

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие автора	7
Введение	9
Ключевые позиции	11
Общие представления о нозологии	12
Коды по Международной классификации болезней	
10-го пересмотра	12
Классификации	14
Нозологический профиль и факторы риска	16
Этиология	16
Эпидемиология	16
Патогенез, патоморфогенез	17
Протоколы и методы лечения по условиям оказания	
медицинской помощи	45
Диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией	45
Рентгенологическая диагностика туберкулеза органов	
грудной клетки	45
Синдром внутригрудной лимфаденопатии	53
Синдром диссеминации в легочной ткани	60
Синдром инфильтрации легочной ткани	67
Синдром деструкции легочной ткани	71
Выпот в плевральной полости	74
Синдром ателектаза легочной ткани	75
Инструментальные методы диагностики	77
Фибробронхоскопия	77
Ультразвуковые методы диагностики	82
Лабораторные методы диагностики	86
Туберкулез органов грудной клетки	107
Туберкулез внелегочных локализаций	116
Общие вопросы внелегочного туберкулеза у пациентов	
с ВИЧ-инфекцией	116
Туберкулез периферических лимфатических узлов	124
Туберкулез центральной нервной системы	127
Абдоминальный туберкулез	137
Туберкулезный сепсис	156
Туберкулез красного костного мозга	159
Туберкулезный перикардит	162
Туберкулез ЛОР-органов	166
Туберкулез мочеполовой системы	168

Туберкулез костей и суставов	171
Туберкулез кожи и подкожной клетчатки	174
Туберкулез глаз	176
Дифференциальная диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	178
Общие принципы дифференциальной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	178
Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза	209
Дифференциальная диагностика туберкулеза и бактериальных инфекций	225
Дифференциальная диагностика туберкулеза и манифестной цитомегаловирусной инфекции.	234
Дифференциальная диагностика туберкулеза и неопластических процессов	242
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.	256
Пневмоцистоз.	259
Токсоплазмоз	265
Криптоспоридиоз.	271
Грибковые инфекции.	272
Лечение. Список лекарственных препаратов	283
Этиотропная терапия туберкулеза.	283
Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	300
Патогенетическая терапия туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	309
Химиопрофилактика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	318
Антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией при туберкулезе	324
Схемы антиретровирусной терапии, применяемые у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом	327
Сроки назначения антиретровирусных препаратов у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией	329
Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами	331
Заключение.	346
Доказательная информация (Кохрановские обзоры, золотые стандарты, рандомизированные клинические исследования и др.)	347
Приложения, ссылки	347
Литература	348

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОЗОЛОГИИ

Туберкулез — это инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [1].

КОДЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15)

- A15.0** — Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры;
- A15.1** — Туберкулез легких, подтвержденный только ростом культуры;
- A15.2** — Туберкулез легких, подтвержденный гистологически;
- A15.3** — Туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами;
- A15.4** — Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный бактериологически и гистологически;
- A15.5** — Туберкулез гортани, трахеи и бронхов, подтвержденный бактериологически и гистологически;
- A15.6** — Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически;
- A15.7** — Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

- A15.8** — Туберкулез других органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;
- A15.9** — Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации, подтвержденный бактериологически и гистологически.

Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически (A16)

- A16.0** — Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований;
- A16.1** — Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований;
- A16.2** — Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.3** — Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.4** — Туберкулез гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.5** — Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.7** — Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.8** — Туберкулез других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A16.9** — Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;
- A17+** — Туберкулез нервной системы;
- A17.0+** — Туберкулезный менингит (G01*);
- A17.1+** — Менингеальная туберкулема (G07*);
- A17.8+** — Туберкулез нервной системы других локализаций;
- A17.9+** — Туберкулез нервной системы неуточненный (G99.8*);
- A18** — Туберкулез других органов;
- A18.0+** — Туберкулез костей и суставов;

- A18.1+** — Туберкулез мочеполовых органов;
- A18.2** — Туберкулезная периферическая лимфаденопатия;
- A18.3** — Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- A18.4** — Туберкулез кожи и подкожной клетчатки;
- A18.5+** — Туберкулез глаза;
- A18.6+** — Туберкулез уха;
- A18.7+** — Туберкулез надпочечников (E35.1*);
- A18.8+** — Туберкулез других уточненных органов;
- A19** — Милиарный туберкулез;
- A19.0** — Острый милиарный туберкулез одной уточненной локализации;
- A19.1** — Острый милиарный туберкулез множественной локализации;
- A19.2** — Острый милиарный туберкулез неуточненной локализации;
- A19.8** — Другие формы милиарного туберкулеза;
- A19.9** — Милиарный туберкулез неуточненной локализации.

КЛАССИФИКАЦИИ

1. Туберкулезная интоксикация у детей и подростков.
2. Туберкулез органов дыхания.
 - 2.1. Первичный туберкулезный комплекс.
 - 2.2. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.
 - 2.3. Диссеминированный туберкулез легких.
 - 2.4. Милиарный туберкулез.
 - 2.5. Очаговый туберкулез легких.
 - 2.6. Инфильтративный туберкулез легких.
 - 2.7. Казеозная пневмония.
 - 2.8. Туберкулема легких.
 - 2.9. Кавернозный туберкулез легких.
 - 2.10. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких.
 - 2.11. Цирротический туберкулез легких.
 - 2.12. Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема).
 - 2.13. Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.

- 2.14. Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).
3. Туберкулез других органов и систем.
 - 3.1. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы.
 - 3.2. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов.
 - 3.3. Туберкулез костей и суставов.
 - 3.4. Туберкулез мочевых, половых органов.
 - 3.5. Туберкулез кожи и подкожной клетчатки.
 - 3.6. Туберкулез периферических лимфатических узлов.
 - 3.7. Туберкулез глаз.
 - 3.8. Туберкулез прочих органов.

Характеристика туберкулезного процесса дается по локализации процесса, по клинико-рентгенологическим признакам и по наличию или отсутствию в диагностическом материале, полученном от больного, микобактерий туберкулеза (МБТ).

Локализация и распространенность: в легких по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

4. Фаза:
 - а) инфильтрации, распада, обсеменения;
 - б) рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.
5. Бактериовыделение:
 - а) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
 - б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-).
6. Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, свищи и др.
7. Остаточные изменения после излеченного туберкулеза:
 - а) органов дыхания:
 - фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз;
 - б) других органов:
 - рубцовые изменения в различных органах и их последствия, обызвествление и др.

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

ЭТИОЛОГИЯ

Mycobacterium tuberculosis complex (МБТК) включает *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*.

Большинство случаев заболевания туберкулезом вызываются *Mycobacterium tuberculosis*. В России наиболее распространен штамм *M. tuberculosis* кластера *Beijing*; многочисленные исследования показали, что этот штамм обладает высокой трансмиссивностью и способностью к быстрому формированию лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время до 1/4 всех зарегистрированных случаев туберкулеза в стране развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией стал широко распространенной проблемой в России. На фоне улучшения социальной и экономической обстановки в стране в последнее десятилетие заболеваемость и распространенность туберкулеза среди общего населения существенно снизились. При этом туберкулез сместился в группы медицинского и социального риска, среди которых ВИЧ-инфекция играет наиболее важную роль.

ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ

Понимание патогенеза туберкулеза, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции, оказывает огромное влияние на подходы к лечению и оценкам прогноза течения сочетанной патологии. Детализация механизмов и процессов на разных уровнях организма, происходящих при развитии туберкулеза в условиях ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии, имеет важнейшее значение в понимании особенностей клинической картины, течения заболевания. Знание особенностей патогенеза и патологической анатомии туберкулеза, ВИЧ-инфекции и оппортунистических заболеваний имеет огромное значение в вопросах диагностики, дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.



Из всех существующих факторов, повышающих риск развития туберкулеза, ВИЧ-инфекция является максимально мощным. Риск развития активного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в несколько десятков раз повышает вероятность по сравнению с не инфицированными ВИЧ людьми. Известно, что в течение всей жизни риск заболеть туберкулезом у человека без ВИЧ-инфекции составляет 10–15%, тогда как вероятность развития туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией оценивается в 10–15% ежегодно. Таким образом, кумулятивный риск развития туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции составляет 60–70%.

Традиционно считается, что риски туберкулеза реализуются в первую очередь на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: чем выше степень иммуносупрессии, тем выше вероятность развития активного туберкулеза. Так, на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) риск развития туберкулеза в 170 раз выше, чем у человека без ВИЧ-инфекции. При этом суммарный риск развития туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией более чем в 100 раз выше, чем в общей популяции населения. Работами многих исследователей показано, что риск развития туберкулеза значительно повышается уже в первый год после заражения ВИЧ. Несмотря на то что количество Т-лимфоцитов в этот период сохраняется на относительно высоком уровне, функциональная активность Т-лимфоцитов уже на ранней стадии ВИЧ-инфекции может снижаться. В результате не может развиваться адекватный иммунный ответ на заражение или активизацию латентной микобактериальной инфекции, что приводит к развитию активного туберкулеза.

Каким же образом два совершенно разных патогена, с одной стороны вирус, а с другой — микобактерия, могут так влиять друг на друга? До настоящего времени не имеется научных фактов, указывающих на прямое взаимодействие вируса и микобактерии. При этом на уровне организма отмечаются существенные изменения как в течении ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза при сочетанном поражении.

Первое, о чем необходимо сказать, — это влияние туберкулеза на течение ВИЧ-инфекции.



Рядом исследователей отмечено, что скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных с активным туберкулезом в несколько раз выше, чем у лиц без иммунодефицита. Дело в том, что в зонах активного туберкулезного воспаления уровень репликации вируса иммунодефицита человека в несколько десятков раз выше, чем в не пораженных туберкулезом тканях.

Данный факт определяет скорость прогрессии ВИЧ-инфекции: чем больше объем поражения туберкулезом органов и тканей, тем быстрее происходит репликация вируса. В результате более высокими темпами происходит увеличение пула зараженных вирусом CD4-лимфоцитов, что в результате приводит к более быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции.



Естественное течение ВИЧ-инфекции составляет 10–12 лет, у больного же с активным туберкулезом оно может сокращаться до 7–8 лет. Помимо этого, отмечено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, эффективно пролеченных от туберкулеза, скорость репликации вируса продолжает оставаться на высоком уровне.

В результате после перенесенного и даже успешно пролеченного туберкулеза прогрессирование ВИЧ-инфекции происходит быстрее.

Вторым наиболее важным вопросом является влияние вируса иммунодефицита человека на течение туберкулеза. Вопросы патофизиологии и патологической анатомии туберкулезного воспаления, развивающегося в условиях ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, целесообразно рассматривать, поднимаясь от клеточного к тканевому, а далее к органному и орган-измененному уровням.

Рассмотрим первый, клеточный уровень патогенеза.



Известно, что противотуберкулезный иммунитет реализуется в виде реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Структурной морфологической единицей туберкулезного воспаления является гранулема, состоящая из макрофагов, лимфоцитов, и их производных — эпителиоидных клеток и клеток Лангханса.

Важнейшим структурным компонентом гранулемы являются Т-лимфоциты, в первую очередь CD4-лимфоциты. С точки зрения патогенеза ВИЧ-ассоциированного туберкулеза данный факт является максимально важным, поскольку CD4-лимфоциты являются основной мишенью вируса иммунодефицита человека, и по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции количество их уменьшается. В результате в ответ на внедрение или эндогенную активизацию микобактерий туберкулеза у пациента со сниженным количеством CD4-лимфоцитов не могут развиваться реакции гиперчувствительности замедленного типа. За счет отсутствия CD4-лимфоцитов не формируется классическая туберкулезная гранулема, способствующая отграничению инфекции.



Однако необходимо отметить, что термин «иммунодефицит» является устоявшимся, но не совсем верным по отношению к ВИЧ-инфекции. При прогрессировании ВИЧ-инфекции развивается дефицит только одного из компонентов клеточного иммунитета — CD4-лимфоцитов. Остальные звенья иммунитета, как клеточного, так и гуморального, находятся в условиях гиперактивации.

Измененное соотношение внутри звеньев иммунитета приводит к изменению патогенеза заболевания в целом. В популяции Т-лимфоцитов выделяют 2 типа клеток: Т-лимфоциты 1-го типа (Th1), запускающие механизмы клеточного иммунного ответа по типу ГЗТ с формированием гранул, и Т-лимфоциты 2-го типа (Th2), активирующие В-лимфоциты и реакции гуморального ответа. ВИЧ поражает только узкоспециализированный пул Th1-лимфоцитов (CD4-лимфоциты), не затрагивая Th2-лимфоциты и другие элементы клеточного иммунитета и не влияя на реакции гуморального иммунного ответа. В результате происходит переключение иммунных реакций с преимущественно клеточных, продуктивных на гуморальные. Увеличение пула Th2-лимфоцитов приводит к активизации В-лимфоцитов, а также повышению продукции провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β),

интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые влияют на интенсивность и проявления воспалительных реакций (табл. 1). Их уровень повышается пропорционально степени иммуносупрессии. Чем более значимо снижено количество CD4-лимфоцитов, тем более высокие уровни провоспалительных цитокинов наблюдаются в крови.



Таким образом, туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции реализуется путем активизации реакций гиперчувствительности немедленного типа. В связи с этим максимально выраженные цитокин-обусловленные клинические проявления туберкулеза (лихорадка, слабость, потливость, снижение веса) наблюдаются у больных при значительном снижении пула CD4-лимфоцитов, и степень их выраженности коррелирует со степенью иммуносупрессии.

Таблица 1. Провоспалительные цитокины и их роль в воспалении

Цитокины	Орган-мишень	Результат
ИЛ-1, -6, -8, ФНО-α	ЦНС	Изменение поведения, снижение аппетита
ИЛ-1, -6, -8, ФНО-α	Гипоталамус-гипофиз	Лихорадка
ИЛ-1, ФНО-α	Надпочечники	Изменение уровня стероидных гормонов
ИЛ-6, ФНО-α	Печень	Увеличение синтеза острофазовых белков и компонентов комплемента, снижение синтеза альбумина
ИЛ-1, -6, -3, -7, КСФ	Красный костный мозг	Усиление гранулоцитопоеза
ИЛ-1, ФНО-α	Плазма	Гиперкоагуляция

Примечание: КСФ — колониестимулирующий фактор.

Наибольшее значение имеют высокие уровни провоспалительных цитокинов, которые обуславливают остроту воспалительных реакций. Так, высокая концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО- α обуславливает развитие лихорадки и резкого усиления катаболических процессов. Помимо процессов, обусловленных координированным патогенезом сочетанной инфекции, сама ВИЧ-инфекция приводит к активации провоспалительных реакций за счет активации процессов перекисного окисления липидов, которая сопровождается подавлением активности ферментов антиоксидантной системы сыворотки крови.



Таким образом, при прогрессировании ВИЧ-инфекции иммунный ответ на микобактерии туберкулеза в большей степени реализуется по гуморальному типу.

Развивающаяся при туберкулезе гиперпродукция провоспалительных гуморальных факторов проливает свет на феномен ускорения течения ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом. Наиболее значимо при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе повышается продукция ФНО- α , который, в свою очередь, является стимулятором репликации ВИЧ. Ускорение репликации вируса иммунодефицита человека приводит к более быстрому снижению количества CD4-лимфоцитов. Снижение их уровня приводит к переключению иммунных реакций с клеточного типа на гуморальный, в результате чего наблюдается прогрессирование туберкулеза, реализующегося в виде экссудативно-некротического воспаления, что повышает продукцию ФНО- α , замыкая порочный круг взаимного влияния туберкулеза и ВИЧ-инфекции (рис. 1).



При развитии туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции наблюдается увеличение продукции иммуноглобулина Е, являющегося ключевым компонентом аллергических реакций.

Аллергический компонент воспаления играет огромную роль в патогенезе туберкулеза, развивающегося на поздних стадиях



Рис. 1. Механизм формирования «порочного круга» взаимодействия микобактерий туберкулеза и ВИЧ

ВИЧ-инфекции, вызывая повышенную сенсибилизацию тканей, что способствует развитию генерализованных форм заболевания. Выраженность аллергического компонента воспаления приближает течение туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции к туберкулезу первичного типа, в патогенезе которого также огромную роль играет аллергия.



Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, выраженность аллергического компонента воспаления обуславливает преобладание экссудации, несвойственной классическому течению туберкулеза, в патогенезе которого преобладают продуктивные клеточные реакции.

Дополнительным фактором, оказывающим влияние на изменение течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, является феномен увеличения удельного веса быстрорастущих штаммов МБТ.

Ускорение размножения микобактерий туберкулеза приводит к тому, что пул микобактерий нарастает гораздо более быстрыми темпами. В результате наблюдается более быстрое органное распространение возбудителя, приводящее к разрушению пораженного органа, а также более быстрому

расселению микобактерий в организме. Помимо этого, быстро размножающиеся микобактерии быстрее накапливают мутации резистентности, повышая риск развития лекарственной устойчивости МБТ.

Помимо реакций гуморального иммунитета претерпевают изменения и клеточные реакции. Количество высокоспециализированных Т-лимфоцитов, разрушаемых вирусом иммунодефицита человека, неуклонно снижается. В силу их отсутствия их место занимают клетки неспецифического иммунного ответа — нейтрофилы. Противотуберкулезная активность данной категории клеток низка, они не способны сформировать гранулему, а также отграничить распространение микобактерий и быстро погибают.

У взрослых лиц, имевших ранее признаки первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, активное заболевание должно развиваться по вторичному типу. Однако туберкулез, развивающийся у пациентов на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции, по своим клиническим и морфологическим проявлениям напоминает первичный туберкулез. Одной из гипотез, позволяющих объяснить данный феномен, является предположение о гибели Т-клеток памяти. В результате снижения количества Т-клеток проникновение микобактерий в организм воспринимается иммунной системой как внедрение нового, неизвестного патогена. Результатом такого процесса является развитие туберкулеза, реализующегося по типу первичного.



Таким образом, иммунологические реакции при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции претерпевают изменения от продуктивных реакций клеточного иммунитета по типу ГЭТ к морфологическим реакциям гиперчувствительности немедленного типа с преобладанием экссудативно-некротических реакций.

Изменения в типе иммунного ответа и тканевых реакциях влияют и на течение и клинические проявления туберкулеза, развивающегося в условиях иммунодефицита. Циркуляция интерлейкинов определяет яркость симптомов интоксикации: лихорадка, снижение веса, слабость, профузные ночные поты.

На фоне изменяющихся иммунных реакций претерпевает изменение и гистологическая картина туберкулеза. Основой туберкулезного воспаления является продуктивная клеточная гранулема, основной функцией которой является отграничение попавшего в организм возбудителя.



У пациентов с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом вместо продуктивно-клеточной гранулемы в ходе развития туберкулеза формируется неограниченный очаг туберкулезного воспаления, представляющий собой зону некроза со скоплением вокруг нейтрофилов и единичными лимфоцитами, макрофагами и эпителиоидными клетками.

Нередко у больных с крайне выраженным снижением уровня CD4-лимфоцитов по периферии зоны некроза вообще не определяются клеточные элементы, присущие туберкулезной гранулеме. Степень экссудативного компонента воспаления, выраженность которого прямо пропорциональна уровню CD4-лимфоцитов, определяет наличие обширной зоны перифокального отека. Таким образом, при развитии туберкулеза в условиях дефицита CD4-лимфоцитов не реализуется наиболее важная функция гранулемы — отграничение микобактериальной популяции, попавшей в организм. Отсутствие клеточного барьера приводит к быстрому и свободному распространению микобактерий путем выхода за пределы зоны первичного очага лимфогенным, гематогенным или контактным путем. Данный феномен объясняет факт высокой распространенности генерализованных форм туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.



У ВИЧ-инфицированных пациентов со значительным снижением уровня CD4-лимфоцитов при туберкулезе также значительно нарушаются процессы фиброзообразования.

Причиной этого является нарушение аттракции фибробластов в зону туберкулезного воспаления. В результате не формируется фиброзный каркас, препятствующий распространению

микобактерий. Таким образом, при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции исчезает один из краеугольных морфологических элементов — фиброз. Фиброзообразование лежит в основе формирования классической картины, являющейся неотъемлемым проявлением туберкулеза: поля фиброза, типичные каверны, наружным слоем которых является фиброзный. Фиброз является одним из ключевых компонентов, способствующих хронизации туберкулезного воспаления. Также благодаря данному феномену исчезает еще одна характерная черта туберкулеза: массивный спаечный процесс как проявление перенесенного туберкулеза. У ВИЧ-инфицированных пациентов с низким количеством CD4-лимфоцитов уже через несколько месяцев после начала лечения наблюдается полное рассасывание выпота без формирования массивных плевро-легочных спаек, а также восстановление глубины плевральных синусов.

В результате уменьшения Т-клеточного и увеличения гуморального компонента иммунного ответа картина туберкулезного воспаления на фоне ВИЧ-инфекции представлена преимущественно экссудативно-альтеративным воспалением без формирования гранулем. Зоны расположения микобактерий туберкулеза окружены полями нейтрофилов. Многие исследователи отмечают, что без окраски на микобактерии туберкулеза отличить специфическое воспаление, развивающееся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, от неспецифического бактериального невозможно. Претерпевает изменения и характер некроза.



Вместо сухого коагуляционного творожистого некроза (казеоза), являющегося типичным морфологическим проявлением туберкулеза у лиц без иммуносупрессии, у ВИЧ-инфицированных пациентов с низким уровнем CD4-лимфоцитов наблюдается колликвационный некроз, представленный текучим сливкообразным гноем, содержащим преимущественно нейтрофилы и огромное количество микобактерий туберкулеза.

Своими внешними характеристиками он напоминает некроз при неспецифических бактериальных инфекциях (рис. 2,

см. цветную вклейку). Высокая текучесть гноя при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции очень важна для понимания процессов, происходящих при поражении органов. Так, именно жидкостным характером некротических масс обусловлена высокая частота формирования свищей и натечных абсцессов, в первую очередь при разрушении периферических и паренхиматозных лимфатических узлов. Жидкие казеозные массы формируют свищи с гораздо более высокой частотой по сравнению с классическим колликативным казеозом, присущим туберкулезу без ВИЧ-инфекции.



Резюмируя особенности гистологической картины туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, необходимо отметить, что классические туберкулезные гранулемы при иммунодефиците не формируются, в гистологической картине наблюдается быстрая некротизация пораженных тканей без образования клеточного барьера. По периферии зоны воспаления наблюдается обширная зона отека тканей, куда быстро проникают МБТ.

В связи с этим распространение МБТ в тканях организма происходит очень высокими темпами. Переключение иммунных реакций с замедленного на немедленный тип приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, которые обуславливают клинически выраженную интоксикационную симптоматику заболевания (рис. 3).

Описываемые морфологические процессы имеют тесную связь со степенью иммуносупрессии.



Наиболее типичным уровнем CD4-лимфоцитов, при котором наблюдается преимущественно альтеративно-экссудативный характер туберкулезного воспаления, является уровень менее 200 кл/мкл (рис. 4). Таким образом, течение туберкулеза, условно называемое «атипичным», встречается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

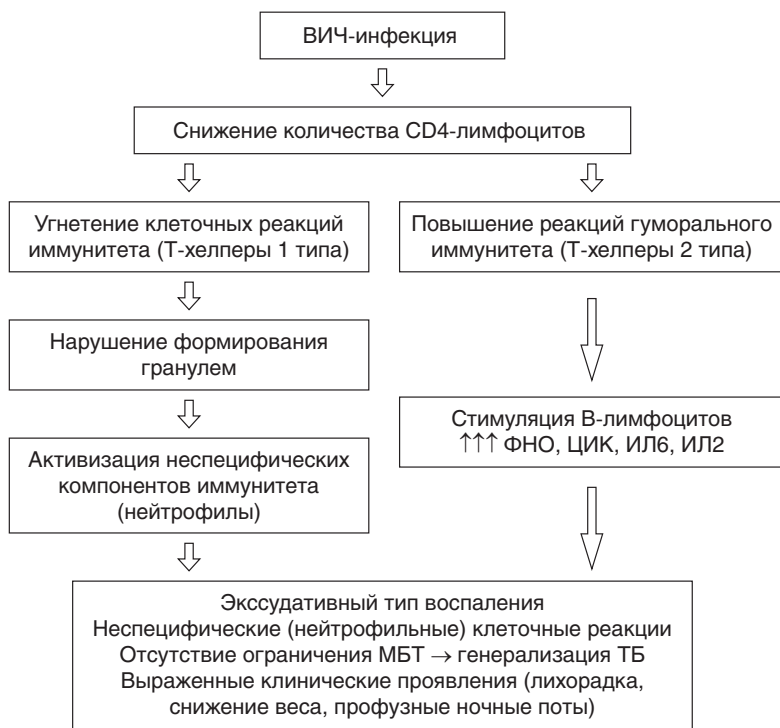


Рис. 3. Патогенез туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции

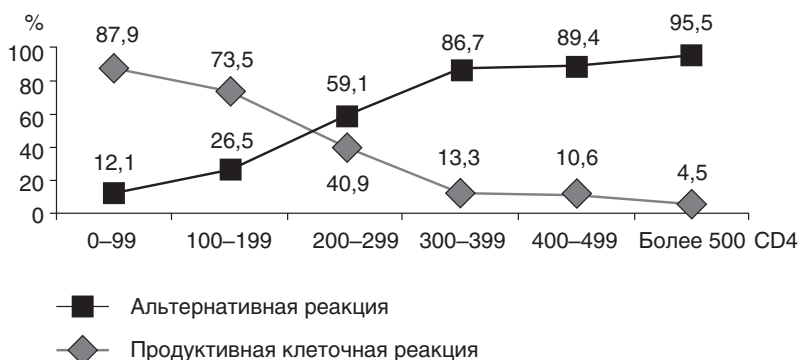


Рис. 4. Соотношение продуктивных и экссудативных реакций при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов (А.М. Пантелеев)

Но при этом надо не забывать, что и на ранних этапах развития ВИЧ-инфекции, в ходе реализации острого ретровирусного синдрома происходит значительное снижение показателей уровня CD4-лимфоцитов. Если в этот период у больного развивается активный туберкулез, он будет иметь гистологические характеристики, аналогичные реакциям при терминальной стадии развития ВИЧ-инфекции. Единственным отличием туберкулеза, развивающегося в период острой ВИЧ-инфекции, является быстрое восстановление пула CD4-лимфоцитов в завершении острой фазы и, следовательно, восстановление классических реакций гиперчувствительности замедленного типа. В результате течение туберкулеза в период развития острой ВИЧ-инфекции носит более благоприятный, чем на терминальных этапах развития ВИЧ-инфекции, характер.

Многими клиницистами отмечено, что развитие генерализованных форм туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречается и на ранних стадиях заболевания, при сохранном или незначительно сниженном уровне CD4-лимфоцитов (рис. 5). Данный феномен можно объяснить тем, что при сохраненных количественных характеристиках CD4-лимфоцитов огромную роль в формировании реакций противотуберкулезного иммунитета играет функциональная активность лимфоцитов. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции количество CD4-лимфоцитов еще

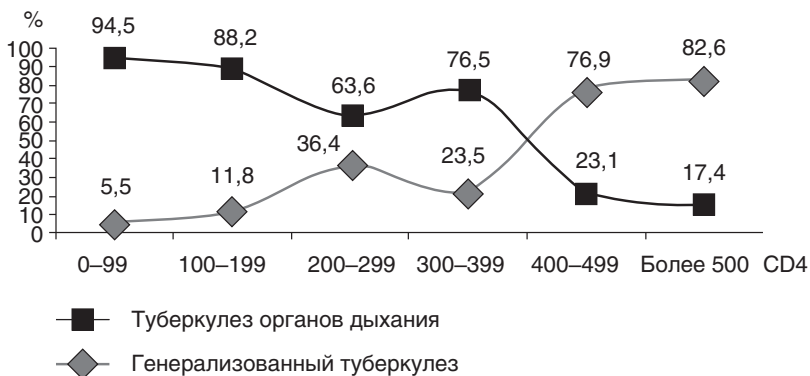


Рис. 5. Соотношение локализованных (органы грудной клетки) и генерализованных форм туберкулеза в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов (А.М. Пантелеев)

достаточное, однако их функциональная активность уже нарушена, что приводит к отсутствию возможности отграничить развивающееся туберкулезное воспаление и препятствовать распространению МБТ в организме. Поэтому частота генерализованных форм туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции повышается задолго до того, как произойдет снижение показателей иммунного ответа.

Следующим уровнем, требующим обсуждения вопросов патогенеза туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, является уровень органный. Общеизвестным является факт, что микобактерия туберкулеза является микроорганизмом, тропным к лимфоидной ткани. Эта особенность микобактерий очень ярко реализуется у больных ВИЧ-инфекцией.



В широком смысле слова можно сказать, что туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции — это туберкулез лимфатической системы. Несмотря на то что туберкулез, развивающийся у взрослых, больных ВИЧ-инфекцией, по генезу вторичный, чаще всего мы наблюдаем преимущественное поражение органов лимфатической системы. Клинически эта особенность реализуется в виде высокой частоты поражения микобактериями внутригрудных, периферических, мезентериальных или забрюшинных лимфатических узлов, а также органов лимфатической системы, таких как селезенка.

Второй особенностью органный поражения является экссудативно-некротический тип воспаления. У пациентов со значительным снижением уровня CD4-лимфоцитов в короткий промежуток времени происходит разрушение пораженных туберкулезом органов. И в первую очередь это имеет отношение к органам лимфатической системы. Лимфатические узлы, пораженные туберкулезом, полностью разрушаются, из их анатомической структуры остается только капсула, а внутри они заполнены жидкими некротическими массами. Экссудативный характер воспаления приводит к формированию жидкого сливкообразного некроза, быстро распространяющегося

за пределы некротизированного лимфатического узла, что способствует контактному распространению инфекции, а также объясняет высокую частоту формирования свищей.

Патогенезом и морфологией процессов, протекающих в тканях при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией, объясняется высокая частота диффузного альвеолярного повреждения легких, которое является морфологическим проявлением респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), который встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией более чем в шесть раз чаще. Картина РДСВ проявляется в виде диффузного альвеолярного отека с множественными кровоизлияниями и формированием гиалиновых мембран при скудности фиброзообразования. Данные проявления очень стройно укладываются в патогенез туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции с преимущественным вовлечением гуморального компонента воспаления, выраженной экссудацией и повреждением стенки кровеносных сосудов. Именно картина РДСВ является патогенетическим механизмом прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности у больных с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции.

Вторичный туберкулез характеризуется изолированным поражением органов грудной клетки, генерализация для него нехарактерна. Более характерной для вторичного туберкулеза является активизация изолированных очагов внелегочного туберкулеза. Классическое представление о внелегочном туберкулезе сводится к тому, что он развивается как результат активизации очагов гематогенной генерализации туберкулеза первичного периода в типичных органах-мишенях. К таковым относятся кости, почки и мочеполовая система. В результате при их реактивации наблюдается изолированный внелегочный моноорганный туберкулез, чаще всего без признаков активного специфического процесса в органах грудной клетки. В ряде случаев, встречающихся довольно редко, на фоне хронического течения туберкулезного процесса у взрослых наблюдается срыв иммунитета, приводящий к гематогенному прорыву микобактерий туберкулеза с развитием терминальной генерализации в виде общего острого милиарного туберкулеза, чаще всего реализующегося в виде туберкулезного поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Данная концепция генерализации, на наш взгляд, не может полностью переноситься на патогенез генерализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, поскольку большинство авторов, описывающих распространение туберкулеза у данной категории больных, отмечают низкую частоту поражения классических органов-мишеней. У пациентов с ВИЧ-инфекцией механизмы формирования внелегочных очагов поражения совершенно иные: в основе распространения микобактерий туберкулеза за пределы грудной клетки лежит их одномоментная массивная лимфогематогенная диссеминация по типу септического распространения.

Интересен механизм и патогенез генерализации микобактериальной инфекции.



Отправной точкой, с которой начинается распространение микобактерий туберкулеза, являются органы грудной клетки. Наиболее часто первыми в специфический воспалительный процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы.

Степень поражения лимфатических узлов находится в широком диапазоне от малых форм бронхоаденита до опухолевого поражения лимфатических узлов всех групп средостения. Преобладающий альтеративно-некротический тип воспаления, обусловленный иммунодефицитом, приводит к быстрому и часто тотальному некротическому перерождению лимфатического узла. В результате разрушения лимфатического узла нарушается его дренажная функция. Оттекающая от легочной паренхимы лимфа не может пройти сквозь разрушенный лимфатический узел средостения. В результате приносящие лимфатические сосуды расширяются, переполняясь застойной лимфой, и являются чрезвычайно удобным путем для ретроградного распространения микобактерий туберкулеза из лимфатических узлов средостения в прилежащую к средостению легочную паренхиму. В результате формируется лимфогенная легочная диссеминация, имеющая типичное рентгенологическое отображение в виде «бабочки», окутывающей прикорневые отделы легких с двух сторон (рис. 6, 7). Этот механизм объясняет легочное распространение инфекции.