

Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б.

*ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН,
СНИЛ ЭП СПИД ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом,
г. Москва,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является общемировой проблемой: туберкулез является основной причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией. Особенности течения, диагностики и эффективность лечения туберкулеза зависят от стадии ВИЧ-инфекции. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулеза не отличается от такового у лиц без ВИЧ-инфекции, тогда как на поздних стадиях туберкулез приобретает атипичные клинико-рентгенологические и морфологические черты, что вызывает значительные диагностические трудности. Высока частота генерализованных форм туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Противоречивые сведения о частоте бацилловыделения, наличие других вторичных инфекций у этой категории больных требуют современной комплексной диагностики (биопсийной, лучевой, молекулярной). Стандартные краткосрочные схемы лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией зачастую не эффективны, поэтому длительность лечения таких больных должна быть не менее 9 месяцев. Важнейшим аспектом является комбинированная (противотуберкулезная и антиретровирусная) терапия больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез; лечение туберкулеза; ВИЧ-инфекция; ТБ/ВИЧ; антиретровирусная терапия (АРТ).

Zimina V.N., Kravtchenko A.V., Viktorova I.B.

*Central Tuberculosis Research Institute of Russian Academy of Medical Sciences,
Central Epidemiology Research Institute of Rospotrebnadzor, Federal HIV Center, Moscow, Russia,
State Medical Institute for Postgraduate Training, Novokuznetsk, Russia.*

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL COURSE AND TREATMENT FEATURES OF TUBERCULOSIS IN HIV-POSITIVE PATIENTS

Tuberculosis in HIV-infected persons is a worldwide problem: tuberculosis is the main cause of death in HIV-positive patients. Clinical features, diagnostic strategies and efficacy of tuberculosis (TB) treatment depend on HIV stage. In early stages of HIV-infection TB has the same clinical, radiologic and morphological characteristics as in HIV-negative persons. Atypical symptoms, imaging features and morphology of TB in advanced stages of HIV infection make significant diagnostic difficulties. The rate of generalized multiorgan TB is very high. Controversial data about smear/culture positive rates in these patients, as well as numerous other opportunistic infections require different diagnostic procedures (imaging, biopsy, molecular methods). Standard short-course regimens of TB treatment in HIV-positive patients are known not to be effective, so treatment duration of this category of patients should be at least 9 months. Antiretroviral therapy plays a key role in the management of patients with TB/HIV.

Key words: tuberculosis; treatment of tuberculosis; HIV-infection; TB/HIV; antiretroviral therapy (ART).

Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в России к настоящему времени явилось быстрое увеличение числа тяжелых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, нуждающихся в анти-

ретровирусной терапии, что связано с резким подъемом заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2000-2001 гг. По мнению В.В. Покровского, к 2008 году ситуация с ВИЧ-инфекцией в России достигла критического

уровня, когда, с одной стороны, вполне возможен переход эпидемии в генерализованную стадию, а с другой — еще не упущена возможность стабилизации ситуации [19].

Концепция о туберкулезе, как исчезающей болезни, оказались ошибочной. Сегодня туберкулез, как и много веков назад, остается одним из основных инфекционных заболеваний, приводящих к смерти людей. Так, каждый год отмечается увеличение числа новых случаев этого заболевания. По данным ВОЗ, в 2009 г. во всем мире насчитывалось 9,4 миллионов случаев заболевания туберкулезом. Надо отметить, что, хотя в абсолютном выражении общее число случаев заболевания туберкулезом увеличивается в результате роста численности населения, число таких случаев на душу населения падает. Темпы этого снижения являются медленными, менее чем на 1 % в год. Самый высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в 2004 г. и составил 142 случая на 100000 человек. В 2009 г. от туберкулеза умерли 1,3 миллиона людей с ВИЧ-отрицательным статусом, еще 380000 случаев смерти произошли среди ВИЧ-положительных больных, умерших от туберкулеза [42].

В России до 1991 года показатели распространенности туберкулеза снижались и были сопоставимы со средними показателями в большинстве стран Европы. В связи с ухудшением социально-экономического уровня жизни населения, в период 1990-2000 гг. показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза выросли более чем в 2 раза, достигнув 90,7 и 21,5 на 100 тыс. населения. В последние годы отмечается некоторая стабилизация заболеваемости на уровне 82,4-83,8 на 100000 населения. В 2009 году было выявлено 117227 новых случаев заболевания туберкулезом (82,6 на 100000 населения), что на 2,9 % меньше аналогичного показателя 2008 года, однако в 13-20 раз превышает показатели заболеваемости туберкулезом во многих развитых странах. Показатель смертности в 2009 году составил 16,5 на 100 тысяч человек. По мнению ведущих фтизиатров России, незначительные положительные сдвиги в динамике заболеваемости в стране, отмеченные с 2003 года, обусловлены принятием ряда законодательных актов и некоторым улучшением финансирования противотуберкулезных мероприятий [25]. Однако ежегодный значительный рост распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), слияние двух эпидемий, туберкулеза и ВИЧ-инфекции, наряду с социальными проблемами в обществе, не позволяют делать оптимистические прогнозы.

Проблема туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией стала очевидна в последнее десятилетие XX века. Сходство отдельных звеньев патогенеза, вовлечение в эпидемиологический процесс одних и тех же групп риска при условии высокой инфицированнос-

ти микобактериями туберкулеза (МБТ) населения обусловили крайне неблагоприятное развитие сочетанной эпидемии. В мировом масштабе туберкулез — одна из главных причин смертности у больных СПИДом. По данным ВОЗ, в 2007 г. в мире количество больных сочетанной инфекцией составляло 1370000 человек, или около 13 % от всех случаев туберкулеза. Однако распространенность туберкулеза как вторичного заболевания при ВИЧ-инфекции географически неоднородна. Так, по данным отчетов медицинской статистики США и Западной Европы, туберкулез на стадии СПИДа развивается не более чем у 5 % пациентов. В этих странах, где широко используется антиретровирусная терапия, заболеваемость туберкулезом идет на убыль. В то же время, в странах Южной Африки, Восточной Европы, России 30-75 % от числа лиц, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции, заболевают туберкулезом, при этом смертность возрастает до 43-89 % [42].

Это связано с тем, что заболеваемость туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией напрямую коррелирует с общей инфицированностью МБТ населения. По данным ВОЗ, в мире туберкулезом инфицирована 1/3 населения, в нашей стране инфицировано практически все взрослое население. ВИЧ-инфекция на стадии глубокого иммунодефицита — самый мощный фактор для прогрессирования латентной инфекции в активный туберкулез. Среди всех инфицированных микобактериями туберкулеза риск развития заболевания туберкулезом составляет 10 % в течение жизни, а у больных с ВИЧ-инфекцией он повышается до 5-10 % в течение одного года.

В России до 2003 года эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза развивались параллельно, не оказывая взаимоусугубляющего влияния на эпидемиологическую обстановку в стране. В этот период у большинства пациентов ВИЧ-инфекция находилась в субклинической стадии и заболеваемость туберкулезом у этой категории пациентов была несколько выше общепопуляционной только за счет значительного количества лиц, входивших в социальные группы риска по туберкулезу [31]. В начале 2000-х годов в отечественной литературе стали появляться первые публикации о клиническом течении туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Но уже в 2001 году О.П. Фролова, основываясь на анализе развития эпидемии ВИЧ-инфекции и первых данных о течении и летальности при туберкулезе у пациентов на стадии СПИДа (из 1344 человек туберкулез развился у 753), определяет исключительно неблагоприятный прогноз в отношении эпидемиологической обстановки по сочетанной патологии для России [28]. Уже к 2005 году наметилась стойкая тенденция слияния двух эпидемий в регионах с большим бременем ВИЧ-инфекции (Санкт-Петербург, Москва, Калининградская, Свердловская области и др.). К 2008 году эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации продолжала развиваться в соответствии с прогнозом, сделанным в начале десятилетия. Среди контингента больных ВИЧ-инфекцией продолжает расти число

Корреспонденцию адресовать:

ЗИМИНА Вера Николаевна,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

лиц, у которых развиваются поздние стадии. Это приводит к тому, что у все большего числа больных ВИЧ-инфекцией, инфицированных МБТ, на фоне иммунодефицита развивается активный туберкулез. Так в 2001 г. количество лиц, находящихся на стадии СПИДа было 0,9 %, в 2009 г. — 11,4 %, а количество больных сочетанной инфекцией в 2001 г. — 1298, в 2009 г — уже 20755 [12, 29].

В отличие от большинства вторичных заболеваний (в том числе остальных микобактериальных инфекций, которые развиваются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции), туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции при любом количестве CD4-лимфоцитов, однако остро прогрессирующий, генерализованный, диссеминированный туберкулез характерен именно для больных с выраженным иммунодефицитом.

Гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции обнаруживают явную корреляцию с количеством CD4-лимфоцитов. По данным российских ученых, при аутопсийном исследовании умерших от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл микроскопическая морфологическая картина имеет ряд особенностей: отсутствуют признаки волнообразного течения процесса, отмечаются мономорфность очагов специфического воспаления, гнойно-некротический характер воспаления с отсутствием продуктивного компонента, преимущественно периваскулярная локализация очагов и деструктивный васкулит. Утрата черт специфической морфологической картины туберкулезного воспаления затрудняет диагностику, морфологическая картина становится похожей на абсцедирующую бактериальную пневмонию или микотическое поражение. При окраске по Цилю-Нильсену в некротических массах, в цитоплазме лейкоцитов, как правило, обнаруживается большое количество кислотоустойчивых микобактерий [13, 16]. При количестве CD4-лимфоцитов более 500 кл/мкл гистологические изменения при туберкулезе представлены классическими туберкулезными гранулемами с казеозным некрозом в центре, поражение ограничивается легочным компонентом. При умеренно выраженном иммунодефиците (количество CD4-лимфоцитов от 400 до 200 клеток/мкл) морфологическая картина туберкулезного воспаления характеризуется острым прогрессированием туберкулеза с преобладанием альтеративно-экссудативных процессов, однако вокруг некоторых очагов имеется продуктивная реакция в виде небольшого количества эпителиоидных и гигантских клеток [6, 17].

Клинические проявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией (как и морфологическая картина) зависят от степени выраженности иммунодефицита. Базовые клинические исследования показали, что на «ранних» стадиях ВИЧ-инфекции (IIb-IVa стадии по классификации В.И. Покровского) клинические проявления туберкулезной инфекции не отличаются от течения туберкулеза у неинфицированных ВИЧ людей [30]. В этот период течения ВИЧ-инфекции туберкулез обычно проявляется изолированным торакальным процессом с образованием инфильтративно-очаговых изменений, преимущественно в верхних долях легких, часто с образованием полостей распада. Клиническая картина характеризуется изначально малосимптомным течением, затем постепенно развивается характерный для туберкулезной инфекции интоксикационный синдром, характеризующийся повышением температуры, преимущественно в вечернее время, слабостью, потливостью, позже присоединяется кашель с умеренным количеством слизисто-гнойной мокроты, нередко кровохарканье или легочное кровотечение. Чувствительность к туберкулину, как правило, сохранена и сопоставима с данными у пациентов без ВИЧ-инфекции [5, 26]. В целом процесс протекает по типу вторичного туберкулеза.

ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений до сих пор остается малоизученной проблемой. Клинические проявления на этой стадии встречаются в 53-93 % случаев. В период острой ВИЧ-инфекции, когда имеет место транзитное снижение уровня CD4-лимфоцитов (стадия IIb), туберкулез может развиваться как вторичное заболевание, но, ввиду умеренной иммуносупрессии, в большинстве случаев характеризуется типичными проявлениями, и его диагностика в этот период, как правило, так же не вызывает особых сложностей. Кравченко А.В. и соавт. отмечали развитие различных вторичных заболеваний у больных на стадии первичных проявлений в 28,4 % случаев, туберкулез развился лишь в 3 % наблюдений и ограничивался легочным компонентом [4].

По мере прогрессирования иммунодефицита, когда количество Т-лимфоцитов, обеспечивающих эффективность естественного приобретенного противотуберкулезного иммунитета, снижается, туберкулез прогрессирует в степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и развитием лимфо-гематогенной диссеминации. Клиническая картина туберкулеза в этот период теряет типичность проявления, процесс характеризует-

Сведения об авторах:

ЗИМИНА Вера Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел фтизиатрии, ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва, Россия. E-mail: vera-zim@yandex.ru

КРАВЧЕНКО Алексей Викторович, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, СНИЛ ЭП СПИД ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Москва, Россия. E-mail: kravtchenko@hivruussia.net

ВИКТОРОВА Ирина Борисовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра фтизиопульмонологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viktorova@kuz.ru

ся злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Острота, скорость развития туберкулеза на фоне иммуносупрессии напоминает течение неспецифической бактериальной инфекции, причем темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита. В структуре клинических форм начинают преобладать туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (60,4–95 %), диссеминированные, милиарные процессы (62–72 %), поражение серозных оболочек (6,7–24 %) [1, 23]. Ряд авторов отмечают, что течение туберкулезного плеврита у таких больных характеризуется острым прогрессированием, злокачественным течением с длительным накоплением экссудата [15, 32].

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречаются генерализованные формы туберкулеза [8]. Достаточно характерным для этого периода течения туберкулеза является специфическое поражение нервной системы, которое является самым грозным проявлением туберкулеза и может протекать в виде менингита или менингоэнцефалита [20]. По данным исследования А.М. Пантелева, наиболее частой внеторакальной локализацией туберкулеза является туберкулез периферических и мезентериальных лимфатических узлов (69,2 % наблюдений). Одновременное их поражение с внутригрудными лимфатическими узлами, по мнению автора, образует типичную триаду генерализованного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией [15]. Скопин М.С. и соавт. изучали особенности течения абдоминального туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Было установлено, что среди органов брюшной полости мезентериальные лимфатические узлы поражаются в 39 % наблюдений, печень — в 4 %, селезенка — в 56 %, брюшина — в 42 %, кишечник — в 25 % случаев. [22].

Результаты исследования течения туберкулеза на фоне длительной антиретровирусной терапии (АРВТ) показывают, что при восстановлении иммунитета в 82 % наблюдений специфический процесс опять приобретает черты вторичного туберкулеза с типичной клинко-рентгенологической картиной [49].

Рентгенологическая картина отображает морфологические изменения в легочной ткани. В многочисленных работах подчеркивается, что сканологический синдромокомплекс туберкулеза легких на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции в большинстве наблюдений бывает атипичным. Наиболее часто (до 72 %) отмечается увеличение корней легких и верхнего средостения за счет поражения внутригрудных лимфатических узлов, часто с прикорневой инфильтрацией [3]. По данным некоторых авторов, до 30 % изменений в легких могут не регистрироваться, либо воз-

можно лишь наличие усиления легочного рисунка за счет субмилиарной диссеминации [37, 48].

Сведения об обнаружении возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже и колеблется в диапазоне от 17,4 % до 36,3 % [21, 35]. По результатам других исследований, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных (81 % против 65 %) [18]. Пантелеев А.М. изучал частоту бактериовыделения в зависимости уровня CD4-лимфоцитов. Было выявлено, что при уровне CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл бактериовыделение регистрировали у 65 % больных, а при уровне менее 50 клеток/мкл — в 72,8 % случаев [14]. Анализ клинических данных в Африке показал, что бактериовыделение на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции выше, чем на «ранних» [36, 50].

Диагностика туберкулеза на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции из-за атипичного течения, особенностей лучевой диагностики и нередко генерализованного характера поражения бывает значительно затруднена. Существующие традиционные алгоритмы диагностики теряют свою актуальность у этой категории больных. Туберкулинодиагностика ввиду пассивной анергии при иммунодефиците оказывается несостоятельной.

Основные трудности дифференциальной диагностики заключаются в том, что заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией вызывают более 20 инфекционных агентов и, кроме того, у 80 % умерших больных с ВИЧ-инфекцией выявляется различная легочная патология [2, 10, 30].

При этом клинко-рентгенологическая картина, изменения функциональных показателей дыхательной системы, лабораторные данные при поражении различной этиологии идентичны, что обуславливает несвоевременную постановку этиологического диагноза, позднее начало этиотропной терапии и, как результат, в ряде случаев гибель больного. По данным анализа летальных исходов среди взрослых больных с ВИЧ-инфекцией г. Москвы удельный вес клинически не распознанных вторичных заболеваний (основным из которых является туберкулез) у пациентов, проходивших лечение в неспециализированных клиниках, составлял до 50 % [16].

Учитывая недостаточную чувствительность обнаружения МБТ в мокроте и промывных водах бронхов традиционными микробиологическими методами, особенно на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции, возникает необходимость использования дополнитель-

Information about authors:

ZIMINA Vera Nikolaevna, candidate of medical sciences, researcher, tuberculosis department, Central tuberculosis research institute of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia. E-mail: vera-zim@yandex.ru

KRAVTSCHENKO Aleksey Viktorovich, doctor of medical sciences, professor, Leading researcher, Central epidemiology research institute of Rosпотребнадзор, Federal HIV Center, Moscow, Russia. E-mail: kravtchenko@hivruussia.net

VIKTOROVA Irina Borisovna, candidate of medical sciences, assistant, phthiopolmonary department, Novokuznetsk State Medical Institute for Postgraduate Training, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viktorova@kuz.ru

ных методов диагностики для верификации диагноза. Наиболее клинически значимые исследования представлены в работе В.И. Шахгильдяна и соавт., где определено диагностическое значение обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и биоптатах бронхов у больных ВИЧ-инфекцией. Было доказано, что выявление ДНК МБТ является достоверным лабораторным маркером наличия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Клиническая чувствительность обнаружения ДНК МБТ в БАЛЖ составила 71 %, специфичность — 88,5 %; в биоптатах бронха — 61,2 % и 98 %, соответственно [7].

По мнению Литвиновой Н.Г. и соавт., вескими аргументами в пользу туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при проведении фибробронхоскопии (ФБС) являются косвенные признаки увеличения внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в виде яркой, застойной полнокровной слизистой, «сглаженности» и/или «напряженности» карины, признаки сдавления бронхов извне и изъязвление слизистой оболочки бронхов [24]. Большинство авторов отмечают, что наибольшие трудности представляет диагностика абдоминального туберкулеза [3, 23, 14]. Как показали исследования В.В. Серовой и соавт., при УЗИ органов брюшной полости больных ВИЧ-инфекцией, эхо-признаками возможного туберкулезного поражения могут служить увеличенные лимфоузлы и селезенка, наличие в их паренхиме гипо- и анэхогенных очаговых изменений, слияние лимфоузлов в конгломераты [27]. С учетом частоты внелегочных поражений, в диагностике немаловажная роль отводится биопсиям из выявленных подозрительных очагов поражения, в частности из периферических лимфатических узлов, селезенки, печени, при этом частота выявления микобактерий туберкулеза из аспиратов лимфатических узлов составляет более 70 %.

Трудности дифференциальной диагностики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции нередко определяются сочетанием нескольких вторичных заболеваний одновременно с туберкулезом. В результате обследования и лечения 411 больных сочетанной инфекцией, Батыров Ф.А. наблюдал наличие других вторичных заболеваний у 19,9 % больных [3]. По данным Литвиновой Н.Г. и соавт., более чем у 30 % пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл поражение легких было обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулез, пневмоцистоз, ЦМВ-инфекция и др.) [24].

Учитывая все сложности дифференциальной диагностики (особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции), обязательными условиями своевременной диагностики вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией являются: возможность проведения комплексного инструментального обследования (бронхоскопия, гастроскопия, колоноскопия, офтальмоскопия, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного и спинного мозга, КТ органов грудной клетки), возможность проведения диагностической биопсии, а также использование молекулярных методов диагностики [23].

Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии остается малоизученной проблемой. Ввиду того, что туберкулез не является истинным вторичным заболеванием, не каждый случай возникновения туберкулеза у пациента с ВИЧ-инфекцией требует назначения АРВТ. Большинство авторов считают, что лечение туберкулеза у ВИЧ-позитивных больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции имеет столь же высокую эффективность, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов [11, 34].

Длительность химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией до сих пор не определена. Первоначально, когда большинство пациентов было на «ранних» стадиях ВИЧ-инфекции, многие исследователи считали, что лечение туберкулеза и его эффективность не отличаются от обычных режимов химиотерапии, длительность которых составляет 6-8 месяцев. Но обзор исследований по эффективности 6-месячной противотуберкулезной химиотерапии у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее показал, что эффективность основного курса была сопоставима в обеих группах, но у пациентов с ВИЧ-инфекцией риск рецидивов был достоверно выше (10 % против 3,4 %) [33]. В дальнейшем многими работами было доказано, что краткосрочная 6-месячная терапия и интермиттирующий режим лечения туберкулеза малоэффективны в отношении больных с ВИЧ-инфекцией. Обзор 47 проспективных исследований, касающихся рецидивов туберкулеза после стандартного курса химиотерапии, показал, что риск развития рецидива растет пропорционально уменьшению длительности химиотерапии [40].

При сравнительном анализе эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без нее было выявлено, что исходы лечения значительно хуже у ВИЧ-позитивных пациентов. Так, уровень летальности, по данным разных авторов, значительно различался в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией (11-25 %) и без нее (0,5-6,2 %) [39, 41, 43].

Известно, что наиболее значимым предиктором выживаемости является степень иммуносупрессии. Однако степень иммунодефицита не является единственным предопределяющим фактором: неэффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также связана с лекарственной устойчивостью и низкой приверженностью к лечению.

Применение современных схем АРТ при лечении ВИЧ-инфекции позволяет снизить уровень РНК ВИЧ ниже порога определения тест-системой и достичь существенного увеличения числа CD4-лимфоцитов (более чем на 100 клеток/мкл) через год лечения у большинства пациентов [9]. Вопрос о сроках назначения АРТ при одновременном лечении туберкулеза дискутируется. Некоторые специалисты рекомендуют отложить АРТ до завершения основного курса лечения туберкулеза. В этом случае ведение пациента упрощается, туберкулез лечится по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается, значительно снижается риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной сис-

темы (ВСВИС) [46]. Однако у больных с низким числом CD4-лимфоцитов задержка с началом АРТ может привести к развитию других вторичных заболеваний и даже смерти.

Большинство ученых считают, что диагноз туберкулеза не должен быть препятствием для назначения АРТ пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [2, 9, 30]. Данное мнение основано на результатах исследований, которые подтверждают, что одновременное назначение АРТ и противотуберкулезной терапии у пациентов с низким количеством CD4-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) значительно улучшает показатели выживаемости. В 2009 г. были опубликованы данные крупного исследования SAPiT, включившего анализ лечения 642 больных активным туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Исходный уровень CD4-лимфоцитов был 167–181 клеток/мкл. В зависимости от сроков начала АРТ пациенты были разделены на 2 группы: первая группа — АРТ начата во время основного курса лечения туберкулеза (интегрированное лечение); вторая группа — АРТ начата после полного завершения курса лечения туберкулеза (последовательное лечение). По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулеза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе интегрированного лечения была достоверно ниже (6 % против 13 %). Несмотря на то, что СВИС встречался в первой группе достоверно чаще (12,1 % против 3,8 %), он не влиял на окончательные результаты лечения и смертность [45]. Похожие данные представлены и в исследовании Velasco M. и соавт. — смертность в группе пациентов при одновременном назначении противотуберкулезной терапии и АРТ была 9,3 %, а в группе с отложенным лечением АРТ — 19,7 % [38].

Ведущие ученые по вопросам ВИЧ-инфекции отмечают, что лечение активного туберкулеза всегда клинически и прогностически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что таким пациентам показано одновременное лечение обеих инфекций, сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск развития СВИС и тяжелых побочных реакций на комбинированную терапию. При условии развития туберкулеза на фоне АРВТ, антиретровирусную терапию продолжают и, при необходимости, корректируют с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов [2, 9, 30, 38].

Данные некоторых исследований показывают, что вирусологический, иммунологический и клинический ответы на АРВТ у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом равны таковым у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Lopez-Cortes L.F. и соавт., обобщая опыт комбинированной противотуберкулезной химиотерапии и АРТ у 137 больных, отметили, что 9-месячный и более длительный курс лечения при условии высокой приверженности больных к терапии позволяет добиться неопределяемой вирусной нагрузки (ВН), удовлетворительного иммунологического ответа и характеризуется отсутствием рецидивов туберкулеза [44]. По данным Manosuthi W. и соавт., эффективность комбинированной терапии 188 больных с медианой CD4-лимфоцитов 36 клеток/мкл и начавших АРТ в среднем через 1,7 месяцев химиотерапии к 48 неделям лечения была следующей: 76,6 % — излечены, 3,7 % — умерли, 2,7 % продолжили лечение ввиду обострения туберкулеза, остальные прервали лечение [47].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что ВИЧ-инфекция на «поздних» стадиях является самым серьезным фактором риска развития туберкулеза. Высокая летальность у этой категории пациентов обусловлена как атипичностью клинических проявлений и рентгенологической картины туберкулеза, так и сложностью курации таких пациентов.

Учитывая, что сведения о частоте бактериовыделения носят противоречивый характер, до сих пор остается открытым вопрос о диагностических подходах и оптимальном алгоритме диагностики туберкулеза на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции, информативности биопсийных методов диагностики.

По данным большинства исследований, стандартная краткосрочная химиотерапия туберкулеза недостаточно эффективна у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, часто ведет к обострению и рецидивам туберкулезного процесса. В настоящее время длительность основного курса лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на «поздних» стадиях окончательно не определена, но доказано, что она должна быть не менее 9 месяцев.

В литературе отмечена важная проблема — комбинированной (противотуберкулезной и антиретровирусной) терапии больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Опыт лечения этой категории больных в мире невелик, отсутствуют данные о наиболее рациональных режимах химиотерапии, противоречивы сведения о побочных реакциях и эффективности лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что требует проведения дальнейших исследований по этой сложной и актуальной теме.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеева, Л.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфицированных в Москве /Л.П. Алексеева //Актуальные проблемы туберкулеза на рубеже XX-XXI столетий: сб. материалов науч.-практ. конф. — М., 1999. — С. 38.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010: пер. с англ. /Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М., 2010. — 490 с.
3. Батыров, Ф.А. Организация комплексной лучевой диагностики туберкулеза (генерализованного) среди больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции /Ф.А. Батыров, Г.В. Климов //Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией: сб. материалов III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — М., 2009. — С. 85.

4. Кравченко, А.В. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины и диагностики /А.В. Кравченко, А.В. Мирошниченко, В.Г. Канестри //Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 18-22.
5. Ерохин, В.В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных /В.В. Ерохин, З.Х. Корнилова, Л.П. Алексеева //Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 10. – С. 20-27.
6. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции /З.Х. Корнилова, Ю.Р. Зюзя, Л.П. Алексеева и др. //Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 10. – С. 13-20.
7. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией /В.И. Шахгильдян, Н.Г. Литвинова, С.В. Морозова и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 50-54.
8. Корнилова, З.Х. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией /З.Х. Корнилова //Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: сб. материалов науч.-практ. конф. – М., 2005. – С. 132-134.
9. Кравченко, А.В. Современные подходы к началу высокоактивной антиретровирусной терапии и выбор оптимальной схемы лечения первой линии /А. В. Кравченко //Фарматека. – 2008. – № 19. – С. 79-83.
10. Крофтон, Дж. Клиника туберкулеза: пер. с англ. /Дж. Крофтон, Н. Хорн, Ф. Миллер. – М.: Медицина, 1996. – 200 с.
11. Кузьмин, О.А. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Калининградской области /О.А. Кузьмин, Е.Н. Туркин, Т.Н. Никитина //Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 10. – С. 37-40.
12. Михайлова, Л.А. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, ее вторичным заболеваниям и работы с данным контингентом больных в 2009 году по отчетной форме ФСН № 61 /Л.А. Михайлова, И.Г. Шинкарева, О.П. Фролова //Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Бюл. № 9. – М., 2010. – С. 2-11.
13. Михайловский, А.М. Клинико-патоморфологическая картина туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) /А.М. Михайловский //Матер. науч. трудов (к 85-летию со дня рождения засл. деятеля науки, проф. М.М. Авербаха). – М., 2010. – С. 250-253.
14. Пантелеев, А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией /А.М. Пантелеев //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16-22.
15. Пантелеев, А.М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных /А.М. Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун //Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
16. Пархоменко, Ю.Г. Анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных взрослых больных Москвы за 2002-2003 гг. /Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич, В.И. Шахгильдян //Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 72-74.
17. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) /И.Ю. Бабаева, З.С. Земскова, Л.Е. Гедымин и др. //Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 12. – С. 38-41.
18. Поздно выявленный туберкулез среди больных, инфицированных и не инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти /З.М. Загдын, А.Ю. Ковеленов, В.Н. Шабалин и др. //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 70-77.
19. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз /В.В. Покровский //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4-7.
20. Прогноз у больных с ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом, при присоединении поражения нервной системы /Г.С. Шмерига, Ю.К. Хохлов, Ф. А. Батыров и др. //Нейроиммунология: матер. науч.-практ. конф. – СПб., 2007. – Т. V, № 2. – С. 138.
21. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции /О.П. Фролова, В. Якубовяк, А.В. Кравченко и др. – М., 2004. – 104 с.
22. Скопин, М.С. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления /М.С. Скопин, Ф.А. Батыров, З.Х. Корнилова //Пробл. туберкулеза. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
23. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы /В.И. Шахгильдян, Т.Е. Васильева, А.Б. Перегудова и др. //Терапевт. арх. – 2008. – № 11. – С. 10-17.
24. Течение туберкулеза и особенности его диагностики у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания /Н.Г. Литвинова, А.В. Кравченко, В.И. Шахгильдян и др. //Туберкулез в России, год 2007: матер. VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 371-372.
25. Туберкулез в Российской Федерации /Н.Б. Найговзина, В.Б. Филатов, В.В. Ерохин и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – С. 4-11.
26. Турсунова, Н.А. Туберкулинодиагностика и химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных /Н.А. Турсунова //Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: матер. науч.-практ. конф. – М., 2005. – С.112-113.
27. Ультразвуковая характеристика поражения селезенки у больных ВИЧ-инфекцией /В.В. Серова, В.И. Шахгильдян, С.А. Исаенко и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 35-38.
28. Фролова, О.П. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики /О.П. Фролова //Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 5. – С. 31-34.
29. Фролова, О.П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации /О.П. Фролова, И.Г. Шинкарева, О.А. Новоселова //Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией: матер. III Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2009. – С. 56-58.
30. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009: пер. с англ. /К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М., 2010. – 648 с.
31. Якубовяк В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции /В. Якубовяк, А. Коробицин, К. Малахов //Пробл. туберкулеза. – 2005. – № 4. – С. 40-64.
32. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis /A.M. Elliott, H. Luzze, M.A. Quigley et al. //J. Infect. Dis. – 2004. – N 190(5). – P. 869-878.
33. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes /W.M. El-Sadr, D.C. Perlman, E. Denning et al. //Clin. Infect. Dis. – 2001. – N 32(4). – P.623-632.
34. Burman, W.J. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy /W.J. Burman, B.E. Jones //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2001. – N 164. – P. 7-12.
35. Champ, M.E. Re-emergence of tuberculosis: Letter /M.E. Champ, M.M. Hickey, M.M. Gazzara //Brit. Med. J. – 1993. – V. 306, N 6882. – P. 932-932.
36. Comparative yield of blood culture for founded mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of intertermined origin in HIV-infected patients /V. Prego, A. E. Glatt, V. Roy et al. //Arch. Intern. Med. – 1999. – N 150. – P. 333-336.

37. Da Silva, R.M. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4+ T cell counts /R.M. da Silva, L. da Rosa, R.N. Lemos //J. Bras. Pneumol. – 2006. – N 32(3). – P. 228-233.
38. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis /M. Velasco, V. Castilla, J. Sanz et al. //J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2009. – N 50(2). – P.148-152.
39. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain /M.D. Ruiz-Navarro, J.A. Espinosa, M.J. Hernandez et al. //Arch. Bronconeumol. – 2005. – N 41(7). – P. 363-370.
40. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review /E.L. Korenromp, F. Scano, B.G. Williams et al. //Clin. Infect. Dis. – 2003. – N 37(1). – P. 101-112.
41. Epidemiological, clinical, biological characteristics and treatment outcomes of a cohort of HIV-TB patients enrolled in the integrated HIV care for tuberculosis patients program (IHC) in Mandalay, Myanmar /M. Thwe, W. Maung, P. Par et al. //XVII International AIDS Conference. – Mexico City, Mexico. – 2008. – N MOPDB203.
42. Global Tuberculosis control: WHO report 2010 /WHO. – Geneva, 2010. – 218 p.
43. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients /J. Murray, P. Sonnenberg, S.C. Shearer et al. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V. 159, N 3. – P. 733-740.
44. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients /L.F. Lopez-Cortes, A. Marin-Niebla, L.E. Lopez-Cortes et al. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – N 9(12). – P. 1385-1390.
45. Initiating ART during TB treatment significantly increases survival: results of a randomized controlled clinical trial in TB/HIV-co-infected patients in South Africa /S. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler et al. //16-th CROI. – Montreal-Canada, 2009. – Abst. 36a.
46. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil /M. Maruza, R. Araes, A. Ximenes et al. //J. Bras. Pneumol. – 2008. – V. 34, N 6. – P. 394-403.
47. Treatment outcomes of tuberculosis in HIV-infected patients after initiation of anti-retroviral therapy in a resource-limited setting /W. Manosuthi, S. Tansuphaswadikul, W. Mankatitham et al. //18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Barcelona, Spain, 2008. – Abst. N P1566.
48. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources /R. Colebunders, L. John, V. Huyst et al. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – N 10(9). – P. 946-953.
49. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy /E. Girardi, G. Antonucci, P. Vancore et al. //Eur. Respir. J. – 2004. – N 24(1). – P. 11-17.
50. Tuberculosis lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda /A. Nambuya, N. Sewankambo, J. Mugerwa et al. //J. Clin. Pathol. – 1988. – N 41. – P. 93-96.

