

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В. Н. ЗИМИНА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, А. В. КРАВЧЕНКО², Ю. Р. ЗЮЗЯ³, А. Г. САМОЙЛОВА¹

DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V. N. ZIMINA¹, I. A. VASILYEVA¹, A. V. KRAVCHENKO², YU. R. ZYUZYA³, A. G. SAMOILVA¹¹ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,²ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом,

³ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы»

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности. По данным 2010 г., в Российской Федерации в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез составил 39% (по данным МЗ РФ, ф. 61) и лидировал среди причин смерти людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), умерших от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией (63,4% в 2010 г. по данным МЗ РФ, ф. 61). Следовательно, у лихорадящего пациента с ВИЧ-инфекцией фтизиатрическая настороженность врача любой специальности должна быть приоритетной в диагностическом поиске. Вместе с тем более чем у половины больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции клиническая симптоматика связана с другими вторичными заболеваниями, что значительно осложняет проведение дифференциальной диагностики туберкулеза у этих больных. Анализируя ошибки, допущенные врачами общей лечебной сети при диагностике диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, И. Ю. Бабаева показала, что большинству пациентов был поставлен диагноз внебольничной пневмонии [3]. В результате анализа летальных исходов среди взрослых больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы определено, что частота клинически не распознанных вторичных заболеваний (основным из которых был туберкулез) у пациентов, проходивших лечение в неспециализированных клиниках, составляла до 50% [26].

Известно, что течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от длительности ВИЧ-инфекции и определяется степенью иммунодефицита, поэтому атипичные клинко-рентгенологические особенности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией начинают появляться в периоды значительного снижения количества CD4-лимфоцитов. Обычно разделяют течение ВИЧ-инфекции на два периода: период ранних проявлений ВИЧ-инфекции (IIB – IVA стадии

по классификации В. И. Покровского) и поздних проявлений ВИЧ-инфекции (IVB – V стадии, стадии СПИДа). Ко второму периоду целесообразно отнести и IIB стадию (острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями) [31].

В результате базовых клинических исследований показано, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулезной инфекции не отличаются от течения туберкулеза у людей без ВИЧ-инфекции [20]. В этот период туберкулез обычно проявляется изолированным торакальным процессом с образованием очагово-инфильтративных изменений преимущественно в верхне-задних отделах легких и часто с образованием полостей распада (до 45%) [5, 27, 32, 60, 70]. Туберкулез на ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании [1, 35].

ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений до сих пор остается малоизученной проблемой. В период острой ВИЧ-инфекции, когда имеет место транзитное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов (стадия IIB), туберкулез может развиваться как вторичное заболевание, но ввиду умеренной иммуносупрессии в большинстве случаев характеризуется типичными проявлениями [57, 62]. По нашим данным, развитие различных вторичных заболеваний у больных в период острой ВИЧ-инфекции наблюдали у 28,4% больных, при этом туберкулез развился лишь в 3% наблюдений и ограничивался легочным поражением [19].

По мере прогрессирования иммунодефицита туберкулез, прогредиентно степени угнетения клеточного иммунитета, приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации [28, 46]. Клиническая картина туберкулеза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстропрогрессирующим течением. Острота и скорость развития туберкулеза напоминают течение неспецифической бактериальной

инфекции, при этом темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита [32].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции в структуре клинических форм начинают преобладать туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с бронхолегочным компонентом (60-95%), диссеминированные милиарные процессы (62-72%), поражение серозных оболочек – до 40% [1, 12, 32, 63]. Ряд авторов отмечают, что течение туберкулезного плеврита у таких больных характеризуется быстрым прогрессированием, злокачественным течением с длительным накоплением экссудата при пункционном ведении [8, 13, 25, 42].

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулез множественных локализаций [4, 11, 22, 24]. Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются у 34-72% больных с глубоким иммунодефицитом. При этом частота поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов при генерализованном туберкулезе составляет 93-100% [11, 25]. Течение туберкулеза в данный период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулеза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита [4, 7, 18, 30]. При развитии глубокого иммунодефицита (содержание $CD4^+$ -лимфоцитов менее 100 клеток/мкл) течение туберкулезной инфекции часто (до 40%) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний, наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику [15].

Рентгенологическая картина отображает морфологические изменения в легочной ткани. В многочисленных работах подчеркивается, что скиамологический синдромокомплекс туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бывает атипичным [40, 51, 58]. Наиболее часто (до 70%) рентгенологи отмечают увеличение корней легких и верхнего средостения за счет поражения внутригрудных лимфатических узлов, часто с прикорневой инфильтрацией [5, 12, 23, 25]. Частота регистрации распада в легочной ткани зависит от степени иммуносупрессии, и у пациентов с числом $CD4^+$ -лимфоцитов менее 350 клеток/мкл распад выявляют только у 20-30% больных [2, 12, 49]. По данным ряда авторов, при глубоком иммунодефиците (менее 50 клеток/мкл) у 30% больных туберкулезом изменения в легких могут не регистрироваться. При этом обзорная рентгенограмма органов грудной клетки не отражает истинного объема поражения легочной ткани, а у 5-10% таких больных можно обнаружить бактериовыделение [1, 36, 48]. Более полную информацию о характере поражения легочной ткани у таких пациентов может дать компьютерная томография, разрешающая способность которой в ряде случаев позволяет

выявлять «субмилиарную» диссеминацию [14]. Подобное состояние во фтизиатрической практике принято характеризовать как туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи, микобактериальная безбугорковая септицемия). Это всегда генерализованная форма туберкулеза, с массивной бактериемией и наличием в органах и тканях множественных мельчайших участков казеоза без грануляционного вала.

Согласно Постановлению Правительства РФ от 25.12.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» № 892, пациенты с ВИЧ-инфекцией подлежат профилактическим флюорографическим осмотрам 2 раза в год. Однако по мере прогрессирования иммунодефицита роль активного выявления туберкулеза органов дыхания теряет свою значимость. В подавляющем большинстве случаев (до 98%) у больных с исходным количеством $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл туберкулез выявляют по обращаемости [10]. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от начала и течения туберкулеза у лиц с относительно сохранной иммунной системой. Для туберкулеза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует выявлять туберкулез у ЛЖВ по обращаемости на основании скрининга четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела), который проводится при каждом обращении пациента за любой медицинской помощью [29]. Лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование в соответствии с национальными рекомендациями для выявления либо активного туберкулеза, либо другого заболевания.

Основной принцип диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такой же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом – выявление достоверных признаков специфического воспаления (детекция возбудителя либо морфологическая верификация). По мере прогрессирования иммунодефицита из-за атипичного течения, особенностей лучевой картины, нередко генерализованного характера поражения и расширения дифференциально-диагностического ряда за счет других СПИД-индикаторных заболеваний диагностика туберкулеза бывает значительно затруднена. Существующие традиционные алгоритмы диагностики теряют свою актуальность у больных этой категории [53, 61].

Туберкулинодиагностика ввиду пассивной анергии при иммунодефиците оказывается несостоятельной. В 80-94% случаев у пациентов с выраженным иммунодефицитом

(CD4⁺-лимфоциты менее 200 клеток/мкл) реакция на туберкулин становится отрицательной [6, 17, 52]. Клинические исследования по изучению диагностической ценности новой внутрикожной пробы с диаскинтестом у больных ВИЧ-инфекцией показали, что при высокой специфичности (до 100%) чувствительность этого диагностического метода также снижается по мере уменьшения количества CD4⁺-лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью пробы Манту [17]. Появившиеся недавно диагностические тесты, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10 (IGRA-тесты), к сожалению, не оправдали ожиданий в отношении диагностики туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Результаты последних исследований показывают, что чувствительность IGRA-тестов незначительно превосходит чувствительность пробы Манту у таких больных и также снижается по мере прогрессирования иммунодефицита [39, 54, 64].

Самым важным в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является выявление возбудителя. Сведения об обнаружении микобактерий туберкулеза (МБТ) из мокроты у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже и колеблется от 17 до 36% [32, 35, 59]. По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных [9, 68]. При изучении частоты выделения микобактерий из мокроты А. М. Пантелеев выявил, что при уровне CD4⁺-лимфоцитов более 500 клеток/мкл бактериовыделение регистрируется у 65% больных, а при уровне менее 50 клеток/мкл – в 72,8% случаев [25]. В данном исследовании показано, что чаще МБТ обнаруживали у больных с числом CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (42,7%) и количеством их более 500 клеток/мкл (66,7%) по сравнению с пациентами с уровнем CD4⁺-лимфоцитов в диапазоне от 100 до 499 клеток/мкл (26,9%) ($p < 0,05$) [10]. Сделали предположение, что при количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, несмотря на крайне редкое выявление полостей распада в легких, проникновение МБТ в мокроту является значительным ввиду их массивной концентрации в легочной ткани, как правило, за счет лимфогематогенной диссеминации и у части больных – бронхопульмональных свищей. У больных ВИЧ-инфекцией при более высоком содержании CD4⁺-лимфоцитов доля бактериовыделителей увеличивается по мере роста частоты регистрации деструктивных форм туберкулеза.

При туберкулезе множественных локализаций МБТ выявляют у 40-80% пациентов в ликворе, экссудате, моче, содержимом свища, биопсийном материале и др. [66, 68]. В ряде исследований показано, что бактериемия определяется при посевах крови у 10-15% больных туберкулезом при глубокой иммуносупрессии [65, 71]. По нашим данным, у больных с полиорганной туберкулезом чувствительность исследования различного диагностического материала с помощью традиционных бактериологических методов оказалась не ниже, чем при исследовании мокроты (38,3% против 29,3%, $p > 0,05$) [10].

Последние годы в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией используют светодиодную флуоресцентную микроскопию (LED-микроскопию). ВОЗ, обобщив анализ имеющихся данных, отмечает, что LED-микроскопия оказалась на 6% более чувствительна по сравнению с прямой микроскопией по Цилю – Нельсону, без заметной потери специфичности, разница статистически достоверна [72].

Проблема распространения штаммов МБТ, устойчивых к специфическим химиопрепаратам, имеет огромное значение как для нашей страны, так и для всего мира. Особые опасения вызывает рост числа случаев сочетания туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ и ВИЧ-инфекции. В 2009 г. Sujit Suchindran et al. провели систематический обзор и метаанализ 58 публикаций, посвященных этой связи [68]. В результате анализа не удалось выявить связи между приобретенной МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекцией. Однако обнаружена высокая вероятность связи ВИЧ-инфекции и первичной МЛУ МБТ. Но несмотря на то что тесная связь между заболеваниями доказана во многих публикациях, эксперты ВОЗ считают необходимым дальнейшие исследования для определения того, происходит ли в мире какое-либо совпадение эпидемий туберкулеза с МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции [55].

В научной литературе широко обсуждаются важность и целесообразность применения молекулярно-генетических методов выявления возбудителя для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, чувствительность и специфичность которых значительно превосходят таковые фенотипических микробиологических методов. Так, по данным клинических исследований В. И. Шахгильдяна и др., чувствительность обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР в БАЛЖ составляет 71%, а специфичность – 88,5%, в биоптатах бронха – 61,2 и 98% соответственно [34]. По данным нашего исследования, использование ПЦР-диагностики повышает частоту выявления МБТ в различном диагностическом материале в 2 раза по сравнению с традиционными микробиологическими методами исследования [10].

ВОЗ рекомендует применение XpertMTB/RIF как исходного диагностического теста при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией [29]. Выбор методики в значительной степени обусловлен одновременной возможностью детекции возбудителя и выявления генотипической устойчивости к основному противотуберкулезному препарату – рифампицину, который с высокой вероятностью является индикатором МЛУ МБТ. Кроме того, имеются предварительные данные, указывающие на то, что возможна адаптация этой тест-системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ.

В последние годы появились данные об эффективности выявления специфических белков клеточной стенки МБТ (липоарабиноманнана) в моче посредством иммуноферментного анализа (TB-LAM) у больных ВИЧ-инфекцией при исходном количестве $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Тест может выполняться даже в самых элементарных медицинских учреждениях, потому что он не требует предварительной обработки образцов и может быть легко прочитан, так как представлен тест-полоской. Время анализа от момента нанесения образца мочи на тест-полоску занимает от 30 до 60 мин. Еще одним преимуществом TB-LAM является его низкая стоимость. При выявлении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чувствительность TB-LAM составляет примерно 56-67%, а специфичность – 91-95% [43, 49, 67].

Ученые из Университета Кейптауна представили некоторые предварительные данные об информативности новых тестов (TB-LAM и XpertMTB/RIF) у больных ВИЧ-инфекцией [38]. Анализировали результаты обследования 335 человек с туберкулезом и 88 пациентов без туберкулеза, при этом 87% участников исследования были ВИЧ-инфицированными, среднее количество $CD4$ -лимфоцитов у них было 115 клеток/мкл (диапазон 54-243 клеток/мкл). Чувствительность микроскопии мазка мокроты в этом исследовании составила 51%, а чувствительность TB-LAM оказалась значительно выше – 68% (74% у пациентов с уровнем $CD4$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл). Сочетанное использование TB-LAM с микроскопией мазка дало увеличение чувствительности до 72,2% при уровне $CD4$ -лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл, 65,5% при менее 100 клеток/мкл и 52,5% при уровне $CD4$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Затем ученые сравнили эти результаты с чувствительностью и специфичностью XpertMTB/RIF. Оказалось, что XpertMTB/RIF – более чувствительный метод для верификации туберкулеза, чем совместное использование TB-LAM и микроскопии. Однако у больных при уровне $CD4$ -лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, особенно менее 50 клеток/мкл, чувствительность

сочетанного использования TB-LAM и мазка микроскопии не отличались существенно от показателей XpertMTB/RIF. Авторы исследования полагают, что использование TB-LAM и микроскопии мазка вместе имеет большой потенциал для выявления туберкулеза в наиболее ранние сроки от появления клинических симптомов и является экономически более перспективным, чем применение XpertMTB/RIF.

При неинформативности туберкулинодиагностики пробы с диаскинтестом и IGRAs-тестов, снижении вероятности выявления МБТ в мокроте и расширении дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний в диагностике специфического процесса важную роль приобретает морфологическая верификация туберкулезного процесса с помощью малоинвазивного хирургического вмешательства [10, 30, 59]. Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Поэтому гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере ее прогрессирования [41]. Еще А. Nambuya в 1988 г. обратил внимание, что при гистологическом исследовании тканей у больных СПИДом, умерших от туберкулеза, как правило, не обнаруживают классических специфических гранул [56]. Результаты данного исследования по изучению особенностей гистологической картины операционно-биопсийного материала у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии показали, что у больных сочетанной инфекцией с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов более 350 клеток/мкл сохраняется способность к формированию типичной гранулематозной реакции. В биоптатах пациентов с более тяжелой степенью иммуносупрессии ($CD4^+$ -лимфоциты от 200 до 350 клеток/мкл) преобладает несовершенная стертая гранулематозная реакция. Это свидетельствует о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) характеризуется в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления, в большей степени напоминающими неспецифическое бактериальное гнойно-некротическое воспаление. Однако при проведении гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсону обнаруживали кислотоустойчивые бактерии в большом количестве (20-50 и более в одном поле зрения) [16]. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии,

важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсону, по возможности иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами *M. tuberculosis* и ПЦР для выявления ДНК МБТ в нативном материале и из парафиновых гистологических блоков.

Трудность диагностики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции нередко определяет сочетание нескольких вторичных заболеваний одновременно с туберкулезом. По данным Н. Г. Литвиновой и др., более чем у 30% пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл поражение легких было обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулезом, пневмоцистозом, ЦМВИ и др.) [21]. По нашим данным, у 55,5% больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулез) при количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл, помимо туберкулеза, диагностировали еще одно или несколько СПИД-индикаторных заболеваний [15].

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза применяется терапия *ex juvantibus*. Однако пробная терапия может применяться в исключительных случаях как вынужденная мера. Согласно алгоритму ВОЗ (2007 г.), у больного ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии при отрицательном результате микроскопии мазка пробный курс антибиотиков не является обязательным для постановки диагноза туберкулеза и начала противотуберкулезной терапии. Алгоритм направлен на расширение показаний к раннему назначению противотуберкулезной терапии у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией [47]. Исследование по эффективности раннего эмпирического назначения противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии, не дожидаясь результатов микробиологических анализов, значительно улучшило выживаемость больных в Южной Африке. Через 8 нед. после госпитализации выживаемость пациентов с незамедлительным назначением противотуберкулезной терапии была достоверно выше, чем больных, у которых назначение терапии основывалось на результатах исследования мазка мокроты на МБТ и эффекта курса неспецифической антибактериальной терапии (83 и 68% соответственно, $p < 0,0001$) [45].

По мнению К. Хоффмана, основное правило, которое касается почти всех вторичных заболеваний, включая туберкулез, неизменно: чем тяжелее иммунодефицит, тем раньше следует начинать интенсивно обследовать больного, включая инвазивные методы диагностики. Не следует воздерживаться от обследования только потому, что некоторые процедуры могут быть неприятными для больного [20].

Учитывая уровень пораженности населения ВИЧ в России, сегодня врач практически любой специальности может столкнуться со случаем диагностики туберкулеза легочной и внелегочной локализации у ВИЧ-инфицированного пациента. Этиологическая расшифровка туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии представляет значительные трудности. Это связано с многообразием нехарактерных для классического течения туберкулеза клинических и рентгенологических проявлений со снижением вероятности выявления МБТ в мокроте с помощью традиционных методов (мазок, посев), сложностью морфологической верификации туберкулезного процесса ввиду нетипичных характеристик специфического воспаления, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний. Нередко изменения в легких у таких пациентов обусловлены полиморбидным поражением, в том числе инфекционными, злокачественными и лимфопролиферативными заболеваниями.

Для повышения эффективности диагностических мероприятий необходимы соблюдение правил сбора мокроты, техники приготовления мазка и посева, исследование различного диагностического материала для выявления МБТ; включение в минимум диагностического обследования молекулярно-генетических методов детекции МБТ; для визуализации характера диссеминации и состояния ВГЛУ – применение компьютерной томографии органов грудной клетки; при исследовании операционно-биопсийного материала – проведение поэтапной комплексной морфологической диагностики с выявлением возбудителя в тканях. Принципиально важным для своевременной этиологической диагностики различных клинических проявлений у больного ВИЧ-инфекцией является возможность использования современных диагностических методов верификации других вторичных заболеваний (методы ИФА для диагностики пневмоцистоза в крови и мокроте; исследование крови на выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР для диагностики ЦМВ-инфекции; проведение МРТ головного мозга при подозрении на церебральный токсоплазмоз или лимфому и др.).

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза у больных в крайне тяжелом состоянии оправдано назначение терапии *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулезных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у тяжелых больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулеза преимущественно базируется на особенностях клинических проявлений. С большой вероятностью туберкулезную этиологию заболевания следует подозревать у больного ВИЧ-инфекцией при лихорадке, снижении массы тела, поражении периферических лимфатических узлов шеи, над- и подключичных, а также подмышечных областей, болевом абдоминальном синдроме и кишечной диспепсии. Оправданность проведения высокоточного флюорографического обследования дважды в год у больных данной категории требует проведения дополнительного экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 43 с.
2. Бабаева И. Ю., Фролова О. П., Демидова О. В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 20-25.
3. Бабаева И. Ю., Земскова З. С., Гедымин Л. Е. и др. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) // Пробл. туб. – 2007. – № 12. – С. 38-41.
4. Батыров Ф. А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 45 с.
5. Батыров Ф. А., Климов Г. В., Фролова О. П. Особенности рентгеносемiotики туберкулеза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (по материалам туберкулезной больницы) // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией: сб. матер. науч.- практ. конф., 25-26 мая 2005 г. – М., 2005. – С. 107.
6. Валиев Р. Ш., Хаертынова И. М., Романенко О. М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 31-34.
7. Вигриянов В. Ю., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П., Поляков А. Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туб. – 2011. – № 4. – С. 83-84.
8. Владимиров К. Б., Иванов А. К., Варламов В. В. и др. Клинические особенности туберкулезных плевритов у больных вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях // Пробл. туб. – 2007. – № 12. – С. 34-38.
9. Загдын З. М., Ковелев А. Ю., Шабалин В. Н. и др. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированных и не инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 70-77.
10. Зимица В. Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 44 с.
11. Зимица В. Н., Батыров Ф. А., Зюзя Ю. Р. и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник РГМУ. – 2012. – № 2. – С. 45-50.
12. Зимица В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4⁺-лимфоцитов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35-41.
13. Зимица В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией – особенности течения, диагностики и лечения // Туб. – 2011. – № 9. – С. 27-32.
14. Зимица В. Н., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р. и др. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Терапевт. архив. – 2011. – Т. 83, № 11. – С. 25-31.
15. Зимица В. Н., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
16. Зюзя Ю. Р., Зимица В. Н., Флигель Д. М. и др. Комплексное морфологическое исследование биопсийного материала у ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на туберкулез – ранний доказательный метод диагностики // Матер. II Междупар. конгресса по внутрибольничным инфекциям. – М., 2001 г. – 23-24 ноября. – С. 45.
17. Калинин А. В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 29 с.
18. Кравченко А. В., Зимица В. Н. Поражение ЦНС у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2011. – № 4. – С. 215-216.
19. Кравченко А. В., Мирошниченко А. В., Канестри В. Г. и др. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины и диагностики // Инфекц. болезни. – 2005. – № 3. – С. 18-22.
20. Лечение ВИЧ-инфекции: 2009 г. / под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокитро. – М.: Валент, 2010. – 648 с.
21. Литвинова Н. Г., Кравченко А. В., Шахматова В. И. и др. Поражение нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2004. – № 4. – С. 24-27.
22. Макашева Е. В., Копончук О. Н., Аксенова В. Я. и др. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 59-61.
23. Мелешенков Б. А., Трутнев П. В., Ндаисоба В. Рентгенологические легочные проявления у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Вестн. рентген. и радиол. – 1991. – № 3. – С. 34-39.
24. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 45 с.
25. Пантелеев А. М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16-22.
26. Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р., Флигель Д. М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии. – 2011. – № 1. – С. 9-12.

27. Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И. Анализаутопсий при ВИЧ-инфекции // Арх. патологии. – 2003. – № 3. – С. 24-29.
28. Покровский В. В., Фролова О. П., Кравченко А. В. и др. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М., 2002. – 39 с.
29. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ. – 2012. – 36 с.
30. Скопин М. С., Батыров Ф. А., Коршилова З. Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
31. Фролова О. П., Кравченко А. В., Юрин О. Г. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом // Инфекционные болезни. – 2009. – № 4. – С. 70-74.
32. Фролова О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туб. – 2002. – № 6. – С. 30-32.
33. Шахгильдян В. И., Васильева Т. Е., Перегудова А. Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Терапевт. архив. – 2008. – № 11. – С. 10-17.
34. Шахгильдян В. И., Литвинова Н. Г., Морозова С. В. и др. Клиническое значение обнаружения ДНК МБТ, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2006. – № 4. – С. 50-54.
35. Щелканова А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ инфицированных лиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
36. Bouza E., Diaz-Lopez M. D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection // Arch. intern. Med. – 1993. – Vol. 153, № 4. – P. 496-500.
37. Busi Rizzi E., Schinina V., Palmieri F. et al. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients // Clin. Radiol. – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 469-473.
38. By Theo Smart. New laboratory tests to enhance TB diagnosis: Microscopy, LAM and Xpert MTB/RIF used as a drug resistance test // HATIP. Issue 193. – 25 May. – 2012. – 11 p.
39. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K. R. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011 Mar. – Vol. 56, № 3. – P. 230-238.
40. Da Silva R. M., da Rosa L., Lemos R. N. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4+ T cell counts // J. Bras. Pneumol. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 228-233.
41. Douek D. HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut // Top HIV Med. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 114-117.
42. Elliott A. M., Luzze H., Quigley M. A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, № 5. – P. 869-878.
43. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: Policy Statement. Geneva, WHO, 2011. 12 p.
44. Grinsztejn B., Fandinho F. C., Veloso V. G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 20. – P. 2359-2363.
45. Holtz T. H., Kabera G., Mthiyane T. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study // Lancet. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 533-540. Epub 2011 Apr 20.
46. Hsieh S. M., Hung C. C., Chen M. Y. et al. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan // J. Formos. Med. Assoc. – 1996. – Vol. 95, № 12. – P. 923-928.
47. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007. 36 p.
48. Keiper M. D., Beumont M., Elshami A. et al. CD4 T-lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection // Chest. – 1995. – Vol. 107, № 1. – P. 74-80.
49. Klautau G. B., Kuschneroff T. M. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo- Brazil // Braz. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 464-478.
50. Lawn S. D., Edwards D. J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy: diagnostic yield and association with immune reconstitution disease // AIDS. – № 23. – P. 1875-1880.
51. Long R., Maycher B., Scalini M. et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for HIV type 1 // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 123-127.
52. Markowitz N., Hansen N., Wilcosky T. et al. Tuberculin and allergy skin testing in HIV seropositive and HIV seronegative persons // Ann. Intern. Med. – 1993. Vol. 119. – P. 185-193.
53. Maruza M., Arraes R., Ximenes A. et al. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil // J. Bras. Pneumol. – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 394-403.
54. Metcalfe J. Z., Everett C. K., Steingart K. R. et al. Interferon-γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204, Suppl 4. – P. S1120- S1129.
55. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB. 2010. 58 p.
56. Nambuya A., Sewankambo N., Migerwa J. et al. Tuberculosis lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda // J. Clin. Pathol. – 1988. – Vol. 41. – P. 93-96.
57. Pedersen C., Lindhardt B. O., Jensen B. L. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent infection // BMJ. – 1989. – Vol. 299. – P. 154-156.
58. Pitchenik A. E., Robinson A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS // Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – Vol. 31. – P. 393-396.
59. Pithie A. D., Chicksen B. Fine-needle extra thoracic lymph node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8834-8835. – P. 1504-1505.

60. Rankin J. A., Collman R., Daniele R. P. Acquired immune deficiency syndrome and the lung // *Chest.* – 1988. – Vol. 94. – P. 155-164.
61. Rojas S., Solari L., Herrera C. et al. Challenges of diagnosis and management of tuberculosis and HIV coinfection in resource-limited settings: a case Report from Lima, Peru // *J. Internat. Associat. Physic. in AIDS Care (JIAPAC).* 2008. – Vol. 7, № 5. – P. 232-237.
62. Rosenberg E., Cotton D., Rosenberg E. Primary HIV infection and the acute retroviral syndrome // *AIDS Clin. Care.* – 1997. – P. 19-23.
63. Ross Hill A., Premkumar S., Brustien S et al. Disseminated tuberculosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Era // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1991. Vol. 114, № 5. – P. 1164-1170.
64. Santin M., Muñoz L., Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2012. Vol. – 7(3):e32482. – Epub 2012 Mar 5.
65. Seyhan E., Mert A., Altin S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in reactivation tuberculosis patients without human immunodeficiency virus infection // *Europ. Resp. J.* – 2005. – Vol. 26, suppl. 40. – P. 4366.
66. Shafer R. W., Goldberg R., Sierra M. et al. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140. – P. 1611-1613.
67. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145-151.
68. Shriner K. A., Mathisen G. E., Goetz M. B. et al. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with HIV and seronegative controls // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 601-605.
69. Suchindran S., Brouwer E. S., van Rie A. Is HIV Infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? // *Systemat. Rev.* – 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55-e61.
70. Theuer C. P., Hopewell P. C., Elias D. et al. HIV infection in tuberculosis patients // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 162. – P. 8-12.
71. Von Reyn C. F. The significance of bacteremic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries // *AIDS.* – 1999. – Vol. 13. – P. 2193-2195.
72. WHO. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. Policy Statement. Geneva, 2011. – 12 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зимина Вера Николаевна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела фтизиатрии.
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 268-27-70.
E-mail: vera-zim@yandex.ru,

Поступила 11.06.2014