



И.М. ХАЕРТЫНОВА

Казанская государственная медицинская академия

УДК 616.24-002.5:616.9

Современные особенности течения сочетанной инфекции ВИЧ — туберкулез

Хаертынова Ильсияр Мансуровна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней
420140, г. Казань, пр. Победы, д. 83, тел.: (843) 267-81-17 (раб.), e-mail: khaer@mi.ru

Представлены результаты изучения эпидемиологических и клинко-иммунологических особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Показано, что сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция, в отличие от ВИЧ-инфекции без туберкулеза, характеризуется значительным утяжелением течения заболевания с выраженным инфекционно-токсическим, астено-вегетативным, бронхолегочным синдромами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом.

Ключевые слова: сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция, клиника, иммунитет.

I.M. HAERTYNOVA

Kazan State Medical Academy

Modern features of the course co-infection HIV — TB

The article presented the results of epidemiological and clinical-immunological features of the course of tuberculosis in patients with HIV infection. Shown, combined HIV/TB co-infection, unlike HIV infection without tuberculosis, is characterized by a significant grave of the disease with pronounced infectious-toxic, asthenic-vegetative, bronchopulmonary syndromes, sharp and rapid decrease of body weight, long extending inflammatory processes.

Keywords: Combined HIV-TB infection, clinic, immunity.

Распространение ВИЧ-инфекции внесло радикальное изменение в эпидемию туберкулеза во многих странах мира, в том числе и в России. Ежегодная вероятность развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией составляет около 10%, в то время как у неинфицированных ВИЧ эта вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни. У ВИЧ-инфицированных пациентов реактивация туберкулеза и вторичный туберкулез развиваются чаще, чем у ВИЧ-негативных [6, 11, 12, 14, 15].

Доказано, что риск туберкулеза значительно повышен уже в первый же год после сероконверсии к ВИЧ [16]. Хотя большинство оппортунистических инфекций, включая все остальные микобактериальные инфекции, развиваются на поздней стадии ВИЧ-инфекции, туберкулез может развиваться на любой стадии, при любом числе CD4 лимфоцитов. Так, более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл [1, 13]. При этом заболеваемость

диссеминированным туберкулезом у больных с выраженным иммунодефицитом намного выше. Кроме того, есть основание полагать, что туберкулез усиливает иммунодефицит у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции [17].

Сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом характеризуется многообразием клинических проявлений заболевания (наличием легочных и внелегочных поражений), с тенденцией к генерализации специфического процесса [1, 7, 9, 17]. Нередко симптомы туберкулеза, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны. Поэтому большинство авторов отмечают сложность диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, особенно на стадии вторичных заболеваний [3, 10, 11, 14]. В связи с этим ранняя диагностика туберкулеза у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ является актуальной.

В последние годы кафедрой инфекционных болезней совместно с кафедрами фтизиатрии и пульмонологии (заведую-

щий кафедрой — профессор Р.Ш. Валиев), клинической лабораторной диагностики (заведующий кафедрой — профессор А.П. Цибулькин) КГМА были проведены исследования по изучению эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Эпидемиология сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ. Начиная с 2000 года, на территории Республики Татарстан отмечается рост регистрации активного туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Анализ заболеваемости позволил выделить два периода с высокой регистрацией сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией. Первый период охватывает 2000-2003 года, когда отмечалась регистрация активных форм туберкулеза среди вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией. То есть этот период был связан с увеличением числа больных в острой фазе ВИЧ-инфекции. Начиная с 2004 года, наметилась тенденция к снижению регистрации активных форм туберкулеза на ранней стадии ВИЧ-инфекции за счет снижения темпов регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции. Но начинает расти число больных туберкулезом в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. Это явилось началом второго периода — периода развития туберкулеза в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции.

Атипичное течение вторичного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции способствовало росту несвоевременной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Так, если частота несвоевременной диагностики туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан в 2003 году составила — 27%, то в 2008 году — 58,3%. Наряду с этим с 2005 года в Республике Татарстан отмечается рост случаев летальных исходов от туберкулеза у больных сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией. Так, если в 2003 году было зарегистрировано 7% случаев смерти у больных ВИЧ-инфекцией от туберкулеза, в 2005 году — 56%, то в 2008 году эта цифра составила 70,1%.

Клинико-иммунологические особенности сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекции и ВИЧ-инфекции без туберкулеза. Клинико-гематологические проявления у больных сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, в отличие от больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, свидетельствуют о значительном утяжелении клинической картины заболевания. Сочетанная инфекция, обусловленная ВИЧ и *M. tuberculosis*, протекает с более выраженным инфекционно-токсическим, астеновегетативным и бронхолегочным синдромами.

Лимфаденопатия, гепатомегалия и потеря веса являются типичными клиническими признаками, встречающимися при ВИЧ-инфекции, однако частота их развития выше у больных при сочетанном течении заболевания. Прогрессирование ВИЧ-инфекции (стадии IVБ, IVВ) сопровождается постепенным уравниванием частоты их встречаемости как у больных сочетанной патологией, так и у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.

Гематологические показатели у больных указывают на то, что для туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией более характерны проявления воспалительного характера (лейкоцитоз, увеличение СОЭ). В стадии вторичных проявлений эти показатели в группах не имеют разницы. Лабораторные признаки анемии носят более выраженный характер у больных с одновременным течением ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Функциональное состояние иммунной системы. Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ сопровождается увеличением содержания активированных лимфоцитов (HLA-DR+) и более высоким повышением активации нейтрофильного звена по спонтанному НСТ-тесту по сравнению с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, что свидетельствует о дополнительном стимулирующем воздействии *M. tuberculosis*.

Особенности клинического течения и показатели иммунитета у больных при различных вариантах сочетанного

формирования ВИЧ/ТБ-инфекции. Одновременное течение туберкулеза и ВИЧ-инфекции способно оказывать неблагоприятное влияние на течение инфекций обоих типов. С одной стороны, у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции может страдать развитие защитных компонентов клеточного иммунитета, что приводит к формированию более тяжелых форм туберкулезного поражения, но, с другой стороны, ВИЧ-инфекция на фоне туберкулезного процесса приобретает ускоренное течение. Однако, влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулезного процесса зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на который присоединяется туберкулезное поражение. Клинико-иммунологические показатели при сочетанной патологии свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания, у которых туберкулез присоединяется на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Тяжесть во многом определяется стадией ВИЧ-инфекции, на которой происходит присоединение туберкулеза.

У пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией на фоне активного туберкулеза, чаще встречаются легочные формы, а именно инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Обычно эти формы туберкулеза сопровождают больных на всех стадиях ВИЧ-инфекции.

При выявлении туберкулеза на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции наиболее легкие формы туберкулеза соответствуют ранним субклиническим стадиям ВИЧ-инфекции. Присоединение туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции приводит к значительному увеличению тяжелых форм туберкулезного процесса: внелегочные формы, в том числе милиарный с поражением многих органов, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и диссеминация туберкулезного процесса в сочетании с внелегочными локализациями.

Эти данные имеют вполне логичное объяснение — туберкулезный процесс, начавшийся до инфицирования ВИЧ, обладает уже сформировавшейся определенной степенью как неспецифического, так и адаптивного иммунных эффектов защиты. Скорее всего, они недостаточно полноценны, поскольку развивается активная форма заболевания, однако установившаяся форма очагового или инфильтративного туберкулеза имеет достаточно устойчивый характер, свидетельствуя об отсутствии выраженного подавления специфического иммунитета. Инфицирование же *M. tuberculosis* на фоне ВИЧ-инфекции, особенно на стадиях иммунодефицита, всегда происходит на фоне выраженной недостаточности иммунного ответа и генерализации туберкулезного процесса.

Специфический гуморальный противотуберкулезный иммунный ответ. В современных условиях особо остро стоит вопрос о раннем выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, поскольку на «поздних» стадиях ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез туберкулеза и клинико-лабораторная верификация диагноза затрудняется. Соотношение основных иммунологических факторов (антителообразование, показатели клеточного и гуморального иммунитета) определяют формирование туберкулезного процесса, его распространенность, деструктивные изменения в легких и тип специфической воспалительной реакции [2]. Хотя основное протективное значение при туберкулезе выполняют реакции клеточного иммунитета, сохраняет актуальность и гуморальный иммунный ответ на туберкулезную инфекцию.

Изучение суммарного пула специфических противотуберкулезных антител (ПТАТ) к антигенам микобактерий туберкулеза методом ИФА (тест-система «АТ-Туб-Бест-стрип», производитель — ЗАО «Вектор-Бест») показывает, что у больных с сочетанной патологией чувствительность теста составляет 61-87% в зависимости от формы туберкулеза. У больных ВИЧ-инфекцией без клинических признаков туберкулеза частота положительного ИФА ответа колеблется от 27,8% до 55,4% [4, 5, 8]. Следует



отметить, что у больных туберкулезом специфический гуморальный иммунный ответ не только не подавляется на фоне ВИЧ-инфекции, наоборот, носит выраженный характер. Так, наибольшие титры ПТАТ встречаются в группе больных с сочетанной ВИЧ/ТБ-инфекцией, где у 52,6% больных титры ПТАТ обнаруживаются на уровне 1:800 и выше. У больных же с туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции показатели выработки антител существенно ниже и не превышают титров 1:400 у 38,2% больных.

Кроме того, уровень антител зависит от формы и тяжести туберкулезного процесса. Так, у больных с моноинфекцией туберкулезом наибольшие титры выявляются при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких (до 1:800) и инфильтративном туберкулезе легких в фазе распада (до 1:1600). Наименьший уровень специфического иммунного ответа наблюдается при очаговом туберкулезе (1:200). Более тяжелые формы туберкулеза легких, особенно с распадом и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с бацилловыделением вызывают наиболее выраженный ответ, как по частоте, так и по титру ПТАТ. Выраженность гуморального иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* нарастает с увеличением числа форм заболеваний с распадом и, соответственно, большим уровнем антигенемии. Диагностическая чувствительность метода ИФА при этом возрастает в среднем до 90% с увеличением напряженности иммунного ответа.

Следует отметить, что течение туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией варианте приводит к значительному утяжелению клинических форм туберкулеза с увеличением числа диссеминированных и генерализованных форм. Последние наиболее часто сопровождают стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции. В данной группе наиболее легкими формами туберкулеза являются инфильтративные формы без распада, где процент положительных проб составляет 99%. Общеизвестно, что рентгенологически видимой деструкция становится после отторжения некротических масс через бронх. То есть отсутствие сообщения с бронхом не говорит об отсутствии деструкции. Поэтому можно предположить, что в группе больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции без рентгенологических признаков распада уже имеются элементы такового, не обнаруживаемые рентгенологически, но отражающиеся на степени гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis*. Наибольшие титры антител выявляются у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе выраженного распада (до 1:3200), фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (до 1:6400) и диссеминированным туберкулезом легких (до 1:6400). Низкие титры антител (до 1:800) регистрируются у больных, имеющих инфильтративный туберкулез легких без распада и туберкулезный плеврит.

Таким образом, на фоне общеизвестного факта выраженного подавления иммунного ответа на многочисленные антигены и снижения показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных в стадию вторичных заболеваний, признаков подавления гуморального иммунного ответа на *M. tuberculosis* при сочетанном инфицировании ВИЧ и *M. tuberculosis* не происходит. Данный результат может быть следствием устойчивости вторичного иммунного ответа на *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких преимущественно распространенных, а часто и генерализованных форм заболевания, что является типичным для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Другой возможный вариант объяснения может быть связан с выраженной поликлональной активацией В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных.

Таким образом, сочетанная ВИЧ/ТБ-инфекция в отличие от ВИЧ-инфекции без туберкулеза характеризуется значительным утяжелением течения заболевания с выраженным инфекционно-токсическим, астено-вегетативным, бронхолегочным синдро-

мами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом. Туберкулез на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции характеризуется формированием тяжелых генерализованных форм, при которых не происходит подавления специфического гуморального иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* и усилением иммунодефицита у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции, что способствует быстрому прогрессированию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О.А., Марьяндышев О.А., Низовцева Н.И., Игунова Е.Г. Анализ всех случаев сочетанной патологии: туберкулез и ВИЧ-инфекция в Архангельской области. Материалы научно-практ. конфер. с междунар. участием «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией»; 2007; М.
2. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н. Антитела к антигенам микобактерий у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 2004; 11: 37-39.
3. Вовк А.Д., Антонян С.Н., Поддубный А.Ф. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы 1997; 1: 1: 139-140.
4. Гучетль Е.В., Пономарева Л.П., Сокол Л.А. Значение определения противотуберкулезных антител методом иммуноферментного анализа в диагностике туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза 2004; 10: 21-22.
5. Гладкова С.Е., Решетников С.С., Прякина В.Н. Опыт применения тест-системы «АТ-Туб-Бест» для диагностики туберкулеза. Новости «Вектор-Бест» 2006; (42): 2-4.
6. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Милиарный туберкулез у ВИЧ-инфицированных. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007». М., 2007. С. 363.
7. Пантелеева О.В., Нечаев В.В., Иванов А.К. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Санкт-Петербурге. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007». М., 2007. С. 379.
8. Поддубная Л.В., Романов В.В. Значение противотуберкулезных антител в определении активности туберкулезной инфекции. Журнал Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; 3: 37-40.
9. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Дубицкая Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень 2002; 22.
10. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. и др. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России год 2007»; 2007; М. 11. Фролова О.П. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1998.
12. Фролова О.П. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики. Проблемы туберкулеза 2001; 5: 31-34.
13. Ackah A.N. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. Lancet 1995; 345: 607-610.
14. Badri M., Ehrlich R, Wood R. [et al.] Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. J. Tuberc. Lung. Dis 2001; 5: 225-232.
15. Manas E., Pulido, Pena J.M. [et al.] Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. J. Tuberc. Lung. Dis. 2004; 8: 451-457.
16. Sonnenberg P. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J. Infect. Dis. 2005; 191: 150-158.
17. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J. Infect. Dis. 2003; 188(8); 1146-1155.