

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА ХВОРИХ НА СНІД

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ТА ХВОРИХ НА СНІД – Проаналізовано особливості перебігу туберкульозу у 82 ВІЛ-інфікованих хворих, з яких 36 пацієнтів були хворі на СНІД. Встановлено, що на ранній стадії ВІЛ-інфекції туберкульоз легень розвивається так само, як і у ВІЛ-негативних пацієнтів. На пізніх стадіях, тобто у хворих на СНІД, туберкульоз перебігає злоякісно, зі швидким прогресуванням процесу в легенях, зі схильністю до некротичних реакцій, з гострим розвитком позалегенових форм туберкульозу, з тенденцією до генералізації та високою летальністю.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ – Проанализированы особенности течения туберкулеза у 82 ВИЧ-инфицированных, из них больных СПИДОМ было 36 пациентов. Установлено, что на ранней стадии ВИЧ-инфекции туберкулез легких развивается так же, как у ВИЧ-негативных пациентов. На поздних стадиях, то есть у больных СПИДОМ, туберкулез протекает злокачественно: с быстрым прогрессированием процесса в легких, со склонностью к некротическим реакциям, с частым развитием внелегочных форм туберкулеза, с тенденцией к генерализации и высокой летальностью.

FEATURES OF TUBERCULOSIS COURSE IN THE HIV-INFECTED AND AIDS PATIENTS – The features of tuberculosis course were analysed in 82 HIV-infected patients, among which 36 patients had the diagnosis of AIDS. It was established that at the early stage of HIV-infection pulmonary tuberculosis had the same manner of development as in the HIV-negative patients. At the late stages, that is in the AIDS-patients, the course of tuberculosis is malignant with rapid development of the process in the lungs and inclination to the necrotic reactions, with acute development of the extrapulmonary forms of tuberculosis, with the tendency to generalization and high mortality.

Глобальне поширення ВІЛ-інфекції відіграло значну роль у виникненні вторинної епідемії туберкульозу навіть у тих країнах, де протягом останніх десятиліть відмічалось значне зниження захворюваності. ВІЛ-інфекція є найбільш вагомим останніми століттями із факторів ризику розвитку туберкульозу в осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ). Особи, інфіковані одночасно ВІЛ і туберкульозом, мають особливо високий ризик розвитку туберкульозу (у них щорічна ймовірність становить 5 – 10 %, тоді як у інших контингентів населення подібна ймовірність не перевищує 10 % протягом всього життя). Асоціація збудника туберкульозу та вірусу імунодефіциту одержала назву “проклятий дует”.

Тісний взаємозв'язок туберкульозу і ВІЛ-інфекції був уперше помічений в країнах Африки, а також серед наркоманів США. Проявом подібної залежності став частий розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Встановлено, що у всіх країнах світу туберкульоз є найбільш частою інфекцією, яка реєструється у хворих на СНІД. В країнах Латинської Америки туберкульоз знаходять у 20 – 30 % хворих на СНІД. Про тісний зв'язок обох інфекцій свідчить і частота позитивних реакцій на ВІЛ у хворих на туберкульоз. Також відмічено зростання епідемії туберкульозу і смертності від нього в країнах зі значним поширенням ВІЛ-інфекції. Так, в країнах Африки ВІЛ-інфіковані складають від 15 до 70 % всіх вперше виявлених хворих на туберкульоз.

Епідемія ВІЛ вважається провідною причиною відродження туберкульозу і в індустріально розвинутих країнах. Так, в США з 1953 р. до 1984 р. неухильно знижувалася кількість людей хворих на туберкульоз (в середньому на 5,3 % щорічно). Однак за період з 1985 по 2002 рр. захворюваність зросла на 20 %. При цьому найбільший її ріст відбувся в тих районах і серед тих груп населення (наркомани, ув'язнені, імігранти), які переважно уражає ВІЛ.

Висока інфікованість туберкульозом населення країн з найбільшою поширеністю уражених СНІДОМ дозволила припустити, що більшість випадків туберкульозу, що розвива-

ються в інфікованих ВІЛ, пов'язано з реактивацією раніше існуючої у них латентної туберкульозної інфекції. На користь даного положення свідчило часте виявлення при розтинах ВІЛ-інфікованих старих фіброзних або звапнених змін у внутрішньогрудних органах, які містили життєздатні МБТ – джерело активації туберкульозу. Однак наступні дослідження показали, що значна кількість випадків туберкульозу у ВІЛ-інфікованих дорослих була пов'язана з реінфекцією. Взаємовідносини між туберкульозом і ВІЛ-інфекцією на клітинному рівні є вкрай складними і недостатньо вивченими. Мова йде не лише про зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції, що суттєво підвищує сприйнятливості до зараження туберкульозом, але й до реактивації дремаючої туберкульозної інфекції. Тяжкість клінічних проявів туберкульозного процесу обернено пропорційна кількості CD4+Т-лімфоцитів, циркулюючих в периферичній крові. Наприклад, частота бактеріємії зростає з 4 % у хворих з кількістю CD4-клітин вище 200 в мкл, до 49 % при кількості цих клітин близько 100 або менше в мкл. Відповідно, в міру зниження CD4+Т-лімфоцитів збільшується частота позалегенових і дисемінованих форм туберкульозу.

Значне пошкодження і зниження кількості CD4-лімфоцитів у хворих з поєднаною інфекцією супроводжується вираженим зниженням активності альвеолярних макрофагів, посиленням розмноженням в легенях МБТ, що сприяє дисемінації туберкульозу. Поряд з цим, МБТ і їх продукти активують розмноження ВІЛ, що виявлено в культурах альвеолярних макрофагів, отриманих у ВІЛ-інфікованих осіб. Це, в свою чергу, сприяє пробудженню латентної ВІЛ-інфекції.

Наведені дані, засновані в основному на матеріалах розтинів, відображають загальну тенденцію і не можуть розглядатися як чітка кореляція між клінічними, морфологічними проявами туберкульозу і ступенем імунодепресії у ВІЛ-інфікованих хворих, а лише орієнтують, при якому рівні імунодепресії доводиться зустрічатися з певними клінічними і морфологічними проявами туберкульозу. Зниження шкірних реакцій на туберкулін ППД, яке вважається характерною ознакою змішаної інфекції (туберкульозу і ВІЛ), вкрай слабо корелюється з кількістю CD4-клітин, що може бути пов'язане з різними механізмами, які регулюють величину індурату й популяцію клітин-хелперів.

Діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих базується на клінічних і рентгенологічних даних, показниках імунного статусу, результатах туберкулінових проб і бактеріологічного дослідження. Чутливість шкірної туберкулінової проби обернено пропорційна ступеню імуносупресії у ВІЛ-інфікованих. Негативний результат туберкулінової проби не виключає діагноз туберкульозу, у зв'язку з тим, що більш ніж в 50 % ВІЛ-інфікованих з активним туберкульозом спостерігається негативна реакція на туберкулін.

У ВІЛ-інфікованих з туберкульозом легень мікобактерії виявляються в харкотинні у 40–67 % випадків. Для підтвердження діагнозу дисемінованих форм захворювання проводять бактеріологічне дослідження крові, сечі, ліквору та плеврального випоту. Можливим є вивчення біопатів кісткового мозку або печінки.

ВІЛ-інфекція не тільки проковує розвиток туберкульозу, але і має різко виражений негативний вплив на його симптоматику та перебіг. За даними ряду досліджень, клінічні прояви різноманітних опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих виникають при різному ступені пригнічення імунітету. Туберкульоз належить до найбільш вірулентних інфекцій, виникає раніше за інші, в тому числі й мікобак-

теріози, які викликаються комплексом *M. avium*. Клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та у хворих на СНІД значною мірою залежать від ступеня пригнічення імунітету. При цьому кількість CD4-клітин розглядається у ролі маркера імунітету макроорганізму. В нормі кількість таких клітин варіює від 500 до 20000 в мкл. Туберкульоз легень домінує у ВІЛ-інфікованих при відносно високому рівні CD4-клітин, але в міру зниження їх кількості в крові (до 200 в мкл) поряд з легеневиими ураженнями (або замість них) часто починають виявляти позалегенові локалізації туберкульозу. Міліарний туберкульоз і менінгіт переважно розвиваються при кількості CD4+Т-лімфоцитів близько 100 в мкл і менше.

Під нашим наглядом перебувало 82 хворих на туберкульоз легень і ВІЛ-інфікованих у віці від 18 до 49 років, чоловіків – 53, жінок – 29. З них на СНІД хворіли 36 пацієнтів. Клінічні прояви туберкульозу легень на ранній стадії ВІЛ-інфекції не мають особливостей. Зазвичай виявляються інфільтративні, дисеміновані, рідше вогнищеві процеси, у половині випадків – з розпадом та бактеріовиділенням. Туберкульоз легень розвивається так само, як у ВІЛ-негативних пацієнтів, тому антибактеріальна терапія виявляється ефективною, і туберкульоз виліковується. На пізніх стадіях, тобто у хворих на СНІД, туберкульоз перебігає злоякісно, з швидким прогресуванням процесу в легенях, зі схильністю до некротичних реакцій, з частим розвитком позалегенових форм туберкульозу, з тенденцією до генералізації та високою летальністю через 4 – 6 місяців, рідше – 9 – 12 місяців.

Клінічні прояви туберкульозного процесу у хворих на ВІЛ-інфекцію часто атипичні. На ранніх стадіях ВІЛ-інфікування клінічна картина часто нагадує вторинний туберкульоз, нерідко в харкотинні (бактеріоскопічно) визначаються МБТ, рентгенологічно – вогнища деструкції легеневої паренхіми. На пізніх стадіях клініка часто нагадує первинний легеневий туберкульоз, МБТ у харкотинні шляхом бактеріоскопії виявляються рідко, при рентгендіагностиці – вогнища інфільтрації без розпаду.

При ураженні легень часткові інфільтрати рентгенологічно виражені слабо, не мають чіткої локалізації, часто процес схильний до дисемінації в легеневої тканині (міліарний туберкульоз). Особливо часто в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли та менінгеальні оболонки, а також плевра. Разом з тим, у них достовірно рідше уражаються верхні відділи легень, не так часто формуються порожнини розпаду та ателектази. Порушення харчування, вкрай характерні для хворих на СНІД, ще більше змінюють клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу, а також сприяють розвитку кандидозу, дерматитів і нейрофізіологічних відхилень у хворих з поєднаною інфекцією.

У хворих на СНІД на пізніх стадія найбільш частим ускладненням (80–85 %) є пневмоцистна пневмонія. Характерними ознаками розвитку даної патології в термінальній стадії СНІДу на фоні туберкульозу є: тривале стійке підвищення температури тіла до 39–40 °С на фоні активного протитуберкульозного лікування; значна втрата маси тіла до 10 кг за 2 – 3 місяці; рідке світле, до 400 мл пінисте харкотиння, яке „легко виливається з легень” при кашлі; висока ШОЕ, лейкоцитоз до $20 \cdot 10^9$ /л. Рентгенологічно в легенях на фоні верхньочасткової локалізації туберкульозу виявляються розсіяні інфільтрати, в основному у середньонижніх відділах легень, які за короткий час (до 3 міс.) перетворюються на множинні порожнини (з картиною „зруйнованих легень”), містять (при секційному дослідженні) незвичайні жовто-зелені нашарування. Швидке прогресування процесу в легенях відмічається на фоні інтенсивної протитуберкульозної терапії, навіть при збереженні чутливості МБТ до цих препаратів. У всіх хворих був кандидоз порожнини рота.

Таким чином, поширеність уражень, схильність до дисемінації туберкульозу з множинними позалегеновими ло-

калізаціями розглядаються як головні відмінні особливості у ВІЛ-інфікованих хворих. Їх виявлення повинно викликати підозру на імунонекомпетентність, навіть при негативних реакціях на ВІЛ-інфекцію.

Перебіг плевриту у ВІЛ-інфікованих хворих більш тяжкий (частіше з ексудацією), ніж у хворих, неінфікованих ВІЛ, вони частіше помирають ще до закінчення лікування, і у них частіше виявляли *M. tuberculosis* у плевральній рідині.

Особливо характерним для ВІЛ-позитивних хворих є розвиток менінгіту. Найбільш бурхливий перебіг туберкульозного менінгіту характерний для ВІЛ-позитивних осіб молодого віку 18 – 24 років, у яких поряд з цим спостерігаються зміни головного мозку при комп'ютерній томографії.

Позитивні результати проби Манту у хворих на ВІЛ-інфекцію реєстрували значно рідше, ніж у хворих, не інфікованих ВІЛ (18 і 67 % відповідно).

Приблизно у 1/3 хворих уражаються лімфатичні вузли: частіше шийні, пахвинні, внутрішньогрудні, дещо рідше мезентеріальні та пахові. Шийні лімфатичні вузли збільшуються вже через 2 – 4 тижні від початку захворювання. У більшості хворих туберкульозна лімфаденопатія була першою причиною встановлення діагнозу СНІДу. В клініці переважала лихоманка, слабкість, анемія та болючі збільшені лімфатичні вузли, переважно задньошийної групи. Слід зауважити, що розміри периферичних лімфатичних вузлів у хворих на ВІЛ-інфекцію в міру розвитку хвороби часто зменшуються (якщо вони були збільшені). Тому повторне їх збільшення (або первинне збільшення у хворих без лімфаденопатії) може вказувати на вірогідний розвиток туберкульозу.

Не тільки ВІЛ-інфекція має несприятливий вплив на перебіг туберкульозу, але і сам туберкульоз сприяє прогресуванню латентної ВІЛ-інфекції й розвитку СНІДу. Так, під впливом МБТ відбувається бурхливе розмноження вірусу та більш масивне ураження ним активованих Т-лімфоцитів, що погіршує прогноз захворювання. Надто характерним вважається значно частий розвиток туберкульозної бактеріємії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Бактеріємія відмічається при посівах крові у 70 % хворих на СНІД. Всього ж із різного патологічного матеріалу МБТ були виявлені у 84 % таких хворих. Посіви крові дозволили виявити МБТ у ВІЛ-інфікованих хворих без явних симптомів локального туберкульозу при обстеженні з приводу лихоманки неясного генезу.

Матеріали секційних досліджень суттєво доповнили характеристику туберкульозу у хворих на СНІД. Саме туберкульоз був провідною і зазвичай єдиною причиною смерті у 31 % таких хворих, всього ж ознаки активного туберкульозу були виявлені у 37 % померлих ВІЛ-інфікованих хворих. При цьому дисемінований туберкульоз, який уражав більше одного органа, мав місце у 86 % із них. Майже завжди уражались легень, селезінка, печінка, різні групи глибоких лімфатичних вузлів і кістковий мозок. Найбільш типовими змінами були міліарні вузликові висипання в легенях, печінці, селезінці, а також значно збільшені казеозно змінені внутрішньогрудні та парааортальні лімфатичні вузли. Масивні ущільнення легеневої тканини виявлялися у половини померлих, але розпад відмічався у 2 рази рідше, ніж у померлих від туберкульозу без СНІДу. Чітка тенденція до більш значної кількості МБТ в уражених органах, яка супроводжується вираженим ослабленням гістологічних ознак специфічного запалення, розглядається як найбільш характерна особливість морфологічних проявів туберкульозу при ВІЛ-інфекції.

Атипичний перебіг, частота позалегенової локалізації, поєднання з іншими опортуністичними захворюваннями ускладнюють, а іноді й роблять неможливою своєчасну діагностику туберкульозного процесу у хворих на ВІЛ-інфекцію, що відображається на проведених адекватній терапії, а також на якості та тривалості життя хворих.

У 23 померлих хворих, що ми спостерігали, тривалість життя з часу появи перших клінічних ознак туберкульозу

склала в середньому 196 днів, тобто була значно меншою, ніж у хворих в більшості європейських країн. Така мала тривалість життя, ймовірно, обумовлена пізнім зверненням і відповідно пізньою діагностикою туберкульозу, а також злоякісністю його перебігу і приєднанням інших опортуністичних інфекцій (цитомегаловірусна інфекція, пневмоцистна пневмонія).

Обстеження на предмет виявлення активного туберкульозного процесу необхідно проводити у всіх заражених ВІЛ і, в першу чергу, у хворих, які страждають на захворювання легень або з вогнищевими позалегеновими ураженнями, у хворих з тривалою лихоманкою, схудненням, появою периферичної лімфаденопатії. Діагностика туберкульозу необхідна у хворих з високим ризиком розвитку туберкульозного процесу, тобто у хворих з низьким рівнем CD4+ T-лімфоцитів (менше 100 в мкл).

Із розвитком захворювання та посиленням імунodefіциту зростає шкірна алергія і туберкулінові проби повністю втрачають своє значення. Тому всім ВІЛ-інфікованим необхідно рентгенологічне обстеження, результати якого залежать від ступеня імуносупресії. Перебіг хвороби у вигляді мікст-інфекції (часте поєднання з пневмоцистною пневмонією або цитомегаловірусною інфекцією і т.д.) також відбивається на рентгенологічній картині. В цих випадках рідко виявляються типові ознаки туберкульозу (інфільтрати в характерних місцях, звичайно у верхніх частках легень); частіше виявляють дифузні зміни з ознаками прикореневої, паратрахеальної або медіастинальної лімфаденопатії. По можливості доцільна комп'ютерна томографія, особливо при підозрі на позалегеновий процес.

Для бактеріологічного дослідження використовують всі доступні матеріали (харкотиння, кров, промивні води бронхів, шлунка, біоптати лімфатичних вузлів та ін.), хоча бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження звичайно малопродуктивне. На сьогодні розроблені і розпочинають

впроваджуватися нові методи дослідження – метод полімеразної ланцюгової реакції та ін.

При встановленні діагнозу туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію необхідний комплексний підхід з урахуванням клінічних і рентгенологічних даних, показників імунного статусу та результатів бактеріологічного дослідження матеріалу. На жаль, ці дані не завжди інформативні через атиповий перебіг, стерту рентгенологічну картину, позалегенову локалізацію, дуже часте поєднання з іншими опортуністичними захворюваннями. Ось чому діагноз туберкульозу часто буває пізнім, коли лікування не встигає дати ефект, а в ряді випадків хворі помирають, не отримавши адекватної допомоги, і діагноз встановлює патологоанатом.

Лікування туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих проводиться за загальними правилами. Призначають 4–5 протитуберкульозних препарати (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин або етамбутол) у звичайних дозах. Термін лікування – 6–10 міс. На першому етапі – стаціонарне лікування із застосуванням 4–5 препаратів протягом 2–4 міс., а після цього на другому етапі – амбулаторне лікування вдома препаратами “Ізоніазид” і “Рифампіцин”, або “Піразинамід”, або “Етамбутол” ще 4–6 міс. У ВІЛ-інфікованих інтенсивна протитуберкульозна терапія звичайно дає добрий ефект, але у хворих у термінальній стадії СНІДу терапія стає неефективною, і хворі помирають від прогресування туберкульозу та ускладнень, частіше – від пневмоцистної пневмонії. Таким чином, проблема туберкульозу та ВІЛ/СНІДу взаємопов'язані та взаємозалежні, що потребують вирішення у 3 напрямках: соціальному, медичному та юридичному, розв'язання проблеми на державному рівні, але не у декларативних постановках, рішеннях і програмах, а в комплексному підході. Перш за все, необхідна підтримка лікувально-профілактичних закладів, які пов'язані безпосередньо з хворими.