

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава  
России

Кафедра туберкулеза с курсом ПО

## Реферат

Туберкулез органов дыхания у ВИЧ-инфицированных: клиника, диагностика,  
дифференциальная диагностика.

Выполнил: ординатор  
Никитин Р.А.

Проверил: к.м.н., зав.  
кафедрой Омельчук Д.Е.

Красноярск

2018

## Содержание

1. Введение
2. Туберкулез и ВИЧ-инфекция
3. Заключение
4. Список литературы

## Введение

Туберкулёз (от лат. *tuberculum* — бугорок) — широко распространённое в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий, как правило, *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулёз обычно поражает лёгкие, реже затрагивая другие органы и системы. *Mycobacterium tuberculosis* передаётся воздушно-капельным путем при разговоре, кашле и чихании больного. Чаще всего после инфицирования микобактериями, заболевание протекает в бессимптомной, скрытой форме (тубинфицированность), но примерно 1 из 10 скрытых инфекций в конце концов переходит в активную форму, при которой летальность достигает 50 %.

Классические симптомы туберкулёза лёгких — длительный кашель с мокротой, иногда с кровохарканьем, появляющимся на более поздних стадиях, лихорадка, слабость, ночная потливость и значительное похудение. Диагностика основана на флюорографии и рентгенографии поражённых органов и систем, микробиологическом исследовании различного биологического материала, кожной туберкулиновой пробе (реакции Манту), а также методе молекулярно-генетического анализа (метод ПЦР) и др. Лечение сложное и длительное, требующее приёма препаратов в течение минимум 6 месяцев. Лица, контактировавшие с больным, обследуют флюорографически или с помощью реакции Манту, с возможностью назначения профилактического лечения противотуберкулёзными препаратами.

Актуальной проблемой в лечении туберкулёза является устойчивость возбудителя к противотуберкулёзным препаратам основного и, реже, резервного ряда, которая может быть выявлена только при микробиологическом исследовании. Устойчивость к изониазиду и рифампицину также может быть установлена методом ПЦР. Профилактика туберкулёза основана на скрининговых программах, профосмотрах, а также на вакцинации детей вакциной БЦЖ или БЦЖ-М.

Существует мнение, что *M. tuberculosis* инфицирована примерно треть населения Земли, и примерно каждую секунду возникает новый случай инфекции. Доля людей, которые заболевают туберкулёзом каждый год во всем мире, не изменяется или снижается, однако из-за роста численности населения абсолютное число новых случаев продолжает расти. В 2007 году насчитывалось 13,7 миллионов зарегистрированных случаев хронического активного туберкулёза, 9,3 миллиона новых случаев заболевания и 1,8 миллиона случаев

смерти, главным образом в развивающихся странах.. Кроме того, всё больше людей в развитых странах заражаются туберкулёзом, потому что их иммунная система ослабевает из-за приёма иммуносупрессивных препаратов, злоупотребления психоактивными веществами и особенно при ВИЧ-инфекции. Распространение туберкулёза неравномерно по всему миру, около 80 % населения во многих азиатских и африканских странах имеют положительный результат туберкулиновых проб, и только среди 5—10 % населения США такой тест положителен. По некоторым данным, на территории России тубинфицированность взрослого населения приблизительно в 10 раз выше, чем в развитых странах.

Устаревшее название туберкулёза лёгких — чахотка (от слова чахнуть). В качестве названия туберкулёза почек и некоторых других внутренних паренхиматозных органов (печени, селезенки), а также желёз (например, слюнных) ранее использовалось слово «бугорчатка». Для человека заболевание является социально зависимым. До XX века туберкулёз был практически неизлечим. В настоящее время разработана комплексная программа, позволяющая выявить и вылечить заболевание на ранних стадиях его развития.

## **Туберкулез и ВИЧ-инфекция**

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных протекает злокачественно, имеет склонность к и прогрессированию вследствие выраженного иммунодефицита.

Выявление больного с и прогрессирующим туберкулезом служит сигналом к необходимости целенаправленного обследования его на ВИЧ-инфекцию. В то же время больных СПИДом следует рассматривать как потенциальных больных туберкулезом. Эпидемия ВИЧ-инфекции внесла и постоянно вносит радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза. Основное влияние ВИЧ-инфекции выражается в скорости прогрессирования клинически выраженного туберкулеза лиц, ранее инфицированных МБТ.

Известно, что туберкулез и ВИЧ-инфекция могут сочетаться в трех вариантах:

- 1 —первичное заражение туберкулезом ВИЧ-инфицированных больных;
- 2.—одновременное заражение ВИЧ-инфекцией и туберкулезом;

3.—развитие туберкулезного процесса на фоне развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции (СПИДе).

Лица, инфицированные одновременно туберкулезом и ВИЧ, подвержены особенно высокому риску заболевания. У них ежегодная вероятность развития туберкулеза равна 10%, в то время как у остальных контингентов населения подобная вероятность не превышает 5% на протяжении всей жизни. В странах с высокой инфицированностью населения ВИЧ более 40% больных туберкулезом оказываются также и в связи с нарастанием эпидемии СПИДа эпидемиологические прогнозы весьма неблагоприятны.

Эпидемиологический анализ данных показывает, что основным путем передачи ВИЧ-инфекции в России является парентеральный, который реализуется в подавляющем большинстве случаев при введении наркотиков (96,8% случаев от числа установленных путей передачи). Среди остальных групп высокого риска заболевания (больные инфекциями, передаваемыми половым путем, лица с гомосексуальной ориентацией) процент выявленных случаев ВИЧ-инфекции значительно ниже, однако в последние годы наблюдается рост заболеваемости при половом пути передачи.

Источником ВИЧ-инфекции является ВИЧ-инфицированный человек на всех стадиях заболевания. Наиболее вероятна передача ВИЧ от человека, находящегося в конце инкубационного периода, в момент первичных проявлений и в поздней стадии инфекции, когда концентрация вируса достигает максимума, но вирус в крови мало нейтрализуется антителами. Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая.

Практически все биологические жидкости ВИЧ-инфицированного человека (кровь, сперма, влагалищный и цервикальный секрет, моча, СМЖ и плевральная жидкость, грудное молоко) в различной концентрации содержат вирусные частицы.

Факторами, объясняющими закономерность преимущественного сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизмов патогенеза обоих заболеваний.

ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунореактивности при туберкулезе, изменяя взаимоотношения в системе клеточного иммунитета, нарушая дифференцировку макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани. Соответственно этому более частое развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению (экзогенное

заражение), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулезных изменений ослабления противотуберкулезного иммунитета (эндогенная реактивация).

Гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции также обнаруживают явную корреляцию с количеством CD4+ клеток в крови. По мере падения их уровня прослеживаются следующие изменения в зоне туберкулезного воспаления: уменьшается количество, а затем и совсем исчезают типичные туберкулезные гранулемы, в них отсутствуют характерные клетки Пирогова-Лангханса. При этом значительно уменьшается количество эпителиоидных клеток; число макрофагов может увеличиваться, но неполноценность их функции выражается в неспособности формировать гранулемы.

Тканевая реакция проявляется преимущественно творожистым не- крозом с большим числом с очень слабо выраженными экссудативно-пролиферативными процессами. Это в значительной степени связано с увеличением экспрессии При развитии туберкулеза

у ВИЧ-инфицированного пациента в результате повышенного выброса этого лимфокина в легких развивается некротический процесс.

Для терминального периода СПИДа при туберкулезе характерно наличие типичного некроза. Пораженные ткани быстро подвергаются массивному разжижению и буквально «нафаршированы» МВТ. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции активный туберкулезный процесс почти в 90% случаев является основной причиной смерти. При этом, как правило, имеет место гематогенная генерализация туберкулеза с легочными и внелегочными метастазами, поэтому обнаружение комбинированных легочных и внелегочных локализаций туберкулеза некоторые авторы склонны рассматривать как один из признаков СПИДа.

Тяжесть клинических проявлений туберкулезного процесса тем больше, чем меньше количество CD4+ клеток циркулирует в периферической крови. При неблагоприятном для жизни прогнозе у лиц с сочетанной патологией в иммунограмме наблюдается резкое снижение количества CD4+ лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров, увеличение концентрации IgG, М, А резкое увеличение циркулирующих иммунных комплексов и снижение функциональной активности нейтрофилов. В таких случаях прогрессирование туберкулеза на фоне химиотерапии в 30% случаев приводит к летальному исходу.

Основными клиническими проявлениями туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции являются астения, постоянная или интермиттирующая лихорадка, длительный кашель, значительное снижение массы тела, диарея, увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых), плотной консистенции, бугристых, плохо смещающихся при пальпации. Выраженность симптомов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, в значительной мере зависит от степени угнетения клеточного иммунитета.

В период субклинической стадии ВИЧ-инфекции (стадия 3), когда количество лимфоцитов  $CD4^+ > 500$  мкл<sup>-1</sup>, развитие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией встречается с такой же частотой, как в популяции, и нередко связано с наличием тесного контакта с бактериовыделителем. В этот период ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулёза. У таких больных туберкулёз нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании еще до клинической манифестации. 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 туберкулёз. На фоне не вполне адекватной терапии или низкой приверженности к лечению имеется тенденция к хронизации туберкулёза с трансформацией процесса в фиброзно-кавернозный, хронический диссеминированный либо цирротический туберкулёз.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В) по мере прогрессирования иммунодефицита туберкулёз параллельно степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации. Наибольшие различия с классическим течением туберкулёза замечены при снижении содержания лимфоцитов  $CD4^+ < 200$  мкл<sup>-1</sup>. Клиническая картина туберкулёза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Острота и скорость развития туберкулёза напоминают течение неспецифической бактериальной инфекции, при этом темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита. В структуре клинических форм начинают преобладать туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом, диссеминированные милиарные процессы, в том

числе по типу сепсиса Ландузи, поражение плевры, туберкулёзный сепсис. Особенностью клинического течения туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных и высоких цифр. Чем глубже иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулёз множественной локализации. Внелегочные проявления туберкулёза регистрируются у 30 — 70 % больных с выраженным иммунодефицитом ( $CD4^+ < 200$  мкл<sup>-1</sup>). Течение туберкулёза в этот период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулёза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита, в результате чего значительно увеличивается вероятность летального исхода.

При развитии глубокого иммунодефицита ( $CD4^+ < 100$  мкл<sup>-1</sup>) течение туберкулёзной инфекции часто (до 40 % случаев) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний (пневоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, церебральный токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.), наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику.

Заболевание чаще протекает по типу инфильтративного или генерализованного процесса. Наиболее типичными жалобами являются слабость, кашель, высокая лихорадка и потливость. Характерно значительное похудание больного, потеря массы тела составляет 10—20 кг и всегда больше 10% от исходной. Более выраженная клиническая симптоматика наблюдается у больных, у которых туберкулез возник на фоне ВИЧ-инфекции, чем у больных туберкулезом, которые позднее инфицировались ВИЧ и заболели СПИДом.

Проявления туберкулеза, когда количество лимфоцитов еще остается достаточно высоким, могут быть самыми типичными и ничем не отличаться от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-отрицательных больных.

Клинические проявления туберкулеза часто атипичны. При поражении легких долевые инфильтраты рентгенологически не имеют типичной локализации, часто процесс склонен к диссеминации (мили-арный туберкулез).

Особенно часто в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы и менингеальные оболочки, а также плевра. У многих больных снижается туберкулиновая чувствительность, при этом частота отрицательных реакций обратно пропорциональна уровню  $CD4^+$  лимфоцитов.

В последнее время все чаще появляются сообщения о преобладании внелегочной локализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. При этом возможно развитие специфического процесса в шейных, мезентериальных, реже тонзиллярных лимфатических узлах, а также в мышцах грудной и брюшной полости и головном мозгу с развитием специфических абсцессов и натечников. Нередко это приводит к смерти больного, несмотря на специфическое и хирургическое лечение.

Туберкулезные изменения в легких у больных СПИДом отличаются более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у них достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не столь часто формируются характерные для туберкулеза каверны и ателектазы. Нередко у больных СПИДом вместо милиарных высыпаний на рентгенограммах легких обнаруживают диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу казеозной пневмонии. Весьма характерным считается значительно более частое развитие туберкулезной микобактериемии, которая у больных СПИДом осложняется септическим шоком с нарушением функции многих органов.

Выявление туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, так же как и у людей, не инфицированных ВИЧ, осуществляется двумя способами: активно (при проведении планового флюорографического обследования) и по обращаемости. Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулёзу с показанием проведения флюорографического обследования 2 раза в год.

Однако по мере снижения числа лимфоцитов CD4+ роль активного флюорографического выявления туберкулёза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией теряет свою значимость. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличается от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой. Для туберкулёза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. В подавляющем большинстве случаев на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулёза происходит по обращаемости.

Приоритетным направлением в выявлении туберкулёза у людей, живущих с ВИЧ,

должно быть проведение активного скрининга четырех клинических симптомов: кашля, лихорадки, ночной потливости и потери массы тела. Скрининг проводится при каждом обращении пациента за медицинской помощью. В отсутствие всех обозначенных клинических симптомов наличие туберкулёза у больного ВИЧ-инфекцией маловероятно. В свою очередь, лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование для выявления либо активного туберкулёза, либо другого заболевания. Раннее выявление признаков и симптомов туберкулёза, а затем подтверждение диагноза туберкулёза и незамедлительное начало лечения у людей, живущих с ВИЧ, увеличивает шансы на выживание.

Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц осуществляется на основании стандартных методов обязательного клинического обследования, состоящего из:

1. изучения жалоб и анамнеза пациента;
2. объективного обследования;
3. анализов крови и мочи;
4. рентгенографии органов грудной клетки;
5. трехкратном микроскопическом исследовании мокроты и ее посева на питательные среды;
6. оценки внутри кожной реакции Манту с 2 ТЕППД-Л;
7. ИФА противотуберкулезных антител и туберкулезных антигенов. Трудности диагностики туберкулеза возникают в основном в стадии вторичных проявлений, и в том числе СПИДа. Преобладание в этот период диссеминированных и внелегочных форм с резким уменьшением числа случаев распада легочной ткани существенно уменьшает число больных, у которых в мокроте при микроскопии (по методу Циля-Нельсена) и при посевах выявляются. Однако необходимо учитывать, что в этот период течения ВИЧ-инфекции и СПИДа практически у всех больных определяется микобактериемия и обнаружение возбудителя в периферической крови является важнейшим диагностическим тестом.

Учитывая высокую частоту внелегочных поражений у больных туберкулезом и СПИДом, немаловажную роль в диагностике отводят биопсии лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов, где в биоптатах более чем у 70% пациентов удается обнаружить кислотоустойчивые микобактерии. При патологоанатомическом исследовании биоптатов нередко определяют признаки понижения реактивности организма, что проявляется в крайне слабом образовании гранулем с преобладанием некрозов, причем более чем в половине случаев характерные для туберкулеза гранулемы отсутствуют.

Исследование туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ИФА определения противотуберкулезных антител и антигенов МБТ имеют ограниченную диагностическую значимость ввиду иммуносупрессии и анергии к больным туберкулезом и СПИДом.

Химиотерапии туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных больных является высокоэффективной. Обычным аспектом лечения больных туберкулезом и СПИДом является одновременное назначение нескольких антиретровирусных препаратов (нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы вируса).

В настоящее время назначение антиретровирусных препаратов становится необходимым элементом лечения туберкулеза с далеко зашедшими формами инфекции. При этом ВОЗ рекомендует выделять три варианта клинических ситуаций, где противотуберкулезная химиотерапия должна сочетаться с антиретровирусным лечением:

1. больные туберкулезом с количеством CD4+ лимфоцитов более 350 в мм<sup>3</sup> в антиретровирусной терапии обычно не нуждаются и им проводят только химиотерапию;
2. больным туберкулезом с количеством CD4+ лимфоцитов от 350 до 200 в мм<sup>3</sup> антиретровирусную терапию назначают в конце интенсивной фазы химиотерапии через 2-3 мес от начала лечения;
3. больным туберкулезом с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 в мм<sup>3</sup> антиретровирусную терапию назначают одновременно с химиотерапией.

Химиотерапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в принципе ничем не отличается от режимов лечения ВИЧ-отрицательных больных и проводится по общим правилам.

ВИЧ-инфицированные больные с впервые выявленным туберкулезом легких в интенсивную фазу химиотерапии в течение 2—3 мес получают четыре основных противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.

Следует отметить, что такие антиретровирусные препараты, как ингибиторы протеазы, инактивируются ферментом, активность которого повышается рифампицином. В связи с этим в режимах химиотерапии целесообразней использовать рифабутин — синтетический аналог рифампицина. Ряд антиретровирусных препаратов (зерит, видекс, хивид) в сочетании с изониазидом взаимно усиливают нейротоксичность, поэтому в режимах химиотерапии лучше использовать феназид — препарат из группы не обладающий нейротоксичностью.

При выявлении лекарственной устойчивости проводят коррекцию химиотерапии и удлиняют сроки интенсивной фазы лечения. Возможно сочетание основных, к которым сохранилась чувствительность МБТ, и резервных препаратов, однако комбинация должна состоять из пяти препаратов, из которых не менее двух должны быть резервными.

Показанием для фазы продолжения лечения является прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в легких. Фаза продолжения лечения продолжается 4-6 мес изониазидом и рифампицином или изониазидом и этамбутолом.

Общая продолжительность лечения определяется сроками прекращения бактериовыделения и стабилизацией процесса в легких. В связи с риском малой эффективности комбинации резервных препаратов, а также рецидивов туберкулеза, вызванного множественноустойчивыми штаммами МБТ, химиотерапию проводят в течение не менее 18—22 мес. При этом очень важно обеспечить длительное лечение таких больных резервными противотуберкулезными препаратами.

## Заключение

Прогноз заболевания во многом зависит от стадии, локализации заболевания, лекарственной устойчивости возбудителя и своевременности начала лечения, однако в целом является условно неблагоприятным. Заболевание плохо поддается химиотерапии, хирургическое лечение зачастую является симптоматическим или паллиативным. Трудоспособность во многих случаях стойко утрачивается, и даже при сохранённой после излечения трудоспособности существует запрет на трудовую деятельность подобных лиц по целому ряду декретированных профессий, таких как учителя младших классов, воспитатели детских садов, сотрудники пищевой промышленности или коммунальных служб и т. п. Своевременно начатое лечение позволяет добиться полного восстановления трудоспособности, однако не гарантирует невозможность рецидива заболевания. При несвоевременной диагностике или неаккуратном лечении происходит инвалидизация пациента, зачастую в итоге приводящая к его смерти.

## Список литературы:

1. Б.И. Веркин, Ю.Л. Волянский, Л.М. Марчук и др., Синдром приобретенного иммунодефицита. Возможные механизмы взаимодействия вируса иммунодефицита человека с клетками организма; Харьков, 2014.
2. Перельман, М. И. Фтизиатрия [Электронный ресурс] : учебник / М. И. Перельман, И. В. Богдельникова. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 448 с. :
3. Руководство по лечению лекарственно-устойчивых форм туберкулёза. Издание ВОЗ.
4. Агеев В.А., Костюнин К.Ю. Анализ заболеваемости и летальности от туберкулеза.- 2001г.