

СПИД И ТУБЕРКУЛЕЗ

ВИЧ-инфекция является важным фактором, предрасполагающим к заражению, реинфекции, а также реактивации латентного туберкулеза. Как представлено на рисунке 9.1 (см главу 9), туберкулез является главной причиной смертности среди больных СПИДом, составляя 32 процента среди всех причин смертности от СПИДа (Barnes, Bloch, Davidson, et al., 1991; Shafer, Edlin, 1996).

Можно выделить три основных фактора, способствующие развитию туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных: 1) распространенность латентного туберкулеза среди данного населения; 2) частота контактирования с больными туберкулезом; 3) степень иммунологической недостаточности (Hopewell, Chaisson, 2000). Считается, что реактивация латентной инфекции является главным механизмом развития данной болезни у ВИЧ-инфицированных. Не менее важным фактором является степень развития иммунодефицита, основным параметром которого является концентрация $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных вероятнее всего развивается вследствие нарушения клеточно-опосредованного иммунитета, поскольку, как указывалось в главе 6 (раздел 6.3), при ВИЧ-инфекции данное звено иммунитета нарушается в значительной степени, и оно играет ведущую роль в защите от микобактерий туберкулеза.

11.1 Клинические особенности и диагностика туберкулеза при ВИЧ-инфекции

Появление у ВИЧ-инфицированных таких неспецифических симптомов, как потеря веса, кашель и лихорадка должно настораживать клинициста на возможность развития туберкулеза. Поскольку микобактерия туберкулеза является весьма вирулетным микроорганизмом, заражение и реактивация туберкулеза может происходить на относительно ранних этапах ВИЧ-инфекции при достаточно высоких концентрациях $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Например, группой Theuer было установлено, что средний уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов, при котором у ВИЧ-инфицированных появляются клинические симптомы туберкулеза, составляет 354 клетки на мкл крови, что гораздо выше по сравнению со степенью иммунодефицита, при котором развивается пневмония, вызываемая *Pneumocystis Carinii* (Theuer, Hopewell, Elias et al, 1990; Jones, Young, Antoniskis, et al, 1993).

Существует определенная зависимость характера туберкулезной симптоматики от уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов. При относительно высоком уровне Т-лимфоцитов проявления туберкулеза являются достаточно типичными, и могут характеризоваться лихорадкой, кашлем, одышкой, потерей в весе, ночными потами, а также рентгенологической картиной деструктивных поражений в верхних долях легких и плевральными выпотами. У больных с низкой концентрацией Т-лимфоцитов болезнь характеризуется более необычной картиной, в частности, диссеминированным поражением или билатеральными инфильтратами в прикорневой зоне нижних долей легких и медиастинальной аденопатией. Кроме того, туберкулез при выраженном иммунодефиците часто проявляется внелегочным распространением, в частности, поражением костей, позвоночника, головного мозга (с абсцессами), менингеальной оболочки, перикарда и множественным поражением лимфоузлов. Также

документированы туберкулезные абсцессы в печень и простату. Приблизительно, у 60-80 процентов больных болезнь характеризуется легочными проявлениями, в то время как у 30-40 процентов – внелегочными (Alwood, Keruly, et al, 1994; Hopewell and Chaisson, 2000; Jones, Young, Antoniskis, et al, 1993; Markowitz, Hansen, Hopewell et al, 1997; Perlman, El-Sadr, Nelson, et al, 1997).

В целях диагностики туберкулеза применяются такие методы, как микроскопия мокроты и рентгенологическое исследование. У ВИЧ-инфицированных микроскопия не всегда позволяет выявить наличие микобактерий, поскольку бациллярные формы туберкулеза у таких больных встречаются недостаточно часто. В регионах с повсеместной вакцинацией БЦЖ кожные туберкулиновые тесты не играют существенной диагностической значимости в связи с наличием приобретенного иммунитета. Вместе с тем, у ВИЧ-инфицированных с развившимся иммунодефицитом часто можно наблюдать анергию (отсутствие кожной реакции), несмотря на наличие туберкулеза.

Как указывалось выше, рентгенологическая картина чаще всего является достаточно типичной для туберкулеза – типичные инфильтраты в верхних долях с поражением прикорневых лимфоузлов и плевральными выпотами. Кавернозные поражения наблюдаются реже у ВИЧ-инфицированных, по сравнению с общей популяцией туберкулезных больных. При выраженном иммунодефиците отмечается тенденция к диссеминации и внелегочным поражениям.

Для окончательной диагностики требуется проведение культуральных исследований, которые остаются довольно трудоемкими и длительными. Немаловажным фактором, ограничивающим возможности культуральных исследований, является относительно низкое выделение микобактерий с мокротой у ВИЧ-инфицированных больных. При диссеминированном распространении, в целях проведения культуральных исследований, рекомендуется использовать образцы лимфоузлов, костного мозга, мочи и крови (Glassroth, 1993; American Thoracic Society, 1993).

В последнее время для диагностики туберкулеза распространение получили молекулярно-биологические методы. Метод экспресс-диагностики туберкулеза, основанный на амплификации нуклеиновой кислоты *M. Tuberculosis*, нашел применение в основном для дифференциальной диагностики *M. Tuberculosis* от других микобактерий (Catanzaro, Davidson, Fujiwara, et al., 1997; Barnes, 1997). Метод гибридизации нуклеиновых кислот микобактерий в культуральных средах позволяет также достаточно быстро проводить дифференциальную диагностику микобактерий туберкулеза от других микроорганизмов (Shafer, Edlin, 1996).

11.2 Терапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Рекомендации по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных включают следующий режим для первых двух месяцев интенсивной фазы терапии: изониазид 4-6 мг/кг в день, рифампицин 8-12 мг/кг в день (450 мг в день для лиц с массой тела менее 50 кг), пиперазидин 20-30 мг/кг/день и этамбутол 15-20 мг/кг/день. В последующем рекомендуется поддерживать лечение изониазидом и рифампином в течение 4 месяцев, что в общей сложности составит 6 месяцев общей химиотерапии, включая интенсивную и поддерживающую фазы (American Thoracic Society, 1994; Centers for Disease Control and Prevention, 1998). Данная схема также представлена в таблице 10.1. (глава 10), и она в целом должна отражать принципы стратегии DOTS.

Мониторинг необходимо проводить с помощью микроскопии мокроты, а также рентгенологического исследования. В тех ситуациях, когда мокроту получить не удастся, и микроскопия мокроты, по тем или иным причинам, неосуществима, можно ограничиться клинической оценкой и рентгенологическим исследованием. В целом рекомендуется придерживаться 6-месячного курса лечения под наблюдением и избегать неконтролируемого и пролонгированного лечения. В тех случаях, когда больные не могут одновременно принимать рифампин с изониазидом (из-за побочных эффектов, несовместимости с антиретровирусными препаратами или устойчивости микобактерий к изониазиду или рифампину), рекомендуется проведение пролонгированного варианта терапии в течение 18 месяцев (Hopewell, Chaisson, 2000).

Серьезной проблемой является лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам, которая характерна для ВИЧ-инфицированных, в особенности по отношению к рифампину и изониазиду. Устойчивость, может быть обусловлена первичным заражением мультирезистентными штаммами микобактерий туберкулеза, перерывами приема противотуберкулезных препаратов, а также недостаточным всасыванием препаратов, вследствие чего они попадают в кровь в субоптимальных концентрациях. Причем, факторами, которые коррелируют с нарушенным всасыванием рифампина, являются низкая концентрация CD4⁺ Т-лимфоцитов и наличие диареи. Идеальным является проведение терапии под контролем оценки сывороточного содержания изониазида и рифампина, хотя такие возможности являются редко доступными (Benator, Burman, Chaisson, et al, 1998; Bradford, et al, 1996; Patel, Belmonte, Stowe, 1995).

Другой серьезной проблемой, с которой сталкиваются при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является взаимодействие противотуберкулезных препаратов с антиретровирусными препаратами, в особенности с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (об указанных препаратах написано в главе 14 данной книги). Существует мнение, что рифампин способен индуцировать фермент цитохром р450 в печени, усиливая тем самым метаболизацию антиретровирусных препаратов, и снижая их активность. В таких случаях рекомендуется прием рифабутина, который является относительно слабым индуктором цитохрома р450, и поэтому в меньшей степени влияет на фармакокинетику антиретровирусных препаратов. Вместе с тем, ингибиторы протеазы способны подавлять метаболизацию рифампина, что ведет к его накоплению в крови и усилению токсических свойств. Центры по контролю заболеваний (CDC) рекомендовали 4 протокола, которые можно применять в целях избежания неблагоприятных взаимодействий химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии. Эти протоколы представлены в таблице 11.1. (Centers for Disease Control, 1996).

Помимо антиретровирусных препаратов, такие противогрибковые средства, как флюконазол и кетоконазол, также подвержены влиянию изониазида и рифампина, которые вызывают снижение концентрации в крови указанных противогрибковых препаратов (Englehard, Stutman, Mark, 1989; Lazar, Wilner, 1990).

Наконец, важным фактором следует считать наличие парадоксального ухудшения состояния, которое наблюдается у 36 процентов больных туберкулезом, получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Такое явление обычно наблюдается спустя 3-6 недель после начала терапии. Парадоксальное ухудшение проявляется лихорадкой, лимфаденопатией, появлением инфильтратов в легких и плевральными

выпотами. Оно требует симптоматической терапии, а в тяжелых случаях использования кортикостероидов (Narita et al, 1998).

Таблица 11.1. Рекомендуемые протоколы по избежанию неблагоприятных взаимодействий химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии (Centers for Disease Control, 1996).

-
1. Ведение больных с ВИЧ и туберкулезом, которым терапия ингибиторами протеазы еще не начата:

Для больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, которым предусматривается терапия ингибиторами протеазы, необходимо полностью завершить курс химиотерапии туберкулеза с рифампином прежде, чем назначить ингибиторы протеазы.

2. Ведение больных с ВИЧ и туберкулезом, которым уже начата терапия ингибиторами протеазы:

Выбор I. Прекратить прием ингибиторов протеазы и начать полный курс химиотерапии туберкулеза с включением рифампина. После полного завершения курса химиотерапии туберкулеза возобновить использование ингибиторов протеазы.

Выбор II. Прекратить прием ингибиторов протеаз и начать 2-х месячный интенсивный курс химиотерапии туберкулеза с четырьмя препаратами с включением рифампина. Затем заменить рифампин на рифабутин в дозе 150 мг/день.

Выбор III. Продолжить терапию ингибиторами протеаз (индинавир или нелфинавир), начать 9-месячный курс химиотерапии туберкулеза с включением рифабутина (150 мг/день) вместо рифампина.

11.3 Мультирезистентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных

Серьезную проблему представляет развитие штаммов микобактерий туберкулеза, устойчивых к двум или более традиционным противотуберкулезным химиопрепаратам, – явление, которое принято называть мультирезистентным туберкулезом. Причем, это явление часто наблюдается среди ВИЧ-инфицированных. Среди впервые выявленных 87 случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, мультирезистентная форма заболевания была установлена у 83 больных. Важным фактором, обуславливающим высокую частоту встречаемости мультирезистентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является то, что они склонны к беспорядочному приему противотуберкулезных препаратов, что непременно ведет к развитию устойчивых штаммов микобактерий. Мультирезистентный туберкулез характеризуется высокой смертностью, которая составляет 72-89 процентов (Fauci and Lane, 2000).

Важнейшим условием предупреждения развития мультирезистентного туберкулеза является следование полноценному курсу химиотерапии туберкулеза препаратами первого ряда, согласно стратегии DOTS. Поскольку, к сожалению, развитие мультирезистентного туберкулеза является реальностью, необходимо предпринимать меры по лечению таких больных с применением альтернативных схем лечения, которые обозначаются препаратами второго ряда. К сожалению, в настоящее время не существует каких-либо единых протоколов лечения мультирезистентного туберкулеза. Многие протоколы разработаны эмпирически, и они могут не оказаться достаточно эффективными в определенных ситуациях. В таблице 11.2. представлены лишь некоторые из протоколов по лечению мультирезистентного туберкулеза, которые могут оказаться эффективными у больных на фоне инфекции ВИЧ. Наряду с

этим следует руководствоваться последним рекомендациям ВОЗ по проблеме диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (2006г.)

Таблица 11.2. Потенциально приемлемые схемы лечения ВИЧ-инфицированных больных с различными формами туберкулеза, резистентного к противотуберкулезным препаратам (заимствовано из Iseman, 1993)

Резистентность	Рекомендованный режим терапии	Продолжительность лечения	Комментарии
Изониазид, стрептомицин и пиразинамид	Рифампин, Пиразинамид, Этамбутол, Амикацин*	6-9 мес	Ожидаемая эффективность – 100%, и лишь 5% рецидивов
Изониазид и этамбутол (± стрептомицин)***	Рифампин, Пиразинамид, Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин*	6-12 мес	Эффективность сопоставима с режимом, представленным выше
Изониазид и рифампин (± стрептомицин) ***	Пиразинамид Этамбутол Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин*	18-24 мес	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Пиразинамид Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс два резервных препарата**	24 месяца	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Этамбутол Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс резервный препарат **	24 месяца	Также предусматривается хирургическое вмешательство
Изониазид, рифампин, этамбутол и пиразинамид (± стрептомицин) ***	Офлоксацин или Ципрофлоксацин Амикацин* Плюс 3 резервных препарата**		Хирургическое вмешательство (если возможно)

* В случае устойчивости к Амикацину, Канамицину и Стрептомицину рекомендуется применять Капреомицин. Инъекционные препараты применяют в течение 4-6 месяцев при условии отсутствия токсических эффектов. Инъекционные препараты вводят внутримышечно или внутривенно ежедневно (или 2-3 раза в неделю).

** Потенциальными препаратами для выбора являются следующие: Этионамид, Циклосерин, Аминосалициловая кислота. Также могут оказаться эффективными: Клоfazимин и Амоксициллин/клавуланат. Неактивными являются следующие препараты: Кларитромицин, Азитромицин, Рифабутин.

*** ± обозначает наличие или отсутствие резистентности к стрептомицину

Ситуация с мультирезистентным туберкулезом представляется особенно критической в странах бывшего Советского Союза, где после распада прежней системы мероприятий по контролю за туберкулезом лечение туберкулеза стало хаотичным, без последовательного применения принципов интенсивной, комбинированной и контролируемой терапии. В условиях распространения эпидемии ВИЧ ожидается, что инфицирование мультирезистентными штаммами будет представлять серьезную угрозу, особенно среди ВИЧ-инфицированных, которые, ввиду их недоступности и хаотичного образа жизни (обычно, потребители инъекционных наркотиков),

недостаточно охватываются диспансеризацией и слежением, согласно стратегии DOTS.

В 1999 году, признавая критическую ситуацию с мультирезистентным туберкулезом в мире, и особенно в странах бывшего Советского Союза, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) призвала к созданию глобальной коалиции экспертов и организаций в целях мобилизации их усилий на борьбу с мультирезистентным туберкулезом. ВОЗ рекомендовала создание пилотных проектов в целях разработки эффективных протоколов по лечению мультирезистентного туберкулеза, а также терапевтических руководств, основанных на принципах доказательной медицины (WHO, 1999, 2003, 2006).

В 2006 году ВОЗ опубликовала руководство по ведению больных с мультирезистентным туберкулезом. В данных рекомендациях, в частности, предусматривается, что условием начала программы по борьбе с мультирезистентным туберкулезом должно стать наличие полноценной программы, функционирующей в рамках стратегии DOTS. Также, важными условиями являются: наличие политической поддержки программы и постоянный доступ к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Руководство предусматривает, что лечение мультирезистентного туберкулеза должно происходить в специальных лечебных учреждениях и должны существовать условия для культуральных лабораторных исследований по оценке чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

11.4 Дифференциальная диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Важной патологией, требующей дифференциальной диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, является Комплекс *Mycobacterium Avium* (МАК). Данный комплекс чаще всего характеризуется системными проявлениями, такими, как лихорадка, потеря в весе, повышение уровня щелочной фосфатазы и развитие анемии. Диагноз устанавливается на основании культурального исследования крови, а также исследования материалов из секретов дыхательных органов, стула и мочи (Gordin, Cohn, Sullam, et al, 1997).

В обычных условиях без иммунодефицита комплекс МАК редко поражает легкие и лимфоузлы (Nocqueloux, Lesprit, Herrmann, et al., 1998; Kalayjian, Toossi, Tomashefski, et al., 1995). При СПИДе развивается несколько иная картина. Считается, что выделение Комплекса *Mycobacterium Avium* с мокротой в тех случаях, когда уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составляет менее 50 клеток на мкл крови, является неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующем о риске развития бактериемии данным комплексом. Критериями для постановки диагноза легочного туберкулеза, вызванного Комплексом *Mycobacterium Avium*, являются следующие: многократное обнаружение Комплекса в мокроте, наличие инфильтрата на рентгенограмме легких, отсутствие других легочных патогенов, обнаружение кислотоустойчивой флоры в биоптате из патологической легочной ткани (Packer, Cesario, Williams, 1988).

Среди микобактерий нетуберкулезной природы, пожалуй, наиболее важным является *Mycobacterium kansasii*, который является одним из наиболее важных легочных патогенов, обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированных. Клинически инфекция

Mycobacterium kansasii характеризуется низким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов (средняя концентрация составляет менее 50 клеток/мкл крови), кашлем с мокротой, а также лихорадкой и потерей в весе. Также могут наблюдаться кровохарканье, и жалобы больных на боли в груди. На рентгенограмме обнаруживаются достаточно неспецифические изменения, включая инфильтраты, каверны и прикорневую аденопатию. Возбудитель *Mycobacterium kansasii* редко вызывает внелегочные изменения (Campo, Campo, 1997; Levine, Chaisson, 1991).