В20.0), под которым подразумевается такой туберкулез, который не мог бы развиться без участия ВИЧ. Классификация МКБ-10 предназначена в основном не для определения стадии ВИЧ и прогноза течения заболевания, а для статистических целей. Поэтому прямых параллелей между ней и клиническими классификациями нет. Однако аналогичный подход в отношении туберкулеза присутствует и в клинических зарубежных классификациях ВОЗ и CDC (классификации такого типа иногда называют классификациями стадий ВИЧ-инфекции).

С одной стороны, в Российской Федерации органы и учреждения здравоохранения осуществляют статистический учёт по классификации МКБ, и соответственно развитие туберкулеза у любого больного ВИЧ-инфекцией должно трак-

товаться как вторичное заболевание. Однако в Российской классификации ВИЧ-инфекции от 2006 г. оговорено, что туберкулез может свидетельствовать о стадии вторичных заболеваний при наличии одного из следующих факторов:

– распространенной, главным образом гематогенной диссеминации туберкулезного процесса (при течении ВИЧ-инфекции более 1 года);

– иммунодефицита, подтвержденного лабораторными методами или диагностируемого на основании клинических проявлений (продолжительность ВИЧ-инфекции более 1 года и наличие других вторичных заболеваний);

– значительного снижения реактивности, регистрируемой при морфологическом исследовании тканей, вовлеченных в туберкулезный процесс (например, лимфатического узла).

Поправка в классификацию была введена в связи с тем, что туберкулез вызывается истинно патогенным микроорганизмом (МБТ) и может возникнуть в любой период течения ВИЧ-инфекции и даже предшествовать ей. Согласно патогенезу сочетанной инфекции само по себе наличие туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией не может рассматриваться как проявление иммунодефицита и поэтому далеко не во всех случаях диагноз туберкулеза является критерием, определяющим стадию ВИЧ-инфекции. У ряда больных ВИЧ-инфекцией с еще сохранным количеством CD4+лимфоцитов туберкулез мог бы развиться без участия ВИЧ. Этому свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные изучению особенностей течения туберкулеза в зависимости от степени иммуносупрессии.

Важно отметить, что поправка в Российской классификации недостаточно конкретно разделяет туберкулез как вторичное заболевание от основного на фоне субклинической стадии ВИЧ-инфекции, что значительно затрудняет интерпретацию диагноза фтизиатром в каждом конкретном клиническом случае. Подобная несогласованность в вопросе установки диагноза ведет к необъективной оценке влияния ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуации по туберкулезу.

Таким образом, согласно российским подходам при выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией полный клинический диагноз должен включать: стадию ВИЧ-инфекции, развернутый диагноз туберкулеза и других имеющих место вторичных заболеваний. Например, если у больного в стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции за счет транзиторного снижения иммунитета имело место обострение или рецидив туберкулеза, то в этом случае больному устанавливают диагноз: «ВИЧ-инфекция. Стадия первичных проявлений (2В)». Далее следует развернутый диагноз туберкулеза согласно принятой в РФ классификации туберкулеза и других выявленных вторичных заболеваний. В последнюю очередь указываются сопутствующие болезни.

Пример 1. *Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия первичных проявлений, вариант течения В (2В), ИБ положительный №234 от 21.01.2011.*

Вторичное заболевание: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, МБТ (+), ЛУ (S,E). 1А (+) группа ДУ (шифр по МКБ-10 – В 20.0).

Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, фаза репликации.

Если у больного ВИЧ-инфекцией после завершения стадии первичных проявлений развивается ограниченный туберкулезный процесс в отсутствие каких-либо клинических или лабораторных проявлений иммунодефицита (чаще при количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл), его не следует рассматривать как свидетельство начала стадии вторичных заболеваний. В подобном случае туберкулез является основным заболеванием, а субклиническая стадия ВИЧ-инфекции сопутствующим.

Пример 2. *Основное заболевание: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза распада, МБТ (+), ЛЧ. 1А (+) группа ДУ (шифр по МКБ-10 – А15.1).*

Сопутствующее заболевание: ВИЧ-инфекция, субклиническая стадия (3), ИБ положительный № 118 от 01.11.2009.

Как правило, туберкулез как проявление вторичного заболевания при прогрессировании ВИЧ-инфекции развивается при снижении количества CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл.

Пример 3. *Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. ИБ положительный №16 от 09.02.2001.*

Вторичные заболевания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, с бронхолегочным поражением средней доли справа, экссудативный плеврит слева МБТ (-). 1А (-) группа ДУ (шифр по МКБ-10 – В 20.0), опоясывающий лишай (в анамнезе).

Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, фаза репликации.

Пример 4. *Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. ИБ положительный №168 от 04.11.2002.*

Вторичные заболевания: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации МБТ (+), МЛУ, туберкулез брюшины, абсцедирующий мезаденит. 1А (+) группа ДУ. (шифр по МКБ-10 – В 20.0).

Пример 5. *Основное заболевание: ВИЧ-инфекция стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования при отсутствии АРВТ. ИБ положительный №521 от 04.06.1999.*

Вторичные заболевания: милиарный туберкулез легких МБТ (-), туберкулезный менингоэнцефалит 1А (-) группа ДУ. (шифр по МКБ-10 – В 20.7). Манифестная ЦМВ-инфекция с поражением кишечника, пищевода (шифр по МКБ-10 – В 20.7).

Сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит В, HBsAg-позитивный без дельта-агента.

В случае смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ее причины устанавливаются с учетом конкретных данных. Если больной умирает от туберкулеза, при этом у пациента отсутствуют выраженный иммунодефицит (количество CD4-лимфоцитов > 350 клеток/ мкл) и клинические проявления других вторичных заболеваний, – основной причиной смерти необходимо считать туберкулез. При развитии туберкулеза на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, основной причиной смерти устанавливается ВИЧ-инфекция (шифр В20.0 по МКБ-10), а туберкулез рассматривается в качестве вторичного заболевания.

Правила оформления диагноза туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией могут меняться в зависимости от принятых нормативных и регламентирующих документов по ВИЧ-инфекции, туберкулезу или сочетанной инфекции. Важно следить за нормативной базой.

6.2. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Диагноз туберкулеза устанавливается по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим данным.

Основной принцип диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такой же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом – выявление достоверных признаков специфического воспаления (детекция возбудителя либо морфологическая верификация). Однако по мере прогрессирования иммунодефицита из-за нетипичного течения, особенностей лучевой картины, нередко генерализованного характера поражения и расширения дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний диагностика туберкулеза бывает значительно затруднена.

6.2.1. Туберкулинодиагностика, диаскинтест, IGRA-тесты

К иммунологическим тестам, характеризующих гиперчувствительность замедленного типа в ответ на введение специфического антигена, относятся: туберкулинодиагностика, диаскинтест, IGRA-тесты. Эти тесты является методами, дополняющими клинический диагноз туберкулеза. Они указывают на наличие специфической сенсибилизации (иммунологической памяти) организма, обусловленной прежними или текущими контактами с МБТ. Подобное состояние присуще как латентной туберкулезной инфекции, так и активному туберкулезу.

В настоящее время в клинической практике у больных ВИЧ-инфекцией наиболее часто используются следующие тесты:

- проба Манту;
- диаскинтест;
- IGRA-тесты.

Проба Манту. Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (International Union against Tuberculosis and Lung Diseases, IUATLD), пробу проводят с двумя туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина (PPD). В США и некоторых других странах вводят 5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина PPD-S, что считается эквивалентной по активности дозой.

Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой Escherichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Содержит два антигена абсолютно таких же, как и в IGRA-тестах (ESAT-6 и CFP-10), присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Это определяет основное преимущество диаскинтеста и IGRA-тестов перед пробой Манту. Результаты этих тестов дают строго специфичный иммунный ответ на инфицирование МБТ, нивелируя перекрестную иммунологическую па-

мять на вакцинный штамм БЦЖ и большинство нетуберкулезных микобактерий. Диаскинтест по аналогии с пробой Манту предназначен для внутрикожного введения.

Пробу Манту и диаскинтест ставит по назначению врача специально обученная медицинская сестра, имеющая документ-допуск к производству. Результаты туберкулиновой пробы могут быть оценены врачом или специально обученной медсестрой.

Оценка результатов пробы Манту и диаскинтеста проводится через 72 часа и начинается с внешнего осмотра места введения туберкулина на предплечье.

При этом можно установить отсутствие реакции, наличие гиперемии или инфильтрата. Необходимо отличать инфильтрат от гиперемии. Для этого вначале пальпаторно определяют толщину складки кожи предплечья над здоровым участком, затем – на месте введения туберкулина. При инфильтрате кожная складка над ним утолщена по сравнению со здоровым участком, при гиперемии – одинаковая. После внешней оценки проводится измерение реакции прозрачной линейкой (в мм). Ответная реакция может быть:

отрицательная – отсутствие инфильтрата и гиперемии или иначе уколочной реакции (0-1 мм);

сомнительная – наличие инфильтрата размером 2-4 мм или только гиперемия любого размера;

положительная – наличие инфильтрата размером 5 мм и более. В свою очередь положительную реакцию на туберкулин по размерам инфильтрата в диаметре разделяют: на слабоположительную – размер инфильтрата 5-9 мм; средней интенсивности – 10-14 мм; выраженную положительную – 15-16 мм;

гиперергическая – к таким реакциям у детей и подростков относят реакцию с диаметром инфильтрата 17 мм и более, у взрослых – 21 мм и более, а также везикулонекротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.

В целом среди ВИЧ-инфицированных даже с активным туберкулезом чувствительность пробы Манту составляет

всего 30-35%. Кроме того, по мере уменьшения количества CD4+лимфоцитов чувствительность пробы снижается еще больше ввиду пассивной анергии при иммунодефиците. В 80-95% случаев у пациентов с выраженным иммунодефицитом (CD4+лимфоциты менее 200 клеток/мкл) реакция на туберкулин становится отрицательной. При этом необходимо помнить, что положительный результат туберкулиновой пробы будет также получен у пациентов, привитых вакциной БЦЖ, а также у лиц, контактировавших с нетуберкулезными микобактериями.

Клинические исследования по изучению диагностической ценности новой внутрикожной пробы. «Диаскинтест» у больных ВИЧ-инфекцией показали, что при высокой специфичности (до 100%) чувствительность этого диагностического метода также снижается по мере уменьшения количества CD4+лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью реакции Манту.

IGRA-тесты. Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в *Mycobacterium bovis BCG* и большинстве микобактерий окружающей среды, привело к разработке тестов *in vitro*. В основе этих методов лежит выявление секреции интерферона-гамма (ИНФγ) мононуклеарными клетками периферической крови в результате их взаимодействия со специфическими белками микобактерий туберкулеза (ESAT-6 и CFP-10). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (region of difference) генома, отсутствующем в геноме *Mycobacterium bovis BCG* и большинства нетуберкулезных микобактерий. У людей с ВИЧ-негативным статусом эти тесты показали высокую чувствительность и почти абсолютную специфичность по выявлению латентной туберкулезной инфекции. В Российской Федерации в клинической практике используются тест-системы T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold. Широкому применению IGRA-тестов препятствует высокая стоимость исследования и необходимость специального лабораторного оборудования.

IGRA-тесты, к сожалению, не оправдали ожиданий в отношении диагностики туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Результаты последних исследований показывают, что чувствительность IGRA-тестов незначительно превосходит пробу Манту и также снижается по мере прогрессирования иммунодефицита.

6.2.2. Выявление возбудителя микробактерии туберкулеза

Самым важным в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является выявление возбудителя (МБТ).

Для оптимизации диагностики туберкулеза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя.
2. Дифференциация МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).
3. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя.

Для выявления в клиническом материале микобактерий могут быть использованы как классические микробиологические методы (микроскопия, посев), основанные на фенотипических особенностях возбудителя (особенности строения клеточной стенки, ростовые характеристики), так и молекулярно-генетические методы, позволяющие выявлять возбудителя по наличию в структуре ДНК видоспецифических последовательностей (чаще метод ПЦР).

У больных ВИЧ-инфекцией рекомендовано использовать следующие микроскопические методы: прямую бактериоскопию мазков из патологического материала, окрашенных по Цилю – Нельсену, люминесцентную микроскопию, светодиодную (LED) микроскопию. Преимущества методов: низкая стоимость исследования, быстрое получение результата – через 3 часа после сбора мокроты. Микроскопическое

исследование не позволяет дифференцировать микобактерии комплекса M. tuberculosis от нетуберкулезных микобактерий.

Микроскопия по Цилю – Нельсену позволяет выявить возбудителя, когда в 1 мл мокроты содержится не менее 5000–10 000 МБТ при условии, если просмотрены 300 полей зрения. При незначительном количестве МБТ в мокроте метод неэффективен.

Культуральные методы

Культивирование микобактерий и идентификация M. tuberculosis обеспечивает точную диагностику туберкулеза, значительно увеличивая число случаев выявления по сравнению с микроскопией (обычно на 30-50%), и служит «золотым стандартом» диагностики туберкулеза. Разрешающая способность метода 10-50 микробных тел в 1 мл диагностического материала. Культивирование обеспечивает получение изолятов, необходимых для традиционного определения лекарственной чувствительности. Недостаток метода – длительный период получения результата: от одного до трех месяцев.

В России культуральные исследования диагностического материала традиционно осуществляются на **плотных средах**. В результате многочисленных сравнительных испытаний установлено, что для культуральной диагностики туберкулеза следует использовать как минимум две разные по составу питательные среды. Наиболее широкое распространение получил набор из 2 сред – Левенштейна – Йенсена и Финна-II.

Культивирование на **жидких средах** повышает выявляемость на 10% по сравнению с плотными средами. Во всем мире, а в последнее десятилетие и в ряде крупных лабораторий РФ широко используются системы автоматической детекции роста микобактерий BACTEC MGIT 960, которые позволяют ускорить получение результата по сравнению с посевом на плотные питательные среды на недели. В среднем положительный результат получают через 14-21 день.

Выявление МБТ молекулярно-генетическими методами

Использование молекулярных методов позволило по-новому взглянуть на эпидемиологию туберкулеза и оценить генетическое разнообразие штаммов микобактерий, циркулирующих в РФ. С точки зрения эпидемиологии применение методов молекулярной диагностики дало возможность описать штаммы, преимущественно циркулирующие в данной местности, определить пути их передачи и проводить эпидемиологические расследования в клинической практике.

Для выявления возбудителя широко используется метод ПЦР, основанный на выявлении в геноме микобактерий видоспецифических последовательностей. Метод зарекомендовал себя как высокоспецифичный и чувствительный. Предпочтительными являются тест-системы с детекцией результата в режиме реального времени. При получении положительного результата методом ПЦР возможно в течение одного дня установить наличие МБТ в диагностическом материале. Внедрение ПЦР позволяет значительно сократить сроки подтверждения диагноза туберкулеза. Получение положительного результата методом ПЦР не требует дополнительной дифференциации МБТК от НТМБ, так как положительный результат однозначно указывает на принадлежность к МБТК. В настоящее время в РФ зарегистрировано большое количество тест-систем для выявления ДНК МБТ методом ПЦР, отличающихся способом детекции результатов.

Видовая идентификация микобактерий

Положительные культуры подвергаются идентификации для дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМ). Это особенно важно у ВИЧ-инфицированных пациентов, так как нетуберкулезный микобактериоз является одним из СПИД-индикаторных заболеваний. Лечение НТМ принципиально отличается от лечения туберкулеза. Лаборатории, проводящие определение лекарственной чувствительности, должны как минимум дифференцировать МБТ от дру-

гих НТМ. Дополнительная идентификация до вида является обязательной только для межрегиональных бактериологических лабораторий.

Определение лекарственной чувствительности возбудителя

Определение устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам имеет важное значение для выбора правильной тактики химиотерапии больных, контроля за эффективностью лечения, определения прогноза заболевания и проведения эпидемиологического мониторинга лекарственной устойчивости микобактерий в пределах отдельной территории, страны и мирового сообщества.

Существует довольно много различных методов определения лекарственной устойчивости.

Фенотипические методы (метод абсолютных концентраций) включают в себя культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов (наличие роста культуры указывает на лекарственную устойчивость, а ингибирование роста – на лекарственную чувствительность), результат снимают через 21 день после добавления препаратов. В мире в качестве современного «золотого стандарта» выявления ЛУ МБТ рекомендованы автоматизированные системы с использованием жидких питательных сред. Система BACTEC MGIT 960 может быть использована для определения чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам как основного (изониазид, рифампицин, этамбутол), так и резевного ряда, таких как амикацин, капреомицин, этионамид, протионамид, офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, рифабутин, линезолид. Результат можно иметь через 7-14 дней после получения роста культуры.

Генотипические методы позволяют выявлять специфические мутации, связанные с резистентностью к определенным препаратам. Основным достоинством всех молекулярно-генетических методов тестирования ЛУ МБТ является

быстрота получения результатов и оперативное выявление больных МЛУ-туберкулезом, так как все тест-системы позволяют выявить ЛУ к рифампицину, которая считается маркером МЛУ. Генотипические методы имеют много важных преимуществ для совершенствования контроля за лекарственно-устойчивым ТБ, особенно в том, что касается скорости получения результата, стандартизации тестов, возможности для высокой производительности и сниженной необходимости в соблюдении биобезопасности. Конечной целью выполнения молекулярных анализов является быстрая первичная идентификация МЛУ ТБ. Применение молекулярно-генетических тест-систем позволяет проводить определение лекарственной чувствительности МБТ непосредственно из диагностического материала. В этом случае получение результата о наличии у больного МЛУ ТБ возможно через 1–2 дня после поступления материала.

Однако применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимость проведения традиционных культуральных методов. Часто в диагностическом материале оказывается недостаточное для детекции количество МБТ. Молекулярно-генетические тест-системы на определение ЛУ представлены четырьмя основными вариантами: биологические микрочипы, ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая технология, набор Xpert MTB/RIF. Использование набора Xpert MTB/RIF позволяет непосредственно из нативной мокроты в очень короткие сроки (90 минут) одновременно выявить ДНК МБТ и генетическую устойчивость возбудителя к рифампицину. Бесспорным преимуществом метода является то, что система полностью автоматизирована, практически нивелирован фактор человеческой ошибки и может проводиться даже в самых простых медицинских учреждениях. Недостатком является высокая стоимость одного исследования (примерно 1800 рублей).

При подозрении на туберкулез легких у больного ВИЧ-инфекцией необходимо получить три образца мокроты, собранные в разные дни, три дня подряд, для проведения микроскопии мазка и посев на две плотные питательные среды

Левенштейна – Йенсана и Финна-II. При этом важно получить достаточное количество мокроты для исследования (более 3–5 мл), откашлянной из нижних отделов дыхательных путей, поскольку в ином случае значительно уменьшается вероятность находки МБТ. Если пациент не может откашлять мокроту, то для стимуляции ее отхождения проводят ингаляцию 3% гипертоническим раствором хлорида натрия в течение 10–15 минут. Если в мазках мокроты не удается выявить кислотоустойчивые бактерии, а клинические проявления свидетельствуют о высокой вероятности туберкулезного процесса, показано проведение фибробронхоскопии с исследованием БАЛ. Несмотря на то, что у ВИЧ-инфицированных исследование БАЛ не является ни более чувствительным, ни более специфичным, чем исследование мокроты, бронхоскопия бывает очень полезной в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний, в частности, потому, что у ВИЧ-инфицированных нередко развиваются сразу несколько заболеваний легких. Кроме того, при гистологическом исследовании бронхиального или трансбронхиального биоптата могут быть обнаружены гистологические маркеры туберкулезного воспаления. На следующий день после бронхоскопии следует снова собрать мокроту для анализа, поскольку после этой процедуры вероятность выявить микобактерии очень высока даже у пациентов, у которых в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, микобактерии не были обнаружены. Сбор мокроты проводится в специально подготовленном помещении больницы или в амбулаторных условиях. Собранные образцы должны быть немедленно отосланы для микробиологического исследования.

Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала. В случае если лаборатория оснащена автоматизированной системой BACTEC MGIT 960, для одного из трех образцов рекомендуется провести посев из осадка материала на 1 пробирку с жидкой питательной средой и параллельно – на 1 пробирку с плотной питательной средой.

При выделении культуры МТБ (на жидких или плотных средах) проводится определение лекарственной чувствительности МБТ.

Сведения об обнаружении МБТ из мокроты у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. Часть исследователей считает, что бактериовыделение при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией обнаруживается реже и колеблется от 15 до 35%. По мнению других исследователей, бактериовыделение у ВИЧ-инфицированных встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных. Важно заметить, что у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции выявление МБТ в мокроте коррелирует с наличием распада в легочной ткани. У ВИЧ-инфицированных частота регистрации деструктивных форм туберкулеза снижается при прогрессировании иммунодефицита. Однако при выраженной иммуносупрессии (CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл), несмотря на крайне редкое выявление полостей распада в легких, микобактерии в мокроте обнаруживаются очень часто. Это связано с проникновением МБТ в мокроту ввиду массивной их концентрации в легочной ткани, как правило, за счет лимфогематогенной диссеминации и у части больных при наличии бронхонодулярных свищей. У больных ВИЧ-инфекцией при более высоком содержании CD4+лимфоцитов доля бактериовыделителей увеличивается по мере роста частоты регистрации деструктивных форм туберкулеза.

При туберкулезе множественных локализаций МБТ выявляют у 40-80% пациентов в ликворе, экссудате, моче, содержимом из свища, биопсийном материале и др. При этом доказано, что у больных с полиорганным туберкулезом чувствительность исследования различного диагностического материала традиционными бактериологическими методами не ниже, чем при исследовании мокроты. При глубокой иммуносупрессии у 10-15% больных туберкулезом определяется бактериемия при посевах крови.

Проблема распространения штаммов МБТ, резистентных к специфическим химиопрепаратам, имеет в настоящее время огромное значение как для нашей страны, так и для

всего мира. Особые опасения вызывает рост числа случаев сочетания МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции. Во многих исследованиях отмечено, что МЛУ-ТБ среди ВИЧ-инфицированных встречается достоверно чаще, чем у больных с моноинфекцией туберкулеза и достигает в России 30-40% среди вновь выявленных случаев. По результатам мета-анализа 58 публикаций, посвященных этой проблеме, выявлена высокая вероятность связи ВИЧ-инфекции и первичной МЛУ МБТ.

В настоящее время в научной литературе широко обсуждается важность и целесообразность применения молекулярно-генетических методов выявления возбудителя для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, чувствительность которых значительно превосходит фенотипические микробиологические методы (на 25-50%). Поэтому у ВИЧ-инфицированных помимо фенотипических методов выявления МБТ в минимум перечня диагностического обследования обязательно должно проводиться не менее одного молекулярно-генетического исследования на выявление ДНК МБТ. Эксперты ВОЗ рекомендует применение Xpert MTB/RIF как исходного диагностического теста при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией. Выбор методики в значительной степени обусловлен одновременной возможностью детекции возбудителя и выявления генотипической устойчивости к основному противотуберкулезному препарату – рифампицину, который с высокой вероятностью является маркером МЛУ МБТ.

Выявление LAM-антигена

В последние годы появились данные об эффективности выявления специфических белков клеточной стенки МБТ (липоарабиноманнана) в моче посредством иммуноферментного анализа (TB-LAM) у больных ВИЧ-инфекцией (прямой метод детекции антигенной структуры МБТ). Чувствительность теста особенно высока у больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, когда остальные диагностические методы утрачивают свою чувствитель-

ность. Тест может выполняться даже в самых простых медицинских учреждениях, потому что он не требует предварительной обработки образцов. Время анализа занимает от 30 до 60 минут. Еще одним преимуществом TB-LAM является его низкая стоимость (тест пока не зарегистрирован на территории РФ).

При выявлении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чувствительность TB-LAM составляет примерно 56-67%, а специфичность 91-95% (при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл – 74% и 95% соответственно).

6.2.3. Серологическая диагностика туберкулеза

В настоящее время выявление антител к компонентам микобактерий в диагностике туберкулеза не используется. ВОЗ дает отрицательные рекомендации в отношении использования серологических тестов для диагностики туберкулеза даже в качестве дополнительного метода. Отмечено, что применение подобных тестов ведет к огромной нерациональной трате ресурсов.

6.2.4. Морфологическая диагностика туберкулеза

Основное правило, которое касается почти всех вторичных заболеваний, включая туберкулез, неизменно: чем тяжелее иммунодефицит, тем раньше следует начинать интенсивно обследовать больного, включая инвазивные методы диагностики. При неинформативности туберкулинодиагностики, диаскинтеста и IGRA-тестов, снижении вероятности выявления МБТ в мокроте и расширении дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний в диагностике туберкулеза важную роль приобретает морфологическая верификации с помощью малоинвазивного хирургического вмешательства.

Наиболее часто биопсийный материал получают во время проведения следующих исследований и хирургических вмешательств:

- При поражении органов грудной клетки:
  1. Фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией бронха.
  2. ФБС с проведением чрезбронхиальной биопсии (ЧБЛ).
  3. Биопсия плевры: видеоторакоскопия с биопсией плевры; открытая биопсия плевры; пункционная игловая биопсия плевры.
  4. Медиастиноскопия с биопсией ВГЛУ.
  5. Открытая биопсия легкого.
- При поражении периферических лимфатических узлов:
  1. Игловая аспирационная биопсия лимфатического узла.
  2. Расширенная биопсия пораженного лимфатического узла.
- При поражении брюшной полости:
  1. Колоноскопия с биопсией пораженного участка кишки.
  2. Эзофагогастродуаденоскопия с биопсией пораженного участка пищевода и желудка.
  3. Диагностическая лапароскопия.
  4. Лапаротомия.
- При поражении других органов:
  1. Биопсия кожи.
  2. Орхэктомия.
  3. При проведении любой операции по лечебным показаниям.

Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Поэтому гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере ее прогрессирования. При гистологическом исследовании тканей у больных ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулеза, как правило, не обнаруживаются классические специфические гранулемы.

Результаты изучения особенностей гистологической картины операционно-биопсийного материала у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии показали, что у больных сочетанной инфекцией с количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл сохраняется способность к формированию типичной гранулематозной реакции. В биоптатах пациентов с более тяжелой степенью иммуносупрессии (количество CD4+лимфоцитов от 200 до 350 клеток/мкл) преобладает несовершенная стертая гранулематозная реакция. Это свидетельствует о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) характеризуется в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления в большей степени, напоминающие неспецифическое бактериальное гнойно-некротическое воспаление. Такая картина значительно затрудняет морфологическую диагностику туберкулеза. При недостаточном опыте патоморфолога патологический процесс можно ложно принять за неспецифическое бактериальное воспаление, уведя клинициста от правильного диагноза. Однако при проведении гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсену практически всегда удается обнаружить кислотоустойчивые бактерии в большом количестве (20-50 и более в одном поле зрения).

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии, важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением микроскопической оценки биоптата, цитологического исследования, гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсену, по возможности иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами *Myc. Tuberculosis* и ПЦР для выявления ДНК МБТ в нативном материале и из парафиновых гистологических блоков.

6.2.5. Диагностика других вторичных заболеваний

Трудность диагностики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции нередко определяет сочетание нескольких вторичных заболеваний одновременно с туберкулезом. У 20-25% пациентов с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл поражение легких обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулезом, пневмоцистозом, грибковым поражением, ЦМВИ и др.).

Поэтому у больных ВИЧ-инфекцией принципиально важно помимо своевременного выявления туберкулеза проводить раннюю диагностику других вторичных заболеваний с использованием современных диагностических тестов (методы ИФА для диагностики пневмоцистоза в крови и мокроте; исследование крови на выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР для диагностики ЦМВ-инфекции; исследование ликвора на ДНК токсоплазмы, ДНК вируса Эпштейна – Барр и проведение МРТ головного мозга при подозрении на церебральный токсоплазмоз или лимфому и др.).

6.2.6. Пробная противотуберкулезная тест-терапия (*ex juvantibus)*

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза применяется эмпирическая противотуберкулезная терапия *ex juvantibus*. Однако пробная терапия может проводиться в исключительных случаях как вынужденная мера. Согласно алгоритму ВОЗ (2007 г.) у тяжелого больного ВИЧ-инфекцией при отрицательной микроскопии мазка пробный курс антибиотиков не является обязательным для постановки диагноза туберкулеза и начала противотуберкулезной терапии. Алгоритм направлен на расширение показаний к раннему назначению противотуберкулезной терапии у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией. Исследование по эффективности раннего эмпирического назначения противотуберкулезной терапии у тяжелых пациентов с ВИЧ-инфекцией, не дожида-

ясь результатов микробиологических анализов, значительно улучшило выживаемость больных в Южной Африке.

Таким образом, этиологическая расшифровка туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессии представляет значительные трудности. Это связано с многообразием клинических и рентгенологических проявлений, нехарактерных для классического течения туберкулеза, снижением вероятности выявления МБТ в мокроте традиционными методами (мазок, посев), сложностью морфологической верификации туберкулезного процесса ввиду нетипичных характеристик специфического воспаления, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний. Нередко изменения в легких у таких пациентов обусловлены полиморбидным поражением, в том числе инфекционными, злокачественными и лимфопролиферативными заболеваниями.

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза у крайне тяжелых больных оправдано назначение терапии *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулезных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у тяжелых больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

Таким образом, обобщая подходы к этиологической диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией важно сказать, что каждые диагностические тесты или методики имеют свои определенные показания для использования и возможности. Большинство из них (кроме выявления LAM-антигена в моче) утрачивают чувствительность по мере прогрессирования иммунодефицита. Дальнейшие тесты, которые могут быть использованы для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, еще в стадии разработки, и, вероятно, войдут в практику в ближайшие несколько лет. Вероятно, что система диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-

инфекцией будет двигаться в направлении использования различных комбинаций тестов в зависимости от степени иммуносупрессии пациента и типа медицинского учреждения.

В настоящее время для оптимизации диагностического поиска, при подозрении на туберкулез у больного ВИЧ-инфекцией важно соблюдать следующие правила:

1. Соблюдение правил инфекционного контроля при сборе мокроты, техники приготовления мазка и посева, кратности исследования.

2. Исследование различного (любого возможного) диагностического материала для выявления МБТ.

3. Включение в минимум диагностического обследования молекулярно-генетических методов детекции МБТ из мокроты и другого диагностического материала с возможностью раннего выявления ЛУ МБТ (высокий риск МЛУ-ТБ).

4. При исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл включение в минимум диагностического обследования исследование мочи на выявление LAM-антигена (после регистрации теста на территории РФ).

5. Для визуализации характера диссеминации и состояния ВГЛУ применение компьютерной томографии органов грудной клетки.

6. Расширение показаний при проведении различных инструментальных и малоинвазивных хирургических методик для получения биопсийного материала.

7. При исследовании операционно-биопсийного материала проведение поэтапной комплексной морфологической диагностики с выявлением возбудителя в тканях.

8. Применять современные диагностические методы верификации других вторичных заболеваний (методы ИФА для диагностики пневмоцистоза в крови и мокроте; исследование крови на выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР для диагностики ЦМВ-инфекции; исследование ликвора на ДНК токсоплазмы, ДНК вируса Эпштейна – Барр и проведение

МРТ головного мозга при подозрении на церебральный токсоплазмоз или лимфому и др.).

9. У тяжелых больных на фоне выраженного иммунодефицита, при отсутствии выявления возбудителя и даже при отсутствии видимых изменений на рентгенограмме показано назначение терапии *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулезных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина.

Глава 7

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Лечение туберкулеза и оценка его эффективности у больных ВИЧ-инфекцией проводятся врачом-фтизиатром совместно с врачом-инфекционистом, прошедшими подготовку для работы с больными ВИЧ-инфекцией.

7.1. Режимы химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такие же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом:

- Своевременное начало лечения.
- Полихимиотерапия (4-6 ПТП).
- Длительное лечение.
- Использование рациональных организационных форм лечения, удобных для больного.
- Индивидуализированный подбор схемы химиотерапии, основанный на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза.
- Преемственность в ведении больного между стационарным и амбулаторными этапами, при миграции, между ведомствами.

Кроме того, добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией:

• Совместное ведение пациента фтизиатром и инфекционистом.

• Своевременное назначение антиретровирусной терапии (АРВТ).

• По показаниям проведение профилактики других вторичных заболеваний в период лечения туберкулеза.

• Своевременная диагностика и адекватная терапия других, помимо туберкулеза, вторичных заболеваний.

• Выявление и адекватная коррекция нежелательных явлений на лекарственную терапию.

Химиотерапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в возможно ранние сроки после установления диагноза, а у тяжелых больных целесообразно даже ее эмпирическое назначение при подозрении на туберкулез.

Диагноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией подтверждается фтизиатрической ЦВКК (Центральная врачебная контрольная комиссия). Противотуберкулезная терапия заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме больного (бактерицидный эффект). Только при подавлении размножения МБТ или их уничтожении возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения. Используется комбинация из 4-6 противотуберкулезных препаратов одновременно, лечение проводится в две фазы. В первую фазу лечения – фазу интенсивной терапии происходит максимальное воздействие на микобактериальную популяцию, исчезают клинические проявления и уменьшаются специфические воспалительные изменения в органах, предотвращается развитие лекарственной устойчивости. Во вторую фазу лечения – фазу продолжения подавляется оставшаяся часть микробной популяции, происходит дальнейшая инволюция туберкулезного процесса, вос-

станавливаются функциональные возможности организма, предотвращается обострение туберкулезного процесса.

Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию противотуберкулезных препаратов, их дозы и сроки лечения. Режимы химиотерапии подразделяются на стандартные и индивидуализированные.

Стандартный режим химиотерапии назначают всем больным при неизвестной начальной лекарственной чувствительности возбудителя и проводят до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его лекарственной чувствительности. При обнаружении лекарственной устойчивости микобактерий проводится своевременная коррекция химиотерапии.

Выделяют первичную и приобретенную лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ:

• Первичная (начальная) лекарственная резистентность (устойчивость) – наличие лекарственной устойчивости к одному и более препаратам у впервые зарегистрированных больных, ранее не принимавших противотуберкулезные препараты или получавших их не более 1 месяца.

• Приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость – устойчивость МБТ, развившаяся во время лечения у больных, получавших их более 1 месяца.

В зависимости от числа и характеристики противотуберкулезных препаратов, к которым определяется лекарственная устойчивость МБТ, она классифицируется как:

• Монорезистентность – ЛУ МБТ к одному противотуберкулезному препарату.

• Полирезистентность – ЛУ МБТ к двум и более ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина.

• Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ, MDR): устойчивость *M. tuberculosis*, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину одновременно вне зависимости устойчивости к др. ПТП. Туберкулез с МЛУ МБТ принято обозначать как МЛУ ТБ.

• Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ; XDR): ЛУ к изониазиду, рифампицину, одному из аминогликозидов

или полипептиду (канамицину/амикацину или каприомицину) и фторхинолону вне зависимости от устойчивости к др. ПТП.

Таблица 7.1

Стандартные режимы химиотерапии туберкулеза

Режим	Фаза курса химиотерапии	
	Интенсивная	**Продолжения**
I	2HRZE/S	4****HR*4 H_3 R_3* 6HR**/6 H_3R_3** 6 HE 6HZE***/6$H_3Z_3E_3$***
IIa	2HRZES+1HRZE	5HRE/5H_3R_3E 6HRE***/5$H_3R_3E_3$***
IIб	3HRZE [Pt] [Cap]/[K][Fq]	В соответствии с режимами I, IIA или IV в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий
III	2HRZE/S 2HRZE/S***	4HR/4H_3R_3 6 HE
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность [ZE Pt Cap/K Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 6 мес.	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность [E Pt Fq] [Rb] [Cs] [PAS] Длительность фазы не менее 12 мес.

* При туберкулезе органов дыхания.

** При внелегочном туберкулезе, при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

*** При туберкулезе любых локализаций у детей и подростков.

**** Продолжительность курсов химиотерапии в месяцах.

Сокращения: *H* – изониазид, *R* – рифампицин, *Z* – пиразинамид, *E* – этамбутол, *S* – стрептомицин, *Rb* – рифабутин, *K* – канамицин/амикацин, *Pt* – протионамид, *Cap* – каприомицин, *Fq* – препараты из группы фторхинолонов, *Cs* – циклосерин, PAS-ПАСК.

В настоящее время лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией осуществляется по стандартным режимам химиотерапии согласно приказу Минздрава России №109 от 21 марта 2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (табл. 7.1). Противотуберкулезная терапия в период основного курса лечения осуществляется под непосредственным наблюдением медицинского персонала.

Однако стандартные режимы химиотерапии, разработанные для лечения больных моноинфекцией туберкулеза более 10 лет назад, не в полной мере подходят для лечения больных ВИЧ-инфекцией.

По оценкам ВОЗ, РФ относится к числу 23 стран мира с самым высоким уровнем МЛУ ТБ. Среди впервые выявленных больных моноинфекцией туберкулеза МЛУ возбудителя регистрируется в 15-20% случаев, а у ранее леченных – в 2-4 раза чаще. Этот эпидемический показатель значительно хуже среди популяции больных ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ). Многочисленные проведенные исследования демонстрируют связь эпидемий МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции. В России по данным различных региональных и госпитальных исследований первичная МЛУ МБТ регистрируется у 30-60% впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Выявленная связь, вероятно, объясняется более значимой ролью свежего заражения, «суперинфекции», в патогенезе развития заболевания над реактивацией эндогенной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. По мере прогрессирования иммунодефицита такие пациенты чаще заражаются штаммами МБТ с МЛУ, широко циркулирующими в настоящее время в популяции. При такой ситуации если врач будет ориентироваться на результаты ТЛЧ, полученные от выделенной культуры методом абсолютных концентраций (2-3 месяца), то, учитывая быструю прогрессию заболевания, болезнь может завершиться летально еще до начала адекватной противотуберкулезной терапии.

Поэтому выбор начального режима у больного ВИЧ-инфекцией должен быть основан на данных о лекарственной

чувствительности МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину на основании результатов ускоренных молекулярно-генетических методов определения ТЛЧ. В связи с чем принципиально важным в диагностике туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией является использование всех возможностей для выявления возбудителя и проведения ТЛЧ. Необходимо исследовать для детекции МБТ любой диагностический материал (мокроту, БАЛ, экссудат, ликвор, мочу, кровь, биопсийный материал и др.).

Для ускоренного получения ТЛЧ возможно применение различных молекулярно-генетических методов с возможностью определения ЛУ как минимум к R (например, «ТБ – Биочип» или «Hain Lifescience» или «Gene X-pert MTB/RIF» и другие), а также методов ускоренной культуральной диагностики (например, BACTEC MGIT-960). ВОЗ рекомендует использовать Gene X-pert MTB/RIF как исходный диагностический тест у лиц с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ. Выбор метода ускоренной диагностики должен быть обусловлен возможностью лаборатории и количеством проводимых исследований.

Все международные рекомендации по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией отмечают, что основной курс лечения должен быть, по крайней мере, не менее 6 месяцев. В настоящее время убедительно не доказано, что удлинение сроков терапии у больных ВИЧ-инфекцией улучшает результаты лечения. Однако большинство исследований показывают, что пролонгированное лечение (до 8-9 месяцев) все же более предпочтительно у этой категории больных. И прежде всего это связано с уменьшением числа рецидивов по сравнению с краткосрочной 6-месячной химиотерапией. Также не рекомендовано у больных ВИЧ-инфекцией использование приема ПТП в интермиттирующем режиме, даже на фазе продолжения. По данным различных исследований рецидивы туберкулеза у больных, принимавших препараты три раза в неделю, развивались в три-четыре раза чаще в сравнении с ежедневным приемом. Однако в случае если на фазе продолжения не уда-

ется организовать ежедневный прием ПТП, то интермиттирующий режим (три раза в неделю) является приемлемой альтернативой.

В табл. 7.2 представлены режимы химиотерапии, разработанные в Центральном НИИ туберкулеза РАМН и рекомендованные при различных вариантах ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией. (Приказ МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 года № 109.)

Таблица 7.2

Режимы химиотерапии, используемые при различных вариантах ТЛЧ у больных ВИЧ-инфекцией

Дефиниция	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
ЛЧ	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z]
H E (S)	3 Km/Am Rb/R Z Fq [E]	9 R/Rb Z Fq [E]
МЛУ	Мин 6**-8***Cm Lfx Z Cs PAS Pt [Km/Am] [E]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
ШЛУ	6-12 Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd + [E] [Amx Imp Clr H]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS + [E][Lzd Amx Imp Clr H]

* При туберкулезном менингите и костно-суставном туберкулезе.

** 6 месяцев при условии получения двух отрицательных посевов.

*** При отсутствии МБТ (контакт из МЛУ-очага) – не менее 8 месяцев.

Сокращения: *H* – изониазид, *R* – рифампицин, *Rb* – рифабутин, *Z* – пиразинамид, *E* – этамбутол, *Km* – канамицин, *Am* – амикацин, *Pto* – протионамид, *Eto* – этионамид, *Cm* – капреомицин, *Fq* – фторхинолоны последнего поколения, *Mfx* – моксифлоксацин, *Cs* – циклосерин, *Trd* – теризидон, *PAS-ПАСК, Lzd* – линезолид, *Amx* – амоксициллин с клавулановой кислотой, *Imp* – имипенем с циластатином, *Clr* – кларитромицин.

Режим химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при сохраненной лекарственной чувствительности к ПТП назначается комбинацией из 4-х препаратов основного ряда (ежедневный прием изониазида, рифампици-

на/рифабутин, пиразинамида, этамбутола/или стрептомицина в течение трех месяцев и трех препаратов (изониазида, рифампицина/рифабутина и этамбутола или пиразинамида в течение еще шести месяцев). Общая длительность основного курса лечения (ОКЛ) у больных ВИЧ-инфекцией должна составлять не менее 9 месяцев (3 месяца – интенсивная фаза и 6 месяцев – фаза продолжения), а для генерализованного туберкулеза (поражение туберкулезом трех локализаций и более), туберкулезного менингоэнцефалита и костно-суставного туберкулеза – не менее 12 месяцев. При замедленной клинико-рентгенологической динамике ИФ лечения по решению ВК может быть продолжена до 5 месяцев.

При получении результата ТЛЧ с ЛУ проводится коррекция (индивидуализация) химиотерапии.

При устойчивости к изониазиду он исключается из режима химиотерапии, режим усиливается присоединением фторхинолона и аминогликозида (канамицин или амикацин) или полипептида (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения). При устойчивости к изониазиду и этамбутолу эти препараты исключаются из режима химиотерапии, к лечению добавляются фторхинолон и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду и этамбутолу составляет также 12 месяцев (аминогликозид или полипептид назначаются на 3 месяца интенсивной фазы лечения). Выбор рифампицина или рифабутина в схеме ПТТ у больного ВИЧ-инфекцией определяется его взаимодействием с антиретровирусными препаратами.

Наиболее длительные сроки лечения туберкулеза с МЛУ МБТ. Фаза интенсивной терапии при лечении МЛУ ТБ должна продолжаться не менее 6 месяцев при получении двух отрицательных посевов. Проводить интенсивную фазу желательно в стационарных условиях, так как больные нуждаются в более интенсивном мониторинге эффективности

лечения и побочных реакций. Фаза продолжения лечения при МЛУ ТБ длится не менее 12 месяцев.

При ШЛУ ТБ необходимо использовать все возможные эффективные химиопрепараты. В качестве фторхинолона у таких больных рекомендовано применять препарат четвертого поколения – моксифлоксацин, а также в схему включаются линезолид и другие антибиотики широкого спектра действия с противотуберкулезной активностью (амоксициллин с клавулановой кислотой, имипенем с циластатином, кларитромицин).

При отсутствии детекции МБТ до начала лечения стандартный режим химиотерапии туберкулеза из четырех препаратов основного ряда назначается:

- у впервые выявленных больных;
- при раннем рецидиве ТБ, с известными ранее данными о ЛЧ МБТ;
- при позднем рецидиве.

Начальный режим при МЛУ ТБ может быть назначен без лабораторного подтверждения в следующих случаях:

- заболевшим из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ (МЛУ ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- больным туберкулёзом, ранее получавшим 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больным с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов – изониазиду или рифампицину.

Коррекция стартового режима лечения проводится после получения ТЛЧ. При отсутствии ТЛЧ для принятия клинических решений следует оценивать эффективность по клинико-лабораторным и рентгенотомографическим данным. Если на фоне противотуберкулезного лечения в течение 1 месяца по режиму ЛЧ-ТБ или режиму лечения с ЛУ, но не МЛУ без применения АРВТ наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, необходимо повто-

рить ТЛЧ ускоренным молекулярно-генетическим методом. Прогрессирование туберкулезного процесса в первые три месяца АРВТ (чаще в первый месяц) может быть связано с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС). Для дифференциальной диагностики ВСВИС и МЛУ ТБ необходимо применение ускоренных молекулярно-генетических методов выявления ЛУ МБТ. При отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса через 2 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ молекулярно-генетическим методом пациент переводится на IV режим лечения (режим для МЛУ ТБ). При этом обязательно проводится поиск МБТ ускоренными методами.

Важно отметить роль лечебных хирургических вмешательств в лечении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Показания к хирургическому лечению у больных ВИЧ-инфекцией при туберкулезе органов дыхания и внеторакальном не отличаются от таковых у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, однако потребность в хирургической помощи у ВИЧ-инфицированных пациентов значительно выше. При этом эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в значительной степени зависит от своевременного хирургического пособия по поводу внеторакального туберкулеза, прежде всего органов брюшной полости и костно-суставного.

7.2. Антиретровирусная терапия у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ)

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия (АРВТ), с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, т.е. состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удается остановить прогрессирование болезни, добиться регресса вторичных заболеваний (если они успели развиться) и восстановить трудоспособность пациента. Антиретровирусная тера-

пия основана на назначении пациенту препаратов, подавляющих размножение ВИЧ.

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Приоритетной задачей АРВТ, позволяющей добиться этих целей, является максимальное подавление размножения ВИЧ, что выражается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4-клеток, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4 клеток в среднем на 100 в мкл в год) и функциональной активности. Кроме того, эффективное подавление размножения ВИЧ снижает вероятность развития мутаций, приводящих к возникновению штаммов вируса, резистентных к терапии. Восстановление иммунитета предотвращает развитие вторичных заболеваний, а если они уже развились способствует их исчезновению. Это в свою очередь улучшает качество жизни пациента, сохраняет или восстанавливает его трудоспособность. Предотвращает преждевременную смерть.

К принципам антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции можно отнести:

- добровольность – наличие информированного согласия пациента при назначении АРВТ;
- своевременность – начало АРВТ как можно раньше при появлении показаний;
- адекватность – тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций;
- непрерывность – пожизненный прием антиретровирусных препаратов в соответствии с рекомендациями лечащего врача (за исключением применения АРВТ в периоде «острой» ВИЧ-инфекции и для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности и родов). Необходимо отметить, что в современных зарубежных рекомендациях (DHHS, 2012; EACS, 2012) при наличии показаний к

АРВТ пациентам на стадии «острой» ВИЧ-инфекции антиретровирусная терапия назначается пожизненно. Также не отменяют АРВТ после родов ВИЧ-инфицированным женщинам, которым терапия была назначена во время беременности с целью профилактики вертикального пути передачи вируса.

В настоящее время АРВТ проводится по схемам так называемой высокоактивной терапии. То есть пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов.

• **Предпочтительные схемы** – схемы с доказанной вирусологической эффективностью, благоприятной переносимостью, экономически обоснованные, назначаемые большинству пациентов.

• **Альтернативные схемы –** схемы с доказанной вирусологической эффективностью, хорошей переносимостью, назначаемые особым категориям пациентов или пациентам при наличии противопоказаний к использованию предпочтительных схем.

• **Приемлемые схемы** – схемы, эффективность которых менее изучена, или нежелательные явления выражены в большей степени по сравнению с предпочтительными или альтернативными схемами. Приемлемые схемы могут применяться только при невозможности (например, из-за непереносимости) назначения предпочтительных и альтернативных схем.

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза обуслоавливает особый подход к назначению как противотуберкулезной терапии (ППТ), так и АРВТ. Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ/ТБ довольно сложно, поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4-6 противотуберкулезных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Кроме того, пациент помимо ВИЧ-инфекции и туберкулеза может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплаз-

моз, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности. Существенная доля пациентов является внутривенными потребителями психоактивных веществ (более 70%, по данным Федерального НМЦ ПБ СПИД), злоупотребляет алкоголем, что приводит к нарушениям режима лечения, соблюдение назначенной терапии и в значительной степени снижает вероятность успешного исхода лечения

К началу 2013 г. на территории Российской Федерации зарегистрированы антиретровирусные препараты 6 лекарственных групп: нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы фермента «обратная транскриптаза ВИЧ» (НИОТ и ННИОТ); ингибиторы фермента «протеаза ВИЧ» (ИП); ингибиторы процесса присоединения ВИЧ к клеткам (фузии); ингибиторы рецепторов CCR5 и ингибиторы фермента «интеграза ВИЧ».

В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются показания, сроки начала и выбор оптимальной схемы АРВТ у больных сочетанной патологией (ВИЧ/ТБ). Некоторые специалисты рекомендуют отложить назначение АРВТ до завершения приема противотуберкулезных средств: в этом случае ведение больного упрощается, обе инфекции лечатся по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается, значительно снижается риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Однако у больных с низким числом CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл, а тем более <50 клеток/мкл) задержка с началом АРВТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти. Поэтому для больных туберкулезом с очень высоким риском прогрессирования ВИЧ-инфекции (число лимфоцитов CD4 менее 100 клеток/мкл) рекомендуется не откладывать начало АРВТ. Данное мнение основано на результатах исследований, которые подтверждают, что одновременное назначение АРВТ и ПТТ у пациентов с количеством CD4+лимфоцитов уже менее 200 клеток/мкл значительно улучшает показатели выживае-

мости. Было доказано, что у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии АРВТ необходимо назначать в период интенсивной фазы лечения туберкулеза.

Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при исходном числе CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл (и тем более >500 клеток/мкл). Так, в обновленной версии 2012 г. клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для европейского региона ВОЗ указано, что назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов (рекомендация сильная, степень доказательности низкая). Подобной тактики придерживаются специалисты США и международного общества борьбы со СПИДом.

В рекомендациях по началу АРВТ специалистов Европейского союза (версия 6.1., ноябрь 2012) в разделе рекомендаций, посвященном АРВТ у больных туберкулезом, написано, что при количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл решение о начале АРВТ принимает лечащий врач.

В соответствии с российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 г.), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4+лимфоцитов (<100 клеток/мкл) терапию начинают с лечения туберкулеза. Если пациент хорошо переносит противотуберкулезную терапию (ПТТ), как можно раньше (в течение 2–3 недель) присоединяют АРВТ. Задержка начала АРВТ может привести к возникновению новых вторичных заболеваний и даже к смерти больного. При исходном количестве CD4+лимфоцитов 100-350 клеток/мкл также начинают с лечения туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 месяцев после начала ПТТ). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП), существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента

лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4+лимфоцитов до уровня менее 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно. При количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл назначают ПТТ, одновременно проводят контроль количества CD4-клеток. Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4-клеток становится менее 350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у пациентов при количестве CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза.

Лечение активного туберкулеза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что таким пациентам показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРВТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск развития ВСВИС и тяжелых побочных реакций на комбинированную терапию.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при развитии туберкулезного менингита у больных ВИЧ-инфекцией. Таким пациентам назначение АРВТ целесообразно отложить хотя бы на два месяца после начала ПТТ. Было замечено, что при немедленно начатой АРВТ наблюдалось больше тяжелых побочных эффектов и клинического ухудшения, связанного со ВСВИС, по сравнению с началом АРВТ через 2 месяца после начала противотуберкулезного лечения. При этом раннее назначение АРВТ не улучшило показатели выживаемости среди больных туберкулезным менингоэнцефалитом.

Помимо показаний для начала АРВТ и сроков ее назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, серьезной проблемой является выбор оптимальной схемы АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами.

АРВТ при назначении рифамицинов имеет свои особенности. Это связано с тем, что рифамицины индуцируют активность ферментов системы цитохрома Р450 (в первую очередь фермента CYP3A4), осуществляющих метаболизм ингибиторов протеазы и в меньшей степени ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, т.е. снижают сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. Индукция рифампицином фермента UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы) вызывает снижение концентрации препарата ингибитора интегразы (ралтегравира). В свою очередь ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы и интегразы через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифабутина и рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности антиретровирусных средств и повышению токсичности противотуберкулезных.

Препараты группы рифампицина различаются по своей активности индуцировать систему CYP450:

- рифампицин – наиболее активен;
- рифапентин – средняя активность;
- рифабутин – менее активен.

Важно отметить, что рифабутин обладает сопоставимой активностью с рифампицином по воздействию на МБТ. В табл. 7.3 представлены рекомендации по назначению рифампицина и рифабутина с различными антиретровирусными препаратами.

Таблица 7.3

Взаимодействие рифампицина, рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин	**Рифабутин**
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более	EFV – в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут., или 600 мг 3 раза в неделю
Этравирин (ETR)	R – не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Ели ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут., или 3 раза в неделю
Фозампренавир (FPV)	R – не используется	FPV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут., или 300 мг 3 раза в неделю.
Индинавир (IDV)	R – не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут., или 300 мг 3 раза в неделю
Невирапин (NVP)	R – не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут., или 300 мг 3 раза в неделю.
Нелфинавир (NFV)	R – не используется	NFV – 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут., или 300 мг 3 раза в неделю
Саквинавир (Инвираза SQV)	R – не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавирием
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	R – не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день, или 3 раза в неделю.

Продолжение табл. 7.3

Препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин	**Рифабутин**
Атазанавир (ATV)	R – не используется	ATV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день, или 3 раза в неделю
Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром	R – не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день, или 3 раза в неделю
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL – 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Энфувиртид (T-20)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов

Рекомендации по выбору антиретровирусных препаратов для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом, сводятся с следующему.

Предпочтительная схема: зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин + эфавиренз (в стандартных суточных дозировках). При массе тела больного 60 кг и более суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг/сутки.

Альтернативные схемы:

• 3 НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир) в стандартных дозах. При исходном уровне РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл предпочтительно использовать комбинированную форму (зидовудин/ ламивудин /абакавир – 1 табл. × 2 раза в день). У больных с уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл эта схема менее эффективна, чем схема – 2НИОТ+ННИОТ (зидовудин+ламивудин + эфавиренз).

• 2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах) + невирапин 0,2 г (1 таб.) × 1 раз в день в течение 14 дней, далее по 0,2 г × 2 раза в день (невирапин назначать женщинам при количестве CD4+лимфоцитов менее 250 клеток в 1 мкл и мужчинам – <400 клеток в 1 мкл. В сочетании с рифампицином уровень невирапина в крови может быть ниже терапевтического, также возможно усиление гепатотоксичности препаратов).

• Тенофовир (зидовудин) + ламивудин (в стандартных дозах) + ралтегравир 0,8 г (2 таб.) × 2 раза в день.

• Маравирок 600 мг 2 раза в день +2 НИОТ (зидовудин + ламивудин в стандартных дозах)

Приемлемая схема: 2 НИОТ (в стандартных дозах) + ИП – калетра (0,4/0,1 г) + ритонавир (0,3 г) × 2 раза в сутки или саквинавир (0,5 г) + ритонавир (0,4 г) × 2 раза в сутки (С3). Необходимо отметить, что в современных рекомендациях (DHHS, 2012; EACS, 2012, ВОЗ, 2012) по антиретровирусной терапии указано, что из-за развития выраженных побочных эффектов не следует одновременно назначать рифампицин и ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные большой

дозой ритонавира (LPV/RTV или SQV/RTV– 400/400 мг × 2 раза в день). Одновременный прием рифампицина и ингибиторов протеазы ВИЧ, усиленных стандартной дозой ритонавира (100-200 мг/сутки), противопоказан.

У больных туберкулезом с исходно низким количеством CD4+лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл) в качестве четвертого препарата к схеме АРВТ (2НИОТ + ННИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг х 2 раза в день подкожно (в течение 6 месяцев).

При назначении в составе АРВТ ингибитора протеазы (ИП) ВИЧ, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки). При использовании в схеме АРВТ эфавиренза или ралтегравира целесообразно заменить рифампицин на рифабутин в среднетерапевтической дозе (300-450 мг в сутки).

Если необходимо в схеме противотуберкулезной терапии оставить рифампицин для парентерального введения, то увеличивают дозу эфавиренза до 600 или 800 мг/сутки в зависимости от массы тела, ралтегравира до 800 мг 2 раза/сутки, а препарата маравирок до 600 мг 2 раза в сутки. Перед назначением маравирока необходимо проведение теста на наличие CCR5 рецепторов. При замене в схеме ПТТ препарата рифампицин на рифабутин в режимах АРВТ можно использовать любые усиленные ритонавиром ИП или ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) (если периодически корректировать дозу рифабутина), а также ИП.

При переключении с режима на основе рифампицина на рифабутин или на режим, не содержащий рифампицин, необходимо отложить не менее чем на две недели начало антиретровирусной терапии, чтобы эффект от рифампицина не влиял на активность антиретровирусных препаратов.

Для мониторинга эффективности АРВТ у больных коинфекцией проводится исследование иммунного статуса (субпопуляции лимфоцитов CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) и вирусной нагрузки через 1 месяц после ее начала, а затем 1 раз в 3 месяца в течение основного курса лечения туберкулеза.

Рекомендации по назначению АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе и в сочетании с туберкулезом, ежегодно пересматриваются и дополняются. Важно следить за изменениями рекомендаций основных международных практик, занимающимися вопросами лечения ВИЧ-инфекции (Российское национальное научное общество инфекционистов, ВОЗ, EACS, CDC, DHHS).

7.3. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции у больных ко-инфекцией

Нежелательное явление (НЯ) – это любое неблагоприятное с медицинской точки зрение событие, произошедшее с пациентом в период проводимой лекарственной терапии и необязательно напрямую связанное с ней.

При ПТТ побочные реакция появляются у 35-70% больных в зависимости от режима химиотерапии. Из них 75% развиваются в первые два месяца лечения. При АРВТ нежелательные явления возникают более чем у 50% пациентов в первый год лечения. Одновременное назначение ПТТ и АРВТ значительно усиливают токсичность схем лечения.

Перед началом лечения традиционно проводятся сбор анамнеза и осмотр больного, целью которых является оценка исходного состояния пациента и поиск заболеваний и состояний, которые могут способствовать появлению побочных реакций на проводимую терапию. К их числу относятся сахарный диабет, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания печени, нарушения функции щитовидной железы, психические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость, беременность, лактация и др.

Предупреждение побочных реакций должно начинаться уже перед назначением терапии и заключаться в соответствующих разъяснениях пациенту. На этом этапе больной должен быть подробно инструктирован о возможных побочных реакциях, вызываемых назначенными ему препаратами.

Большинство побочных реакций легко распознаются. Обычно больной сам заявляет об ощущаемых им неблагоприятных симптомах. Тем не менее очень важно систематически опрашивать больных, поскольку часть пациентов склонны умалчивать даже о тяжелых побочных эффектах. Другие больные преувеличивают одни из побочных реакций, забывая рассказать о других. Медицинские сестры, контролирующие лечение, должны иметь опыт выявления обычных симптомов побочного действия (сыпь, тошнота и рвота, психические отклонения типа психозов и депрессии, возбуждения, суицидальных мыслей). Следует учитывать возможность нарушения слуха (ототоксические реакции), желтухи, периферической нейропатии и электролитных сдвигов (судороги и подергивание мышц). Медицинские работники, контролирующие лечение, должны уметь преодолевать простые побочные реакции и ориентироваться в состояниях, когда пациента следует направить к врачу.

Лабораторное обследование и при необходимости консультации других специалистов позволяют своевременно выявить и устранить побочные реакции. Мониторинг побочных реакций должен быть более интенсивным у пациентов с ранее существовавшими или вновь выявленными предпосылками к плохой переносимости препаратов. Лабораторный мониторинг неоценим при выявлении преимущественно скрытых побочных реакций. Ниже приведены рекомендации по минимальной частоте выполнения обязательных лабораторных исследований:

- перед назначением абакавира во избежание реакции гиперчувствительности необходимо проведение теста на наличие HLA-B*5701 аллели;
- перед назначением маравирока необходимо проведение теста на наличие CCR5 рецепторов;
- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения туберкулеза не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;

- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения туберкулеза не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;
- определение содержания креатинина сыворотки крови ежемесячно;
- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении инъекционных противотуберкулезных препаратов;
- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протионамида и/или ПАСК;
- уровень мочевой кислоты ежемесячно при назначении пиразинамида;
- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении инъекционных противотуберкулезных препаратов;
- осмотр окулиста перед назначением этамбутола.

Более частое проведение подобных исследований может быть рекомендовано у больных с повышенной степенью риска возникновения побочной реакции. В случае же возникновения нежелательных явлений (любые отклонения от нормы в состоянии больного) назначается внеплановое обследование с целью уточнения их связи с проводимой терапией.

Быстрое выявление, диагностика и лечение побочных реакций имеют очень важное значение, даже если эти реакции не представляют особой опасности. У больных может появляться чувство страха и возбуждение по поводу побочных эффектов, если они не понимают причин их возникновения. Эти эмоции в свою очередь способны усилить тяжесть побочных реакций, особенно тошноты и рвоты.

К сожалению, противотуберкулезные и аниретровирусные препараты часто имеют перекрестный профиль токсичности.

Ниже представлены наиболее частые нежелательные явления, возникающие при применении комбинированной ПТТ и АРВТ, с указанием препаратов, способных вызвать эти побочные реакции.

- Гепатотоксические реакции, основные «виновники»:
  ПТТ: пиразинамид>рифампицин>изониазид.
  АРВТ: ННИОТ >ИП/r > ралтегравир >НИОТ.
  Токсическая анемия, основные «виновники»:
  АРВТ: зидовудин > фосфазид.
- Токсическая гранулоцитопения, основные «виновники»:
  АРВТ: зидовудин >ставудин; значительно.
  реже ПТТ: фторхинолоны, изониазид, ПАСК.
- Нефротоксичность, основные «виновники»:
  ПТТ: аминогликозиды, каприомицин;
  АРВТ: тенофавир, индинавир.
- Ототоксичность, основные «виновники»:
  ПТТ: аминогликозиды > каприомицин.
- Желудочная диспепсия, основные «виновники»:
  ПТТ: изониазид, рифампицин, пиразинамид, протионамид, ПАСК.
  АРВТ: НИОТ (зидовудин, ставудин, диданозин> фосфазид).
- Кишечная диспепсия, основные «виновники»:
  ПТТ: рифампицин, фторхинолоны, ПАСК.
  АРВТ: ИП/ритонавир (фосапренавир/ритонавир > / лопинавир/ритонавир > саквинавир/ритонавир >дарунавир/ритонавир >атазанавир/ ритонавир > атазанавир).
- Периферическая полиневропатия, основные «виновники»:
  ПТТ: изониазид > фторхинолоны.
  АРВТ: ставудин > диданозин.
- Гипотиреоз, основные «виновники»:
  ПТТ: протионамид, ПАСК > протионамид+ПАСК.
- Со стороны ЦНС: тревога, нарушение сна, основные «виновники»:
  ПТТ: циклосерин, изониазид, фторхинолоны
  АРВТ: эфавиренз.

- Аллергическая реакция – любой препарат, но чаще:
  ПТТ: аминогликозиды>рифампицин.
  АРВТ: АВС, ННИОТ (невирапин> зидовудин > этравирин).

При лечении ВИЧ-инфекции принято использовать 4 степени токсичности реакций, развившихся в период терапии:

- 1-я степень – легкая;
- 2-я степень – средняя;
- 3-я степень – тяжелая;
- 4-я степень – угрожающая жизни.

В табл. 7.4 и 7.5 представлена градация токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией по клиническим проявлениям и лабораторным показателям.

При развитии непереносимости какого-либо из противотуберкулезных или антиретровирусных препаратов схему лечения изменяют в соответствии со спектром побочных явлений.

Рекомендованная лечебная тактика при развитии НЯ:

- Если препарат, вызвавший НЯ, известен, то при 1-2 ст. токсичности необходима коррекция состояния без отмены/замены препарата, при ее неудаче и усилении токсичности – замена/отмена препарата.
- Если препарат, вызвавший НЯ, известен, то при 3-4 ст. токсичности производится его отмена/замена с сохранением основной схемы лечения.
- Если выявить препарат, вызвавший НЯ, затруднительно, то при 3-4 ст. токсичности отменяется вся схема лечения с последующим ее возобновлением после коррекции состояния. Коррекцию целесообразно начинать с ПТТ, так как отмена АРВТ ведет к значительно более быстрому развитию резистентности ВИЧ, чем резистентности МБТ.
- Важно стараться корригировать НЯ с применением симптоматических средств без отмены препарата и/или схемы терапии.

Таблица 7.4

Градация токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией по клиническим симптомам

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ЦНС	Полная бодрость и включение	Нарушения концентрации или памяти	Легкая спутанность сознания или сон < 50% бодрствования	Дезориентация в течение > 50% времени бодрствования	Кома и/или судороги
Периферическая полиневропатия	Отсутствует	Постоянный легкий дискомфорт, не требующий терапии	Постоянный умеренный дискомфорт, не сопровождающийся выпадением глубоких сухожильных рефлексов	Постоянный сильный дискомфорт, устойчивый к НПВП, сопровождающийся выпадением имевшихся ранее глубоких сухожильных рефлексов	Инвалидизирующий дискомфорт, не реагирующий на применение наркотических анальгетиков
Лихорадка, связанная с препаратом	Отсутствует	<38°С	38°-40°С	>40°С	Лихорадка с гипотонией
Озноб	Отсутствует	Легкий – средней тяжести	Выраженный	Потрясающий озноб < 2 час	Потрясающий озноб > 2 ч
Кожные реакции	Без изменений	Эритема	Сухое шелушение, везикулы, зуд	Влажное шелушение, язвочки	Эксфолиативный дерматит, некроз, требующий хирургии

Окончание табл. 7.4

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Аллергические реакции	Без изменений	Отек	Бронхоспазм без необходимости в парентеральной терапии	Бронхоспазм, необходимость в парентеральной терапии	Анафилаксия
Афтозный стоматит	Отсутствует	Не влияет на повседневную активность	Значительно нарушает речь и прием пищи	Невозможность принимать пищу, похудание	Невозможность пить, требует в/в введения жидкости
Тошнота и рвота	Без изменений	Тошнота	Транзиторная рвота	Рвота, требующая терапии	Неукротимая рвота
Диарея	Без изменений	Транзиторная < 2 дней	Транзиторная > 2 дней	Непереносимая, требующая терапии	Кровянистый стул, обезвоживание
Запор	Без изменений	Легкий	Средней тяжести, требует терапии	Вздутие живота	Вздутие живота и рвота

Таблица 7.5

Градация токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией по лабораторным показателям

Критерий	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Общий анализ крови					
Гемоглобин (г/л)	≥ 9.5	8.0-9.4	7.0-7.9	6.5-6.9	< 6.5
Лейкоциты (1000/мм^3)	≥ 3.0	2.0-3.0	1.5-2.0	1.0-1.5	< 0.5
Нейтрофилы (1000/мм^3)	> 1.5	1.0-1.5	0.75-0.99	0.5-0.74	< 25
Тромбоциты (1000/мм^3)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	<25
Биохимические показатели крови					
Билирубин	< 1.1 x ВГН*	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.5 x ВГН	2.5-5 x ВГН	> 5 x ВГН
АЛТ, АСТ	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
Щелочная фосфатаза	< 1.25 x ВГН	1.25-2.5 x ВГН	2.6-5 x ВГН	5-10 x ВГН	> 10 x ВГН
Амилаза	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	1.5-2.0 x ВГН	2.0-5 x ВГН	> 5 x ВГН или клиника панкреатита
Креатинин сыворотки	< 1.1 x ВГН	1.1-1.5 x ВГН	> 1.5-3.0 x ВГН	3.1-6.0 x ВГН	> 6.0 x ВГН
Общий анализ мочи					
Протеинурия (г/сутки)	0.-0.25	0.25-1.0	1.1-2.5	≥ 2.5	Нефротический синдром
Гематурия	без изменений	Микрогематурия	Макрогематурия	Макрогематурия +сгустки	Обструктивная уропатия

* ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 7.6

Смена антиретровирусных препаратов при развитии лекарственной непереносимости

Исходный препарат	Токсическая реакция	Альтернативный препарат (очередность в порядке приоритетности)
АЗТ (ZDV)	Анемия, нейтропения, астения, бессонница, головная боль, тошнота	TDF, Ф-АЗТ, ABC, d4T, ddI
d4T	Периферическая невропатия, панкреатит Диарея, тошнота	TDF, ZDV, Ф-АЗТ, ABC TDF, Ф-АЗТ, ABC
ddI	Панкреатит Периферическая невропатия	3TC, TDF, ABC 3TC, FTC, TDF, ABC, Ф-АЗТ, ZDV
3TC	Специфические токсические реакции не выявлены	FTC, TDF, ABC
TDF	Нефропатия	ABC, Ф-АЗТ, ZDV
Ф-АЗТ	Анемия, нейтропения, тошнота	TDF, ABC, d4T, ddI
ATV или ATV/r	Желтуха, гипербилирубинемия, появление камней в почках Необходимость приема антацидов	ННИОТ или другой ИП (за исключением IDV) ННИОТ или LPV/r, FPV (FPV/r), SQV/r, DRV/r, RAL
IDV или IDV/r	Нефролитиаз, тромбоцитопения, нарушения зрения Гипербилирубинемия Нарушения липидного и углеводного обмена	ННИОТ или другой ИП (за исключением ATV) NVP, ATV, EFV, RPV, ATV/r, DRV/r, RAL ETR, MVC, SQV/r, FPV/r,
FPV или FPV/r	Нарушения липидного и углеводного обмена Повышение уровня трансаминаз в крови	NVP, ATV, EFV, RPV, ATV/r, DRV/r, RAL, ETR, MVC, SQV/r, LPV/r, ATV/r, SQV/r, RAL

Окончание табл. 7.6

Исходный препарат	Токсическая реакция	Альтернативный препарат (очередность в порядке приоритетности)
LPV/r	Диарея	ATV/r, DRV/r, SQV/r, EFV, NVP, RPV, ETR, RAL, MVC, ATV
	Нарушения липидного и углеводного обмена	NVP, ATV, EFV, RPV, ATV/r, DRV/r, RAL, ETR, MVC, SQV/r, FPV/r,
SQV/r	Головная боль, тошнота	Другой ИП/r или ННИОТ, или RAL, или MVC
		LPV/r, ATV/r, DRV/r, RAL, RPV, ETR, MVC
	Повышение трансаминаз в крови	ATV/r, ATV, SQV/r, DRV/r, EFV, NVP, RPV, RAL, ETR
	Диарея	NVP, ATV, EFV, RPV, ATV/r, DRV/r, RAL, ETR, MVC, SQV/r, FPV/r
	Нарушения липидного и углеводного обмена	
NVP	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/r, LPV/r, DRV/r, SQV/r, RAL
	Гепатотоксичность	LPV/r, ATV/r, DRV/r, SQV/r, FPV/r, RAL
EFV	Гепатотоксичность	LPV/r, ATV/r, SQV/r, DRV/r, FPV/r, RAL, MVC
	Сыпь, многоформная эритема, лихорадка	ATV/r, LPV/r, SQV/r, DRV/r, RAL
	Психические расстройства	NVP, ATV/r, LPV/r, SQV/r, FPV/r, DRV/r, RPV, RAL, MVC

Примечание. Расшифровку аббревиатур и названия антиретровирусных препаратов смотрите в прилагаемом списке.

Список аббревиатур основных антиретровирусных препаратов

Ф-АЗТ	Фосфазид
ABC	Абакавир
ABC/ZDV/3TC	Абакавир/Зидовудин/Ламивудин – комбинированный препарат в состав, которого входят указанные препараты
ABC/3TC	Абакавир/Ламивудин – комбинированный препарат в состав, которого входят указанные препараты
ATV	Атазанавир
ATV/r	Атазанавир, бустированный ритонавиром
ddI	Диданозин
DRV	Дарунавир
DRV/r	Дарунавир, бустированный ритонавиром
d4T	Ставудин
EFV	Эфавиренз
ENF	Энфувиртид
ETR	Этравирин
FPV	Фосампренавир
FPV/r	Фосампренавир, бустированный ритонавиром
IDV	Индинавир
IDV/r	Индинавир, бустированный ритонавиром
LPV/r	Лопинавир/Ритонавир – комбинированный препарат в состав, которого входят лопинавир и бустирующий его ритонавир
MVC	Маравирок
NFV	Нелфинавир
NVP	Невирапин
RAL	Ралтегравир
RPV	Рилпивирин
RTV	Ритонавир
SQV	Саквинавир
SQV/r	Саквинавир, бустированный ритонавиром
TDF	Тенофовир
TDF/FTC	Тенофовир/Эмтрицитабин – комбинированный препарат в состав, которого входят указанные препараты
ZDV	Зидовудин
ZDC/3TC	Зидовудин/Ламивудин – комбинированный препарат в состав, которого входят указанные препараты
3TC	Ламивудин

При развитии непереносимости одного из антиретровирусных препаратов не рекомендуется снижать его дозу или отменять, оставляя двухкомпонентную схему терапии. При неэффективности симптоматической терапии целесообразно заменить препарат, вызвавший НЯ, на другой с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений. При необходимости (3-4-я степень токсичности НЯ), во избежание селекции устойчивых штаммов вируса, лучше временно прервать прием всех препаратов. Необходимо учитывать и возможное взаимодействие с другими препаратами (прежде всего с противотуберкулезными), входящими в схему лечения. При этом нельзя забывать и о препаратах, которые больной в настоящее время не получает, но которые, возможно, будут ему вскоре назначены. В табл. 7.6 представлены варианты замены антиретровирусных препаратов при развитии нежелательных эффектов.

7.4. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы

В середине 1997 – начале 1998 г. у больных ВИЧ-инфекцией, несколько недель принимавших антиретровирусную терапию, впервые были описаны случаи атипичного течения цитомегаловирусного ретинита и абсцедирующей периферической лимфаденопатии, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*. Несмотря на то, что эти заболевания были вызваны различными возбудителями, их объединяло связь с началом АРВТ и атипично быстрое и бурное течение болезни на фоне хорошего иммунологического и вирусологического ответа. Со временем установился термин «воспалительный синдром восстановления иммунной системы» (ВСВИС, immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS). Термин ВСВИС используется применительно к проявлениям различных вторичных заболеваний.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы развивается у больных ВИЧ-инфекцией после начала антиретровирусной терапии (АРВТ). Наиболее часто

ВСВИС проявляется возникновением или обострением туберкулеза, атипичного микобактериоза, ЦМВ-инфекцией и криптококковым менингитом.

Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ, ослабляет реакцию воспаления и в значительной степени снижает воспалительные реакции различных вторичных заболеваний. В результате яркость клинических проявлений этих заболеваний стирается, заболевания протекают латентно. При восстановлении клеточного иммунитета на фоне АРВТ симптомы болезни «размаскировываются» яркой клинико-рентгенологической картиной.

Предположительным механизмом возникновения ВСВИС считается количественное и качественное восстановление патогенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа против различных возбудителей. Этот синдром проявляется бурной воспалительной реакцией с ухудшением симптомов уже имеющегося вторичного заболевания либо манифестацией латентной вторичной инфекции.

Не совсем ясно, почему ВСВИС развивается у одних пациентов и не обнаруживается у других. Выдвигались предположения о генетической предрасположенности к развитию синдрома восстановления иммунной системы. Некоторые ученые полагают, что на частоту возникновения ВСВИС может влиять цитокиновый профиль пациента. Так, в одном из исследований было показано, что у больных, которые имели повышенный уровень ИЛ-6 (интерлейкина, обладающего выраженным противоспалительным эффектом), частота развития ВСВИС была выше.

Туберкулез, как проявление ВСВИС, может протекать в виде усиления воспалительной реакции на проводимую противотуберкулезную терапию, и в этом случае он называется **парадоксальным** синдромом, связанным с туберкулезом. Если же восстановление иммунитета выявляет не диагностированный ранее туберкулез, то его называют **выявляющим** синдромом, связанным с туберкулезом.

Факторами риска развития ВСВИС у больных туберкулезом являются: раннее начало АРВТ (в течение первых шести недель после начала химиотерапии), генерализованный туберкулез и низкий уровень CD4+лимфоцитов на момент начала АРВТ. Такие реакции обычно развиваются в первые три месяца после начала лечения, чаще в первый месяц. Манифестация заболевания происходит в результате успешной АРВТ, при существенном снижении РНК ВИЧ в плазме крови и увеличения количества CD4+лимфоцитов.

Признаками ВСВИС, проявившегося туберкулезом, являются высокая температура, одышка, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, внутригрудная и/или мезентериальная лимфаденопатия. Рентгенологически выявляется отрицательная динамика в виде диссеминации, увеличения внутригрудных лимфатических узлов, появления плеврального выпота и др.

Частота развития ВСВИС, проявившегося туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, колеблется от 11 до 30% и зависит от степени иммуносупрессии анализируемой группы.

Ранее существовавшие критерии диагностики ВСВИС основывались на клинико-лабораторных данных и включали обязательное исследование уровня CD4+лимфоцитов и РНК ВИЧ в плазме на фоне проводимой АРВТ. Для подтверждения парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом, необходимо было: наличие клинико-рентгенологического ухудшения течения туберкулеза; наличие хорошего ответа на проведение АРВТ (увеличение количества CD4+лимфоцитов, уменьшение в плазме РНК ВИЧ более чем 1 $\log_{10}$ копий/мл или конверсия реакции Манту из отрицательной в положительную); надежное исключение других состояний, которые могли бы объяснить имеющиеся клинические симптомы (например, неудача в лечении туберкулеза или нежелательные лекарственные реакции).

Поскольку проведение затратных лабораторных исследований не всегда возможно, необходимо пересмотреть

имеющиеся критерии диагностики этого синдрома. Предпосылками к этому явились не только экономические соображения, но и следующие данные: во-первых, большинство случаев ВСВИС встречаются именно в первые месяцы от начала АРВТ, когда и происходит значительное снижение вирусной нагрузки; во-вторых, было показано, что не во всех случаях ВСВИС имеет место существенное увеличение количества CD4+лимфоцитов, так как прирост их числа может запаздывать на некоторое время. На основании этого было высказано предположение, что показатели динамики вирусной нагрузки и CD4+лимфоцитов не являются обязательными критериями для диагностики ВСВИС, связанного с туберкулезом. Другим важным дополнением к критериям диагностики ВСВИС послужило введение временных сроков для возникновения этого синдрома: первые три месяца от начала АРВТ, так как именно в этот отрезок времени происходит быстрое восстановление системы иммунитета.

В 2006 г. были разработаны новые критерии диагностики парадоксального ВСВИС, которые могут быть применимы в странах как с низким, так и высоким уровнем доходов.

Критерии парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом у пациентов с подтвержденной ВИЧ-инфекцией:

1. Туберкулез диагностирован перед началом АРВТ и отвечает критериям ВОЗ для диагностики случая туберкулеза легочной и внелегочной локализации.

2. Улучшение или стабилизация состояния пациента на фоне адекватной химиотерапии перед началом АРВТ (уменьшение общих и/или респираторных симптомов туберкулеза).

3. Появление симптомов ВСВИС не позднее 3 месяцев от начала АРВТ или возобновления АРВТ после перерыва или смены режима АРВТ вследствие неудачи лечения.

4. Клинические критерии (обязательно присутствие по крайней мере одного большого или двух малых критериев).

Большие критерии ВСВИС: появление новых или увеличение имеющихся лимфатических узлов, натечных абсцессов или других локальных поражений; появление новых или ухудшение имеющихся симптомов туберкулеза (по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или КТ/МРТ); появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов; появление новых или ухудшение течения имеющихся серозитов (плеврита, асцита, перикардита).

Малые критерии ВСВИС: появление новых или ухудшение имеющихся общих симптомов туберкулеза (лихорадки, потливости); появление новых или ухудшение имеющихся респираторных симптомов туберкулеза (кашля, одышки); появление новых или ухудшение имеющихся абдоминальных симптомов, связанных с перитонитом, гепатомегалией, спленомегалией, внутрибрюшной лимфаденопатией.

1. Обязательное исключение альтернативных состояний и заболеваний: неудача лечения туберкулеза; плохая приверженность к лечению туберкулеза; другие вторичные заболевания; нежелательные реакции лекарственных препаратов

Критерии для выявляющего ВСВИС, связанного с туберкулезом:

1. На момент начала АРВТ пациент не получал лечения по поводу туберкулеза.

2. В первые три месяца АРВТ диагностирован активный туберкулез с выраженными воспалительными проявлениями.

Синдром почти всегда купируется на фоне продолжающейся терапии, но в случае тяжелых симптомов может потребоваться дополнительная противовоспалительная терапия. Обычно нетяжелые формы ВСВИС требуют симптоматического лечения нестероидными противовоспалительными препаратами с продолжением противотуберкулезной антиретровирусной терапии. Есть наблюдения улучшения состояния пациентов при приеме глюкокортикостероидов коротким курсом.

Клинические проявления ВСВИС необходимо дифференцировать с истинным прогрессированием туберкулеза ввиду, например, неадекватной этиотропной терапии из-за отсутствия сведений о ЛУ МБТ (табл. 7.7).

Таблица 7.7

Дифференциально-диагностические критерии ВСВИС и прогрессирования туберкулеза

Критерий	ВСВИС	Истинное прогрессирование ТБ
Клинические	Четкая связь ухудшения состояния с началом АРВТ; яркая манифестация ухудшения состояния: фебрильная лихорадка, периферическая лимфаденопатия, серозиты, появление новой локализации ТБ	Нет связи с началом АРВТ; прогрессирование процесса клинически малозаметно, чаще выявляется при рентгенологическом обследовании
Рентгенологические	Значительное увеличение объема милиарной диссеминации; развитие плеврита, перикардита; значительное увеличение ВГЛУ; появление нового фокуса воспаления в легочной ткани	Увеличение имеющегося объема поражения (инфильтрации, появления дополнительных очаговых теней, появление или увеличение деструктивных изменений)
Иммунологические и вирусологические	Развивается на фоне глубокой ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии (чаще CD4 менее 100 клеток/мкл) и высоком уровне ВН (чаще более 1 млн копий/мл); На фоне терапии в течение 1-3 месяцев выраженная вирусологическая (в большей степени) и иммунологическая эффективность	Нет связи прогрессирования ТБ процесса и исходных иммунологических и вирусологических данных; на фоне АРВТ более характерна замедленная динамика прироста CD4-клеток и снижения ВН (ввиду истинного прогрессирования ТБ-процесса)
Эффект от ГКС-терапии	Стойкий положительный	Период кратковременного «мнимого благополучия» сменяется ухудшением

Согласно рекомендациям Российского общества инфекционистов помимо противотуберкулезной и антиретровирусной терапии всем больным с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл показано проведение профилактики пневмоцистоза. Назначается ко-тримаксозол в дозе 960 мг ежедневно или через день до периода, пока количество CD4-клеток не превысит 200 в мкл. Пациентам с очень глубоким иммунодефицитом (CD4+лимфоциты менее 50 клеток/мкл) проводится первичная профилактика нетуберкулезного микобактериоза. Назначается азитромицин по 600 мг 1 раз в неделю, пока количество CD4-клеток не превысит 100 в мкл.

Формирование приверженности к лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Под приверженностью к лечению понимают степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача. Курсовое лечение туберкулеза имеет очень длительный срок (от 6 до 24 месяцев в зависимости от спектра ЛУ МБТ), а терапия ВИЧ-инфекции на сегодняшний день – пожизненная. Излечение от туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. В узком смысле под приверженностью к ПТТ и АРВТ подразумевается соответствие реального количества принимаемых препаратов предписанному. Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме представляют собой различные формы нарушения приверженности, что ведет к активизации ВИЧ и МБТ, удлинению сроков лечения, нарастанию спектра устойчивости к противотуберкулезным и антиретровирусным препаратам и, как следствие, неэффективному лечению.

Вопросы организации работы по повышению приверженности пациентов к ПТТ и АРВТ имеют принципиальное

значение в оказании медицинской помощи при сочетанной инфекции.

В настоящее время важнейшее значение приобретает выполнение задачи привлечения и удержания пациентов в рамках существующей системы помощи. Эта задача представляет трудности для восприятия как организаторами здравоохранения, так и отдельными медицинскими работниками. Пассивный характер предоставления помощи только при наличии запроса со стороны пациентов не учитывает сложившуюся ситуацию, при которой большинство пациентов:

- социально дезадаптированы, имеют многочисленные психосоциальные проблемы;
- не имеют установок на поддержание своего здоровья и навыков длительного общения с медицинскими работниками в режиме диспансерного наблюдения.

Работа по созданию и поддержанию приверженности к лечению эффективна в том случае, если будет строиться исходя из конкретной ситуации и потребностей пациента.

Успех лечения ВИЧ/ТБ определяется не только клиническими и лабораторными показателями в тщательно отобранных группах пациентов, но и способностью существующей системы оказания медицинской помощи обеспечить лечение как ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза всем нуждающимся. На решение о проведении ПТТ с учетом спектра ЛУ и АРВТ не должны влиять ни политические, ни социальные факторы. Лечение необходимо предоставлять всем пациентам, нуждающимся в нем по медицинским показаниям, в том числе потребителям инъекционных наркотиков, лицам, оказывающим сексуальные услуги за деньги, другим группам населения.

При работе с наркозависимыми пациентами необходимо учитывать их анозогнозию и отсутствие мотивации на лечение. Вначале необходимо осуществлять активную мотивационную работу в целях привлечения таких пациентов к лечению, а также использовать ресурсы наркологической службы в целях предоставления наркозависимым пациентам наркологической помощи.

Разностороннюю диагностику проблем пациента, выделение наиболее приоритетных из них и согласованность действий при решении проблем обеспечивает мультипрофессиональный подход.

Необходимо обучать специалистов этому подходу и объединять их в мультипрофессиональные команды, в которые должны входить врач-фтизиатр, врач-инфекционист, медицинская сестра, психолог и социальный работник, а также по мере необходимости – нарколог, невролог, хирург, дерматовенеролог и другие профильные специалисты. Врачи-фтизатры, врачи-инфекционисты, медицинские сестры обязательно должны обучаться мультипрофессиональному подходу и работать в формате мультипрофессиональных команд.

Формирование приверженности к ПТТ

Прием ПТП без перерывов увеличивает вероятность излечения пациента, так как именно при ежедневном их приеме сохраняется необходимая концентрация препаратов в крови и происходит воздействие на МБТ. Кроме того, непрерывный прием препаратов значительно снижает риск развития лекарственной устойчивости.

Для улучшения приверженности к лечению туберкулеза (приема всех предписанных препаратов согласно схеме) существует несколько подходов, из которых наиболее эффективной считается стратегия DOTS, рекомендованная ВОЗ, при которой прием всех препаратов проводится под непосредственным наблюдением медицинского работника или обученного волонтера и отражается в карте лечения (карта ТБ-01). Контроль за приверженностью к лечению оценивается на основе метода подсчета принятых доз противотуберкулезных препаратов. Если больной прерывает лечение туберкулеза более чем на два месяца, то регистрируется «отрыв от лечения», и курс лечения нужно начинать сначала. В сравнении с другими подходами, эта стратегия позволяет сократить количество отрывов до минимума. Значимым фактором, усиливающим эффективность контролируемого лечения, явля-

ется социальная поддержка пациентов, получающих противотуберкулезное лечение.

Чаще больные прерывают курс химиотерапии на амбулаторном лечении, что является проблемой для каждой противотуберкулезной программы. У социально дезадаптированных лиц (безработные, прибывшие из мест заключения, алкоголики и наркоманы, бездомные), составляющих значительную часть зарегистрированных больных ВИЧ/ТБ в регионах, снижена или отсутствует мотивация к лечению, а у некоторых и к жизни. Организация амбулаторного лечения у таких пациентов – очень сложная задача, еще сложнее добиться хорошей приверженности пациента к лечению и достигнуть положительного исхода лечения. У каждого пациента всегда возникает множество причин, которые мешают ему принимать ежедневно ПТП. Основными причинами являются злоупотребление алкоголем, семейные проблемы, работа или учеба, побочные эффекты на ПТП.

Среди методов, направленных на улучшение приверженности пациентов к лечению, используют следующие подходы.

1. Методы, создающие возможность пациенту прибыть к месту проведения контролируемой химиотерапии (такие, как оплата проезда к месту лечения и обратно, организация места лечения наиболее близко к месту работы/проживания, хороший психологический контакт с персоналом, проводящим лечение).

2. Методы, мотивирующие пациента прийти к месту лечения (такие, как выдача продуктовых наборов, гигиенических наборов, различные формы социальной поддержки).

3. «Отрицательное стимулирование» – судебная практика в рамках реализации ФЗ.

4. Обучение пациентов.

Особое внимание необходимо уделять обучению пациентов. Обучение больных туберкулезом является специально организованным процессом взаимодействия медицинского работника и пациента, направленным на формирование знаний, необходимых для полного завершения курса лечения

туберкулеза, соблюдения рекомендаций врача и мер инфекционного контроля для предупреждения распространения туберкулезной инфекции. В процессе этой работы пациент должен осознать, что туберкулез излечим, а ВИЧ-инфекция хорошо контролируется, но только при условии длительного и беспрерывного приема препаратов. Обучение в группах среди впервые выявленных больных туберкулезом целесообразно организовать на стационарном этапе лечения, что позволяет охватить всех пациентов и минимизировать число отказов больных от обучения. Распределение по группам по 4-6 человек производят по мере госпитализации пациентов, находящихся в удовлетворительном состоянии, по критерию наличия или отсутствия у них бактериовыделения. В программе обучения должны быть отражены общие представления об этиологии и патогенезе туберкулеза, ВИЧ-инфекции и подробно раскрыты вопросы лечения, профилактики, поведения больного туберкулезом в стационаре и семье.

Для проведения учебного процесса назначается ответственное лицо с обязанностями по организации работы «Школы пациента», составления расписания и информирования преподавателей о времени проведения занятий. Преподавателями являются врачи-фтизиатры и медицинские сестры стационарного отделения противотуберкулезных учреждений, а также социальный работник и психолог. К процессу обучения может привлекаться младший медицинский персонал, близкие больного человека и другие пациенты противотуберкулёзного диспансера. В качестве методических пособий используются медицинская карта лечения больного туберкулезом, противотуберкулезные, антиретровирусные препараты, рентгенограммы дисциплинированных больных туберкулезом, успешно завершивших лечение, и пациентов, лечившихся нерегулярно, различные информационные материалы, научно-популярная литература о туберкулезе, ВИЧ-инфекции, например, статьи в газетах и журналах. Расписание составляется таким образом, чтобы основная часть занятий с пациентом была проведена в течение первых двух недель после выявления заболевания. В процессе обучения не-

обходим контроль знаний, как постоянный на каждом занятии в виде серий вопросов и ответов, так и заключительный в качестве итогового тестирования с обязательным пояснением пациенту, почему его ответ был неверен. Обучение больных туберкулезом при правильной организации может явиться значимым ресурсом для повышения приверженности и эффективности противотуберкулезной терапии.

Формирование приверженности к АРВТ

При лечении ВИЧ-инфекции эксперты ВОЗ пороговым значением рекомендуют считать 95% уровень приверженности, так как он обеспечивает наилучший вирусологический ответ на проводимую терапию. При этом предлагается установить следующие уровни оценки приверженности:

хороший – ≥ 95%;

средний – 85–94%;

низкий – ≤ 85%.

Контроль за приверженностью к лечению оценивается на основе метода подсчета таблеток. При использовании данного метода пациент должен приносить (чаще ежемесячно) флаконы с таблетками в лечебное учреждение для пересчета оставшихся таблеток. Число пропущенных приемов подсчитывается по несовпадению ожидаемого числа таблеток с реально установленным. Оценка приверженности к терапии на основании подсчета принятых таблеток производится по каждому препарату и суммарно по всей схеме.

В настоящее время для формирования и поддержания приверженности к лечению ВИЧ-инфекции используют различные стратегии и методы. Наиболее эффективными мерами являются многосторонние методики, сфокусированные на конкретном пациенте: пациент – центрированная терапия. Методологией формирования приверженности к лечению ВИЧ-инфекции является консультирование.

Существуют различные формы консультирования. Различают до- и послетестовое консультирование, кризисное консультирование, консультирование по вопросам лечения,

семейное консультирование, консультирование созависимых родственников, консультирование нарко- и половых партнеров пациентов.

Консультирование – взаимодействие, конфиденциальный диалог с пациентом, направленный на изменение его поведения, основанный на предоставлении информации и психологической поддержки.

На первом (общем) этапе консультирования важно выяснить объем и характер представлений пациента о ВИЧ-инфекции и лечении этого заболевания. Необходимо спросить пациента, что он знает о лечении ВИЧ-инфекции. Врач в доступной форме рассказывает о целях ВААРТ, выгодах ее приема, требованиях к режиму лечения.

На втором (индивидуальном) этапе консультирования врач выясняет проблемы, связанные с лечением заболевания у конкретного пациента. Необходимо спросить пациента, как он относится к лечению, готов ли к нему, что может помешать регулярному приему препаратов АРВТ и посещению врача для получения препаратов и контроля лечения.

В случае, если у пациента имеются проблемы (социальные, медицинские, психологические), которые могут препятствовать регулярному приему препаратов, необходимо использовать имеющиеся ресурсы для решения этих проблем. В работе над решением различных проблем пациента согласованно работают все члены мультипрофессиональной команды.

На третьем (поведенческом) этапе консультирования при обнаружении готовности к началу лечения обсуждают конкретные вопросы, связанные с режимом ВААРТ, возможными побочными эффектами и способами их коррекции; оформляется добровольное информированное согласие на лечение; подчеркивается взаимный характер обязательств, которые принимают на себя участники терапевтического процесса.

Существенное значение в формировании приверженности к лечению имеют:

• разработка конкретного плана лечения, выдача графиков приема препаратов и визитов к врачу в письменном виде;

• выдача вспомогательных средств: коробочки для лекарств, таймера;

• предоставление контактной информации, позволяющей пациенту при необходимости обратиться к врачу;

• предоставление информации о возможности участия в работе групп взаимопомощи и иных ресурсах, доступных в регионе.

В случае, если все приложенные усилия не приносят результата и пациент не выражает готовности начать лечения, ему можно предложить подписать «информированный отказ от лечения».

Основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Таким образом, основные принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией сводятся к следующему:

• ОКЛ при ЛЧ-ТБ состоит из четырех препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина, длительностью 9 месяцев, а для ТБ ЦНС и костно-суставного не менее 12 месяцев.

• Назначение химиотерапии с учетом ТЛЧ, определяемого ускоренными молекулярно-генетическими и культуральными методами.

• У больных ВИЧ-инфекцией не рекомендуется использовать интермиттирующий режим лечения как в интенсивную фазу терапии, так и на фазе продолжения.

• При исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл АРВТ показана через 2-3 недели после начала ПТТ, при количестве CD4-клеток в диапазоне 100-350 клеток/мкл – в первые 2 месяца ПТТ.

• Дискутируется вопрос о целесообразности назначения АРВТ у больных туберкулезом в период ОКЛ при исходном количестве CD4+лимфоцитов более 350-500 клеток/мкл (рекомендации Российского общества инфекционистов назна-

чать АРВТ у больного туберкулезом при снижении CD4-клеток менее 350 в 1 мкл).

• Больным ВИЧ-инфекцией назначается рифабутин при использовании в схеме АРВТ ингибитора протеазы ВИЧ. При использовании в схемах АРВТ эфавиренза или ралтегравира можно применять как рифабутин, так и рифампицин с коррекцией суточных доз антиретровирусных препаратов.

• При развитии туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией на фоне АРВТ последнюю следует продолжить.

• Всем больным ВИЧ/ТБ с количеством CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл показано проведение профилактики пневмоцистоза.

• Организация должного клинического и лабораторного мониторинга за состоянием больного с целью оценки эффективности лечения и выявления побочных реакций на препараты. Знание правил и возможность коррекции нежелательных явлений на комбинированную ПТТ и АРВТ.

• Организация системы формирования приверженности к лечению ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Глава 8

ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В соответствии с тем, что туберкулез и ВИЧ-инфекция являются инфекционными заболеваниями, санитарная профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных имеет четыре основных направления:

1. Своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРВТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний.

2. Превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции противотуберкулезными препаратами (химиопрофилактика).

3. Инфекционный противотуберкулезный контроль.

4. Уменьшение резервуара туберкулезной инфекции за счет ранней и быстрой диагностики и эффективного лечения больных туберкулезом.

8.1. АРВТ как инструмент профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекции является АРВТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, т.е. состояния, когда несмотря на невозможность полного излечения, удается остановить прогрессирование болезни, добиться регресса вторичных заболеваний и восстановить трудоспособность пациента.

В соответствии с российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2011 г.), показания для начала АРВТ у взрослых и подростков основываются: на наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний, которая свидетельствует о наличии иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по российской классификации ВИЧ-инфекции в версии 2006 г.); снижении количества CD4+лимфоцитов в крови; наличии и выраженности репликации ВИЧ, оцениваемой по уровню РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка).

АРВТ следует назначать:

• при снижении количества CD4+-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и фазы болезни (степень доказательность А1);

• при наличии стадии ВИЧ-инфекции 4Б в фазе прогрессирования, стадии 4В, независимо от количества CD4+лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ (степень доказательности А1);

• при количестве CD4+лимфоцитов диапазоне 350–500 клеток/мкл: в стадии 4 независимо от фазы, при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий в 1 мл, пациентам старше 50 лет, больным хроническим гепатитом В, если показано его лечение (степень доказательности В2);

• больным с острой ВИЧ-инфекцией (стадия 2) при варианте течения 2А или 2Б – если количество CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл (В2), при варианте течения 2В рекомендуется начинать лечение вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ, если клинические проявления вторичных заболеваний соответствуют стадиям 4Б, 4В, а если они соответствуют стадии 4А, то – при CD4 менее 350 клеток/мкл (степень доказательности В2).

Больным ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл АРВТ рекомендуется назначать при наличии выраженной анемии и тромбоцитопении, если они служат проявлениями ВИЧ-инфекции или при наличии

заболеваний, требующих длительного применения терапии, угнетающей иммунитет, например, лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики (степень доказательности С2).

В остальных случаях назначение АРВТ больным ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+лимфоцитов более 500 клеток/мкл не показано (степень доказательности С4). Однако при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл целесообразно определять количество CD4+лимфоцитов каждые 3 месяца (степень доказательности С2).

Доказано, что своевременное назначение АРВТ до развития вторичных заболеваний и развития выраженного иммунодефицита снижает развитие туберкулеза на 54–92%. Причем размер этого эффекта зависит от исходного количества CD4+лимфоцитов у пациентов до начала АРВТ. В долгосрочной перспективе заболеваемость туберкулезом на фоне АРВТ в значительной степени зависит от изменения количества CD4-клеток с течением времени.

Результаты крупного клинического когортного исследования, проведенного в Южной Африке, показывают, что среди 7 536 больных ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ, туберкулез в течение четырех лет развился у 501 пациента (6,6%), причем в 284 случаях (56,7% от всех случаев туберкулеза) в первые шесть месяцев от начала терапии. Обращала на себя внимание тесная корреляционная связь вероятности развития туберкулеза в первые шесть месяцев лечения со степенью иммуносупрессии. Так, среди больных с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 50 клеток/мкл туберкулез развился в 42,3% случаев, а с количеством CD4+лимфоцитов более 200 клеток/мкл – лишь у 5,5% пациентов.

Таким образом, доказано, что своевременное назначение является самым мощным инструментом профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

8.2. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Целью химиопрофилактики (ХП) туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Лечение латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией является важной составляющей в контроле и борьбе с туберкулезом в странах с высоким уровнем инфицированности МБТ населения. По оценочным данным ВОЗ, в мире инфицировано туберкулезом треть населения. В РФ инфицировано практически все взрослое население.

Лица с латентной формой инфекции не имеют признаков активного туберкулеза и не являются заразными. Диагностика латентной туберкулезной инфекции строится на оценке иммунологических тестов, характеризующих ответ гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение специфического антигена *in vivo* или *in vitro* (проба Манту, диаскинтест, IGRA-тесты).

Важно перед назначением превентивного лечения туберкулеза быть уверенным в исключении активного заболевания.

Таблица

Рекомендованные режимы ХП ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в мире

Руководство	Показания для назначения ХП	Режим ХП
ВОЗ, 2011	ВИЧ(+) (вне зависимости от количества CD4, РМ* и наличия АРВТ)	не менее 6 Н
CDC, 2011	РМ>5 мм, IGRA-тест (+), контакт с больным ТБ, посттуберкулезные изменения в легких	не менее 9 Н или 3 RPN900 H900 1 раз в неделю
РФ, 2011	РМ>5 мм,CD4<350 клеток/мкл, контакт с больным ТБ, ТБ в анамнезе, СПИД-индикаторные заболевания	не менее 3 HZ/E или не менее 6 Н

* РМ – реакция Манту; Н – недели.

В таблице представлены рекомендации основных международных руководств по проведению специфической химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.

ВОЗ рекомендует в качестве химиопрофилактики туберкулеза использовать ежедневный прием изониазида из расчета 5 мг/кг массы тела (до 300 мг/день), по крайней мере, в течение 6 месяцев, CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний США) – до 9 месяцев. Эксперты ВОЗ рекомендуют проведение ХП всем взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, не имеющим признаков активного туберкулеза, вне зависимости от результата реакции Манту, уровня иммуносупрессии и наличия АРВТ, а также лицам, прежде получавшим лечение от туберкулеза, и беременным женщинам. Результаты пробы Манту не являются условием назначения химиопрофилактики, однако ее эффективность выше у лиц, имеющих положительную реакцию Манту. ВОЗ не рекомендует IGRA-тесты для скрининга ЛЖВ с целью решения о назначении химиотерапии.

Согласно рекомендациям CDC химиопрофилактика назначается ЛЖВ только при подтверждении латентной туберкулезной инфекции (положительные реакция Манту или IGRA-тест), а также лицам, находящимся в контакте с больным туберкулезом и ранее перенесшим туберкулез при наличии остаточных посттуберкулезных изменений в легочной ткани и ВГЛУ.

Помимо монотерапии изониазидом в клинической практике изучалась эффективность различных альтернативных схем применения противотуберкулезных препаратов для химиопрофилактики туберкулеза. Наиболее эффективной и безопасной была признана комбинация препаратов рифапентина и изониазида в интермиттирующем режиме. Рифапентин (циклопентильный рифамицин) – противотуберкулезный препарат, одобрен FDA для лечения туберкулеза с 1998 г. и был зарегистрирован в РФ с 2011 г. Использовали рифапентин 900 мг + изониазид 900 мг один раз в неделю в течение трех месяцев.

В России решение о назначении химиопрофилактики туберкулеза принимается на основании и по совокупности анамнестических, эпидемиологических и лабораторных данных. Отбор пациентов для превентивного лечения туберкулеза проводит врач-фтизиатр территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом (если должность врача-фтизиатра отсутствует, то врач-инфекционист). Лечение проводится на базе этого центра.

Показания для назначения ХП:

- контакт с больным туберкулезом;
- больным ВИЧ-инфекцией при подтверждении латентной туберкулезной инфекции (положительные реакция Манту, диаскинтест или IGRA-тесты) вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов;
- больным ВИЧ-инфекцией при исходном количестве CD4+лимфоцитов менее 350 клеток/мкл вне зависимости от результата реакции Манту, диаскинтеста, IGRA-тестов и наличия АРВТ.

Пока пациент находится в очаге туберкулезной инфекции, превентивное лечение проводится в течение всего времени. При уровне CD4-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл химиопрофилактика проводится до тех пор, пока количество клеток не превысит 350 клеток/мкл. Вместе с тем ее продолжительность должна быть не менее 3 месяцев для схемы HZ/E и не менее 6 месяцев для монотерапии изониазидом. Дальнейшая тактика зависит от состояния пациента: при прогрессировании иммунодефицита прием препаратов продолжается, при повышении показателей иммунного статуса и исчезновении клинических проявлений иммунодефицита их прием прекращается.

Пока пациент находится в очаге туберкулезной инфекции, превентивное лечение проводится в течение всего времени. При уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл химиопрофилактика проводится до тех пор, пока количество клеток не превысит 200 клеток/мкл. Вместе с тем ее продолжительность должна быть не менее 3 месяцев. Дальнейшая

тактика зависит от состояния пациента: при прогрессировании иммунодефицита прием препаратов продолжается, при повышении показателей иммунного статуса и исчезновении клинических проявлений иммунодефицита их прием прекращается.

Эффективность противотуберкулезной химиопрофилактики у больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией была доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. По сравнению с плацебо лечение латентной туберкулезной инфекции снижает риск развития активного ТБ на 32% среди всех ВИЧ-инфицированных и на 62% у лиц с положительной туберкулиновой кожной пробой. Не удалось доказать, что ХП ТБ уменьшает смертность у больных ВИЧ-инфекцией.

Однако результаты длительного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, получавшими ХП изониазидом, показали, что в регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (РФ входит в число таких регионов) «защитное» действие химиопрофилактики у ВИЧ-инфицированных лиц оказывается кратковременным (1,5-2,5 года).

Большинство исследователей, изучающих эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, отмечают что основная проблема, связанная с ее проведением, заключается в том, что завершают рекомендованный курс лечения не более половины пациентов. Это, прежде всего, связано со сложностью и малой экономической целесообразностью организации контролируемого лечения, а также низкой мотивацией пациента на длительный прием химиопрепаратов при отсутствии клинических признаков заболевания.

Несмотря на достаточно большой накопленный опыт клинического применения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, многие аспекты превентивного лечения у этой категории пациентов требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Не определено, какой режим ХП рекомендовать для пациентов, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ. Ис-

следований, посвященных этой проблеме нет, а мнения экспертов различны.

Какова должна быть ХП в регионе с высоким бременем МЛУ? В настоящее время эксперты ВОЗ не рекомендуют использовать препараты резерва для проведения ХП. Также неизвестно, какова эффективность ХП изониазидом в регионах с высоким бременем МЛУ-ТБ, так как большинство исследований по изучению эффективности профилактики изониазидом выполнены в регионах с невысоким уровнем распространенности МЛУ МБТ.

Не вполне ясно, какова должна быть оптимальная длительность превентивной терапии.

8.3. Инфекционный противотуберкулезный контроль

Инфекционный противотуберкулезный контроль (ИК) – это совокупность мер, направленных на минимизацию контакта здоровых людей и ЛЖВ с туберкулезной инфекцией. Основой инфекционного контроля является ранняя и быстрая диагностика и правильное лечение больных туберкулезом, уменьшение количества бактериовыделителей, являющихся основным источником инфицирования и реинфекции ЛЖВ.

Для успешной реализации инфекционного контроля ТБ необходимы: эффективное техническое руководство; координация усилий органов управления здравоохранения, финансов, юстиции и др.; координация между различными программами борьбы с инфекционными заболеваниями на национальном уровне; координация между национальными и субнациональными органами здравоохранения и социального развития; участие технических партнёров и гражданского общества; массовая пропаганда и мобилизация с целью устранения препятствий, мешающих широкомасштабной реализации мероприятий ИК; адекватное финансирование на всех уровнях.

Выделяют четыре уровня мер инфекционного контроля (указаны по степени значимости):

1. Управленческие.

2. Административные.
3. Инженерно-технические.
4. Индивидуальные.

Управленческие мероприятия обеспечивают структурную основу для реализации инфекционного противотуберкулезного контроля в учреждениях здравоохранения, местах массового скопления людей и в домашних условиях. Управленческие мероприятия включают в себя:

- Создание и укрепление органа, который должен координировать мероприятия по инфекционному контролю ТБ. Разработка детального бюджетного плана, включающего затраты на кадровые ресурсы, необходимые для реализации мероприятий по инфекционному контролю ТБ на всех уровнях.
- Обеспечение должного проектирования учреждений здравоохранения, их строительство, модернизацию и эксплуатацию.
- Организацию обследования на ТБ у работников здравоохранения (врачи и технический персонал), имеющих профессиональный контакт с источником инфекции.
- Направление усилий на распространение информации об инфекционном контроле ТБ и его пропаганду, обеспечение социальной мобилизации для его внедрения, вовлекая в эту деятельность гражданское общество.
- Осуществление мониторинга и оценки выполнения комплекса мер по инфекционному противотуберкулезному контролю.
- Подготовку и проведение прикладных научных исследований.

Помимо этого в отношении ЛЖВ управленческие мероприятия включают организацию системы кабинетов скрининговой диагностики туберкулеза в центрах по профилактике и борьбе со СПИДом, а также кабинетов и стационарных отделений противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезных учреждениях.

Административные меры инфекционного контроля касаются распределения потоков больных, изоляции заразных больных, обучения пациентов и медработников. Административные мероприятия в отношении ЛЖВ включают:

- Санпросветработу среди ЛЖВ о мерах профилактики туберкулеза и путях избежания контакта с туберкулезной инфекцией.
- Обеспечение изоляции (чаще госпитализации) больного туберкулезом из очага, в котором находятся больные ВИЧ-инфекцией.
- Организацию госпитализации больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на заболевание туберкулезом в боксированные отделения инфекционного стационара или в боксированные палаты специализированных отделений противотуберкулезного учреждения.
- В противотуберкулезном стационаре – сортировка больных ВИЧ-инфекцией по наличию бактериовыделения и спектру лекарственной устойчивости МБТ.
- Обучение персонала мерам защиты от туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
- Обучение пациентов «этикету кашля» и средствам индивидуальной защиты от внутригоспитального инфицирования.

Инженерно-технический контроль необходим для снижения концентрации *M. Tuberculosis* в воздухе в тех местах, где зараженность воздуха наиболее вероятна. Инженерно-технический контроль включает в себя: вентиляцию, ультрафиолетовое бактерицидное излучение (УФБИ) и фильтрацию воздуха.

Вентиляция – это движение воздушных потоков в помещении (учреждении), переносящих инфекционный аэрозоль с возбудителем туберкулеза. В противотуберкулезном учреждении воздушные потоки должны направляться от чистой «зоны» к менее чистой «зоне». Вентиляция может быть естественная (горизонтальное проветривание) и механическая.

Механическая вентиляция – это принудительное движение воздушного потока в определенном направлении; удаление загрязненного воздуха из помещения и замена его свежим. Преимущество механической вентиляции – целенаправленное, контролируемое движение воздуха; создание в зонах высокого риска отрицательного давления с 6-12 кратным воздухообменом в час, в зонах для персонала – положительного давления; подача свежего воздуха, удаление загрязненного воздуха. Недостаток механической вентиляции – ее техническая сложность от проекта до эксплуатации; высокая стоимость и необходимость сервисного обслуживания.

Ультрафиолетовое бактерицидное излучение – это электромагнитное излучение ультрафиолетового диапазона в интервале от 205 до 315 нм (1 нм $=10^{-9}$ м). Этот вид излучения обладает энергией, достаточной для воздействия на химические связи, в том числе и в живых клетках. Губительное действие ультрафиолета на МБТ оказывается при длине волны 254 нм. Преимуществами УФБИ является их невысокая стоимость; простота обслуживания; при наличии экрана эффективны для обеззараживания верхней части помещения в присутствии людей. Недостатки УФБИ – при неправильном монтаже могут оказывать побочные действия на глаза и кожу людей.

Фильтрация воздуха – это очищение посредством пропусканиея через фильтр любого зараженного воздуха, циркулирующего в палате или других помещениях, который может быть выпущен рядом с воздухозабором вентиляции. Различают фильтры грубой очистки (G1-G4), предназначеные для предварительной очистки воздуха (плоские); фильтры тонкой очистки (F5-F9), предназначены для грубой и тонкой очистки воздуха (карманные); и фильтры высокой эффективности очистки (H10-H14) для высокоэффективной/ финишной очистки воздуха.

В палатах для больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией необходимо обязательное наличие эффективной механической вентиляции и УФБИ.

Соблюдение мер индивидуальной защиты: использование хирургических масок для пациентов и респираторов для медицинских работников.

Таким образом, идеальная модель мероприятий по профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией сводится к уменьшению «бациллярного ядра» в обществе за счет своевременного выявления и эффективного лечения всех больных активным туберкулезом и прежде всего бактериовыделителей. В результате этих мероприятий значительно сокращается количество людей, инфицированных МБТ, в том числе и ЛЖВ. Также значительно уменьшается вероятность свежего заражения людей, уже инфицированных МБТ, а для больных ВИЧ-инфекцией при выраженной иммуносупрессии роль «суперинфекции» является приоритетной в развитии туберкулеза. Вторым важным аспектом снижения заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных является своевременное назначение АРВТ. При этом, несмотря на наличие ВИЧ-позитивного статуса, пациент опять становится иммунокомпетентным, а вероятность развития туберкулеза у таких людей не превышает общепопуляционной.

Глава 9

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ/ТБ) В РФ И В МИРЕ

История развития эпидемии ВИЧ-инфекции в мире насчитывает уже более 30 лет. В 1981 г. были опубликованы первые описания случаев пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у мужчин-гомосексуалистов в США. Вирус иммунодефицита человека, вероятно, появился в 20-30-е гг. прошлого века, когда вирус иммунодефицита обезьян, преодолев межвидовой барьер, перешел от шимпанзе к человеку. Самый старый ВИЧ-инфицированный образец человеческой крови был обнаружен в Киншасе (Заир, ныне Демократическая Республика Конго) и датируется 1959 г. Вирус был впервые открыт в 1983 г. в лаборатории, руководимой Люком Монтанье. В 2008 г. Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие вируса иммунодефицита человека. После первого описания клинического случая СПИДа в 1981 г. ВИЧ-инфекция была зарегистрирована почти во всех странах земного шара. Эта эпидемия является беспрецедентной по своим размерам глобальной проблемой здравоохранения. Еще недавно никому неизвестным вирусом в мире заразились более 60 млн чел., умерли около 30 млн. Эпидемия ВИЧ-инфекции вызвала глубокие демографические изменения в наиболее затронутых странах.

По оценочным данным UNAIDS, общее число людей, живущих с ВИЧ, на конец 2011 г. достигло в мире 34 млн чел. (31,6-35,2), и треть из них инфицированы МБТ. Распро-

страненность ВИЧ-инфекции и последствия эпидемии в разных странах существенно различаются. В развитых странах ВИЧ-инфекция не входит в число основных проблем здравоохранения, тогда как страны Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского бассейна наиболее поражены данным заболеванием: 70% взрослых и почти 90% детей, инфицированных ВИЧ, живут здесь. Пораженность населения ВИЧ-инфекцией на африканском континенте составляет от 5 до 20%, в зависимости от региона.

В настоящее время СПИД остается одной из главных причин преждевременной смерти во всем мире. В мировом масштабе туберкулез – одна из главных причин смерти у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа.

Последние международные эпидемиологические данные включают и хорошие новости. В последнем докладе Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу отмечается, что 2011 год явился поворотным моментом в противодействии СПИДу. Заболеваемость ВИЧ-инфекции и смертей в связи со СПИДом достигло самого низкого уровня по сравнению с пиком в развитии эпидемии. Число новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось на 21% по сравнению с 1997 г., а смертность от связанных со СПИДом заболеваний уменьшилась на 21% по сравнению с 2005 г. Отмеченные противоэпидемические успехи эксперты связывают отчасти с успешным расширением доступа к антиретровирусной терапии и эффективной профилактикой вертикальной передачи инфекции от матери плоду. Несмотря на достигнутые успехи, до настоящего времени эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает опережать глобальные усилия по ее сдерживанию. В 2010 г. на каждого человека, начинающего лечение, приходилось два новых случая заражения ВИЧ-инфекцией.

ЮНЭЙДС и ВОЗ выделяют три стадии развития эпидемии ВИЧ-инфекции: начальную, концентрированную и генерализованную. В каждой стране эпидемия может со временем переходить из одной стадии в другую, но этот процесс не является неизбежным.

Начальная стадия. Несмотря на возможное присутствие ВИЧ-инфекции в течение многих лет, ее распространенность не достигла значительного уровня ни в одной из групп населения.

Зарегистрированные случаи относятся в основном к людям, чье поведение связано с повышенным риском инфицирования ВИЧ (потребители инъекционных наркотиков – ПИН); мужчины, имеющие секс с мужчиной (МСМ), работницы коммерческого секса (РКС).

Во всех этих группах распространенность ВИЧ устойчиво не превышает 5 %.

Концентрированная стадия. ВИЧ инфекция быстро распространяется среди групп населения, чье поведение связано с повышенным риском, при этом не укоренившись среди населения в целом. Дальнейшее развитие эпидемии зависит от частоты и характера взаимосвязей между этими группами и другими группами населения.

Распространенность ВИЧ-инфекции устойчиво превышает 5% как минимум в одной из групп населения. Среди беременных женщин в городских районах распространенность ВИЧ составляет менее 1%.

Генерализованная стадия. При генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекция прочно укореняется среди населения в целом. Несмотря на то, что группы повышенного риска могут по-прежнему ускорять распространение инфекции, сеть сексуальных связей среди населения достаточна для дальнейшего распространения эпидемии независимо от групп повышенного риска.

Уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных женщин устойчиво выше 1%.

В 1987 г. ВИЧ-инфекция была диагностирована у первого жителя нашей страны. С этого периода осуществляется эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, который характеризуется единой регистрацией всех случаев заболевания. До 1998 г. выявлялись лишь единичные случаи, а в дальнейшем число больных стало стремительно расти за счет быстрого распространения ин-

фекции в среде наркопотребителей. Пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией пришелся на 2001 г., когда было зарегистрировано максимальное количество впервые выявленных случаев – 88 422 чел. В период 2001-2003 гг., по данным экспертов ВОЗ, эпидемия ВИЧ-инфекции в России распространялась быстрее, чем в других странах мира. С этого времени отмечается стремительный рост кумулятивного количества людей, живущих с ВИЧ в нашей стране. На 31 декабря 2011 г. зарегистрировано 650 165 российских граждан, у которых выявлены антитела к ВИЧ. Кумулятивное число умерших среди ВИЧ-позитивных россиян к 2011 г. составило 72 952 чел. По данным статистических форм № 13, 32 и 61 Минздравсоцразвития России к 2011 г. в возрастной группе от 15 до 49 лет 0,7% людей в Российской Федерации жили с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, а среди беременных в 2010 гг. 0,5% были инфицированными ВИЧ.

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации, однако распространенность этой инфекции неравномерна. Самые высокие показатели количества новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в пересчете на 100 тыс. населения отмечались в 2010 г. в Кемеровской, Иркутской, Самарской, Свердловской, Ханты-Мансийском АО, Новосибирской, Ленинградской, Пермском крае, Тюменской области.

У 56,2% ВИЧ-позитивных в 2011 г. основным фактором риска заражения было указано употребление наркотиков нестерильным инструментарием. В последние годы отмечен рост доли гетеросексуальных контактов как основного фактора заражения ВИЧ (в 2011 г. – 41,7%).

Ввиду особенностей течения заболевания значительная часть людей, живущих с ВИЧ, не знают о своем ВИЧ-статусе. По оценочным данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом в России примерно 1 100 000 – 1 200 000 ВИЧ-инфицированных, что составляет 1,5-1,6% в возрастной группе 15-49 лет (расчет проводился по методологии подхода ЮНЭЙДС/ВОЗ к оценке и прогнозированию национальных эпидемий ВИЧ/СПИДа, 2003 г.).

В течение всего периода развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации наиболее распространенным вторичным заболеванием был и остается туберкулез (легких и внелегочный), при этом у более чем 60% умерших от ВИЧ-инфекции непосредственной причиной смерти было проявление туберкулезной инфекции.

Актуальность проблемы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией стала очевидна в последнее десятилетие XX в. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции можно рассматривать как два взаимовлияющих заболевания. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс одних и тех же групп риска, высокая инфицированность микобактериями туберкулеза населения обусловливают крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии. Тесная взаимосвязь между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией раньше всего продемонстрировала себя в странах Африки, а также среди наркоманов в США. Оценки числа ВИЧ-положительных случаев заболевания туберкулезом свидетельствуют о том, что в странах с генерализованной эпидемией ВИЧ вероятность развития ТБ у ВИЧ-положительных людей приблизительно в 20-30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных.

Следует отметить, что распространенность туберкулеза как вторичного заболевания при ВИЧ-инфекции географически неоднородна. По данным отчетов медицинской статистики США и Западной Европы, туберкулез на стадии СПИДа развивается лишь у 5% пациентов, и стоит на шестом месте после других СПИД-индикаторных заболеваний. В этих странах, где широко используется АРВТ, заболеваемость туберкулезом идет на убыль. В странах Южной Африки, Восточной Европы и в Российской Федерации 30-75% больных ВИЧ-инфекцией на стадиях СПИДа заболевают туберкулезом. Это связано с тем, что заболеваемость туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией тесно коррелирует с общей инфицированностью населения микобактериями туберкулеза. ВИЧ-инфекция на стадии глубокого иммунодефицита – самый мощный фактор для прогрессирования латентной ин-

фекции туберкулеза в заболевание. Среди всех инфицированных микобактериями туберкулеза риск развития заболевания туберкулезом составляет 10% в течение жизни, а у больных с ВИЧ-инфекцией он повышается до 8-10% в течение одного года. По оценочным данным ВОЗ, в мире инфицировано туберкулезом треть населения. В России инфицировано практически все взрослое население.

В Российской Федерации до 2004 г. эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза развивались параллельно. В этот период ВИЧ-инфекция у большинства пациентов была в субклинической стадии, а заболеваемость туберкулезом отмечалась несколько выше общепопуляционной только за счет значительного количества пациентов, входивших в социальные группы риска по туберкулезу. К 2005 г. наметилась стойкая тенденция слияния двух эпидемий в регионах и городах с большим бременем ВИЧ-инфекции (Санкт-Петербурге, Москве, Калининградской, Свердловской областях и др.). В 2011 г. заболеваемость сочетанной инфекцией выросла более чем в 20 раз по сравнению с 2001 г. (с 576 в 2001 г. до 11 839 случаев в 2011 г.). Общее число больных сочетанной инфекцией в 2011 г. достигло 29 177 чел. Среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях, включая ФСИН, на конец 2011 г. доля больных сочетанной инфекцией составила 8,4%, а среди вновь выявленных – 9,5%. Быстрый рост доли случаев ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных больных туберкулезом определяют необходимость интенсификации подготовки противотуберкулезных программ к работе с этой категорией больных.

Важнейшим фактором, влияющим на показатель заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией, является рост числа и доли лиц, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции – 4Б, 4В и 5. В 2005–2011 гг. наблюдалось постоянное увеличение доли больных, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции (из числа состоявших под наблюдением в центрах СПИД) – от 3,5% в 2005 г. до 12,4% в 2011 г. В 2011 г.

среди больных, имевших поздние стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез установлен в 32,3% случаев (16 931 чел.).

Летальность среди больных сочетанной инфекцией очень высока и варьирует в диапазоне 17-25%. В течение 2011 года в Российской Федерации умерло 6 283 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (включая 981 случай смерти в учреждениях ФСИН России), что составляет 22% от всех зарегистрированных случаев сочетанной инфекции. Большой процент смертей может свидетельствовать о трудностях диагностики и позднем выявлении туберкулеза на фоне иммунодефицита.

В глобальном масштабе особые опасения вызывает рост числа случаев сочетания МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что тесная связь между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией заболеваниями доказана во многих публикациях, эксперты ВОЗ считают необходимым дальнейшие исследования для определения того, происходит ли в мире какое-либо совпадение эпидемий МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции.

Увеличение числа как больных ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях, так и больных сочетанной инфекцией, при снижении числа собственно больных туберкулезом позволяет прогнозировать рост указанной доли в ближайшее время. Эти факты еще раз подтверждают значимость проблемы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, для России.

Глава 10

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВИЧ/ТБ) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

10.1. Государственная политика по предупреждению ВИЧ-инфекции в РФ

Основные направления государственной политики по предупреждению ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний (туберкулез, ИППП, гепатиты, наркомания) в Российской Федерации определены на законодательном и правительственном уровнях:

– Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)»;

– Федеральным законом от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

– Федеральным законом от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»;

– Постановлением Правительства Российской Федерации (ПП РФ) от 13 ноября 2001 г. № 790 «О федеральной целевой программе Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)»; – ПП РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально

значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»;

– Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 декабря 1999 г. № 19 «О неотложных мерах по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции»;

– Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.5. 2826-10), 2011 г.

10.2. Порядок оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным

Все виды медицинской помощи по клиническим показаниям согласно ст. 14 Закона Российской Федерации от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» ВИЧ-инфицированным оказываются на общих основаниях, при этом они пользуются всеми правами, предусмотренными законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан. Пациенты, страдающие ВИЧ-инфекцией, могут получать медицинскую помощь в любом лечебно-профилактическом учреждении территории в зависимости от профиля заболевания.

Порядок оказания медицинской помощи взрослым больным ВИЧ-инфекцией определен приказом Минздрава России от 08.11.2012 № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

При получении положительного результата тестирования в медицинской организации любого профиля заполняется форма экстренного извещения об инфекционном заболевании, а пациент направляется в территориальный Центр по профилактике и борьбы со СПИДом. В этом центре проводятся обследования и установление диагноза и стадии ВИЧ-инфекции.

10.3. Организация выявление туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Согласно Постановлению правительства РФ от 25.12.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» №892 пациенты с ВИЧ-инфекцией подлежат профилактическим флюорографическим осмотрам два раза в год. Однако по мере снижения CD4+лимфоцитов роль активного флюорографического выявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией теряет свою значимость. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой. Для туберкулеза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерны пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. В подавляющем большинстве случаев на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулеза происходит по обращаемости.

ВОЗ рекомендует выявлять туберкулез у людей, живущих с ВИЧ, по обращаемости на основании активного скрининга четырех клинических симптомов:

– кашель;
– лихорадка;
– ночная потливость;
– потеря массы тела.

Скрининг проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. Считается, что при отсутствии всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией маловероятно. В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование в соответствии с национальными рекомендациями для выявления либо активного туберкулеза, либо другого заболевания. Раннее выявление признаков и симптомов туберкулеза, а затем подтверждение диагноза туберкулеза и незамедлительное начало

лечения у людей, живущих с ВИЧ, увеличивают шансы на выживание.

10.4. Организация диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за больными сочетанной инфекцией

После установления диагноза ВИЧ-инфекции с целью профилактики и раннего выявления туберкулеза диспансерное наблюдение за пациентом проводят врач-инфекционист территориальной службы по профилактике и борьбе со СПИДом. При первичной консультации врач-инфекционист или врач-фтизиатр (если такая должность введена в штатное расписание территориального центра СПИД) в обязательном порядке проводит активный опрос о наличии клинических симптомов заболевания (лихорадка, кашель, снижение массы тела, ночная потливость). После чего назначает скрининговое обследование для исключения активного туберкулеза, определяет принадлежность пациента к группе риска по туберкулезу, а также планирует тактику диспансерного наблюдения. Для минимизации контакта больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезной инфекцией рекомендуется создать условия, максимально предупреждающие попадание пациентов с ВИЧ-инфекцией в очаги туберкулеза, а также информировать самих пациентов о мерах профилактики туберкулеза и путях избежания контакта с туберкулезной инфекцией. В свою очередь для минимизации опасности семейных или территориальных очагов фтизиатр ПТД должен обеспечить госпитализацию больного туберкулезом из очага, в котором находятся больные ВИЧ-инфекцией, или изоляцию больного ВИЧ-инфекцией из очага туберкулеза (если первое оказывается по каким-либо причинам невозможным).

Группы больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза:

- ранее перенесшие туберкулез, в том числе спонтанно излеченный;

• находящиеся в контакте с источниками туберкулезной инфекции;

• иммунодефицит (CD4 менее 350 клеток/мкл).

Скрининговое обследование на туберкулез для пациента с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (при отсутствии жалоб) является обязательным и обеспечивает своевременную диагностику активного туберкулеза, определение показаний к назначению химиопрофилактики и включает в себя цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование легких, а также проведение реакции Манту с 2 ТЕ или диаскинтеста. При отсутствии признаков активного туберкулеза определяются показания для проведения специфической химиопрофилактики, которая назначается и контролируется врачом-фтизиатром или врачом-инфекционистом территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Если на амбулаторном приеме в территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом у больного выявлены симптомы туберкулеза, с целью ограничения контакта с остальными пациентами его направляют в кабинет диагностики и лечения туберкулеза больных с ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезный диспансер (кабинет ВИЧ-инфекции).

Учитывая, что ежегодно увеличивается число больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и наличием тяжелых вторичных заболеваний, согласно приказу МЗ и СР РФ №1224н от 29 декабря 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации», предусмотрено открытие в противотуберкулезных учреждениях кабинетов и отделений для таких больных и выделение средств для лечения вторичных заболеваний, а также создание системы оказания паллиативной помощи.

Кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией организуется с целью централизованного оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях разделения эпидемически опасных по ту-

беркулезу потоков больных. В кабинете ВИЧ-инфекции ведется прием только больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез. Кабинет ВИЧ-инфекции является структурным подразделением противотуберкулезного (фтизиатрического) диспансера (туберкулезной больницы). При организации кабинета диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на базе ПТД важно соблюдение административных мер инфекционного контроля во избежание контакта больных ВИЧ-инфекцией с бактериовыделителями.

Госпитализация больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулез осуществляется в боксированные палаты инфекционного стационара или специализированные отделения противотуберкулезного стационара. После подтверждения диагноза активного туберкулеза, согласно правилам формирования эпидемиологических потоков, больной переводится в зависимости от наличия бактериовыделения по мазку мокроты и ТЛЧ в профильные отделения или палаты. Отделение ВИЧ-инфекции организуется как структурное подразделение противотуберкулезного (фтизиатрического) диспансера (туберкулезной больницы) с соблюдением соответствующих санитарных правил и норм. При этом пользование пациентами отделений ВИЧ общими помещениями предусматривается с соблюдением условий предупреждения пересечения эпидемически опасных по туберкулезу потоков больных.

Диагноз туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией подтверждается фтизиатрической ЦВКК (Центральная врачебная контрольная комиссия). Комиссия состоит из наиболее квалифицированных специалистов: фтизиатра (в том числе фтизиатра, ответственного за координацию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в регионе), рентгенолога, хирурга, врача-методиста. Заседания ЦВКК могут проводиться как на базе областного (окружного, краевого, республиканского) диспансера, так и в форме выездных заседаний, а также с использованием телекоммуникационных технологий. С учетом территориальных особенностей могут

быть созданы несколько комиссий по кустовому принципу. После установления диагноза активного туберкулеза диспансерное наблюдение за пациентом осуществляется в двух учреждениях: противотуберкулезном диспансере и территориальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. В случае впервые выявленного туберкулеза пациент наблюдается в 1А группе диспансерного учета (ДУ), при рецидиве – в 1Б группе ДУ. После эффективного основного курса лечения туберкулеза (в течение двух лет) пациент переводится в группу клинически излеченного туберкулеза (III группа ДУ) и, в зависимости от характера остаточных изменений, снимается с фтизиатрического учета через 1-3 года наблюдения в этой группе. Если в течение двух лет в период основного курса лечения не удается добиться излечения специфического процесса (при хронизации туберкулеза), пациент переводится во 2А или 2Б группу ДУ. При диспансерном наблюдении мониторинг обследования, визиты к врачу и посещение туберкулезного очага врачом, медицинской сестрой и эпидемиологом регламентируются приказом Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и не отличаются от таковых у больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом.

ГЛОССАРИЙ

Агранулоцитоз – отсутствие гранулоцитов.

Адгезия – прилипание (от лат. *adhaesio*).

Альтерация раздражение и повреждение рецепторов, мембран, внутриклеточных органелл. Морфологически она проявляется различными формами и степенями дистрофии, паранекроза, некробиоза, некроза.

Антиген (англ. *antigen* от **anti**body-**gen**erating – «производитель антител») – это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. По отношению к организму антигены могут быть как внешнего, так и внутреннего происхождения. Антиген, способный вызывать иммунный ответ организма, называют ***иммуногеном***.

Антиген – антитело реакция – специфическое взаимодействие антител с соответствующими антигенами, в результате которого образуются комплексы антиген – антитело (иммунные комплексы). Часто конечным результатом этой реакции является связывание токсинов, обездвиживание вирулентных бактерий, нейтрализация вирусов.

Антиген p24 (Аг p24) – белок стенки нуклеотида ВИЧ. Аг p24 появляется в крови через 2 нед после инфицирования, а через 2 мес от начала инфицирования Аг p24 исчезает из крови. В дальнейшем в клиническом течении ВИЧ-инфекции отмечают второй подъём содержания в крови белка p24. Он приходится на период формирования СПИД. Антиген p24 в сыворотке крови, в норме, отсутствует.

Антиген CD4 – мономерный трансмембранный гликопротеин расположен на наружной мембране (оболочке) Т-хелперов.

CD4 антиген выполняет важнейшую роль в распознавании Т-хелпером антигенов микробов и вирусов.

Антиген CD4 (процентное количество) – процент, который CD4 составляют от общего количества белых клеток. В норме оно составляет около 40%. Процентное количество CD4 менее 20% – это примерно тоже самое, что и количество CD4 ниже 200 клеток/мл.

Антиген CD8 (Т8) – это гликопротеин. Большая часть CD8 представлена на периферических Т-лимфоцитах.

Антитела (**иммуноглобулины**, ИГ, Ig) – это особый класс гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-клеток в виде мембраносвязанных рецепторов, в сыворотке крови и тканевой жидкости в виде растворимых молекул. Они являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов – например, бактерий и вирусов. Существует несколько типов иммуноглобулинов, каждый из которых выполняет специфическую функцию (см. иммуноглобулины).

Антитела (синтез). Антитела синтезируются плазматическими клетками, которыми становятся В-лимфоциты в ответ на присутствие антигенов. Для каждого антигена формируются соответствующие ему специализировавшиеся плазматические клетки, вырабатывающие специфичные для этого антигена антитела.

Антитела функции. Антитела выполняют две функции: *антигенсвязывающую* и эффекторную (вызывают тот или иной иммунный ответ, например, запускают классическую схему активации комплемента). Антитела синтезируются плазматическими клетками.

Антитела комплемента – см. Комплемент.

АРВТ – антиретровирусная терапия.

Апоптоз (греч. απόπτωσις – опадание листьев) – программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро (в среднем за 90 мин) фагоцитируются макрофагами либо

соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток.

Атипичные микобактерии – нетуберкулезные микобактерии.

Аутофагия (от др.-греч. αὐτός – сам и φαγεῖν – «есть») – это процесс, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом и подвергаются в них деградации.

В-лимфоциты (см. Лимфоциты-В).

Больной ТБ/ВИЧ – ВИЧ-инфицированный больной туберкулезом.

Бубон – увеличенный лимфатический узел с нагноением.

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия – метод терапии болезни, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, состоящий в приёме трёх или четырёх препаратов в противоположность монотерапии, применявшейся ранее.

Вирулентность (от лат. *Virulentus* – ядовитый) – степень способности данного инфекционного агента (штамма микроорганизма или вируса) заражать данный организм. Показателями вирулентности являются условные величины – минимальная летальная, 50%-ная летальная, 50%-ная инфицирующая доза.

Вирусная нагрузка – количество частиц вируса в жидкости, точнее в плазме крови. Этот анализ определяет только гены ВИЧ, т.е. РНК вируса. Результат вирусной нагрузки измеряется в количестве копий РНК ВИЧ на миллилитр. Отслеживание вирусной нагрузки используется для мониторинга терапии хронических вирусных инфекций, а также у пациентов с иммунодефицитами.

ВИЧ – **в**ирус **и**ммунодефицита **ч**еловека.

ВИЧ-отрицательный (ВИЧ-) – при анализе крови антитела к ВИЧ не выявлены.

ВИЧ-положительный (ВИЧ+) – анализ крови показал наличие антител к ВИЧ.

ВИЧ-статус – является ли человек ВИЧ-положительным или ВИЧ-отрицательным.

Гамма-интерферон (см. Интерфероны).

Гиперчувствительность – повышенная чувствительность организма к какому-либо веществу. Гиперчувствительность типы: I тип – анафилактический; II тип – цитотоксический; III тип – иммунокомплексный; IV тип – гиперчувствительность замедленного типа. Отдельно выделяют также гиперчувствительность V типа – аутосенсибилизацию.

Гиперчувствительность замедленного (IV) типа – опосредуется действиями антигенспецифических CD4 Т-клеток воспаления (TH1). При этом реакции IV типа проявляются не ранее, чем через 12 ч. Прототипом данной формы реагирования является туберкулиновая проба. Последовательность событий, приводящих к проявлению реакции (IV) типа, складывается из следующих этапов:

1. Первичное внедрение антигена в организм приводит к накоплению специфических CD4 Т-клеток воспаления (TH1).

2. При повторном подкожном проникновении антигена происходит его захват регионально локализованными тканевыми макрофагами. Эти антигенпрезентирующие клетки выводят фрагменты антигена в комплексе с молекулами II класса MHC на свою поверхность.

3. Предсуществующие антигенспецифические TH1-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага – ключевое событие для последующего развития всей реакции гиперчувствительности IV типа. После прошедшего взаимодействия TH1-клетки начинают секрецию целого набора цитокинов.

4. Секретируемые цитокины обеспечивают собственно реакцию воспаления и, как следствие, ее визуальное проявление (папула). Все эти процессы, направленные на изоляцию патогена (или какого- либо иного антигена), завершаются за 24-48 ч формированием воспалительного очага.

Главный комплекс гистосовместимости – ГКГ (Major Histocompatibility Complex (MHC), Human Leukocyte Antigen (HLA)) – обширное семейство генов, играющих центральную роль во многих иммунологических процессах, обеспечивающих кодирование трансплантационных антигенов, а также регуляцию иммунных реакций на обычные антигены. Гены комплекса коди-

руют белки, локализующиеся на клеточной мембране. Они обеспечивают представление (презентацию) фрагментов антигенов микроорганизмов, попадающих в организм Т-клеткам. Аббревиатуры ГКГ, MHC и HLA используются для обозначения главного комплекса гистосовместимости человека.

Гона очаг (англ. *Ghon's focus, Ghon focus*) – очаг первичного поражения легких при туберкулёзе, обычно в рамках первичного туберкулёзного комплекса (т.е. в сочетании с регионарной лимфаденопатией). Первоначально представляет собой небольшой (размером от булавочной головки до вишни) очаг гранулематозного воспаления, который можно обнаружить на рентгенограмме грудной клетки. В большинстве случаев зарубцовывается, оставляя после себя капсулу из соединительной ткани, в которой впоследствии образуется костная ткань, но в некоторых случаях может развиться в полноценный туберкулёз, особенно если у пациента ослабленный иммунитет.

Гранзим B/фрагментин – белок, является компонентом плотных цитоплазматических гранул, секретируемых цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) или нормальными киллерами (НК).

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, англ. *colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), GM-CSF*) – полипептидный цитокин, относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с интерлейкином 3 и интерлейкином 5. Зрелая форма ГМ-КСФ состоит из 127 аминокислот. Стимулирует рост и дифференцировку гематопоэтических клеток таких линий, как гранулоциты, макрофаги, эозинофилы и эритроциты.

Гуморальный иммунный ответ (humoral immune response) – синтез антител В-клетками иммунной системы в ответ на появление в организме чужеродных антигенов. Гуморальный иммунный ответ направлен на защиту преимущественно против внеклеточно паразитирующих микроорганизмов, которые доступны действию специфических антител.

Дендритные клетки (ДК) или дендроциты (англ. *Dendritic cells, DC*) – гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения, с различными функцио-

нальными возможностями и экспрессируемыми фенотипическими маркерами в зависимости от микроокружения и степени зрелости.

Десенсибилизация – способ преодоления гиперчувствительности к лекарству у больного путем постепенного возобновления лечения.

Диаскинтест – инновационный внутрикожный диагностический тест, в основе которого лежит комбинация из двух рекомбинантных белков (ESAT6/CFP10), которые отсутствуют у вакцинного штамма M.bovis BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий, за счет чего тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Тест позволяет четко дифференцировать лиц, больных туберкулезом и инфицированных M. tuberculosis с высоким риском развития заболевания, вакцинированных вакциной BCG и сенсибилизированных нетуберкулезными микобактериями.

Дисциплинированность, приверженность, аккуратность лечения – выполнение больным режима приема лекарств.

ИЛ-1 (IL-1) – соединение, выделяемое при антигенной стимуляции моноцитами, макрофагами и другими антигенпрезентирующими клетками. Его действие в основном направлено на Т-хелперы (амплифайеры) и макрофаги-эффекторы. ИЛ-1 стимулирует гепатоциты, благодаря чему в крови возрастает концентрация белков, получивших наименование реактантов острой фазы, так как их содержание всегда увеличивается в острую фазу воспаления. Белки острой фазы воспаления играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет. Увеличение концентрации реактантов острой фазы является приспособительной реакцией, направленной на ликвидацию патологического процесса. Кроме того, ИЛ-1 усиливает фагоцитоз, а также ускоряет рост кровеносных сосудов в зонах повреждения.

ИЛ-2 (IL-2) выделяется Т-амплифайерами. Является стимулятором роста для всех видов Т-лимфоцитов (киллеров, хелперов, супрессоров) и активатором НК-клеток.

ИЛ-3 (IL-3) выделяется стимулированными Т-хелперами, моноцитами и макрофагами. Его действие направлено преимущественно на рост и развитие тучных клеток и базофилов, а также предшественников Т- и В-лимфоцитов.

ИЛ-4 (IL-4) продуцируется в основном стимулированными Т-хелперами и обладает чрезвычайно широким спектром действия, так как способствует росту и дифференцировке В-лимфоцитов, активирует макрофаги, Т-лимфоциты и тучные клетки, индуцирует продукцию иммуноглобулинов отдельных классов.

ИЛ-5 (IL-5) выделяется стимулированными Т-хелперами и является фактором пролиферации и дифференцировки эозинофилов, а также В-лимфоцитов.

ИЛ-6 (IL-6) продуцируется стимулированными моноцитами, макрофагами, эндотелием, Т-хелперами и фибробластами; вместе с ИЛ-4 обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, способствуя их переходу в антителопродуценты, т. е. плазматические клетки.

ИЛ-7 (IL-7) первоначально выделен из стромальных клеток костного мозга; усиливает рост и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также влияет на развитие тимоцитов в тимусе.

ИЛ-8 (IL-8) образуется стимулированными моноцитами и макрофагами. Его назначение сводится к усилению хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов.

ИЛ-9 (IL-9) продуцируется Т-лимфоцитами и тучными клетками. Действие его направлено на усиление роста Т-лимфоцитов. Кроме того, он способствует развитию эритроидных колоний в костном мозге.

ИЛ-10 (IL-10) образуется макрофагами и усиливает пролиферацию зрелых и незрелых тимоцитов, а также способствует дифференцировке Т-киллеров.

ИЛ-11 (IL-11) продуцируется стромальными клетками костного мозга. Играет важную роль в гемопоэзе, особенно тромбоцитопоэзе.

ИЛ-12 (IL-12) усиливает цитотоксичность Т-киллеров и НК-лимфоцитов.

Иммунитет (лат. *immunitas* – освобождение, избавление от чего-либо) – невосприимчивость, сопротивляемость организма инфекциям и инвазиям чужеродных организмов (в том числе болезнетворных микроорганизмов), а также воздействию чужеродных веществ, обладающих антигенными свойствами.

Иммунитет – это комплекс реакций, направленных на поддержание гомеостаза при встрече организма с агентами, которые расцениваются как чужеродные независимо от того, образуются ли они в самом организме или поступают в него извне.

Иммунитет типы – различают два основных типа иммунитета: видовой (наследственный) и индивидуальный (приобретенный, адаптированный).

Иммунитет видовой (наследственный) передается по наследству от одного поколения к другому. Видовой иммунитет человека делает его невосприимчивым по отношению ко многим заболеваниям.

Иммунитет индивидуальный (приобретенный, адаптированный) формируется на протяжении жизни каждого человека и не передается последующим поколениям. Формирование индивидуального иммунитета происходит, как правило, во время различных инфекционных заболеваний (или отравлений). Длительность иммунитета определяется главным образом иммуногенностью микроба (способность вызывать иммунный ответ).

Иммунитет активный (искусственный) – иммунитет после вакцинации.

Иммунитет активный (*натуральный)* – иммунитет, приобретенный после перенесенного инфекционного заболевания.

Иммунитет нестерильный – иммунитет, который поддерживается постоянным присутствием в организме небольшого количества микробов (например, микобактерий туберкулеза). При этом микробы теряют агрессивность и способность активно размножаться. При нестерильном иммунитете существует возможность реактивации инфекции при снижении функции иммунной системы.

Иммунитет пассивный (искусственный) – иммунитет, который развивается при введении человеку сыворотки, содержащей антитела против определенного микроба/вируса или его яда. Такой иммунитет длится несколько недель, а затем бесследно исчезает.

Иммунитет пассивный (*натуральный)*. Во время беременности мать передает плоду часть своих антител, которые защищают ребенка в первые месяцы жизни.

Иммунитет стерильный – характеризуется полным устранением микробов из организма. Стерильный иммунитет возникает также при вакцинации.

Иммунный статус – определяет количество различных клеток иммунной системы. Для людей с ВИЧ имеет значение количество клеток CD4 или Т-лимфоцитов – белых клеток крови, которые отвечают за «опознание» различных болезнетворных бактерий, вирусов и грибков, которые должны уничтожаться иммунной системой.

Иммунного блоттинга реакция – аналитический метод, используемый для определения специфичных белков в образце.

Иммунный ответ (неспецифический) – это первый этап борьбы с инфекцией, он запускается сразу же после попадания микроба в организм. Неспецифический иммунный ответ практически одинаков для всех типов микробов и подразумевает первичное разрушение микроба и формирование очага воспаления. Неспецифический иммунитет определяет общую сопротивляемость организма.

Иммунный ответ (специфический) – это вторая фаза защитной реакции организма. Основной характеристикой специфического иммунного ответа является распознавание микроба и выработка факторов защиты, направленных специально против него. Процессы неспецифического и специфического иммунного ответа пересекаются и во многом дополняют друг друга.

Иммунный ответ клеточный (клеточный иммунитет, англ. *Cell-mediated immunity*) подразумевает формирование клона лимфоцитов (К-лимфоциты, цитотоксические лимфоциты), способных разрушать клетки мишени, мембраны которых содержат чужеродные материалы (например, бактериальные, вирусные белки). В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антигенспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты и в ответ на антиген выделяются цитокины.

Иммунный ответ гуморальный – иммунный ответ опосредован В-лимфоцитами, которые после распознания микроба начинают активно синтезировать антитела по принципу один тип антигена – один тип антитела.

Иммунный ответ – сила. Сила иммунного ответа зависит от реактивности организма, т.е. от его способности реагировать на внедрение инфекции или ядов. Различают несколько типов иммунного ответа в зависимости от его силы: нормоергический, гипоергический и гиперергический (от греч. ergos – сила).

Иммуногены (см. Антигены).

Иммуноглобулины – (Ig) или антитела – особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Иммуноглобулины по своему строению и функции делятся на 4 вида: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. Ig A – синтезируется В-лимфоцитами и составляет 10-15% всех видов иммуноглобулинов.

Иммуноглобулины типа А (IgA) синтезируются клетками иммунной системы и выводятся на поверхность кожи и слизистых оболочек. В больших количествах IgA содержатся во всех физиологических жидкостях (слюна, молоко, моча). Иммуноглобулины типа А обеспечивают местный иммунитет, препятствуя проникновению микробов через покровы тела и слизистые оболочки.

Иммуноглобулины типа Е (IgE) участвуют в развитии аллергических реакций немедленного типа, тем самым защищая организм от проникновения микробов и ядов через кожу.

Иммуноглобулины типа D (IgD) составляют менее одного процента фракции иммуноглобулинов плазмы, содержатся в основном на мембране некоторых В-лимфоцитов. Функции до конца не выяснены.

Иммуноглобулины типа М (IgM) выделяются в первое время после контакта с инфекцией. Эти антитела представляют собой большие комплексы, способные связывать сразу несколько микробов одновременно. Определение IgM в крови является признаком развития в организме острого инфекционного процесса.

Иммуноглобулины типа G (IgG) появляются вслед за IgM и представляют собой основной фактор гуморального иммунитета. Этот тип антител защищает организм на протяжении длительного времени от различных микроорганизмов.

Иммунодепрессанты – лекарства, которые угнетают иммунитет.

Индурация – уплотнение. Например, уплотнение кожи в месте введения туберкулина.

Иммуноферментный анализ (сокращенно **ИФА**, англ. *enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*) – лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген–антитело.

Интерлейкины (ИЛ -/ IL-) – группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами (по этой причине было выбрано окончание *-лейкин*). Производятся мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками. Интерлейкины являются частью большой группы цитокинов (от IL-1 до IL-18), синтезируемых в основном Т-клетками. Интерлейкины обладают разнообразными функциями, но большинство их стимулирует другие клетки для деления или дифференцировки.

Интерфероны (IFN) – это ряд антивирусных агентов широкого спектра действия. Интерфероны человека подразделяют на группы в зависимости от типа клеток, в которых они образуются: α, β и γ. Существует по меньшей мере 14 альфа-интерферонов, которые продуцируются лимфоцитами, тогда как фибробласты, а возможно, и другие клетки продуцируют бета-интерферон. Образование гамма-интерферона индуцируется вирусами.

Интерферон гамма (ИФН-γ). Клетками-продуцентами эндогенного гамма-интерферона являются Т-хелперы (CD4), клетки иммунологической памяти (CD45PA), Т-киллеры (CD8), NK-клетки (CD16, CD56), дендритные клетки (CD23, CD35), В-лимфоциты (CD22, CD23). Секреция ИФН-γ происходит под влиянием практически любых антигенов. Для образования ИФН-γ В-лимфоцитами необходим интерлейкин-1 (ИЛ-1). Интерлейкин-2 (ИЛ-2) индуцирует образование ИФН-γ NK-клетками.

Интерферон-гамма тесты (гамма-интерферон) тесты. Тесты IGRA используются для диагностики латентного тубер-кулеза.

Казеоз – разрушение тканей туберкулезными бактериями с образованием бело-желтого творожистого некроза.

Каппа-В клеточного ядра (NF-кВ). Транскрипционный фактор *NF-кВ* (ядерный фактор «каппа-би»; англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB*) – универ-

сальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Капсид [от лат. capsa – футляр] представлен белковой оболочкой, состоящей из повторяющихся субъединиц. Основные **функции капсида** – зашита вирусного генома от внешних воздействий, обеспечение адсорбции вириона к клетке, проникновение его в клетку путём взаимодействия с клеточными рецепторами.

Кателицидин – антимикробный белок.

Квантиферон (Quantiferon) – тест выявления МБТ в организме. Тест позволяет определить разницу между наличием в организме туберкулезных бацилл и последствиями введения в прошлом вакцины БЦЖ. При проведении туберкулиновой кожной пробы эту разницу можно определить не всегда.

Клеточный рецептор Т (Т-клеточный рецептор) – молекула (обычно белок или гликопротеид), находящаяся на поверхности Т-лимфоцитов, клеточных органелл или растворенная в цитоплазме. Т-клеточные рецепторы (англ. *TC*R – T Cell Receptors) – поверхностные белковые комплексы Т-лимфоцитов, ответственные за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (англ. *MHC*) на поверхности антигенпредставляющих клеток.

Комплемент (см. Антитела комплемента).

Комплемент система (система комплемента) – комплекс сложных белков, постоянно присутствующих в крови, включающий около 20 взаимодействующих компонентов: С1 (комплекс из трех белков), С2, С3, …, С9, фактор В, фактор D и ряд регуляторных белков. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма. Является важным компонентом как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Комплементарный рецептор 3 (CR3) – центральный компонент каскадной системы протеолитических ферментов.

Ко-инфекция – одновременная инфекция разными возбудителями, например, МБТ и ВИЧ.

Количество клеток CD4 – измеряется в числе клеток CD4 на миллилитр крови (не всего организма). Обычно его записывают как клеток/мл. Количество клеток CD4 у ВИЧ-отрицательного взрослого человека обычно от 500 до 1200 клеток/мл. ВИЧ может инфицировать CD4 и производить в них свои копии, в результате чего эти клетки погибают. Хотя клетки гибнут из-за ВИЧ каждый день, миллионы CD4 воспроизводятся им на замену. Тем не менее с течением длительного времени количество CD4 может уменьшаться и даже снижаться до опасного уровня.

Комплемент – это группа белков, которые циркулируют в крови. В обычных условиях неактивны, при активации они участвуют в защитных реакциях.

Комплемент-система. Система комплемента является частью иммунной системы, она осуществляет неспецифическую защиту от бактерий и других проникающих в организм возбудителей болезней. Система комплемента состоит примерно из 20 различных белков – «факторов (компонентов) комплемента», которые находятся в плазме крови и составляют около 4% от всех белков плазмы. Система активируется спонтанно определенными патогенами или комплексом антиген–антитело. Активированные белки либо непосредственно разрушают патоген (киллерное действие), либо обеспечивают лучшее их поглощение фагоцитами (опсонизирующее действие), либо выполняют функцию хемотаксических факторов, привлекая в зону проникновения патогена клетки воспаления.

Комплемент-факторы (факторы комплемента). Факторы комплемента функционируют координированно. Один из белков-комплементов присоединяется к бактерии, затем к нему присоединяется второй, ко второму третий и т. д. Затем они нарушают целостность клеточной стенки бактерии, в результате чего она погибает. Комплемент связывается с комплексом антиген–антитело, в результате чего антитела осуществляют свое разрушающее действие (гемолитическое, бактериолитическое, цитотоксическое). Кроме того, факторы комплемента могут разрушать молекулярную структуру антигенов, изменять их поверхность, так что они склеиваются между собой. Комплемент стимулирует приток нейтрофилов и макрофагов в очаг поражения. Фагоциты (нейтрофилы и макрофаги) пожирают инородные объекты, первые – от 5 до 20,

вторые – до 100. Кроме того, макрофаги уничтожают и мертвых нейтрофилов.

Консультирование – беседа «лицом к лицу», во время которой один человек (консультант) помогает другому (больному/клиенту)принять решение и выполнить его.

Контакты – люди, окружающие больного (нередко – члены семьи) и имеющие повышенный риск инфекции.

Корд-фактор. Липиды поверхностной стенки микобактерий определяют ее вирулентность и способность к образованию скоплений бактерий в виде кос. Корд-фактор связан с необычным биологическим веществом trehalose 6,6-dimycolate, которое обладает высокой вирулентностью, со смертельным исходом при введении в организм экспериментальных животных. Однако роль этого вещества в патогенезе туберкулеза окончательно не установлена.

Коронин-1 (coronin-1 или белок TACO) – белок, помогающий МБТ выживать в макрофагах.

Латентный (дремлющий) – спящий или неактивный имеющий место, но не очевидный (может стать заметным позже).

Латентный туберкулез – неактивный туберкулез.

Лектины (от лат. *legere* – собирать) – белки и гликопротеины, обладающие способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агглютинацию.

Лиганд (от лат. *ligare* – *связывать*) – атом, ион или молекула, связанные с неким центром (акцептором). Понятие применяется в биохимии для обозначения агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами (рецепторами, иммуноглобулинами). Вещество, специфически соединяющееся с рецептором, называется лигандом этого рецептора.

Лимфоидные клетки – включают: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки. Первичные лимфоидные органы – это красный костный мозг и тимус. В крови человека на долю Т-лимфоцитов приходится около 70% всех лимфоцитов, на долю В-лимфоцитов – около 20%.

Лимфоидные клетки функции. Активны в качестве эффекторов (стимуляция) клеточного иммунитета; в регуляции воспаления, иммунных реакций и кроветворения. Участвуют в процессах репаративной и физиологической регенерации различных тканей.

Лимфокины – продукты деятельности Т-лимфоцитов, имеют большое значение в развитии воспаления, вызванного иммунными факторами. Среди эффектов лимфокинов следует выделить повреждение клеток (вызывают лимфокины-лимфоцитотоксины), активацию хемотаксиса лейкоцитов, активирующее влияние на пролиферацию клеток в очаге воспаления.

Лимфоциты – главные клетки иммунной системы, обеспечивают гуморальный иммунитет (выработка антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. Это единственные клетки организма, способные специфически распознавать собственные и чужеродные антигены и отвечать активацией на контакт с конкретным антигеном. Все процессы транспортировки лимфоцитов из **первичных во вторичные органы иммунной системы**, из вторичных органов иммунной системы в ткани зависят от взаимодействия особого типа цитокинов – хемокинов с соответствующими рецепторами на поверхности клеток. Кроме хемокинов миграция лимфоцитов зависит от присутствия на их поверхности адгезионных молекул, которым соответствуют молекулы-лиганды на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, на поверхности макрофагов и дендритных клеток, на элементах внеклеточного матрикса.

В норме в крови взрослого человека на лимфоциты приходится 20–35 % всех белых клеток крови. При этом в свободной циркуляции в крови находится около 2 % лимфоцитов, находящихся в организме, а остальные 98 % находятся в тканях.

Лимфоциты (морфология). По морфологическим признакам выделяют два типа лимфоцитов: большие гранулярные лимфоциты (чаще всего ими являются NK-клетки или, значительно реже, это активно делящиеся клетки лимфоидного ряда – лимфобласты и иммунобласты) и малые лимфоциты (Т и В клетки).

Лимфоциты (функции). По функциональным признакам различают три типа лимфоцитов: В-клетки, Т-клетки, NK-клетки. Содержание Т-лимфоцитов в крови составляет 65–80 % от общего

количества лимфоцитов, В-лимфоцитов – 8–20 %, NK-лимфоцитов – 5–20 %.

Лимфоциты В (В-лимфоциты) – одна из популяций лимфоцитов. Термин произошел от названия органа «бурса Фабрициуса», где было впервые обнаружено созревание этих клеток у птиц. У человека В-лимфоциты созревают в костном мозге В-лимфоциты распознают чужеродные структуры (антигены), вырабатывая при этом специфические антитела (белковые молекулы, направленные против конкретных чужеродных структур).

Лимфоциты Т (Т-лимфоциты, или Т-клетки (Т – лат. thymus – тимус) – лимфоциты, развивающиеся у млекопитающих в тимусе из предшественников – претимоцитов, поступающих в него из красного костного мозга. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются, приобретая Т-клеточные рецепторы (TCR) и поверхностные маркеры. В зависимости от типа Т-лимфоцита у него на поверхности имеются молекулы CD4 (Т-хелпер) или CD8 (Т-киллер). У всех Т-лимфоцитов в мембране присутствует комплекс CD3 (CD – англ. Cluster of Differentiation), связанный с Т-клеточным рецептором (TCR) и обеспечивающий передачу сигнала о взаимодействии TCR с антигеном.

В отличие от **В-лимфоцитов**, способных распознавать и связывать белковые, полисахаридные и липопротеидные растворимые антигены, Т-лимфоциты могут распознавать только короткие пептидные фрагменты белковых антигенов на поверхности вспомогательных антигенпредставляющих клеток (дендритных, макрофагов или В-лимфоцитов) в комплексах с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости. Связывание антигена с антигенраспознающим рецептором на клеточной мембране индуцирует активацию Т-лимфоцита, которая проявляется продукцией и секрецией цитокинов, усиливающих процессы пролиферации и дифференцировки самих Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов.

Лимфоциты Т-киллеры (*от англ. to kill – убивать,* **естественные киллеры,** NK-лимфоциты, **NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты**) – вид лимфоцитов, осуществляющих лизис повреждённых клеток собственного организма. Мишени Т-киллеров – это клетки, поражённые внутриклеточными паразитами (к которым относятся вирусы и некоторые виды бактерий),

опухолевые клетки. Т-киллеры являются основным компонентом антивирусного иммунитета. **NK-клетки** – формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов). Они не имеют Т-клеточных рецепторов, CD3 или поверхностных иммуноглобулинов, но обычно около 80% несут CD8. Основная функция NK – уничтожение клеток организма, не несущих на своей поверхности MHC1 и таким образом недоступных для действия основного компонента противовирусного иммунитета – Т-киллеров. Уменьшение количества MHC1 на поверхности клетки может быть следствием трансформации клетки в раковую или действием вирусов, таких как ВИЧ.

Лимфоциты Т (Т-клетки памяти) – хранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют вторичный иммунный ответ, осуществляющийся в более короткие сроки, чем первичный иммунный ответ, так как минует основные стадии этого процесса.

Лимфоциты Т-хелперы (от англ. *helper* – помощник) – Т-лимфоциты, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, NK-клетки, презентируя им фрагменты чужеродного антигена при прямом контакте, а также гуморально, выделяя цитокины. Основным фенотипическим признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы CD4.

Выделяют несколько подтипов Т-хелперов.

Лимфоциты Т-хелперы 0 (Th0) – «наивные», недифференцированные Т-хелперы.

Лимфоциты Т-хелперы 1 (Th1) – преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя Т-киллеры; основной выделяемый цитокин – интерферон-гамма.

Лимфоциты Т-хелперы 2 (Th2) – активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа; продуцируют интерлейкины 4, 5 и 13.

Лимфоциты Т-хелперы 3 (T-reg, Т-регуляторы, Т-супрессоры) – экспрессируют на поверхности молекулы CD25 и Foxp3, секретируют интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta) и супрессируют иммунный ответ.

Лимфоциты Т-хелперы 17 (Th17) – подтип Т-хелперов, который в больших количествах продуцирует провоспалительный цитокин – IL-17.

Лимфоциты Т-регуляторные (Т-регуляторные клетки, регуляторные Т-лимфоциты, Т-супрессоры (*англ. regulatory T cells, suppressor T cells, Treg*) – центральные регуляторы иммунного ответа. Основная их функция – контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток).

Лимфоциты CD4 (CD4-лимфоциты) – подгруппа Т-лимфоцитов, имеющих происхождение от стволовой клетки крови. ***CD4*** – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig с молекулярной массой 55 кД, содержит 4 внеклеточных домена, трансмембранный домен и цитоплазматический участок, является маркёром Т-хелперов. Выполняет роль ко-рецептора αβTCR: связываясь с инвариантным β_2-доменом МНС II класса, участвует в распознавании молекул процессированного Аг, представляемого АПК. Является рецептором для ВИЧ, связываясь через домен D1 с gp120 вируса. Экспрессируются на тимоцитах (80-90 %), зрелых Т-лимфоцитах (65 % Т-хелперов), моноцитах, макрофагах, клетках Лангерганса, дендритных клетках.

Лимфоциты CD8 – субпопуляции цитотоксических Т- лимфоцитов и Т-супрессоров. CD8 экспрессируется у человека на Т-лимфоцитах (почти исключительно на супрессорах/киллерах), а также на части NK. CD8 обладает сродством к антигенам МНС класса I. Роль CD8 при распознавании антигена состоит в обеспечении клеточной адгезии, повышении сродства комплекса CD3-TcR-CD8 к антигену, ассоциированому с антигеном МНС класса I, и передаче сигнала в клетку. Цитофлуорометрическое определение CD8 на поверхности Т-лимфоцитов используется в клинической иммунологии для оценки содержания Т-киллеров/супрессоров, что является особенно информативным при диагностике иммунодефицитных состояний.

Липоарабиноманнан (Lipoarabinomannan-LAM) – гликолипид, являющийся вирулентным фактором микобатерии туберкулеза. Первичная функция LAM состоит в инактивации макрофагов и кислородных радикалов скавенджер клеток.

Ложноотрицательный результат – отрицательный результат исследования, когда результат должен быть положительным.

Ложноположительный результат – положительный результат исследования, когда результат должен быть отрицательным.

Макрофаги (моноциты) – тип белых кровяных клеток, участвующих в борьбе с инфекциями. Моноциты наряду с нейтрофилами являются двумя основными типами клеток крови, которые поглощают и уничтожают различные микроорганизмы. Когда моноциты покидают кровь и проникают в ткани, они превращаются в макрофаги. Макрофаги по своим функциям близки к моноцитам и могут бороться с инфекциями в тканях, а также выполнять некоторые другие функции, например, утилизировать мертвые клетки (мусорщики).

Маннозный рецептор – связывающий белок, преимущественно расположенный на поверхности макрофагов и дентритных клеток. Он способствует распознаванию патоенов, имеющих маннозу на своей поверхности, и запускает один из каскадов комплементарной системы.

Митоген (mitogen) – вещество, стимулирующее митоз; фактор, вызывающий переход клеток из G0-фазы к клеточному делению. Митогены в отличие от антигенов могут активировать Т- и В-клетки неспецифически. К митогенам относятся факторы роста.

МЛУ МБТ – микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Микобактерии туберкулеза (МБТ) устойчивы к изониазиду (isoniazid) и рифампину (rifampin).

Монокины являются продуктами деятельности макрофагов. К ним, в частности, относятся интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, колониестимулирующий фактор. Указанные медиаторы способствуют эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, а также вызывают развитие целого комплекса общих изменений в организме (лихорадку, лейкоцитоз, увеличение содержания в крови белков «острой фазы воспаления» и др.).

Мононуклеар – это общее название одноядерных клеток крови.

Мутантные бактерии – бактерии, у которых произошли генетические изменения и они стали отличаться от остальной популяции.

Мутация – процесс генетических изменений, например, в результате которого бактерии становятся устойчивыми к лекарствам.

НК-клетки (см. лимфоциты).

Нуклеозиды – это гликозиламины, содержащие азотистое основание, связанное с сахаром (рибозой или дезоксирибозой).

Оппортунистические инфекции (от лат. *opportunus* – удобный, выгодный и лат. *infectio* – заражение, также англ. *opportunity* – возможность) – заболевания, вызываемые патогенами (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые обычно не приводят к болезни у здоровых особей (с нормальной иммунной системой). Например, оппортунистическими инфекциями заражаются лица с иммунодефицитными состояниями.

Опсонизация – адсорбция опсонинов на поверхности бактериальных клеток и корпускулярных антигенов.

Опсонины – вещества, способствующие прилипанию бактерий и корпускулярных антигенов к фагоцитам и стимулирующие таким образом фагоцитоз. Среди опсонинов наибольшее значение для фагоцитоза имеют антитела – IgG и промежуточные продукты активации комплемента, в частности C3b. Их опсонизирующий эффект связан с наличием на поверхности мононуклеарных фагоцитов специальных рецепторов к F_c-фрагменту IgG и рецепторов к C3b. Кроме того, свойствами опсонинов обладают С-реактивный белок, фибронектин, тафтсин.

Пассивное выявление больных – диагностика ТБ у больных, обращающихся в медицинские учреждения, с помощью бактериоскопии мазков мокроты.

Патогенез – механизм зарождения и развития болезни и отдельных её проявлений. Рассматривается на различных уровнях – от молекулярных нарушений до организма в целом. Изучая патогенез, медики выявляют, как, каким образом развивается болезнь.

Патогенные бактерии – бактерии, которые обладают способностью вызывать развитие заболевания.

Первичная резистентность – устойчивость к противотуберкулезным препаратам у штамма M. tuberculosis, выделенного от больного, который никогда не получал эти препараты.

Перерыв в лечении – больной прервал лечение до завершения полного курса специфической терапии.

Период окна – интервал продолжительностью около 3 месяцев между моментом заражения человека ВИЧ и первым положительным результатом исследования крови на ВИЧ-инфекцию.

Перфорин – мономерный белок, вызывающий образование пор в цитоплазматической мембране. По структуре и функции он близок к C9. Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу или осмотическому лизису клетки. Выбор между апоптозом и лизисом имеет большое значение, поскольку при лизисе зараженной вирусом клетки произойдет освобождение вирионов, а апоптоз приведет к разрушению вирусов вместе с клеткой.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – экспериментальный метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

РНК-полимераза – фермент, осуществляющий синтез молекул РНК. В узком смысле, РНК-полимеразой обычно называют ДНК-зависимые РНК-полимеразы, осуществляющие синтез молекул РНК на матрице ДНК, т.е. осуществляющие транскрипцию. Ферменты класса РНК-полимераз очень важны для функционирования клетки, поэтому они имеются во всех организмах и во многих вирусах. Химически РНК-полимеразы являются нуклеотидилтрансферазами, полимеризующими рибонуклеотиды на 3'-конце цепи РНК.

Порины – белки, пронизывающие наружную мембрану клеточной стенки бактерий насквозь и образующие гидрофильные поры.

Приобретенная резистентность – резистентность M. tuberculosis к противотуберкулезным препаратам у больных ТБ, которые ранее уже получали специфическую терапию.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет – способность организма обезвреживать чужеродные и потенциально опасные микроорганизмы (или молекулы токсинов), которые уже попадали в организм ранее. Представляет собой результат работы системы высокоспециализированных клеток (лимфоцитов), расположенных по всему организму.

Профилактическое лечение – лечение, направленное на предупреждение заболевания, например, прием изониазида в некоторых ситуациях для профилактики ТБ.

Радикалы – частицы молекулы с неспаренным электроном на одной из орбит. Кислородными радикалами (обладающими кислородом с неспаренным электроном) являются супероксид-анион и гидроксильный радикал.

Рецептор (см. Клеточный рецептор).

Рецепторы комплемента 3 – биохимический каскад реакций. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым путем. Все три пути активации производят разные варианты С3-конвертазы (белка, расщепляющего С3).

Ретровирусы (лат. *Retroviridae*) – семейство РНК-содержащих вирусов, заражающих преимущественно позвоночных. Наиболее известный и активно изучаемый представитель – вирус иммунодефицита человека.

Рецидив – повторное развитие болезни после того, как больной был вылечен.

Сенсибилизация – присутствие в организме активированных иммунных клеток и антител против определенных типов антигенов. Сенсибилизированный организм способен быстро ограничивать распространение инфекции, предупреждая развитие болезни.

Сероконверсия – когда исследование крови на ВИЧ-инфекцию дает впервые положительный результат – обычно через 3 месяца после заражения.

Синдром Стивена – Джонсона – характерная сыпь в определенной локализации и воспаление слизистых оболочек.

Система комплемента (см. Комплемент).

Скавенджер – клетка-мусорщик *(название основано на англ. Scavenging – очищение).* Скавенджеры-макрофаги, поглощают чужеродные бактерии и вирусы, а также продукты тканевой и клеточной деградации.

Скрофула – поражение лимфоузлов шеи при ТБ.

Специфические антитела – иммуноглобулины против конкретных антигенов бактерий (стафилококки, стрептококки, возбудители дифтерии, кишечных инфекций, клостридии и др.), связываясь с бактериальными токсинами, вызывают их нейтрализацию, т. е. утрату токсического действия на организм. Сами бактерии, связавшиеся со специфическими антителами, быстрее и легче захватываются и убиваются фагоцитирующими клетками или лизируются активированной системой комплемента.

СПИД – **с**индром **п**риобретенного **и**ммунного **д**ефицита (англ. *AIDS*) – состояние, развивающееся на фоне ВИЧ-инфекции и характеризующееся падением числа CD4+ лимфоцитов, множественными оппортунистическими инфекциями, неинфекционными и опухолевыми заболеваниями. **СПИД является *терминальной стадией* ВИЧ-инфекции.**

Спинальный блок – нарушение циркуляции СМЖ.

Схема лечения – лечение одним или несколькими препаратами в течение определенного периода времени.

Толл-подобные рецепторы (*англ.* Toll-like receptor, TLR; от *нем.* toll – замечательный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Играют ключевую роль во врождённом иммунитете.

Тест на ВИЧ – исследование крови на антитела к ВИЧ.

Тест на чувствительность – определение чувствительности или резистентности возбудителей ТБ к противотуберкулезным препаратам.

Т-киллер (см. Лимфоциты Т-киллеры).

Т-лимфоциты (см. Лимфоциты Т).

Т-клетки памяти (см. Лимфоциты Т).

Т-клеточные рецепторы (см. Клеточный рецептор – Т).

Т-лимфоциты (см. Т-клетки).

Т-киллеры (см. Лимфоциты Т-киллеры).

Т-хелперы (см. Лимфоциты Т-хелперы).

Т-регуляторные клетки (см. Лимфоциты-Т регуляторные).

Транскрипционный фактор *NF-κB* (ядерный фактор «каппа-би»; англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB*) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Тропность (тропизм) – привязанность к определенным системам, тканям и даже клеткам. Например, ВИЧ отличается тропизмом к клеткам, имеющим CD4 антиген.

Туберкулез резистентный: штаммы Mycobacterium tuberculosis, устойчивые к тому или иному препарату, появляются в результате точечных мутаций в геноме бактериальной клетки.

Туберкулин – представляет собой смесь фильтратов убитых нагреванием культур микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего видов.

Тумор-некротический фактор (TFN-a) – фактор некроза опухолей (ФНО), (англ. *tumor necrosis factor, TNF*) – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся в основном моноцитами и макрофагами.

Узловатая эритема – болезненные напряженные красные узлы на передних поверхностях голеней.

Фаголизосома – результат слияния фагосомы с лизосомой.

Фагосома – вакуоль цитоплазмы фагоцитов, в которую заключен фагоцитируемый объект. Образуется в процессе фагоцитоза за счет фрагмента инвагинированной клеточной мембраны.

Фагоцитоз – активное захватывание и поглощение микроскопических инородных живых объектов (бактерии, фрагменты клеток) и твёрдых частиц клетками многоклеточных животных.

Фактор kappa-B – транскрипцио́нный фактор *NF-κB* (ядерный фактор «каппа-би»; англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB*) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-kB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака.

Факторы некроза опухоли – ФНО (TNF или семьи) – относятся к группе цитокинов, семья которого может привести к гибели клеток (апоптоза).

Фликтенулезный конъюнктивит – раннее проявление первичной туберкулезной инфекции, характеризующееся конъюктивальной инъекцией и наличием мелких узелков по лимбу (место перехода роговицы в склеру).

Хемокины – хемотаксические молекулы (англ. *chemokines*) **–** семейство небольших цитокинов, секретируемых клетками позвоночных. Хемокины объединяет их небольшой размер (от 8 до 10 кДа). Хемокины способны вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток (отсюда их название хемотаксические цитокины, сокращённо хемокины). Одна группа хемокинов (например, интерлейкин 8) является провоспалительными цитокинами и стимулирует миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа функционирует в нормальном гомеостазе и контролирует миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития нормальных тканей организма. Рецепторы хемокинов являются трансмембранными белками, относящимися к обширной группе т.н. рецепторов, сопряженных с G белком (серпентиновые рецепторы, GPCR). Хемокины секретируются рядом клеток иммунной системы, и в настоящее время идентифицировано более 40 таких белков.

Хемотаксис – процесс, благодаря которому лейкоциты покидают сосудистое русло и мигрируют в поврежденную ткань.

Хемотаксические факторы – медиаторы аллергических реакций, выделяемые из гранул тучных клеток, обеспечивают приток гранулоцитов и нейтрофилов в очаг развития реакции.

Химиотерапия – лечение химическими препаратами; например, противотуберкулезная химиотерапия означает лечение противотуберкулезными препаратами.

Цитозоль (англ. *cytosol*) или внутриклеточная жидкость, **матрикс цитоплазмы**, гиалоплазма – жидкость, находящаяся внутри клеток. У эукариот матрикс цитоплазмы отделен клеточными мембранами от содержимого органоидов, например, матрикса митохондрий.

Цитокины – небольшие пептидные информационные молекулы. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия.

Цитотоксические Т-клетки (см. Т-киллеры).

Цитотоксические CD8+ CTL способны убивать зараженные вирусами клетки при непосредственном контакте с ними. В месте контакта из CTL в мембрану клетки-мишени проникают порообразующие белки – перфорины, формирующие в мембране микроканалы, через которые в клетку-мишень проникают ферменты – фрагментины, вызывающие разрушение ядра клетки и ее гибель.

Цитоплазма – содержимое клетки, за исключением плазматической мембраны и ядра.

Человеческие лейкоцитарные антигены, *система генов тканевой совместимости человека* (англ. *HLA, Human Leucocyte Antigens*) – группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости у людей **(см. Главный комплекс гистосовместимости).**

ШЛУ-ТБ (XDR) – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. По определению, это устойчивость как минимум к рифампицину и изониазиду из числа противотуберкулезных препаратов первого ряда, в дополнение к устойчивости к любым фторхинолонам и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых для лечения ТБ (капреомицин, канамицин и амикацин).

Экссудат – скапливающаяся в очаге поражения жидкость с высоким содержанием белка и клетками воспаления.

Эмпирическое лечение – пробное лечение какого-либо заболевания без точного подтверждения диагноза.

Экзосома – везикулы размером от 30 до 90 мм, секретируются различными клетками организма. Экзосомы формируются из внешних мембран клеток и содержат внутриклеточные вещества.

Эндосома – мембранная внутриклеточная органелла. Большинство эндосом, образующихся в результате эндоцитоза из плазматической мембраны, транспортируются внутрь клетки. В процессе созревания эндосома проходит несколько последовательных стадий, постепенно превращаясь в лизосому.

Эпитопы – антигенная детерминанта, часть антигена, распознаваемая иммунной системой, преимущественно В- и Т- клетками. Антитела или антигенраспознающие рецепторы В-лимфоцитов и антигенрас-познающие рецепторы Т-лимфоцитов взаимодействуют не с целой антигенной молекулой, а с отдельными ее участками – эпитопами При этом В- и Т-лимфоциты распознают разные по характерологическим особенностям эпитопы.

Эффекторные клетки (см. Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильева Т. Е., Литвинова Н. Г., Шахгильдян В. И.* и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевт. арх. – 2007. – № 11. – С. 31-35.

2. ВИЧ-инфекцияи СПИД: клин. рекомендации / Под ред. В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 185 с.

3. *Зимина В.Н., Батыров Ф.А., Зюзя Ю.Р., Кравченко А.В.* и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник РГМУ. – 2012. – № 2. – С. 45-50.

4. *Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А.* и др. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 37-43.

5. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулёзной инфекции / Под ред. акад. РАН и РАМН М.А. Пальцева. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Шико, 2011. – 256 с.

6. Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. / Под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М., 2012. – 720 с.

7. Национальное руководство ФТИЗИАТРИЯ / Под общ. ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.

8. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). – ВОЗ: Копенгаген, 2012. – 91 с.

9. *Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р.* и др. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших

от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа // Арх. патологии. – 2007. – № 3. – С. 26-28.

10. *Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко* и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. – 2012. – № 6, приложение. – С.1-28.

11. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ, 2012. – 36 с.

12. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – ВОЗ, 2007. – 174 с.

13. *Кошечкин В.А., Иванова З.А.* Туберкулез: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 301 с.

14. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2012. – 246 с.

15. *Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А.* Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: Пособие для врачей. – М., 2006. – 120 с.

16. *Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В.* и др. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 50-54.

17. *Эйсмонт Н.В.* Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных с глубоким иммунодефицитом при ВИЧ-инфекции // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 14. – С. 40-46.

18. *Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A.* et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment // N Engl J Med. Oct 20 2011;365(16):1492-1501.

19. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents //Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) March 27, 2012 (http://AIDSinfo.nih.gov).

20. Roadmap for rolling out Xpert MTB/RIF for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. – Geneva, World Health Organization, 2010.

21. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015 : WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3.

22. WHO PROGRESS REPORT WHO/HTM/TB/2012.6.

Нормативные документы:

23. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 декабря 1999 г. № 19 «О неотложных мерах по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции».

24. Постановление Правительства Российской Федерации (ПП РФ) от 13 ноября 2001 г. № 790 «О федеральной целевой программе Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)».

25. Постановление правительства РФ №892 «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г.

26. Приказ МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21 марта 2003 года № 109 /Министерство Российской Федерации. – М., 2003. – 347 с.

27. Приказ МЗ СР РФ от 17.03.2006 №166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы Федерального государственного статистического наблюдения № 61».

28. Приказ Минздрава России от 08.11.2012 N 689 н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

29. Санитарно-эпидемиологические правила (СП 3.1.5. 2826-10), 2011 г.

30. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. Том № IV. Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, Москва, 2007. –

293с. Раздел 1.4.2. Превентивная терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – С. 154-155.

31. Федеральный закон от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)».

32. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

33. Федеральный закон от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».

Описание и программа раздела «Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых» в дисциплине «Фтизиатрия»

Цели и задачи

Целью изучения фтизиатрии – учения о туберкулезе студентами лечебного факультета – является подготовка врача общей практики, ориентированного в вопросах общей и частной фтизиатрии, в том числе в проблеме ко-инфекции ВИЧ-туберкулез. Кроме того, в процессе постдипломной подготовки врачей-терапевтов, инфекционистов в интернатуре и клинической ординатуре сформировать качественных специалистов, способных оказывать полноценную лечебно-профилактическую и психологическую помощь больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Для достижения цели ставятся задачи:

1. В процессе учебного времени провести теоретический цикл подготовки и контроль теоретических знаний по предусмотренным программой вопросам «Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых», включающим: этиологию, эпидемиологию, клинические проявления, диагностику, организацию и проведение сочетанной противотуберкулезной (ПТ) и антиретровирусной терапии (АРВТ).

2. Закрепить полученные теоретические знания по сочетанной туберкулез/ВИЧ-инфекции на клинических занятиях с курацией и демонстрацией больных, клиническими обходами, клиническими разборами и освоением практических навыков, специфических для данной патологии.

3. Сформировать навыки общения с больными с учетом этико-деонтологических особенностей ВИЧ-инфекции.

Инновационность раздела обеспечивается:

– содержанием в материалах пособия новейших сведений о научных достижениях в области изучения этиологии ВИЧ-инфекции, диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, методов лечения и профилактики сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ;

– высокой квалификацией педагогического коллектива, способного довести до студентов, интернов и клинических ординаторов последнюю научную информацию по программным вопросам;

– привлечением специалистов Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, ГУЗ и практических врачей лечебных отделений г. Москвы к методической помощи и педагогическому процессу;

– изложением материала курса с использованием всех доступных материалов и средств;

– изданием учебных и методических пособий, обобщающих последние достижения отечественной и зарубежной науки и практики в области изучения ВИЧ-инфекции, а также собственный клинический опыт;

– рациональным распределением учебного времени.

Программную подготовку студентов, интернов и клинических ординаторов обеспечивают:

1. Доктор мед.наук, профессор Кошечкин В.А.
2. Доктор мед.наук Зимина В.Н.
3. Ассистент Ширманов В.И.

Структура раздела

Для студентов:

Аудиторные занятия (всего)	– 8 часов.
Практические клинические занятия	– 8 часов.
Самоподготовка к практическим клиническим занятиям	– 8 часов.
Вид промежуточной аттестации	– зачет, экзамен.

Для интернов и клинических ординаторов:

Аудиторные занятия (всего)	– 24 часа.
Лекции	– 16 часов
Практические клинические занятия	– 8 часов.
Самостоятельная врачебная деятельность в лечебном отделении	– 132 часа.
Вид промежуточной аттестации	– зачет, экзамен.

Темы лекций

Этиология ВИЧ-инфекции	– 2 часа.
Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии	– 2 часа
Внеторакальные (внелегочные) проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	– 2 часа
Макроскопическая и микроскопическая патоморфологическая характеристика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	– 2 часа
Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	– 2 часа
Принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	– 2 часа
Эпидемиология туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ/ТБ) в РФ и в мире	– 2 часа
Организация лечебно-диагностической помощи больным ВИЧ-ТБ-инфекцией в РФ	– 2 часа.

Практические занятия

1. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции – 8 часов.

2. Самостоятельная врачебная деятельность в лечебном отделении с курацией 6 больных под руководством практических врачей лечебных отделений и консультативной помощи преподавателей кафедры – 132 часа.

Система контроля знаний для студентов

1. Ежедневное устное собеседование.
2. Ежедневный тестовый контроль тематический.
3. Тестовый контроль итоговый.
4. Итоговое устное собеседование.

Система контроля для интернов и клинических ординаторов:

1. Тестовый контроль и собеседование.
2. Экзамен по завершении обучения.

Программа курса

Этиология ВИЧ-инфекции. Характеристика ВИЧ. Пути и способы заражения ВИЧ. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции, ВИЧ и иммунная система. Естественное течение ВИЧ-инфекции. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита. Этапы генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. К вопросу о классификациях ВИЧ-инфекции и СПИДа. ВИЧ увеличивает риск туберкулеза. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по материалам секционных исследований. *(2 часа)*

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулезный плев-

рит/эмпиема. Острый милиарный туберкулез. Острейший туберкулезный сепсис. *(2 часа)*

Внеторакальные (внелегочные) проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТБ ПЛУ). Туберкулез мозговых оболочек, ЦНС. Туберкулез органов брюшной полости (абдоминальный туберкулез). Туберкулезный перикардит. Костно-суставной туберкулез (КСТБ). Туберкулез мочеполовой системы (МПТБ). *(2 часа)*

Макроскопическая и микроскопическая патоморфологическая характеристика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Особенности макроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии. Поражение легких. Поражение лимфатических узлов. Поражение кишечника. Поражение мочевой системы. Поражение ЦНС. Особенности микроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии. *(2 часа)*

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Постановка диагноза ВИЧ-инфекции. Установление факта инфицирования ВИЧ. Эпидемиологические критерии диагноза ВИЧ-инфекции. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции. Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции. Обнаружение антител к ВИЧ. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала. Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции. Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции. Формулировка диагноза при наличии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Определение случая СПИДа. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулинодиагностика, диаскинтест, IGRA-тесты. Выявления возбудителя (МБТ). Микроскопия. Светодиодная (LED) люминесцентная микроскопия. Культуральные методы. Выявление МБТ молекулярно-генетическими методами. Видовая идентификация. Определение лекарственной чувствительности возбудителя. Выявление LAM-антигена. Морфологическая диагностика. Диагностика других, помимо туберкулеза, вторичных заболева-

ний. Пробная противотуберкулезная тест-терапия (exjuvantibus). *(2 часа)*

Принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Необходимость своевременного начала лечения. Индивидуализированный подбор схемы химиотерапии на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза. *(2 часа)*

Антиретровирусная терапия (АРВТ) у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ). Характеристика схем АРВТ. Дискуссионные вопросы относительно показаний, сроков начала и выбора оптимальной схемы АРВТ. Особые рекомендации по назначению АРВТ. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции у больных коинфекцией. Рекомендованная лечебная тактика при развитии НЯ. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы. Парадоксальный ВСВИС, связанный с туберкулезом. Критерии парадоксального ВСВИС, связанного с туберкулезом, у пациентов с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. *(2 часа).*

Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. АРВТ как инструмент профилактики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционный противотуберкулезный контроль. *(2 часа)*

Эпидемиология туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ/ТБ) в РФ и в мире. *(2 часа)*

Организация лечебно-диагностической помощи больным ВИЧ-ТБ-инфекцией в РФ. Государственная политика по предупреждению ВИЧ-инфекции в РФ. Порядок оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Организация диагностики, лечения и диспансерного наблюдения у людей, живущих с ВИЧ. Диагностика туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ. Организация диспансерного наблюдения за больными туберкулезом с ВИЧ сочетанной инфекцией. Диспансерное наблюдение за больными туберкулезом с ВИЧ сочетанной инфекцией на амбулаторном этапе. Организация стационарного лечения больных туберкулезом с ВИЧ соче-

танной инфекцией. Порядок учета туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных граждан на территории Российской Федерации.

Практические занятия

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции. Серологические исследования: методы, последовательность проведения исследований и оценка результатов, особенности серологических исследований разных групп населения, тестирование донорской крови. Карантинизация свежезамороженной плазмы. Реакция ПЦР в диагностике ВИЧ-инфекции. *(8 часов)*

Темы рефератов, курсовых работ

Этиология ВИЧ-инфекции.

Характеристика ВИЧ.

Пути и способы заражения ВИЧ.

Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции, ВИЧ и иммунная система.

Естественное течение ВИЧ-инфекции.

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции.

Перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита.

Этапы генерализации туберкулеза у больных у больных ВИЧ-инфекцией.

К вопросу о классификациях ВИЧ-инфекции СПИДа.

Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по материалам секционных исследований. *(2 часа)*

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии.

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания на различных стадиях ВИЧ-инфекции.

Внеторакальные (внелегочные) проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Макроскопическая и микроскопическая патоморфологическая характеристика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Особенности микроскопической картины ВИЧ-ассоциированного туберкулеза по данным аутопсии.

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Установление факта инфицирования ВИЧ.

Эпидемиологические критерии диагноза ВИЧ-инфекции. Клинические критерии диагностики ВИЧ-инфекции.

Лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции.

Обнаружение антител к ВИЧ. Обнаружение ВИЧ, его антигенов и генетического материала.

Неспецифические лабораторные признаки ВИЧ-инфекции.

Постановка клинического диагноза ВИЧ-инфекции.

Формулировка диагноза при наличии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Определение случая СПИДа.

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Принципы лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Индивидуализированный подбор схемы химиотерапии на результатах качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза.

Антиретровирусная терапия (АРВТ) у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ).

Характеристика схем АРВТ.

Нежелательные реакции при лечении туберкулеза и ВИЧ-инфекции у больных ко-инфекцией.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы.

Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Эпидемиология туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ/ТБ) в РФ и в мире.

Организация лечебно-диагностической помощи больным ВИЧ-ТБ-инфекцией в РФ. Организация диагностики, лечения и диспансерного наблюдения у людей, живущих с ВИЧ. Диагностика туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ.

Организация диспансерного наблюдения за больными туберкулезом с ВИЧ сочетанной инфекцией.

Диспансерное наблюдение за больными туберкулезом с ВИЧ сочетанной инфекцией на амбулаторном этапе.

Организация стационарного лечения больных туберкулезом с ВИЧ сочетанной инфекцией.

Порядок учета туберкулеза среди ВИЧ-инфицированным граждан на территории Российской Федерации.

Учебное издание

Владимир Анатольевич Кошечкин
Вера Николаевна Зимина
Вячеслав Иванович Ширманов

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Учебное пособие

Редактор *Ж.В. Медведева*
Технический редактор *Н.А. Ясько*
Компьютерная верстка *М.Н. Заикина*
Дизайн обложки *М.В. Рогова*

Тематический план изданий
учебной и научной литературы 2013 г., № 32а

Подписано в печать 06.11.13 г. Формат 60×90/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 19,75. Тираж 500 экз. Заказ 1111

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, тел. 952-04-41