

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [616-092:612.017.1]-008.64-2:578.828.6+616-002.5

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов, Н.А.Браженко

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СПИДА И ТУБЕРКУЛЕЗА, ИХ ВЗАИМОВЛИЯНИЕ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,
кафедра туберкулеза Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова

В условиях эпидемии СПИДа рост заболеваемости туберкулезом является глобальной проблемой [30,38,39,51,62]. По данным ВОЗ (1994), СПИД впервые был описан в 1981 г. в США, в настоящее время заболеваемость СПИДом приобрела масштабы пандемии [2,61]. Так, к 2000 году число больных СПИДом — последняя стадия ВИЧ-инфекции, по прогнозам возрастет с 2 млн. до 12—18 млн., а общее число инфицированных составит 30—40 млн. человек. При этом родится 5—10 млн. детей, инфицированных ВИЧ [2]. Кроме того, в настоящее время уже 30—50% больных СПИДом в развивающихся странах больны туберкулезом [2,61].

В России в 1996 и 1997 гг. наступил взрыв заболеваемости ВИЧ-инфекции и СПИДа с превышением “фонового” в несколько раз, что создает критическую ситуацию в стране [9,11]; к тому же 66% инфицированных оказались наркоманами. Туберкулез вышел с 3-го на 1-е место среди осложнений СПИДа и занял ведущее место среди причин смерти [12]. Следует отметить, что к концу 1996 года в мире насчитывалось почти 30 млн. людей с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, а более 6 млн. из них уже умерли [7]. Увеличение заболеваемости туберкулезом у больных СПИДом явилось причиной создания новой программы “СПИД и туберкулез” в ВОЗ и в нашей стране [5].

Рост заболеваемости туберкулезом в условиях эпидемии СПИДа отмечен во всем мире [47,51,55,62]. По данным *F.P.Duncanson et al.* [33], туберкулез встречается у 2,5—11% больных СПИДом. *J.Cosin et al.* [28] указывают, что в США, Испании и других странах отмечена наиболее высокая (14—25%) заболеваемость туберкулезом у больных СПИДом. В Заире 1/3 больных с впервые выявленным туберкулезом оказались сероположительными к ВИЧ [6]. *J.H.Tanne* [61], на основании данных ВОЗ (1994), указывает, что в развивающихся странах Африки заболеваемость туберкулезом у больных СПИДом достигла 30—50%. В исправительных учреждениях США [24] заболеваемость туберкулезом и СПИДом увеличилась в 10 раз; в 1986 г. 56% больных туберкулезом оказались зара-

женными ВИЧ [24]. *C.L.Daley* [29] сообщает, что, по данным ВОЗ, в мире насчитывается около 5,6 млн. человек, инфицированных как туберкулезом, так и ВИЧ. *Г.Онищенко* [9] считает, что в России со второй половины 1996 года началась эпидемия СПИДа; при этом на нашу неблагоприятную социальную ситуацию наслаивается “американский вариант, когда больные туберкулезом — это в основном больные СПИДом” [9].

По данным ВОЗ [19], в течение 1990—1999 гг. в мире ожидается 30 млн. смертельных исходов от туберкулеза, из которых 140000 — в экономически высокоразвитых странах. Предполагается, что в этот же период туберкулезом заболеют 90 млн. человек [19]. В последние годы зафиксировано увеличение заболеваемости туберкулезом во многих странах мира: Австрии, Дании, Ирландии, Италии, Нидерландах, Норвегии, Испании, Швейцарии и США [19]. В России с 1991 по 1994 гг. заболеваемость туберкулезом увеличилась на 42,1%, а в 1995 г. возросла еще на 19% по сравнению с уровнем 1994 г. [20]. Смертность от туберкулеза за период с 1989 по 1994 гг. увеличилась в России на 87% [20]. Принято считать, что причинами роста заболеваемости туберкулезом являются ухудшение жизненного уровня населения, миграция больших его групп, в том числе из регионов с высокой пораженностью туберкулезом [19], а также влияние ВИЧ-инфекции, СПИДа [60]. Таким образом, значение туберкулеза как приоритетной национальной и международной медицинской проблемы в течение последних лет, начиная с 1985—1990 гг., значительно повысилось [19].

Представление о туберкулезе как об “исчезающей” болезни или о проблеме только для развивающихся стран (Азии, Африки, Тихоокеанского бассейна) в течение последних 2—3 лет были пересмотрены и резко изменились в связи с сообщениями о значительном росте заболеваемости туберкулезом почти повсеместно [19]. Этот рост отмечен не только в России, но и в странах СНГ, ранее входивших в СССР, а также в странах Европы и в первую очередь в США [20]. В настоящее время в мире ежегодно заболевают тубер-

Заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом

Авторы	Инфицированные ВИЧ и больные СПИДом	Из них больные туберкулезом, %	Страны
Pankow W. и соавт.	инф. ВИЧ	4—9 до 20	ФРГ
Schilling W.	— " —	9	ГДР
Theuer Ch.P.	— " —	2—34	США
Pitchenik A.E.	— " —	до 59	Африка, Замбия
Braun M.M. и соавт.	СПИД	7	США, заключенные
Duncanson F.P. и соавт.	— " —	2,5—11	Франция
Cosin J. и соавт.	— " —	14—25	США, Испания
Pitchenik A.E.	— " —	30	Африка, Мозамбик
Pitchenik A.E.	— " —	до 24	Лат.Америка
Tanne J.H. (ВОЗ, 1994 г.)	— " —	30—50	Африка, развивающиеся страны

кулезом около 9—10 млн. человек, в том числе 4,5 млн. с бактериовыделением (БК+). Приблизительно 3 млн. человек каждый год умирают от туберкулеза, из них 97% в развивающихся странах [54].

За последние 10 лет, начиная с 1986 г., в США [46] и во всем мире отмечен рост заболеваемости туберкулезом, что совпало с увеличением распространения СПИДа [46,51,55,62]. Эти эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о наличии биологической взаимосвязи между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, СПИДом [38,45,51,62,64]. Интерес представляет изучение воздействия ВИЧ-инфекции на туберкулез и его распространенность в мире [60]. По данным ВОЗ, частота СПИДа составляла в мире на 1988 г. 1,2 на 100 тыс населения, в том числе в Европе 1,1, в Океании — 1,9, в Америке — 5,1, в ряде стран Африки 11—22, ожидаемая частота к 1991 г. увеличится до 100 [60]. В то же время в большинстве стран Африки инфицированность туберкулезом населения в возрасте 15—50 лет превышает 50%, а большая распространенность СПИДа является предпосылкой для роста заболеваемости туберкулезом. В Азии частота ВИЧ-инфекции пока относительно невелика [60]. Все это убедительно подтверждает взаимозависимость частоты заболеваемости туберкулезом от частоты СПИДа, особенно в странах Африки.

Важное значение имеет различное влияние СПИДа на проблему туберкулеза в индустриальных и развивающихся странах [58,59]. Построение гипотетических моделей распространения СПИДа позволяет выделить две группы стран: 1) развитые и 2) развивающиеся.

В развитых странах быстрое распространение СПИДа (в Северной Америке, Европе и Австралии) в молодом возрасте (20—49 лет), когда инфицированность туберкулезом очень невелика (не выше 10—14%), не приводит к значительному росту заболеваемости туберкулезом [58,59]: в основе патогенеза в этих случаях лежит небольшое понижение клеточного иммунитета, так как туберкулезный процесс возникает на фоне высокого жизненного уровня при хорошей сопротив-

ляемости организма и обусловлен чаще эндогенной реактивацией уже имеющейся инфекции [59]. В то же время в развивающихся странах низкий жизненный уровень и плохие социальные условия привели к высокой инфицированности туберкулезом (более 50% в среднем) и поэтому даже небольшое распространение ВИЧ-инфекции или СПИДа может значительно ухудшить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [59]. Повышение заболеваемости туберкулезом в ряде стран Африки непосредственно связано с сочетанием этих обеих инфекций. В патогенезе туберкулеза у больных СПИДом основное значение имеют более углубленное, удвоенное нарушение клеточного иммунитета за счет сочетанной патологии и активирование дремлющей или недавно приобретенной туберкулезной инфекции [58]. Следовательно, патогенез туберкулеза у больных СПИДом в развитых и развивающихся странах различен, что влияет на проблему туберкулеза. А именно, при распространении СПИДа в развитых странах нет значительного роста заболеваемости туберкулезом, а в развивающихся странах наблюдается ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Ибо имеет место снижение иммунной защиты (клеточного звена иммунной системы) в обоих случаях, но рост сочетанной патологии выше там, где выше инфицированность как микобактериями, так и ВИЧ.

Известно, что СПИД и туберкулез могут сочетаться в двух вариантах: 1) туберкулез у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных; 2) СПИД и ВИЧ-инфицированность у больных туберкулезом на любом этапе развития болезни: у излечившихся, при обострении процесса и в активной фазе туберкулеза [58,66].

Для изучения взаимовлияния туберкулеза и СПИДа нами было проведено сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности, СПИДа, что отражено в табл.1, 2.

Из табл.1 видно, что заболеваемость туберкулезом среди больных СПИДом значительно выше, чем у ВИЧ-инфицированных, и составляет в Европе и Аме-

Число больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ (%)

Авторы	Больные туберкулезом, инфицированные ВИЧ, %	Страны
Dautzenberg B., Broussier P.M.	14	Франция
Pankow W. и соавт.	11—31	ФРГ
Theuer Ch.P.	28—32	США
Braun M.M. и соавт.	56	США, заключенные

рике от 2,5—7 до 25%, а в развивающихся странах Африки и Латинской Америки в несколько раз больше, 24—50%. Сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности представлено в табл.1 и 2. Данные, приведенные в табл.1, свидетельствуют, что число больных туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных колеблется от 4—9 до 20% — в ФРГ, 2—34% — в США и до 59% — в Африке. В то же время из табл.2 видно, что среди больных туберкулезом число инфицированных ВИЧ оказалось значительно больше и составляет во Франции — 14%, в ФРГ — 11—13%, в США — 28—32%, а среди заключенных в США — 56%. Таким образом, сопоставление заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфицированности показало, что у ВИЧ-инфицированных туберкулез развивается реже, чем у больных туберкулезом — ВИЧ-инфицирование. Следовательно, ВИЧ-инфицированные являются группой повышенного риска в отношении туберкулеза, а больные туберкулезом особо подвержены заражению ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Это соответствует данным Ch.P.Theuer [62].

ВОЗ определены группы риска возникновения СПИДа, среди которых главное место принадлежит гомосексуалистам и наркоманам (до 95%) [10,11], лицам, находившимся в заключении, а также больным с быстро прогрессирующим туберкулезом на фоне лечения.

Концепция предрасположенности гомосексуалистов к возникновению СПИДа подтверждена результатами исследований Ph.C.Hopewell [38]: в США (1978—1988 гг.) у большой группы гомосексуалистов, инфицированных ВИЧ, при многолетних наблюдениях обнаружено неуклонное снижение CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) в среднем от 700 до 200 и менее клеток в микролитре [38], это расценивается как резкое снижение клеточного иммунитета и возможность возникновения СПИДа, когда количество Т-хелперов уменьшается до $0,2 \times 10^9$ /л и меньше [39]. Важное значение в группе риска придается лицам, находившимся в заключении [24,56]. По данным M.M.Braun et al. [24], в исправительных учреждениях США заболеваемость туберкулезом увеличилась с 25 до 105,5 на 100 тыс. с 1976 до 1986 г. Одновременно увеличилось число больных туберкулезом и СПИДом в 10 раз; в 1986 г. 56% больных туберкулезом оказались зараженными ВИЧ [24], что, по-видимому, не исключает влияния гомосексуалистов. В.В.Ерохин и др. (1987) считают, что глубокий дефект клеточного иммунитета у больных СПИДом при инфицировании туберкулезом мо-

жет обусловить тяжелое течение болезни [6]. Поэтому при наличии у больных неуклонно прогрессирующих распространенных форм туберкулеза, не поддающихся лечению (!), следует проявить настороженность в отношении СПИДа [6].

Диагностика СПИДа. В настоящее время активно дискутируется вопрос о том, какой маркер — концентрация вируса или число CD4-клеток — является более адекватным показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции (СПИДа) [7], но пока что в равной мере используются оба этих показателя. Важными и новыми являются данные Центров по контролю и предупреждению болезней США. Выявлено, что число CD4-клеток варьирует в широких пределах. У здоровых людей число CD4-клеток может достигать 1400 в 1 мм³. У ВИЧ-инфицированных лиц число CD4-клеток значительно снижается, но может быть выше 500 в 1 мл, если состояние больного остается относительно удовлетворительным и не нарушается способность иммунной системы к борьбе с инфекцией. Число CD4-клеток менее 200 в 1 мл является одним из клинических маркеров СПИДа. Согласно новой классификации СДС, содержание CD4+ Т-лимфоцитов меньше 200 в 1 мкл крови признается диагностическим критерием СПИДа; в равной мере учитывается относительное содержание CD4+ Т-лимфоцитов, если оно менее 14% от общего числа лимфоцитов [7]. Изучение “вирусной нагрузки” также является новым методом диагностики ВИЧ-инфекции и СПИДа, как необходимое дополнение к исследованию CD4- Т-лимфоцитов-хелперов [7,12,17]. В 1996—1997 гг. впервые были проведены работы по определению вирусной нагрузки: определялась экспрессия количества ВИЧ-1 РНК-копий/мл с помощью амплификатора фирмы “Ла Рош” (количественная ПЦР). Эти исследования были выполнены в Лондоне совместно с американскими учеными [7]. В нашей стране Н.В.Сизова и соавт. [17] изучали вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных в корреляции с клинической картиной. Выявлено, что при вирусной нагрузке количество РНК-копий/мл от 500 до 5000 у исследуемого жалоб нет. CD4 в норме, но отмечается персистирующая лимфаденопатия. При вирусной нагрузке от 10 до 30 тыс. РНК-копий/мл CD4 еще в норме и составляют от 300 до 900 клеток в 1 мл.; прогрессирование за 1 год не происходит, иммунологические показатели не снижаются. Однако при увеличении вирусной нагрузки от 30 до 100 тыс РНК-копий в 1 мл уже появляются жалобы

общего характера и отмечается прогрессирование заболевания в течение года. И только при вирусной нагрузке более 100 тыс. РНК-копий/мл выявляется клиническая картина СПИДа (пневмоцистная пневмония и др.), CD4 — менее 200 клеток в 1 мл. Таким образом, “вирусная нагрузка” 500—5000 и даже 10—30 тыс. РНК-копий/мл — соответствует ВИЧ-инфицированности; от 30 до 100 тыс. РНК-копий в 1 мл — соответствует ВИЧ-ассоциированному комплексу, но при “вирусной нагрузке” более 100 тыс. РНК-копий/мл — клинические симптомы СПИДа появляются при CD4 менее 200 клеток в 1 мл.

За последние годы, по данным Л.В.Серебровской и соавт. [16], выявлены новые иммунологические показатели, позволяющие прогнозировать скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции и возможность возникновения СПИДа. К ним относятся: снижение уровня CD4-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл; повышение уровня α_2 -микроглобулина более чем до 3 г/л в сочетании с наличием р24-антигена в сыворотке крови; повышение уровня неоптерина в крови и моче. Кроме того, есть данные об эффективности определения уровня растворимого рецептора к интерлейкину-2 [16]. Однако, к сожалению, большая часть перечисленных методов недоступна обычным лабораториям России, так как для этого требуются дорогостоящие импортные реактивы и тест-системы [16]. В нашей стране используются новые данные серологических исследований *З.К.Суворова и соавт.* [18] выявлено, что антитела к ВИЧ появляются у 90—95% зараженных в течение 3 мес. после заражения, у 5—9% — после 6 мес. и у 0,5—1% в более поздние сроки (после 1 года). Наиболее ранний срок обнаружения антител — через 2 нед. от момента заражения. В терминальной фазе СПИДа количество антител может значительно снижаться, вплоть до их исчезновения (!) [18].

ВОЗ в 1993 г. пересмотрел критерии, имеющие важное значение для постановки диагноза СПИДа при пневмоцистной пневмонии [21]. Согласно последним рекомендациям (Европейская версия 1993 г.), СПИД диагностируется в следующих случаях: 1) диагноз СПИДа — при ВИЧ(+) в иммунном блоттинге и при выявлении индикаторных заболеваний (туберкулез легких, пневмоцистная пневмония). Это — новые данные: 2) Диагноз СПИДа — можно ставить без лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции, если диагностируется пневмоцистная пневмония. 3) По критериям ВОЗ допускается ставить диагноз СПИДа и при отсутствии лабораторного его подтверждения — при ВИЧ(–) анализах, если у пациента имеет место пневмоцистная пневмония, убедительно клинико-рентгенологически подтвержденная, и количество Т-хелперов (CD4) меньше 200 клеток в 1 мм³ [21].

Для верификации диагноза пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом необходимо обнаружение возбудителя в легочной ткани. Для этого применяют трансбронхиальную биопсию, бронхоальвеолярный лаваж или открытую биопсию легкого. По данным *N.Milovanic et al.* [44], возбудитель *Pneumocystis carinii* (Pc) присутствует в легочной паренхиме обычно в виде

трофозонта. В неблагоприятных условиях трофозонт может превращаться в цисту. В благоприятных условиях циста созревает, увеличивается в размерах, в ней формируются 2,4,6 или 8 спорозоидов. Когда циста достигает 6—10 мкм, она разрывается и дает начало трофозонтам. Для Pc характерна локализация патогена на альвеолярно-капиллярной мембране, где паразит создает альвеолярно-капиллярный блок, вызывающий тяжелую, часто фатальную, гипоксемию, что является основной причиной летального исхода у больных СПИДом [44].

По критериям ВОЗ [6], СПИД в своей эволюции проходит следующие этапы: 1) ВИЧ-инфекции — в виде бессимптомного вирусоносительства (более половины случаев); 2) СПИД-ассоциированного комплекса — в основном это ВИЧ-инфекция, которая проявляется двумя признаками — лимфаденопатией и изменением лабораторных показателей; 3) “развернутого” СПИДа с тремя главными чертами: нарушением Т-клеточного иммунитета и симптомокомплексом угрожающих жизни бронхолегочных инфекций, включая туберкулез, а также саркому Капоши или злокачественную лимфому [6].

Иммунитет СПИДа и патогенез. СПИД вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который инфицирует CD4+-клетки, включая хелперы-индукторы Т-клеток [63], таким образом вызывает необратимые нарушения иммунных механизмов, особенно со стороны клеточного иммунитета [32,35,63]. Патогенное воздействие ВИЧ на защитные механизмы легких изучали *J.M.Beck* и *J.Shellito* [23] и установили влияние ВИЧ непосредственно на функции альвеолярных макрофагов, моноцитов и полинуклеаров, при котором у кровяных клеток резко снижается способность мигрировать в легкие, при этом имеет место снижение выработки лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона- γ , что неблагоприятно сказывается на реакциях других эффекторных клеток системы общего (системного) иммунитета и снижает местный (легочный) иммунитет [23]. Инфицирование вирусом иммунодефицита (ВИЧ) также существенно влияет и на патогенез туберкулеза [46]. Абсолютное и относительное снижение количества Т-лимфоцитов хелперов изменяет взаимоотношения в системе клеточного иммунитета, имеющего существенное значение при туберкулезе: нарушаются дифференциация макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани. И если на ранних стадиях инфицирования ВИЧ морфология туберкулезного воспаления существенно изменяется, то в поздний период СПИДа — специфические гранулемы просто не формируются [46].

Известно, что в основе патогенеза СПИДа лежит избирательное инфицирование вирусом Т-хелперных лимфоцитов [35,63], на фоне которого беспрепятственно развиваются разнообразные инфекционные процессы (на ранних стадиях СПИДа — чаще туберкулез, на поздних — обычно пневмоцистная пневмония [38] и реже злокачественные новообразования (саркома Капоши) [4,8]. Клиническая картина, вызванная ВИЧ I и II типа, идентична [35,57].

Клиника туберкулеза и СПИДа. СПИД проходит две стадии развития: 1) ВИЧ-инфицированность и 2) собственно СПИД — в зависимости от состояния иммунологической защиты организма и степени нарушения клеточного иммунитета [38,45,50]. Начальная стадия — ВИЧ-инфицированность — это бессимптомное вирусоносительство (более половины случаев) [6], когда при обследовании выявляют ВИЧ(+)—реакцию, но люди клинически еще здоровы, ведут активный образ жизни и не предъявляют каких-либо жалоб (в 92%); этот период может продолжаться более 5 лет [10]. Это объясняется тем, что клеточный иммунитет у ВИЧ-инфицированных умеренно нарушен (количество CD4-лимфоцитов более 200 в 1 мм³ [1], в среднем от 700 до 200 клеток в микролитре) [38]. Поэтому клинические проявления туберкулеза у инфицированных ВИЧ не имеют особенностей [46,65]; обычно отмечается поражение легких (75—100%), развиваются верхнедолевые инфильтративные и реже очаговые процессы [1,50,65], в половине случаев с распадом [46]. Важно отметить, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез развивается также, как и у серонегативных людей [38]. Поэтому специфическая терапия оказывается эффективной и туберкулез излечивается [1,65]. Вторая стадия — собственно СПИД — это финальная, терминальная стадия ВИЧ-инфекции, которая в 80—85% случаев проявляется пневмоцистной пневмонией, реже — саркомой Капоши (8—32%) [6].

При СПИДе выявлено глубокое поражение иммунной системы при содержании CD4-лимфоцитов меньше 200—100 в 1 мм³ [1,2,50,66], что свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета, вплоть до его исчезновения, по данным *З.К.Суворовой и соавт.* [18], когда выявляется ВИЧ(—)-реакция в терминальной стадии СПИДа; что было подтверждено клинически и другими авторами [3,13]. Особенность СПИДа у больных туберкулезом легких заключается в необычно злокачественном, клинически тяжелом течении болезни, с молниеносным прогрессированием процесса в легких, с тенденцией к генерализации в другие органы и летальным исходом (через 4—6 мес., реже 9—12 мес.). При этом противотуберкулезное лечение, как правило, не эффективно [1,3,6,33,47,55]. Объясняется это тем, что, по данным *Th.C.Quinn* [51], эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о наличии биологической взаимосвязи или ассоциации между туберкулезом и СПИДом [24,45,62,66]. Это, по нашему мнению, создает как бы удвоенное нарушение клеточного иммунитета, что и обуславливает необычно тяжелое течение процесса в легких у больных СПИДом при туберкулезе легких. Так, *Ch.Whalen et al.* [66] установили, что даже после перенесенного туберкулеза легких имеет место значительное ускорение течения самой ВИЧ-инфекции и достоверное уменьшение продолжительности жизни больных. В основе этого влияния туберкулеза лежит еще более выраженное угнетение иммунитета у больных СПИДом [66]. Из вышеизложенного следует, что туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом имеет различное течение и исход заболевания. Так, у ВИЧ-инфициро-

ванных туберкулез легких протекает так же, как и у серонегативных людей [38], когда преобладает инфильтративный туберкулез [50,65], который после 9 мес. специфической терапии излечивается [1,65]. У больных СПИДом на поздних стадиях туберкулез имеет совершенно иное клиническое значение, так как на фоне глубокого нарушения иммунитета легочные осложнения СПИДа вызываются не туберкулезными микобактериями [38]. Наиболее частым легочным осложнением СПИДа является пневмоцистная пневмония (ПРС), вызываемая оппортунистическим микроорганизмом, безвредным для здорового человека [38,44]. На поздних стадиях у больных СПИДом туберкулез протекает атипично на фоне туберкулиновой анергии [29,38a]. Но, как указывалось выше, присоединение туберкулеза к СПИДу при ПРС — вызывает утяжеление клинической картины и необычно злокачественное прогрессирование процесса в легких с быстрым летальным исходом (из-за глубокого нарушения клеточного иммунитета, вплоть до исчезновения Т-клеток из крови, что обусловлено двойной инфекцией — СПИДом и туберкулезом) [66].

Следует отметить, что, по данным *W.Pankow и соавт.* [46], на поздних стадиях СПИДа изменения в легких имеют атипичный характер, прогноз неблагоприятный, но туберкулез почти никогда не бывает основной причиной смерти [28,46].

Особенности СПИДа при туберкулезе. К вопросу атипичных форм ПРС при СПИДе. СПИД клинически в 80—85% проявляется пневмоцистной пневмонией, которая является самой частой легочной инфекцией у больных СПИДом [37]. Выявлено, что наряду с увеличением частоты ПРС у больных СПИДом, уже в 70-х годах XX века стали отмечать проявление нетипичных форм ПРС, в частности, сходных с туберкулезом и тем затрудняющим их распознавание [25,27,46,48,52]. В 80-х годах XX в. в условиях повышения частоты СПИДа вопрос о нетипичной пневмонии, вызываемой пневмоцистами, приобрел значение актуальной клинико-диагностической проблемы [52]. По данным *M.J.Saldana и J.M.Mones* [52], изучение литературы показало возможность выделения четырех основных вариантов нетипичного течения ПРС у больных СПИДом при: 1) необычно распространенной и интенсивной реакции межуточной ткани легких с прогрессирующим поражением альвеол, воспалительной инфильтрацией интерстиция легкого; 2) ограниченном поражении легкого с гранулематозным воспалением (по нашим данным, сходным с картиной “монетного легкого”) [3]; 3) нарастающем некротизирующем воспалении с формированием в пределах пневмонических очагов каверноподобных полостей; 4) распространенных внелегочных поражениях, при которых органые очаги пневмоцистных поражений часто содержат в большом количестве возбудитель *Pneumocystis carinii* [52]. На основании наших клинических наблюдений и анализа литературы [3], мы высказываем предположение, что указанные четыре основных варианта нетипичного течения ПРС у больных СПИДом являются фазами (этапами) одного прогрессирующего процесса СПИДа

у больных туберкулезом легких, особенно гомосексуалистов.

Клиническая атипичная пневмоцистная пневмония у больных туберкулезом легких характеризуется в первые 2 мес. непреодолимой слабостью, резким уменьшением массы тела, длительной лихорадкой до 39—40°C, сухим кашлем и нарастающей одышкой. В мокроте могут быть БК(+). Рентгенологически в фазе преимущественно интерстициального воспаления патологические изменения в легких физически могут не выявляться [42] и обнаруживаются лишь при компьютерной томографии [67]. На 3—4 месяцах от начала клинической манифестации болезни состояние больного крайне тяжелое: одышка до 36—45 в минуту, не характерная для туберкулеза. Пульс 120—130 в минуту. Рентгенологически в средненижних отделах обоих легких определяются четко очерченные инфильтраты величиной 1,5—2 см [29] с картиной “монетного легкого”. Отмечается несоответствие тяжелого состояния больного и мало выраженных рентгенологических изменений в легких. В анализе крови анемия, лейкоцитоз до 20×10^9 /л; СОЭ более 40 мм/час. В мокроте БК уже не выявляются. На 4—5-й мес. болезни на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности III степени появляется необычная для туберкулеза легких мокрота — светлая, прозрачная, пенистая, до 400 мл в сутки, при кашле легко выливающаяся из легких “как вода”. Рентгенологически отмечается резкое прогрессирование процесса в легких, выявляются множественные каверноподобные полости с картиной “разрушенных легких” [3,42]. На 5—6-й мес. заболевания на фоне резко выраженной дыхательной недостаточности наступает летальный исход. Патологоанатомическое исследование констатирует в легких множественные полости, содержащие эозинофильный экссудат и выстланные желто-зеленым налетом, характерным для пневмоцистоза [3,25,48]. Следует отметить, что проводимое интенсивное противотуберкулезное лечение не оказывает эффекта, а исследование на ВИЧ за 15 дней до летального исхода дает отрицательный результат (что характерно для терминальной стадии СПИДа) [18]. Следовательно, при пневмоцистной пневмонии в терминальной стадии СПИДа в отличие от картины при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких отмечается длительно сохраняющаяся повышенная до 39—40°C температура на фоне активного лечения, значительное похудание, жидкая, светлая, обильная (до 400 мл) пенистая мокрота, “легко выливающаяся из легких” при кашле, высокая СОЭ, лейкоцитоз до 20×10^9 /л. В легких на фоне верхнедолевой локализации туберкулеза определяются рассеянные инфильтраты в средненижних отделах легких (напоминающие “монетное легкое”), которые через 3 мес. превращаются в множественные полости, на секции содержащие необычный желто-зеленый налет. Быстрое прогрессирование процесса в легких отмечается на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии при наличии сохраненной чувствительности БК к противотуберкулезным препаратам. По данным C.L.Daley [29], атипичность рентгенологической картины свойствен-

на далеко зашедшему иммунодефициту, когда количество Т-хелперов падает ниже 200 клеток в 1 мл. Туберкулез при выраженных форма ВИЧ-инфекции характеризуется нетипичностью рентгенологических проявлений [29].

Важно отметить, что L.Abouya и соавт. [22] изучали рентгенологические проявления туберкулеза легких у лиц, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Была установлена обратная зависимость между количеством CD4+ лимфоцитов в крови и частотой деструктивных изменений в легких. Так, при количестве CD4+ более 400 в 1 мм^3 , от 200 до 400 в 1 мм^3 и менее 200 в 1 мм^3 — частота полостей распада отмечена соответственно в 63, 44 и 29% [22]. При этом рентгенологическая картина туберкулеза легких у больных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 оказалась одинаковой.

Лечение СПИДа, ВИЧ-инфекции и туберкулеза легких. По данным “Caesar”, в 1997 г. “тритерапия”, т.е. комбинация из трех препаратов: криксиван, ретровир (AZT) и эпивир (ЗТС) — является самым эффективным методом лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции [12], впервые примененным в клинике в 1995 г., в настоящее время 130 000 больных во всем мире принимают криксиван для лечения СПИДа [7,26,34]. Криксиван (индинавир) — препарат из нового класса ингибиторов протеаз, появление которого в 1995 г. стало “прорывом” более эффективного лечения СПИДа, ибо в принципе меняет всю стратегию лечения. Ингибиторы протеаз являются в настоящее время наиболее современными и эффективными фармацевтическими средствами, предназначенными для борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Новой целью лечения стало снижение концентрации вируса (ВИЧ) в крови ниже предела определения и сохранение этого эффекта в течение как можно более длительного времени. Это также улучшало состояние иммунной системы больных, о чем свидетельствовало увеличение числа иммунокомпетентных CD4-клеток (в пределах 100—500 в 1 мл) [26]. Оптимальная схема лечения СПИДа при назначении криксивана по 800 мг каждые 8 часов, всего 2,4 г/сут, начиная лечение при количестве лимфоцитов CD4 менее 300 клеток в 1 мм^3 [12]. Переносимость препарата хорошая, только в 2—3% случаев отмечались явления нефролитиаза (боли в пояснице, кровь в моче), но лечение не прерывалось (в качестве коррекции диуреза рекомендовалось употребление 1,5 л жидкости в сутки). В настоящее время криксиван применяют как основу комбинированной терапии в сочетании с ретровиром (азидотимидином) и эпивиром (ЗТС) — антиретровирусными средствами — ингибиторами обратной транскриптазы, которые наиболее широко использовались ранее: эпивир по 150 мг 2 раза в день, азидотимидин (ретровир) по 150 мг 4 раза в день. Отметим, что при развитии устойчивости ВИЧ к азидотимидину его можно заменить диданозином (ДД1), зальцитабином (ДДС) или ставудином (ДЧТ) [47].

В результате комбинированного лечения тремя указанными препаратами усиливалась противовирусная активность, что отчетливо снижает уровень летально-

сти (в 2 раза) и уменьшает частоту прогрессирования болезни от ВИЧ-носительства до стадии СПИДа. Комбинированная терапия отчетливо снижает "вирусную нагрузку" (число копий РНК ВИЧ в сыворотке крови) и увеличивает частоту положительных результатов лечения болезни [11,12,26,34].

Основными препаратами для лечения СПИДа и пневмоцистной пневмонии, до появления криксивана в 1996—1997 гг., являлись триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) или пентамидин, эффективность лечения которыми составляла 75—90% [15, 37,67]. Предпочтение отдавалось триметоприм-сульфаметоксазолу (ТМП/СМК), применяемому соответственно ТМП 20 мг/кг и СМК—100 мг/кг, внутрь или парентерально 4 раза в день в течение 2—3 недель [15,67]. Пентамидин используется в дозе 4 мг/кг 1 раз в день внутривенно в 250 мл 5% декстрозы 14—21 день. Однако препарат довольно токсичен и применяется лишь при неэффективности или противопоказаниях к назначению ТМП/СМК. Поэтому стали рекомендовать лечение пентамидином в виде аэрозоля (4 мг/кг или 600 мг/сут на протяжении 3 недель), обладающего меньшей токсичностью, или внутривенно в сниженной концентрации (3 мг/кг 1 раз в день) [15]. При дыхательной недостаточности, угрожающей жизни, рекомендуется применять кортикостероиды в течение 7 дней внутривенно, метилпреднизолон по 40 мг 4 раза в сутки, а также оксигенотерапию [15,37]. В 1996 г. появились сообщения о новых препаратах тимазиде и циклофероне [7]. Тимазид (азидотимидин отечественного производства) обеспечивает надежное лечение и профилактику СПИДа при приеме внутрь (по 0,1 г в капсуле — надежная защита в течение 6—8 час при однократном приеме суточной дозы). Циклоферон (отечественный интерферон) — признанный лидер среди препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, и способный вызывать образование α -, β - и γ -интерферона в организме [7]; применяется для лечения ВИЧ-инфекции.

Лечение СПИДа проводится одновременно с терапией туберкулеза легких. В настоящее время для лечения туберкулеза легких ведущее значение имеет химиотерапия [20]. Большинство исследователей считают, что лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в принципе ничем не отличается от обычных режимов и проводится по общим правилам [32,38,43,46]. Назначают классическое сочетание трех препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид) в обычных дозах [32,38а,43]. При распространенных процессах рекомендуется и 4-й препарат — этамбутол. Сроки лечения 6—9 мес., при невозможности назначать изониазид или рифампицин — сроки удлиняются до 12—18 мес. [46]. Назначение преднизолона в отдельных случаях не противопоказано. Общепринятая схема лечения включает два этапа [19]. На 1-м этапе — стационарное лечение с применением четырех препаратов (изониазид 0,6—0,9 г, рифампицин 450—600 мг, пиразинамид 0,25 2—3 раза в день, этамбутол 800—1200 мг в день) в течение 4—6 мес., а затем на 2-м этапе — амбулаторное лечение двумя препарата-

ми (изониазид и рифампицин или изониазид и этамбутол) еще 4—6 месяцев [1,19,20]. N.Vetter [65] указывает, что у ВИЧ-инфицированных интенсивная противотуберкулезная терапия обычно давала хороший эффект, что подтверждают другие авторы [1,32, 46]. Однако, как свидетельствуют клиницисты, традиционная терапия туберкулеза легких у больных в терминальной стадии СПИДа оказывается неэффективной [3,6,13], прогноз остается неблагоприятным. Обычно эти больные умирают от различных инфекционных осложнений СПИДа (часто от пневмоцистной пневмонии), но туберкулез почти никогда не бывает главной причиной смерти [28,46].

Профилактика СПИДа и туберкулеза. Создание вакцины для СПИДа и ВИЧ-инфекции представляет актуальную проблему [7,41,51]. В настоящее время вакцинация различными антигенами и комбинациями антигенов исследуется на экспериментальных моделях и проходит фазу клинических испытаний [7]. Требуют дальнейшей разработки вопросы вакцинации ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом против опасных для их жизни инфекций, таких как туберкулез, гепатит В и др. [7]. *Вакцинация BCG при туберкулезе и СПИДе.* Полученную в 1921 г. A.Calmette и C.Guerin вакцину BCG с успехом применяют во всем мире для создания искусственного противотуберкулезного иммунитета. Однако ВОЗ (1987 г.) рекомендовала вакцинацию BCG не проводить детям и взрослым при СПИДе, даже бессимптомным ВИЧ-носителям, проживающим в районах риска по туберкулезу [51]. Но за последние годы выявлено, что в развивающихся странах Африки, где существует высокая эпидемиологическая опасность по туберкулезу и СПИДу, следует вакцинировать BCG только бессимптомных носителей ВИЧ-инфекции [51] (так как риск развития у них туберкулеза выше, чем потенциальная опасность осложнений вакцинации BCG) [51]. По данным L.Lugosi и соавт. [41], для усовершенствования вакцины BCG проводится генетическая трансформация BCG путем внедрения плазмид и создания поливалентной рекомбинантной вакцины BCG [41], что требует дальнейшего изучения.

В заключение отметим, что в настоящем обзоре освещены современные особенности диагностики и клинической картины СПИДа и туберкулеза легких в их взаимовлиянии и взаимоотношении с ухудшением терапевтического прогноза, а также новые подходы к лечению этих тяжелых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.П., Горбачева Э.С., Груздев В.М. // Пробл. туб. — 1996. — № 2. — С.16—17.
2. ВОЗ. Серия "СПИД" /11/. Глобальная стратегия борьбы со СПИДом. — Женева, 1994. — С.18—19.
3. Волкова К.И. // Клин. мед. — 1992. — № 3—4. — С.64—66.
4. Григорьев Ю.Г., Крестмейн Г.Е. // Пробл. туб. — 1980. — № 12. — С.67—68.
5. Ерохин В.В. // Там же. — 1989. — № 7. — С.76—78.
6. Ерохин В.В., Ельшанская М.П. // Там же. — 1987. — № 5. — С.63—70; 1989. — № 1. — С.67—71.
7. Исаков В.А., Аспель Ю.В., Богоявленский Г.В. и др. // Опыт применения циклоферона в терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа. — СПб., 1997. — С.3; 16; 26; 35; 62.

8. Ковалева С.И., Туганова В.Е. // Пробл. туб. — 1991. — № 6. — С.73—74.
9. Онищенко Г. // СПИД. Секс. Здоровье. — 1997. — № 2 / 22/. — С.23.
10. Покровский В.В. // Мед. помощь. — 1993. — № 5. — С.4—5.
11. Рахманова А.Г. // СПИД. Секс.Здоровье. — 1997. — № 2 / 22/. — С.10; 29.
12. Рахманова А.Г. // Международный медико-биологический конгресс по СПИДу. — СПб., 1997. — № 3079.
13. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Кошелев А.А. и др. // Тер. арх. — 1989. — № 1. — С.37—39.
14. Рытик П.Г. // Клин. мед. — 1997. — № 1. — С.5—10.
15. Рытик П.Г., Коломиец Н.Д. // Там же. — 1991. — № 9. — С.3—6.
16. Серебровская Л.В., Габрилович Д.И., Иванова Л.А. и др. // Мед. помощь. — 1993. — № 5. — С.46—48.
17. Сизова Н.В., Новикова В.Л., Маслов В.П. и др. // Международный медико-биологический конгресс по СПИДу. — СПб., 1997. — № 2047.
18. Суворова З.К., Буравцова Е.В., Деулина М.О., Покровский В.В. // Мед. помощь. — 1993. — № 5. — С.22—24.
19. Хоменко А.Г. // Клин. мед. — 1996. — № 7. — С.4—6.
20. Хоменко А.Г. // Пробл. туб. — 1997. — № 1. — С.4—5.
21. Юрин О.Г., Кравченко А.В. // Мед. помощь. — 1993. — № 5. — С.31—32.
22. Abouya L., Coulibaly I.M., Coulibaly D. et al. // Tubercle Lung Dis. — 1995. — Vol.76, № 5. — P.436—440.
23. Beck J.M., Shellito J. // Semin. Respir. Infect. — 1989. — Vol.4, № 2. — P.75—84.
24. Braun M.M., Truman B.I., Maquire B. et al. // J. Am. Med. Assoc. — 1989. — Vol.261, № 3. — P.393—397.
25. Casoub P., Parwain F., Roux P. et al. // Rev. Pneumol. Clin. — 1989. — Vol.45, № 3. — P.130—133.
26. Caesar Coordinating Committee // Lancet. — 1997. — Vol.349, № 9063. — P.1413—1421.
27. Chechani V., Zaman M.K., Finch P.J.P. // Chest. — 1989. — Vol.95, № 6. — P.1347—1348.
28. Cosin J., Martin-Scapa C., Menarquez J. et al. // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. — 1987. — Vol.5, № 2. — P.74—80.
29. Daley C.L. // Tubercle. Lung Des. — 1995. — Vol.76, № 6. — P.475—476.
30. Dautzenberg B., Broussier P.M. // Rev. Mal. Respir. — 1989. — Vol.6, № 1. — P.3—4.
31. De Cook K.M., Soro B., Coulibaly I.M. // J. Am. Med. Assoc. — 1992. — Vol.268, № 12. — P.1581—1587.
32. De Wit S., van Laethem V., Clumeck N. et al. // Rev. Mal. Respir. — 1988. — Vol.5, № 6. — P.551—564.
33. Duncanson F.P., Howlett D., Mayan S. et al. // Tubercle. — 1986. — Vol.67, № 4. — P.295—302.
34. Feinberg M. // Lancet. — 1997. — Vol.349, № 9063. — P.1408—1409.
35. Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M. et al. // Science. — 1984. — Vol.224. — P.500—503.
36. Gold J.W.M. // Clin. Chest. Med. — 1988. — Vol.9, № 3. — P.377—386.
37. Hollander H., Katz M.N. // Curr. Med. Diagn. Treatm. — 1995. — P.1103—1127.
38. Hopewell Ph.C. // Semin. Respir. Infect. — 1989. — Vol.4, № 2. — P.73—74; 111—122.
39. Hopewell Ph.C. // Thorax. — 1989. — Vol.44, № 12. — P.1038—1044.
40. Letvin N.L. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol.329, № 19. — P.1400—1405.
41. Lugosi L., Jacobs W.R., Bloom B.R. // Tubercle. — 1989. — Vol.70, № 3. — P.159—170.
42. Mayaud C., Carette M.F. // Rev. Pneumol. Clin. — 1989. — Vol.45, № 3. — P.97—98.
43. Mauch H., Reichert B., Rut B., Brehmer W. // Pneumologie. — 1990. — Bd 44, Sonderheft 1. — S.504—506.
44. Milovanic N., Jokovic B., Radulovic S. // Vojnosanit. Pregt. — 1989. — Vol.46, № 4. — P.237—276.
45. Numm P., Obhismbo J., Elliott A. Tuberculosis and HIV Infection. — London, 1990. — P.335—344.
46. Pankow W., Kohl F.V., von Wichert P. // Internist. — 1990. — Bd 31, № 4. — S.282—287.
47. Pinching A. // Tubercle. — 1987. — Vol.68, № 1. — P.65—69.
48. Pincus P.S., Sandler M.A., Naude G.E. et al. // S. Afr. Med. J. — 1987. — Vol.72, № 12. — P.871—872.
49. Pitchenik A.E. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol.113, № 2. — P.89—91.
50. Post F.A., Wood R., Pillay G.P. // Tubercle Lung Dis. — 1995. — Vol.76, № 6. — P.518—521.
51. Quinn Th.C. // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.2. — P.379—384.
52. Saldana M.J., Mones J.M. // Semin. Diagn. Pathol. — 1989. — Vol.6, № 3. — P.273—286; 300—312.
53. Schilling W. // Z. Erkr. Atm. — 1998. — Bd 170, № 1. — S.5—7.
54. Shimao T. // Kekkaku. — 1989. — Vol.64, № 11. — P.721—730.
55. Snider G.L. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol.138, № 5. — P.1101—1102.
56. Snider D.E., Hutton M.D. // J. Am. Med. Assoc. — 1989. — Vol.261, № 3. — P.436—437.
57. Styblo K. // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.2. — P.339—346.
58. Styblo K. // Pneumologie. — 1990. — Bd 44, Sonderheft 1. — S.647—652.
59. Styblo K. // Bull. Int. Un. Tuberc. — 1990. — Vol.65, № 1. — P.28—32.
60. Styblo K. // Kekkaku. — 1990. — Vol.65, № 6. — P.429—438.
61. Tanne J.H. // Br. Med. J. — 1992. — Vol.305, № 6847. — P.209.
62. Theuer Ch.P. // West. J. Med. — 1989. — Vol.150, № 6. — P.700—704.
63. Toida I. // Kekkaku. — 1989. — Vol.64, № 8. — P.487—497.
64. Vamaguchi E., Reichman L.B. // J. Respir. Dis. — 1992. — Vol.13, № 9. — P.31—36.
65. Vetter N. // Mitt. Osterr. Sanisatsverwalt. — 1989. — Bd 90, № 5. — S.175—177.
66. Whalen Ch., Horsburgh C.R., Hom D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151, № 1. — P.129—135.
67. Zimmerli W., Elsasser S., Perruchoud A.P. // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1988. — Bd 118, № 29. — S.1081—1083.

Поступила 12.09.97.