

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.
Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра туберкулеза с курсом ПО

Реферат

ВИЧ-ассоциированный туберкулез

Выполнила: ординатор 217гр Пестер К.О.

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

Оглавление:

Введение	3 стр
Патогенез ВИЧ/ТБ	4-5 стр
Клиническое течение ВИЧ - ассоциированного туберкулеза	5- 6 стр
Лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза	6-8 стр
Латентный туберкулез у ВИЧ - инфицированных пациентов	8- 10 стр
Особенности туберкулеза центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции	10-13 стр
Список литературы	15 стр

Ведение

Туберкулез является одним из наиболее распространенных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ, способствует развитию туберкулеза либо усугубляет уже имеющееся заболевание. При этом туберкулез на фоне выраженного иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, протекает значительно тяжелее, чем у иммунокомпетентных больных: иммуносупрессия является благоприятным фоном для развития тяжелых форм туберкулеза. Туберкулез и ВИЧ-инфекция нередко протекают сочетано, усугубляя течение друг друга: так, в 2018 г. в мире туберкулезом заболели 0,9 млн ВИЧ-положительных больных и около 0,25 млн умерли от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов роста заболеваемости туберкулезом. Вероятность заболеть туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией повышается в 20–30 раз по сравнению с пациентами без ВИЧ. По опубликованным данным, на каждые 100 впервые выявленных больных туберкулезом приходится 12 ВИЧ-инфицированных, а на каждые 100 состоящих на учете больных туберкулезом — более 10 больных ВИЧ-инфекцией. Распространенность ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в России с 2008 г. увеличилась с 9,8 до 25,0 на 100 тыс. человек (в 2016 г.), и лишь немного снизилась до 23,9 на 100 тыс. человек в 2017 г., также и заболеваемость в 2016 г. достигла пика и составляла 10 на 100 тыс. человек и к 2017 г. снизилась до 9,7. При этом туберкулез на фоне выраженного иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, протекает значительно тяжелее, чем у иммунокомпетентных больных: иммуносупрессия является благоприятным фоном для развития тяжелых форм туберкулеза.

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа.

Патогенез ВИЧ/ТБ

У ВИЧ-инфицированных взрослых с положительной пробой Манту риск развития активного туберкулеза может достигать 8–12% в год, а у ВИЧ-неинфицированных риск заболеть на протяжении жизни составляет всего 5–10%. Сочетание двух инфекций в организме приводит к их взаимному прогрессированию. В отличие от других оппортунистов, которые проявляют себя на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, ТБ может развиваться в любое время. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции это локальные формы ТБ легких, на поздних стадиях преобладает распространенный и внелегочный ТБ, смертность в этих случаях значительно выше. Более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом CD4+ Т-лимфоцитов свыше 200 в мкл. Установлено, что одним из факторов риска развития туберкулеза служит полиморфизм некоторых генов, в том числе HLA, рецепторов витамина D и белка Nrap (natural resistance associated macrophage protein), регулирующего бактерицидные свойства макрофагов и завершенность фагоцитоза. При инфицировании МБТ происходит активация макрофагов. Для этого требуется секреция лимфокинов CD4+ Т-лимфоцитами под воздействием антигенов микобактерий, связанных с HLA-комплексом класса II. По мере снижения числа CD4+ в результате ВИЧ-инфекции повышается вероятность развития активных форм туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных даже с нормальным содержанием лимфоцитов CD4+ повышается риск развития активного туберкулеза. Лимфоциты ВИЧ-инфицированных при контакте с *M. tuberculosis* продуцируют примерно такие же количества ИЛ-4 и ИЛ-10, что и лимфоциты людей, не инфицированных ВИЧ, однако производят меньше γ -интерферона.

На основании этих данных можно предполагать, что ВИЧ-инфекция усиливает предрасположенность к заболеванию туберкулезом ввиду снижения Т-хелперного ответа типа 1. Когда у ВИЧ-инфицированных восстанавливается иммунитет в результате ВААРТ, у них снижается риск развития туберкулеза, а при наличии туберкулезной инфекции повышается выживаемость. Это служит дополнительным свидетельством в пользу того, что нарушения иммунитета, вызванные ВИЧ, снижают способность организма эффективно сдерживать развитие инфекции. Большое значение имеет также воздействие туберкулеза на течение ВИЧ-инфекции. Было показано, что при заболевании туберкулезом активизируется иммунный ответ, усиливается репродукция ВИЧ, уменьшается число CD4+-лимфоцитов, повышается риск развития оппортунистических инфекций и летального исхода. Несмотря на то, что иммунный ответ на *M. tuberculosis* играет важную роль в сдерживании развития туберкулеза, активация этого

ответа одновременно вызывает увеличение вирусной нагрузки и тем самым способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. В острой фазе не леченного ТБ уровень РНК ВИЧ в плазме повышается в 5–160 раз. Предполагается, что ТБ оказывает также местное действие на репродукцию ВИЧ, поскольку уровень вирусной РНК в пробах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже пораженных сегментов легкого, оказывается выше, чем в пробах, взятых из непораженных сегментов. В рассматриваемой работе уровень вирусной РНК в пробах, полученных с помощью лаважа, был также выше, чем в плазме. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о дивергенции нуклеотидной последовательности ВИЧ. Другие авторы показали, что гетерогенность нуклеотидной последовательности ВИЧ в легких при туберкулезе может усиливать изменчивость ВИЧ, выявляемого в плазме больных, и тем самым повышать риск появления штаммов ВИЧ, устойчивых к лекарственным препаратам.

2. Клиническое течение ВИЧ - ассоциированного туберкулеза

Клиника ВИЧ-ассоциированного ТБ тесно связана со степенью иммуносупрессии, которая определяется уровнем CD4+T-лимфоцитов. Порогом для выраженного иммунодефицита является уровень CD4+-клеток 200 в мм³. Выше этого уровня гранулема имеет характерное строение. Рентгенологически в легких обнаруживают ограниченные формы с типичной локализацией в верхних долях и частым распадом. Здесь редки поражения плевры, лимфатических узлов или экстрапульмональная локализация. При снижении CD4+-клеток ниже 200 в мм³ гранулемы могут не формироваться, возрастает риск гематогенной диссеминации *M. tuberculosis* с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы и мозговых оболочек, внутренних органов. Частота внелегочного ТБ увеличивается до 50%. Изменяется рентгенологическая картина легочного ТБ: отсутствие распада, милиарная диссеминация, плевральные и перикардальные выпоты, изолированное увеличение прикорневых лимфоузлов, поражение нескольких долей легких и диффузная интерстициальная инфильтрация. ТБ приобретает черты первичного с увеличением прикорневых и средостенных лимфоузлов, что может приводить к компрессии бронхов и сегментарным ателектазам. В очаге поражения могут одновременно наблюдаться ателектаз и инфильтрация. В 10% случаев ТБ может протекать без изменений на снимках даже при массивном бактериовыделении. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье, нередко отсутствуют. Самыми распространенными внелегочными формами ТБ являются поражения серозных оболочек (плеврит, перикардит, ТБ брюшины), периферических лимфатических узлов,

костей и мозговых оболочек. Среди периферических лимфатических узлов чаще поражаются затылочные и подчелюстные. ТБ органов брюшной полости может вовлекать печень, илиоцекальный отдел кишечника, мезентериальные лимфоузлы, брюшину. Среди костно-суставного ТБ доминирует поражение позвонков грудного и пояснично-крестцового отделов (болезнь Потта). Наиболее тяжелой формой внелегочного ТБ является туберкулезный менингит, летальность при нем достигает 100%. Краеугольным камнем диагностики ТБ является выделение МБТ из биологических сред и биопсийного материала. Для экспрессдиагностики на современном этапе применяют выявление ДНК микобактерий в биологических образцах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод особенно ценен для уточнения вида и определения лекарственной устойчивости выделенных при микроскопии микобактерий. Положительная ПЦР на МБТ подтверждает диагноз ТБ с 95% вероятностью. К сожалению, чувствительность ПЦР на микобактерии ТБ в образцах, где при простой микроскопии МБТ не обнаружены, составляет всего 40–77%. При внелегочном ТБ, при котором микроскопия окрашенных на кислотоустойчивые бактерии часто дает отрицательные результаты, или при необходимости быстрого уточнения диагноза (например, при ТБ менингите), ПЦР на МБТ должна быть одним из первых исследований. Разработано множество тест-систем для обнаружения *M. tuberculosis* в биологическом материале, основанных на методе амплификации нуклеиновых кислот. Тест-система Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct (MTD) (GenProbe, США) выявляет рибосомальную РНК *M. tuberculosis* в мокроте (независимо от результатов микроскопии). Тест-системы AMPLICOR® Mycobacterium tuberculosis (Roche Molecular Systems, США), «Туб-амплитест», «АмплиСенс МБТ-390/ВКО 750» (Россия) позволяют обнаружить рибосомальную ДНК *M. tuberculosis* в биологическом материале.

3. Лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза

В 1996 году ВОЗ приняла программу «Глобальная стратегия по предотвращению ТБ», которая включает 5 положений:

1. Правовые государственные обязательства.
2. Качественная доступная микроскопия мокроты на КУБ.
3. Краткосрочная контролируемая химиотерапия ТБ (DOTS-терапия).
4. Непрерывное обеспечение качественными препаратами.
5. Регистрация и систематизация всех впервые заболевших больных.

В начале лечения оптимальным является госпитализация в специализированный стационар для подбора препаратов и наблюдения за

больным. При выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузке противотуберкулезное лечение должно начинаться незамедлительно, так как от этого зависит жизнь пациента. В свою очередь, комбинация противотуберкулезного лечения с ВААРТ значительно улучшает прогноз для больных, так как восстанавливается иммунная система. Но сочетанное лечение увеличивает опасность токсичности препаратов. Кроме того, большинство пациентов одновременно принимают терапию по поводу других оппортунистических инфекций. Если ТБ вызван чувствительными МБТ, международные организации рекомендуют стандартные схемы химиотерапии — на 2 месяца назначают изониазид (INH), рифампицин (RIF), пиразинамид (PZA) и этамбутол (EMB), затем на 4 месяца INH и RIF. При развитии милиарного ТБ и менингита курс лечения продляется до 9 месяцев: 2 месяца INH+ RIF+ PZA+ EMB, после этого 7 месяцев INH и RIF. Некоторые авторы рекомендуют продлить всем ВИЧ-инфицированным вторую фазу лечения до 7 месяцев ввиду высокой частоты обострений ТБ. Если посевы мокроты положительны спустя 2 месяца лечения или лечение начинается не с четырехкомпонентной схемы, включающей RIF и INH, лечение продлевают до 9 месяцев и более. Дозировки препаратов соответствуют общепринятым. В фазе продолжения лечения лекарства назначаются ежедневно при количестве CD4+-клеток менее 100 в мм³, в других случаях может применяться интермиттирующий прием препаратов через день, но при этом возрастает риск развития лекарственной устойчивости. Если CD4+-лимфоциты не определены, обязателен ежедневный прием препаратов. В странах с высокой распространенностью MDR-ТБ обязательным является бактериологическое исследование материала с определением лекарственной чувствительности возбудителя. При получении устойчивости к препаратам первого ряда лечение становится индивидуальным, начальная фаза длится от 2 до 6 месяцев и включает назначение 4–5 препаратов, к которым сохранена чувствительность.

Вторая фаза длится 18–24 месяца, лечение прекращается после получения 5 отрицательных посевов мокроты на МБТ. Нет четких рекомендаций по поводу начала ВААРТ у больных с ВИЧ-ассоциированным ТБ. В 2006 году Международное общество по СПИД рекомендовало начинать ВААРТ после 1 месяца лечения ТБ у больных с CD4+ менее 100 в мм³ и после первого этапа лечения ТБ у пациентов с CD4+-клетками более 100 в мм³. Если при лечении ТБ используется RIF, применяют комбинацию двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин с ламивудином) плюс нунуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ифавиренц или уступающую по эффективности комбинацию из трех препаратов первой группы. Оптимальный режим ВААРТ включает ингибитор протеазы в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами

обратной транскриптазы с обязательной отменой RIF. Один из самых эффективных противотуберкулезных препаратов — рифампицин, фармакологически несовместим с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы. При сочетанной терапии в комбинации с ингибиторами протеазы рекомендуют применять рифабутин, который слабо активирует цитохром P450-3A и может использоваться вместе с ингибиторами протеазы, однако при этом требуется коррекция доз. Сейчас создана новая группа антиретровирусных препаратов — ингибиторы фузии (энфувиртид или тенофовир), которые не взаимодействуют с RIF и могут комбинироваться в лечении. У 25% больных в первые 4–8 недель от начала противотуберкулезной или ВААРТ терапии развивается синдром иммунного восстановления, который проявляется парадоксальным ухудшением клинической картины, отрицательной рентгенологической картиной, утяжелением симптоматики ТБ или развитием новых оппортунистических инфекций. Наиболее часто синдром развивается у пациентов с числом CD4+ до начала терапии менее 50 в мм³. У больных, получающих ВААРТ, с началом противотуберкулезной терапии парадоксальные реакции развиваются в пять раз чаще, чем у больных, не получающих ВААРТ. Синдром иммунного восстановления связан с восстановлением патогенспецифического клеточного и гуморального иммунного ответа против МБТ. При его развитии важно не прерывать сочетанное лечение, при выраженной реакции организма применяют жаропонижающие препараты или преднизолон в дозе 20–40 мг/сут.

4. Латентный туберкулез у ВИЧ - инфицированных пациентов

Золотого стандарта для диагностики латентного ТБ не существует. Классическим методом диагностики инфицирования МБТ считается проба Манту. По рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) пробу ставят с двумя туберкулиновыми единицами (0,1 мл) очищенного туберкулина (PPD) RT23/Tween 80. В США и ряде других стран вводят 5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина PPD-S, что считается равным по активности 2 ТЕ PPD-L. Инфицированными МБТ считаются лица с папулой 5 мм и более. Однако проба Манту имеет недостаточные чувствительность и специфичность, особенно при выраженной иммуносупрессии. Так, у ВИЧ-инфицированных с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 в мкл, туберкулиновая проба обычно бывает ложноотрицательной. В этом случае применяют новые тесты крови на ТБ: T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold. T-SPOT.TB — энзимо-опосредованный иммуноспот (англоязычная аббревиатура ELISPOT), направлен на выявление секретирующих γ -интерферон мононуклеаров, специфичных к антигенам микобактерий ТБ,

таким как ESAT-6 и CFP-10. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем проба Манту. Однако пока не ясно, превосходит ли он туберкулиновую пробу у ВИЧ-инфицированных с низким числом лимфоцитов CD4+.

QuantiFERON-TB Gold — иммуноферментный анализ с применением фиксированных ферментов (ELISA). Процедура тестирования с помощью QuantiFERON-TB Gold осуществляется путем забора 5 мл цельной гепаринизированной крови, которая затем обрабатывается в течение 12 часов и инкубируется с двумя синтетическими антигенами *M. tuberculosis* плюс неспецифическим митогеном (полиметагглютинином) в течение 18–24 часов. Количество γ -интерферона определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Результат интерпретируется как позитивный, негативный или промежуточный. Новый тест высокоспецифичен, поскольку он определяет иммунный ответ на белки, имитирующие протеины микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцине БЦЖ. Иммунизация БЦЖ не приводит к позитивному результату, что является очевидным преимуществом теста в сравнении с PPD. Таким образом, положительные результаты теста QuantiFERON-TB Gold являются достаточно достоверным подтверждением инфицированности туберкулезом. Технология QuantiFERON-TB Gold применяется более чем в 30 странах мира. Пациентам с латентным ТБ должна проводиться химиопрофилактика. Эффект от химиопрофилактики доказан многими исследованиями. INH, назначаемый на протяжении 9–12 мес. взрослым больным, инфицированным ВИЧ, снижает риск развития активного туберкулеза примерно на 80%. Сходные результаты получены и для детей. Однако показано, что у пациентов, не получавших ВААРТ, с отрицательной пробой Манту ни первичная профилактика ТБ, ни вторичная пользы не приносят. Улучшения общей выживаемости этих пациентов при химиопрофилактике INH не отмечено. Химиопрофилактика состоит из 6–9 месяцев курса INH. Альтернативой является 4-месячный курс приема RIF. Необходимо помнить, что у пациентов с уровнем CD4+ менее 100 в мм³ ТБ может протекать скрыто, в этом случае назначение одного препарата вызовет формирование лекарственно-устойчивых штаммов МБТ. Поэтому в этой группе предпочтительно профилактику проводить в течение 2 месяцев с использованием комбинации RIF+PZA.

Последний Кокрановский обзор показал, что по сравнению с монотерапией INH многокомпонентные схемы гораздо чаще приходится отменять из-за побочных эффектов со стороны печени. Однако другие авторы показали, что короткий курс RIF+PZA у ВИЧ-инфицированных вредного воздействия на печень не оказывал. В Великобритании приняты две схемы лечения латентной туберкулезной инфекции и для взрослых, и для детей: RIF плюс INH в течение 3 мес. или монотерапия INH в течение 6 мес. Если известно

или есть подозрение, что микобактерии устойчивы к INH, рекомендуется назначить RIF на 6 мес. Таким образом, проблема ВИЧ - ассоциированного ТБ остается дискутабельной. Изучаются механизмы развития двойной инфекции, апробируются новые методы диагностики, определяются стандарты химиопрофилактики и лечения ВИЧ/ТБ.

5. Особенности туберкулеза центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции

Туберкулез ЦНС, как правило, возникает у больных с тяжелой иммуносупрессией, и летальность среди таких больных может достигать 98%. Эта форма встречалась довольно редко и до недавнего времени преимущественно у детей, когда из-за широкого распространения ВИЧ-инфекции резко возросло число людей с иммуносупрессией, и увеличился удельный вес заболеваний, развивающихся на фоне угнетенного иммунитета. У людей с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез поражение ЦНС развивается в 28–32% случаев против 4–6% у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В клинической структуре туберкулеза у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез за 2013–2015 гг. преобладал легочный туберкулез, наиболее распространены инфильтративный и диссеминированный типы туберкулеза легких, однако доля генерализованного туберкулеза, в том числе с поражением ЦНС, составляла 17%. При этом в различных регионах России клиническая структура туберкулеза неодинакова; по данным за тот же период времени доля генерализованного туберкулеза в отдельных регионах составляла до 60%. В исследованиях 2012–2016 гг. получены данные, что доля туберкулеза ЦНС среди форм внелегочного туберкулеза составляет от 29 до 60% в разных регионах.

При изучении данных патологоанатомических вскрытий за более ранний период (с 2003 по 2010 г.) были опубликованы сведения о частоте туберкулезного поражения различных органов при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа; согласно этим данным частота поражения ЦНС у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составила 28,7%. Исследования, проведенные в тот же период (с 2005 по 2010 г.) для определения удельного веса туберкулеза среди всех поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных, показали, что туберкулез ЦНС встречается у таких больных в 70,5% случаев, значительно чаще, чем поражения другой этиологии. Туберкулез ЦНС, как правило, развивается на фоне активного туберкулеза с поражением других внутренних органов, преимущественно легких, и лишь в единичных случаях протекает изолированно. В 70% случаев туберкулез ЦНС протекает в форме менингоэнцефалита, в 26% случаев развивается менингит, еще 4% составляют редко встречающиеся формы (менингоэнцефаломиелит, туберкулома головного мозга). Туберкулез, развившийся на фоне ВИЧ-

инфекции, имеет ряд особенностей, затрудняющих его своевременную диагностику и ухудшающих прогноз для больного. К этим особенностям относятся стертая клиническая картина заболевания и отсутствие специфичных для туберкулеза изменений в других органах, преимущественно легких, как следствие малая информативность некоторых методов диагностики (таких как флюорограмма и обзорная рентгенограмма грудной клетки), часто отсутствие жалоб у больных в течение долгого времени, как правило, при тяжелом течении ВИЧ-инфекции и снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл./мкл. Для туберкулезного менингита на фоне ВИЧ-инфекции характерны медленное нарастание менингеальных симптомов; отсутствие поражения черепно-мозговых нервов [наиболее часто поражаются VI (отводящий), VII (лицевой) и II (оптический) черепные нервы], часто встречающегося при туберкулезном менингите, не сочетанном с ВИЧ-инфекцией; выраженные пролиферативные изменения в сосудах головного мозга и развитие ишемии, что приводит к ошибочной диагностике острых нарушений мозгового кровообращения.

Диагностику затрудняет возможное развитие острой токсической энцефалопатии (неврологических осложнений на фоне генерализованного либо диссеминированного туберкулеза с клиническими признаками туберкулезной интоксикации, сердечной и дыхательной недостаточностью); у таких больных также отмечается прогрессирующее расстройство сознания, иногда делирий, сопровождаемый менингеальными знаками. Однако состав спинномозговой жидкости у таких больных, как правило, в пределах нормы.

Для туберкулезного менингоэнцефалита также характерно постепенное начало заболевания и медленное нарастание симптомов (продромальный период может длиться 1–2 нед): появление и медленное усиление головной боли, слабости, фебрильной лихорадки, появление заторможенности, агрессии, дезориентация в пространстве и времени. Редко встречаются тошнота и рвота, судороги, светобоязнь. К концу продромального периода появляются ригидность мышц затылка и другие менингеальные симптомы. Однако приблизительно у трети больных наблюдается острое начало заболевания.

Диагностику затрудняет отсутствие изменений в составе ликвора, характерных для туберкулезного менингита. Также туберкулезный менингоэнцефалит при ВИЧ-инфекции часто сочетается с поражением ЦНС другой этиологии: наиболее часто ему сопутствуют стрептококковое, стафилококковое, криптококковое, герпетическое поражения, а также токсоплазмоз головного мозга, имеющий очень схожую с туберкулезным менингоэнцефалитом клиническую картину, что затрудняет диагностику. Известно три варианта туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-

инфицированных больных: менингоэнцефалит как первое проявление туберкулеза; менингоэнцефалит, развившийся на фоне применения противотуберкулезной терапии в ходе лечения туберкулеза других локализаций, и менингоэнцефалит, развившийся после начала антиретровирусной терапии в результате синдрома восстановления иммунной системы.

В данный момент предпринимаются попытки изучения механизмов и факторов риска возникновения СВИС на мышиной модели, но отследить на этой модели все возможные иммунные дефекты пока невозможно. Острое начало с коротким периодом предвестников часто характерно для третьего варианта туберкулезного менингоэнцефалита. В этом случае при назначении антиретровирусной терапии на фоне сочетанной инфекции ВИЧ + ТБ, даже при адекватной антимикобактериальной терапии, заболевание приобретает очень быстрое злокачественное течение, хотя своевременное назначение антиретровирусной терапии и приверженность лечению, напротив, препятствуют развитию генерализованного процесса (при назначении специфической терапии в срок до 2 нед от развития менингеального синдрома наблюдается полное выздоровление пациентов) и способствуют клиническому излечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В данный момент активно ведется изучение клинического течения и морфологических изменений, происходящих при ВИЧ/ТБ ко-инфекции.

Часть работ посвящена проблемам диагностики туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией и разбору клинических случаев нетипично протекающего из-за сочетания с ВИЧ-инфекцией туберкулеза. Изучаются случаи возникновения осложнений, связанных с синдромом восстановления иммунной системы: поражения нервной системы у таких больных очень разнообразны, нередко встречаются туберкуломы, радикуломиелиты, арахноидиты, эпидуральные абсцессы туберкулезной этиологии. У пациентов с туберкулезным менингитом на фоне синдрома восстановления иммунной системы нередко наблюдается развитие парапарезов. Также изучаются клинические проявления ко-инфекции в сочетании с другими патологиями и в сравнении с другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. Так, при сравнении туберкулезного менингита с ВИЧ-ассоциированными менингитами другой этиологии было замечено, что при поражении ЦНС микобактериями вирусная нагрузка ВИЧ в спинномозговой жидкости и плазме крови почти одинакова, в то время как при менингитах другой этиологии она значительно выше в спинномозговой жидкости. При сравнении с криптококковым менингитом при туберкулезном поражении ЦНС отмечалась более высокая вирусная нагрузка в сочетании с большим уровнем CD4+-клеток [16, 32]. Вместе с полученными ранее данными о том,

что и *M. tuberculosis*, и *Cryptococcus neoformans* при инфекции, сочетанной с ВИЧ, способны стимулировать репликацию вируса. Это позволило предположить, что *M. tuberculosis* влияет на репродукцию ВИЧ *in vivo* в большей степени, чем *Cryptococcus neoformans*; также при активном туберкулезе отмечалась большая гетерогенность вируса.

При сличении иммунологических показателей спинномозговой жидкости и крови было отмечено, что при туберкулезном менингите по сравнению с криптококковым значительно снижен уровень IL-17A в ликворе. Рассматриваются течение туберкулезного менингита в сочетании с другими поражениями ЦНС при высокой вирусной нагрузке, особенности иммунного ответа, изменения состава спинномозговой жидкости.

В частности, при анализе ликвора у взрослых пациентов с туберкулезным менингитом на фоне ВИЧ-инфекции и сравнении результатов с данными, полученными от ВИЧ-негативных пациентов, было замечено, что у больных с ВИЧ-инфекцией отсутствие плеоцитоза (в разных группах бесклеточный менингит составлял от 19 до 33% случаев) являлось маркером неблагоприятного исхода, в то время как среди ВИЧ-негативной когорты прогноз хуже у больных с большим количеством нейтрофилов в ликворе. Среди лабораторных методов, позволяющих диагностировать туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов, одним из наиболее эффективных является ПЦР-диагностика. Этот метод позволяет выявить *M. tuberculosis* у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на 78,7±26,2% по сравнению с бактериоскопией с окраской по Цилю–Нильсену, на 48,3±24,3% по сравнению с люминесцентной бактериоскопией и на 38,1±25,9% по сравнению с посевом. Кроме того, данный метод позволяет выявить гены резистентности *M. tuberculosis* к антибиотикам.

Также для экспресс-диагностики туберкулезного менингита достаточно эффективен количественный T-клеточный RD-1 IFN- γ ферментсвязанный анализ ELISPOT с использованием клеток спинномозговой жидкости. Ассоциация туберкулезного менингита с ВИЧ-инфекцией изучается с точки зрения клинических проявлений, диагностики и иммунологии. Исследовалась экспрессия генов, связанных с аутофагией, и их клиническое значение у пациентов с туберкулезным менингитом; при анализе спинномозговой жидкости, взятой у больных, была выявлена повышенная экспрессия генов, отвечающих за аутофагию. При этом у таких больных был значительно повышен уровень IL-10 при сниженном содержании провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α . Высказывается предположение, что аутофагия активируется воспалительным процессом и может служить ориентиром для лечения. Изучается патогенез туберкулеза при сочетанной инфекции.

В исследованиях приобретенной устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией на фоне высокой вирусной нагрузки было показано, что на фоне применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии невелик процент приобретенной лекарственной устойчивости МБТ. Так, при имеющейся монорезистентности к изониазиду у пациентов в исследуемой группе не было отмечено появления устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам в процессе лечения. Также ни у одного пациента с хорошей приверженностью к лечению не появилось приобретенной лекарственной устойчивости. Имеются единичные работы, исследующие генотип вируса иммунодефицита человека, выделенного от людей с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез и поражением ЦНС; аналогичных исследований генотипа *M. tuberculosis* нет.

Список литературы:

1. Раннее выявление и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М. П. Ворожцова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 45–46.
2. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 20–28.
3. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А. Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.
4. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 20–25.
5. ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ (литературный обзор) – тема научной статьи по клинической медицине читайте бесплатно текст научно-исследовательской работы в электронной библиотеке КиберЛенинка (cyberleninka.ru)