

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Соломахина А.В., Мордык А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы

Соломахина Ангелина Витальевна- студент 6 курса по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней» ОмГМУ.

Автор ответственный за переписку

Соломахина Ангелина Витальевна, студент 6 курса по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, улица Ленина 12. gelya_ssssss@icloud.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2024-15-77-87

ВИЧ-ассоциированный туберкулез представляет непосредственную и серьезную угрозу для общественного здравоохранения, особенно в развивающихся странах. Люди, живущие с ВИЧ, ввиду снижения иммунологической реактивности в большей степени подвержены риску развития туберкулеза. По данным ВОЗ, риск развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 20-30 раз выше, чем у ВИЧ-негативных лиц. ВИЧ-инфекция является наиболее мощным известным фактором риска, predisposing к заражению *микобактериями туберкулеза* и прогрессированию заболевания в активную форму, что увеличивает риск реактивации латентного туберкулеза в 20 раз. Туберкулез также является наиболее распространенной причиной смерти от СПИДа. Таким образом, *туберкулез и ВИЧ* действуют синергически, ускоряя снижение иммунологических функций и приводя к последующей смерти при отсутствии лечения.

У больных ВИЧ-инфекцией часто наблюдается атипичная клиническая картина туберкулеза и его неблагоприятный исход. Ввиду нетипичного течения заболевания диагностический поиск у больных ВИЧ-инфекцией требует применения дополнительных методов обследования, таких как МСКТ ОГК на этапе выявления заболевания и ПЦР диагностического материала на ДНК МБТ в дополнение к бактериоскопии мокроты с окраской по Цилю-Нильсену на КУМ. Течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от степени супрессии иммунного ответа, нетипичные клиничко-рентгенологические особенности туберкулеза у таких пациентов отмечаются при значительном снижении CD4+-лимфоцитов. Течение туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией варианте приводит к значительному утяжелению клинических форм туберкулеза с увеличением числа диссеминированных и генерализованных форм.

Таким образом, приведенные данные подтверждают, что туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Значимость этой проблемы связана с неблагоприятным прогнозом дальнейшего распространения туберкулеза, что обусловлено, с одной стороны, высокой инфицированностью населения МБТ, а с другой – широким распространением ВИЧ-инфекции в мире, в том числе и в РФ. ВИЧ-инфекция служит не только фактором риска развития туберкулеза, но и причиной, отягчающей течение туберкулеза и снижающей эффективность лечения. Данные литературы об особенностях течения и эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией противоречивы. В связи с этим весьма востребованными остаются научные исследования, посвященные

изучению различных клинических и патофизиологических аспектов развития туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, а также разработка научно обоснованных методов патогенетического лечения пациентов этой категории.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, клинические особенности, коинфекция.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Solomakhina A.V., Mordyk A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation.

HIV-associated tuberculosis poses an immediate and serious public health threat, especially in developing countries. People living with HIV are at greater risk of developing tuberculosis due to decreased immunologic reactivity. According to WHO, the risk of developing tuberculosis is 20-30 times higher in HIV-infected individuals than in HIV-negative individuals. HIV infection is the most powerful known risk factor predisposing to infection with *Mycobacterium tuberculosis* and progression of the disease to active form, which increases the risk of reactivation of latent tuberculosis by 20 times. Tuberculosis is also the most common cause of AIDS-related deaths. Thus, tuberculosis and HIV act synergistically, accelerating the decline in immunologic function and leading to subsequent death if untreated.

Patients with HIV infection often present with atypical clinical presentation of tuberculosis and an unfavorable outcome. Due to the atypical course of the disease, the diagnostic search in HIV-infected patients requires the use of additional methods of examination, such as MSCT of OHC at the stage of disease detection and PCR of diagnostic material for MBT DNA in addition to sputum bacterioscopy with Cyl-Nielsen staining for CUM. The course of tuberculosis in HIV-infected patients depends on the degree of immune response suppression; atypical clinical and radiologic features of tuberculosis in such patients are noted with a significant decrease in CD4⁺-lymphocytes. The course of pulmonary tuberculosis combined with HIV infection leads to a significant aggravation of clinical forms of tuberculosis with an increase in the number of disseminated and generalized forms.

Thus, the above data confirm that tuberculosis in HIV-infected patients is an urgent problem of modern phthisiatry. The significance of this problem is related to the unfavorable prognosis of further spread of tuberculosis, which is caused, on the one hand, by high infection of the population with MBT, and on the other hand, by the wide spread of HIV infection in the world, including the Russian Federation. HIV infection is not only a risk factor for the development of tuberculosis, but also a cause aggravating the course of tuberculosis and reducing the effectiveness of treatment. Literature data on the course and effectiveness of tuberculosis treatment in HIV-infected patients are contradictory. In this regard, scientific research devoted to the study of various clinical and pathophysiological aspects of tuberculosis development in patients with HIV infection, as well as the development of scientifically substantiated methods of pathogenetic treatment of patients in this category remain in high demand.

Key words: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, clinical features, coinfection.

Список сокращений

ВИЧ-Вирус иммунодефицита человека

CD4- Мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig.

CD8⁺ - Трансмембранный гликопротеин, служащий корцептором Т-клеточных рецепторов.

Th1/Th2 – Т-хелперы 1 и 2 типа.

ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения

ТБ-туберкулез

АРТ- антиретровирусная терапия

МСКТ ОГК- мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

ДНК МБТ- дезоксирибонуклеиновая кислота Микобактерии туберкулеза

КУМ-кислотоустойчивые бактерии

РФ- Российская Федерация

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

С быстрым всплеском глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции в конце 1980-х годов заболеваемость туберкулезом в странах с высоким уровнем распространения ВИЧ возросла, несмотря на успешное внедрение краткосрочного курса лечения под непосредственным наблюдением. В конечном итоге это привело к критике по поводу провала стратегии в борьбе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. С тех пор были организованы и расширены совместные мероприятия по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией[20,30,36].

Благодаря внедрению специфических мероприятий смертность от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза снизилась во всем мире на 60% в период с 2000 по 2018 год. Тем не менее, туберкулез остается основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ-инфекцией[3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 9 миллионов новых активных случаев туберкулеза и около 2 миллионов смертей, а также 2,6 миллиона новых случаев ВИЧ-инфекции и 1,8 миллиона смертей, связанных со СПИДом[36].

Коинфекция *Mycobacterium tuberculosis* и ВИЧ создает особые диагностические и терапевтические проблемы и оказывает огромное давление на системы здравоохранения в африканских и азиатских странах с большим количеством коинфицированных лиц[3,4,14]. Коинфекция микобактериями

туберкулеза является основной причиной смерти людей, инфицированных ВИЧ-1. Давно

известно, что инфекция ВИЧ-1 изменяет течение инфекции *M.tuberculosis* и существенно увеличивает риск развития активного туберкулеза. Также стало ясно, что туберкулез повышает уровень репликации, размножения и генетического разнообразия ВИЧ-1. Таким образом, коинфекция обеспечивает взаимные преимущества для обоих патогенов[2,5,6,10].

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) и основные причины развития туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ

Туберкулез является наиболее распространенной оппортунистической инфекцией среди людей, живущих с ВИЧ, которые имеют повышенную восприимчивость к туберкулезной инфекции и подвержены высокому риску прогрессирования заболевания туберкулезом. У большинства здоровых людей туберкулезная инфекция протекает как латентная туберкулезная инфекция. Нелеченная ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему снижению количества CD4⁺, что увеличивает риск прогрессирования туберкулезной инфекции в активную форму заболевания[11,13,17].

Считается, что одна треть населения мира латентно инфицирована *M. tuberculosis*, хотя данные, подтверждающие это мнение, могут быть подвергнуты сомнению. Кроме того, скорость перехода от инфекции к болезни сильно различается. Считается, что примерно у 10% инфицированных *M.tuberculosis* людей развивается явное клиническое

заболевание, и примерно у половины из них заболевание развивается более чем через два года после заражения; эти случаи обычно называют «реактивацией» или постпервичным туберкулезом. Таким образом, пожизненный риск развития активного туберкулеза у иммунокомпетентных взрослых оценивается в 5-10% в течение жизни, но у ВИЧ-позитивных этот риск увеличивается до 5-15% ежегодно[21,22,25].

Истощение CD4+ Т-клеток, которое является основным признаком СПИДа, безусловно, является важным фактором повышенного риска реактивации латентного туберкулеза и восприимчивости к новой инфекции *M.tuberculosis*. Имеются также некоторые свидетельства того, что CD8+ Т-клетки играют роль в борьбе с латентным туберкулезом. Другие механизмы, которые, как сообщается, способствуют заражению *M. tuberculosis* и заболеванию у людей с ВИЧ, включают активацию входных рецепторов *M. tuberculosis* на макрофагах, манипулирование ВИЧ бактерицидными путями макрофагов, нарушение регуляции хемотаксиса и наклонный баланс Th1/Th2. Также было показано, что ВИЧ ослабляет опосредованный фактором некроза опухоли (TNF) апоптотический ответ макрофагов на *M. tuberculosis* и, таким образом, способствует выживанию бактерий. В латентной фазе бактерии не уничтожаются полностью, несмотря на кажущийся стойким иммунный ответ Th1. Отказ или изменение качества или уровней защитных адаптивных иммунных реакций или перекрестных помех с врожденными иммунными реакциями приводит к реактивации инфекции[28,32,33].

Гранулемы представляют собой организованные клеточные структуры, которые являются патологическим признаком туберкулеза. Микобактерии содержатся внутри гранулемы, что, локализуя инфекцию и, таким образом, потенциально предотвращая

распространение болезни между хозяевами, вероятно, способствует защите. CD4+ Т-клетки и TNF важны для поддержания организации гранулемы. Формирование гранулемы может не произойти у лиц с ослабленной иммунной системой, и существует несколько гипотез о том, как ВИЧ усугубляет туберкулезную патологию посредством манипулирования гранулемами. В частности, у больных туберкулезом со СПИДом преобладает гранулоцитарный инфильтрат и некроз без типичного казеозного некроза, наблюдаемого в гранулемах ТБ, не инфицированных ВИЧ. Это было связано с уничтожением CD4+клеток в гранулемах, что, вероятно, приводит к прямому нарушению структуры гранулемы и отмене сдерживания инфекции. Полостные поражения редко встречаются у пациентов с количеством Т-лимфоцитов CD4 <200/мкл. В результате, в то время как у большинства взрослых пациентов ТБ ограничивается преимущественно легкими, у ВИЧ-инфицированных пациентов ТБ может быть системным заболеванием, поражающим несколько органов, в которых отсутствуют четко определенные гранулемы, а вместо этого развиваются более диффузные поражения [2,5,9,11].

Многочисленные исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов реактивация туберкулеза и вторичный туберкулез развиваются чаще, чем у ВИЧ-негативных[23,25]. Доказано, что риск туберкулеза значительно повышен уже в первый же год после сероконверсии к ВИЧ. 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[7,26]. Так, более 50% случаев туберкулеза легких возникают у пациентов с числом лимфоцитов CD4+ более 200 мкл. При этом заболеваемость

диссеминированным туберкулезом у больных с выраженным иммунодефицитом намного выше[10,11,33].

Основные локализации и клинические проявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких у взрослых часто атипичны, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, с бескавернозным поражением, нижнедолевыми инфильтратами, прикорневой лимфаденопатией и плевральным выпотом. Более типичный постпервичный туберкулез с верхнедолевыми инфильтратами и кавернами наблюдается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции[1,9,16]. В структуре клинических форм туберкулеза у таких пациентов преобладают формы первичного туберкулеза с поражением внутригрудных и периферических лимфатических узлов (12,8%), остропрогрессирующий диссеминированный и милиарный туберкулез легких и внелегочных систем и органов (49%), среди них на менингит приходится 4 %, на поражение печени, селезенки, почек и других органов — 17 %[21,25,34]. У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией бактериовыделение установлено в 58% случаев; первичная и множественная лекарственная устойчивость были обнаружены у 53 и 8,9% соответственно. Множественная лекарственная устойчивость имеет тенденцию к увеличению[15].

У больных ВИЧ-инфекцией наиболее легкими формами туберкулеза являются инфильтративные формы без распада, где процент положительных проб составляет 99%[9,16. 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*[11,26]. 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 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[19,21,25,32].

При усугублении степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией часто развивается генерализованный туберкулез с множественными локализациями поражения. Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются у 30-70% больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом. Более половины внелегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией могут быть

представлены туберкулезом ЖКТ, с наиболее частой локализацией поражения в тонкой кишке и илеоцекальной области. Зачастую единственными симптомами такого поражения могут быть длительные боли в животе без четкой локализации и неустойчивый стул с примесью крови[1,6,16].

У больных ТБ/ВИЧ-инфекцией часто встречаются другие сопутствующие инфекционные заболевания. В 74% случаев среди них встречаются инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, хламидиоз, гонорея). Чрезвычайно высока доля больных ТБ/ВИЧ, страдающих наркоманией (65%), гепатитами В и С (47%), нервными и психическими заболеваниями, что делает этих больных более опасными для здорового населения[17,21].

Кроме того, есть основание полагать, что туберкулез усиливает иммунодефицит у больных с развернутой клиникой ВИЧ-инфекции. Сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом характеризуется многообразием клинических проявлений заболевания (наличием легочных и внелегочных поражений), с тенденцией к генерализации специфического процесса. Нередко симптомы туберкулеза, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны. Поэтому большинство авторов отмечают сложность диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, особенно на стадии вторичных заболеваний. В связи с этим ранняя диагностика туберкулеза у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ является актуальной[20,23,26].

Смертность больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией постепенно увеличивается и составляет 11,2% от числа пролеченных в 2001 г., 5% в 2002 г., 15,2% в 2003 г., 19,6% в 2004 г. У больных ВИЧ/ТБ показатели выше, чем у больных ТБ/ВИЧ, и составляют 19,2 и 14,5% соответственно. Остро прогрессирующий ТБ легких и милиарный ТБ легких и внелегочных органов и систем являются причиной

смерти большинства (76%) больных ТБ/ВИЧ[1,28,24].

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 синдромами, резким и быстрым снижением массы тела, длительно тянущимся воспалительным процессом[34,37]. 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.[1,10,11] Клиника ВИЧ-ассоциированного ТБ тесно связана со степенью иммуносупрессии, которая определяется уровнем CD4+Т-лимфоцитов. Порогом для выраженного иммунодефицита является уровень CD4+-клеток 200 в мм³[5,9]. Выше этого уровня гранулема имеет характерное строение. Рентгенологически в легких обнаруживают ограниченные формы с типичной локализацией в верхних долях и частым распадом[9]. 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[6,27,28]. 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[13,17,19]. ТБ органов брюшной полости может вовлекать печень, илюоцекальный 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%[20,26].

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[6,9,11]. 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[10]. Гематологические показатели у больных указывают на то, что для туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией более характерны проявления воспалительного характера (лейкоцитоз, увеличение СОЭ)[26]. 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*[17,32,33].

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[21,22]. Однако, влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулезного процесса зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на который присоединяется туберкулезное

поражение . 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[4]. 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[1,4,6,7]. 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[9,10,17,18]. 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[7,11]. 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. 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 показывает, что у больных с сочетанной патологией чувствительность теста составляет 61-87% в зависимости от формы туберкулеза[11,17,18]. У больных ВИЧ-инфекцией без клинических признаков туберкулеза частота положительного ИФА ответа колеблется от 27,8% до 55,4%. Следует отметить, что у больных туберкулезом специфический гуморальный иммунный ответ не только не подавляется на фоне ВИЧ-инфекции, наоборот, носит выраженный характер[19,26]. 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 фибрознокавернозном 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)[32,33,36]. 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. Существует повышенный риск ТБ вскоре после инфицирования ВИЧ, даже при высоком уровне CD4; это говорит о том, что повышенный риск связан не только с истощением клеток CD4, но также, возможно, с функциональным нарушением специфических для туберкулеза Т-клеток[11]. Также предполагается, что ВИЧ вызывает дефекты врожденного иммунитета и, видимо, ограничивает способность макрофагов ограничивать рост бацилл туберкулеза[2,5,8]. Это подтверждает важность АРТ, независимо от количества CD4, для профилактики туберкулеза[18]. Туберкулез, в свою очередь, может усугубить течение ВИЧ-инфекции[10]. У больных туберкулезом наблюдается повышенная вирусная нагрузка ВИЧ в легких, крови и спинномозговой жидкости[1,16]. Это, вероятно, связано с повышенной репликацией вируса в местах гранулематозного воспаления с обилием, активированных Т-клеток и усилением транскрипции ВИЧ провоспалительными цитокинами, вырабатываемыми в результате иммунного ответа хозяина против туберкулеза[28]. Систематический обзор патологоанатомических исследований в условиях ограниченных ресурсов показал, что почти в половине (46%) случаев смерти от туберкулеза, он не был диагностирован на момент смерти[9].

Заключение

Эпидемиологические исследования многих авторов показали повышенную заболеваемость оппортунистическими инфекциями среди ВИЧ-положительных людей с туберкулезом. Показано, что сочетанная ВИЧ/туберкулез-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. Профилактическое лечение туберкулеза используется недостаточно, несмотря на его доказанные преимущества независимо от антиретровирусной терапии (АРТ). Более короткие схемы с использованием рифапентина могут способствовать повышению доступности и расширению масштабов лечения. Но несмотря на предпринимаемые попытки, смертность среди людей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом высока, и своевременное начало АРТ имеет решающее значение. Программы должны предоставлять децентрализованную и комплексную помощь при туберкулезе и ВИЧ в условиях высокого бремени обоих заболеваний, чтобы улучшить доступ к услугам, позволяющим диагностировать туберкулез и ВИЧ как можно раньше. Новые средства профилактики и диагностики, недавно рекомендованные ВОЗ, открывают огромные возможности для продвижения борьбы с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Они должны быть широко доступны и быстро расширяться при поддержке адекватного финансирования с надежным мониторингом использования для продвижения глобальной ликвидации туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще развиваются внелегочные формы туберкулеза, такие как туберкулез плевры. Хотя туберкулез плевры у иммунокомпетентного хозяина может быть самоизлечивающимся заболеванием, в контексте ВИЧ он создает огромные проблемы для клиницистов во всем мире. Что касается характеристик туберкулеза, в группе с коинфекцией ВИЧ отмечается более высокая распространенность диссеминированного заболевания и более высокая частота предшествующей инфекции туберкулеза. Туберкулез является основной причиной

госпитализации и смерти в связи с ВИЧ среди взрослых и детей, живущих с ВИЧ, во всем мире, и на его долю приходится треть (208 000) из предполагаемых 690 000 смертей, связанных с ВИЧ, во всем мире в 2019 г. Туберкулез и ВИЧ пересекаются там, где встречаются перенаселенность и обнищание, особенно затрагивая население, проживающее в неформальных поселениях, заключенных, людей, употребляющих инъекционные наркотики, мигрантов и шахтеров. Факторы окружающей среды, такие как плохие условия жизни, характеризующиеся скученностью и плохой вентиляцией, а также высокая

распространенность индивидуальных факторов риска (например, курение, недостаточное питание и употребление алкоголя) среди этих групп населения создают идеальную среду для передачи туберкулеза. Плохой доступ к медицинской помощи еще больше усугубляет эпидемию. Таким образом, актуальность проблемы ВИЧ-ассоциированного туберкулеза не перестает уменьшаться. Не оставляет сомнений, что социальные, экономические и медицинские аспекты данной проблемы требуют нахождения новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N., Khazraiyan H., Mansoori S., Mohammadi N. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med Iran.* 2013;51(8):587-589.
2. Auld SC., Staitieh BS. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease. *Retrovirology.* 2020;17(1):32. doi:10.1186/s12977-020-00540-2
3. Aung ZZ., Saw YM., Saw TN., et al. Survival rate and mortality risk factors among TB-HIV co-infected patients at an HIV-specialist hospital in Myanmar: A 12-year retrospective follow-up study. *Int J Infect Dis.* 2019;80:10-15. doi:10.1016/j.ijid.2018.12.008
4. Bajema KL., Bassett IV., Coleman SM., et al. Subclinical tuberculosis among adults with HIV: clinical features and outcomes in a South African cohort. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):14. doi:10.1186/s12879-018-3614-7
5. Bell LC., Pollara G., Pascoe M., et al. In Vivo Molecular Dissection of the Effects of HIV-1 in Active Tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2016;12(3):e1005469. doi:10.1371/journal.ppat.1005469
6. Bell LCK., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
7. Cadena AM., Flynn JL., Fortune SM. The Importance of First Impressions: Early Events in Mycobacterium tuberculosis Infection Influence Outcome. *mBio.* 2016;7(2):e00342-16. doi:10.1128/mBio.00342-16
8. Day RB., Wang Y., Knox KS., Pasula R., et al. Alveolar macrophages from HIV-infected subjects are resistant to Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;30(3):403-410. doi:10.1165/rcmb.2003-0059OC
9. de Noronha AL., Báfica A., Nogueira L., Barral A., Barral-Netto M. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production. *Pathol Res Pract.* 2008;204(3):155-161. doi:10.1016/j.prp.2007.10.008
10. Diedrich CR., Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis?. *Infect Immun.* 2011;79(4):1407-1417. doi:10.1128/IAI.01126-10
11. Du Bruyn E., Wilkinson RJ. The Immune Interaction between HIV-1 Infection and Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.TB2-0012-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TB2-0012-2016
12. Erokhin VV., Kornilova ZKh., Alekseeva LP. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2005;(10):20-28.
13. Ford N., Matteelli A., Shubber Z., et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20714. doi:10.7448/IAS.19.1.20714
14. Gupta A., Wood R., Kaplan R., Bekker LG., Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One.* 2012;7(3):e34156. doi:10.1371/journal.pone.0034156
15. Khan PY., Yates TA., Osman M., et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):e77-e88. doi:10.1016/S1473-3099(18)30537-1
16. Kwan CK., Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):351-376. doi:10.1128/CMR.00042-10

17. Lai RP., Nakiwala JK., Meintjes G., Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol.* 2013;43(8):1995-2002. doi:10.1002/eji.201343632
18. Lawn SD., Wilkinson RJ. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis. *Lancet HIV.* 2015;2(6):e221-e222. doi:10.1016/S2352-3018(15)00081-8
19. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76-82. doi:10.1111/sji.12567
20. Mollel EW., Todd J., Mahande MJ., Msuya SE. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. *Trop Med Health.* 2020;48:26. Published 2020 Apr 27. doi:10.1186/s41182-020-00212-z
21. Nliwasa M., MacPherson P., Gupta-Wright A., et al. High HIV and active tuberculosis prevalence and increased mortality risk in adults with symptoms of TB: a systematic review and meta-analyses. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(7):e25162. doi:10.1002/jia2.25162
22. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg ME., Källénus G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464
23. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg ME., Källénus G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464
24. Peters JS., Andrews JR., Hatherill M., et al. Advances in the understanding of Mycobacterium tuberculosis transmission in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):e65-e76. doi:10.1016/S1473-3099(18)30477-8
25. Rego de Figueiredo I., Branco Ferrão J., Dias S., et al. Tuberculosis infection in HIV vs. non-HIV patients. *HIV Med.* 2021;22(8):775-779. doi:10.1111/hiv.13119
26. Scott L., da Silva P., Boehme CC., Stevens W., Gilpin CM. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections - tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(2):129-138. doi:10.1097/COH.0000000000000345
27. Scott L., da Silva P., Boehme CC., Stevens W., Gilpin CM. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections - tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(2):129-138. doi:10.1097/COH.0000000000000345
28. Shankar EM., Vignesh R., Ellegård R., et al. HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis.* 2014;70(2):110-118. doi:10.1111/2049-632X.12108
29. Study Group., Lundgren JD., Babiker AG., et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
30. Sullivan A., Nathavitharana RR. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361221084163. doi:10.1177/20499361221084163
31. Suwanpimolkul G., Gatechompol S., Kawkitinarong K., et al. Incidence of active tuberculosis among people living with HIV receiving long-term antiretroviral therapy in high TB/HIV burden settings in Thailand: implication for tuberculosis preventive therapy. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(4):e25900. doi:10.1002/jia2.25900
32. Tibúrcio R., Barreto-Duarte B., Naredren G., et al. Dynamics of T-Lymphocyte Activation Related to Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons With Advanced HIV. *Front Immunol.* 2021;12:757843. doi:10.3389/fimmu.2021.757843
33. van Halsema CL., Fielding KL., Chihota VN., et al. Brief Report: The Effect of Antiretroviral Therapy and CD4 Count on Markers of Infectiousness in HIV-Associated Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(1):104-108. doi:10.1097/QAI.0000000000000684
34. Wilkinson KA., Torok ME., Schwander S., Meintjes G. HIV-associated tuberculosis 2012. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:950964. doi:10.1155/2012/950964
35. Wood R., Lawn SD. Antiretroviral treatment as prevention: impact of the 'test and treat' strategy on the tuberculosis epidemic. *Curr HIV Res.* 2011;9(6):383-392. doi:10.2174/157016211798038524
36. Yang Q., Han J., Shen J., Peng X., Zhou L., Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(35):e30405. doi:10.1097/MD.00000000000030405
37. Zumla A., Malon P., Henderson J., Grange JM. Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2000;76(895):259-268. doi:10.1136/pmj.76.895.259