



ISSN (E): 2181-4570

## ТЕЧЕНИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Каримов С.Х, Абсоатов А.Х, Холбаев А.Ю, Яров У. А.

Заразный болезни, дерматовенерология и фтизиатрия отделение  
Ташкент Лекарство Академия Мы потеем ветвь

**Резюме :** По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 1997 году 15,3 миллиона человек во всем мире были инфицированы ВИЧ-1 и микобактериями туберкулеза, большинство из них проживало в странах Африки к югу от Сахары. По мере распространения ВИЧ-1 по Африке и во всем мире, туберкулез, связанный с ВИЧ-1, возродился. Действительно, отличительной чертой инфекции ВИЧ-1 является прогрессирующее снижение и дисфункция лимфоцитов CD4, клеток, которые важны для сдерживания инфекции *M.tuberculosis* . Инфекция ВИЧ-1 представляет наибольший известный риск реактивации латентной инфекции или развития активного туберкулеза при прогрессирующем первичном заболевании . Кроме того, туберкулез при ВИЧ-1-инфекции связан с высокой смертностью даже при правильном лечении. Туберкулез является ведущей причиной смерти при ВИЧ-1-инфекции во всем мире.

**Ключевые слова :** Туберкулез, ВИЧ, CD4, TNF-а

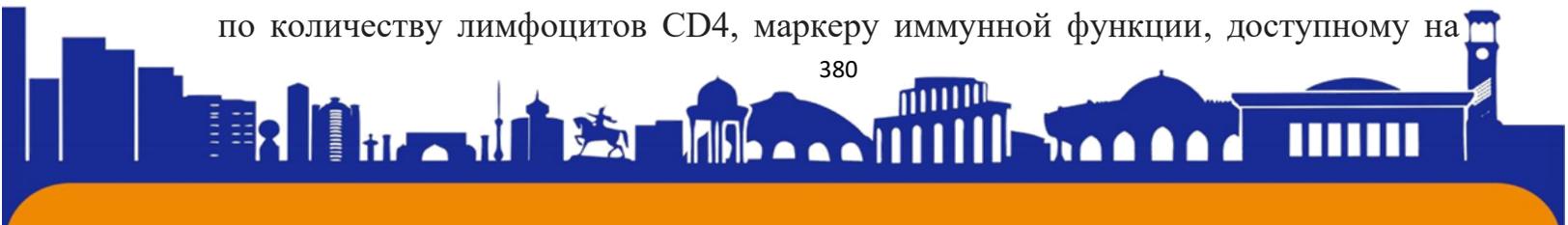
**Введение :** У людей, живущих с ВИЧ, чаще, чем у людей, не живущих с ВИЧ, развивается внелегочный туберкулез, который может сопровождаться или не сопровождаться заболеванием легких. От 40% до 80% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом имеют внелегочное заболевание по сравнению с 10-20% ВИЧ-инфицированных пациентов [ 10 ]. Снижение числа CD4 Т-лимфоцитов увеличивает риск развития внелегочного туберкулеза [ 11 ]. Наиболее частыми формами внелегочных заболеваний являются лимфатические и плевральные, но практически любой локализации, включая кости и/или суставы (особенно грудного отдела позвоночника), мягкие ткани (например, связанные с поражением позвоночника поясничные мышцы, которые могут быть жидкими) , центральные нервной системы и перикарда.

**Материал и метод :** В этом исследовании наблюдалось умеренное, но значительное увеличение вирусной нагрузки среди больных туберкулезом в течение первого года после постановки диагноза и лечения туберкулеза.





Аналогичного увеличения вирусной нагрузки не наблюдалось у контрольных субъектов с одинаковым количеством CD4. Хотя абсолютное изменение вирусной нагрузки существенно не отличалось между группами, размер выборки для этого анализа был небольшим. Повышенные уровни РНК ВИЧ у больных туберкулезом, наблюдаемые в этом исследовании, согласуются с другими исследованиями [4-6]. Это увеличение вирусной нагрузки после начала терапии может быть результатом высвобождения TNF- $\alpha$  [1,7] или реверса иммуносупрессии, связанной с ТБ [3,8]. Эти наблюдения вместе с предполагаемым механизмом патогенеза обосновывают использование ингибиторов цитокинов при лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. На сегодняшний день два ингибитора TNF- $\alpha$ , пентоксифиллин и талидомид, снижают уровень РНК ВИЧ в плазме и снижают уровни маркеров иммунной активации, но не всегда снижают TNF- $\alpha$  (3,4). Влияние этих и других иммуномодуляторов на выживаемость при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе еще предстоит определить. Среди субъектов с подавленным иммунитетом разница в наблюдаемом распределении выживаемости между больными ТБ и контрольной группой полностью согласуется с гипотезой совместного патогенеза. Сходство в распределении выживаемости между больными ТБ и контрольной группой у субъектов с выраженной иммуносупрессией на первый взгляд может показаться нелогичным, но на самом деле подтверждает гипотезу. Мы предполагаем, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции репликация вируса избегает эффектов специфического ответа на ВИЧ-1 и что инфицированные клетки уже стимулируются к производству максимального количества интактного вируса. Дополнительный контакт с ТБ может иметь минимальный эффект в этой среде иммунной активации и неконтролируемой репликации вируса. Кроме того, в дальнейшем развитии болезни ВИЧ-1 результаты данного исследования согласуются с гипотезой о том, что ВИЧ служит дополнительным фактором развития заболевания, но это не единственно возможная интерпретация полученных данных. Основная конкурирующая гипотеза состоит в том, что ТБ является маркером запущенного заболевания при ВИЧ-инфекции и что наблюдения объясняются неизмеренными различиями в риске смертности. Хотя две группы различались по ряду ключевых характеристик, они были близки по количеству лимфоцитов CD4, маркеру иммунной функции, доступному на





протяжении всего исследования. На основании анализа совпадающих пар вирусная нагрузка не отличалась между случаями и контролем для данного уровня количества CD4. Это наблюдение еще раз подтверждает, что риск развития ВИЧ-инфекции сходен в определенном слое количества лимфоцитов CD4 у пациентов. Количество лимфоцитов CD4 также было наиболее важным прогностическим показателем в анализе. Даже с поправкой на количество лимфоцитов CD4 ТБ по-прежнему ассоциировался со снижением выживаемости.

**Результаты и анализ** . В этом проспективном когортном исследовании ВИЧ-инфицированных взрослых жителей Уганды туберкулез легких был связан со снижением выживаемости, но эффект варьировался в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Влияние ТБ на выживаемость было значительным у пациентов с менее выраженной иммуносупрессией, о чем свидетельствует количество лимфоцитов CD4  $> 200 \times 10$  клеток/л, тогда как наблюдаемое влияние на выживаемость было минимальным у пациентов с выраженной иммуносупрессией. Эти результаты были последовательными при сравнении выживаемости среди больных туберкулезом со всеми контрольными субъектами или только с одним или несколькими случаями, связанными с ВИЧ. Влияние туберкулеза на выживаемость также зависит от массы тела. В этом случае истощение снижает влияние туберкулеза на выживаемость. Растет объем иммунологических и вирусологических данных , которые обеспечивают потенциальный механизм для эпидемиологических наблюдений за воздействием туберкулеза на ВИЧ-1 . Развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированного человека активирует Т-клеточный иммунный ответ, опосредованный цитокиновыми сетями, которые могут инициировать последовательность клеточных событий, которые усиливают выработку вируса и способствуют распространению инфекции на незадействованные клетки. Имеются данные об активации клеточного иммунитета (2.4) и сверхэкспрессии фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  стимулированными PPD мононуклеарными клетками периферической крови [2.5 ] у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом.]. Кроме того, уровень клеточной активации моноцитов при туберкулезе достаточен для повышения восприимчивости к эффективному заражению ВИЧ . Иммунная активация ТБ увеличивает репликацию вируса, измеренную в плазме и легких. Экспрессия ВИЧ может быть усилена провоспалительными цитокинами , такими





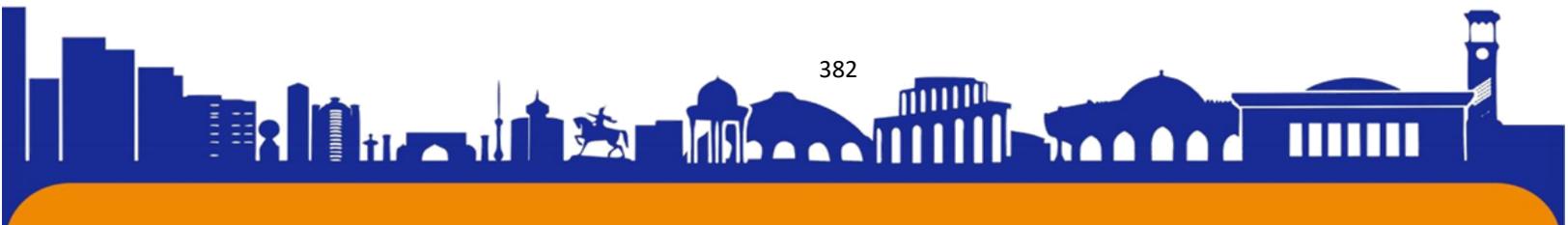
ISSN (E): 2181-4570

как TNF- $\alpha$  и продукты микобактерий; Экспрессия ВИЧ-1 может повышаться или понижаться с помощью провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 или фактор роста- $\beta$ ]. Баланс этих цитокинов, действующих в аутокринной и паракринной петлях, вероятно, является ключевым фактором, определяющим репликацию ВИЧ-1 при ТБ.

**Выводы .** Высокая заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных свидетельствует о важности диагностики, лечения и профилактики туберкулеза для всех врачей, осуществляющих уход за ВИЧ-инфицированными. Хотя лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с помощью стандартных противотуберкулезных схем, как правило, высокоэффективно, лечение значительных лекарственных взаимодействий, токсичности и воспалительного синдрома восстановления иммунитета усложняет уход за коинфицированными пациентами, особенно трудно. Примечательно, что туберкулез, связанный с ВИЧ, можно эффективно предотвратить с помощью профилактики изониазидом и начала антиретровирусной терапии до развития выраженного иммунодефицита, что ведет к раннему выявлению и поддержке ВИЧ-инфицированных во всем мире, подчеркивает важность усилий по быстрому началу демонстрации.

#### Список использованной литературы:

1. Фаучи КАК. Факторы хозяина и патогенез ВИЧ-инфекции. *Природа*. 1996 год; 384: 529–534. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]
2. О'Брайен Р.Дж., Перриенс Дж.Х. Профилактическая терапия туберкулеза при ВИЧ-инфекции: обещание и реальность. *СПИД*. 1995 год; 9 : 665–673. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]
3. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. Акселерация туберкулеза у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *N Engl J Med*. 1992 год; 326 : 231–235. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]
4. Смолл П.М., Шектер Г.Ф., Гудман П.С., Санде М.А., Чейссон Р.Э., Хоупвелл П.С. Лечение туберкулеза у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *N Engl J Med*. 1991 год; 324: 289–294. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]
5. Уэлен С.С., Оквера А., Джонсон Дж. и др. Предикторы выживаемости больных туберкулезом легких, инфицированных вирусом иммунодефицита





человека. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 год; 153: 1977–1981. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

6. Нанн П., Бриндл Р., Карпентер Л. и др. Когортное исследование инфекции вирусом иммунодефицита человека у больных туберкулезом в Найроби, Кения. *Am преподобный Респир Дис.* 1992 год; 146: 849–854. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

7. Аках А.Н., Кубибали Д., Дигбеу Х. и соавт. Реакция на лечение, смертность и число лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в Абиджане, Кот-д'Ивуар . *Ланцет.* 1995 год; 345 : 607–610. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

8. Тусси З., Сьерра-Мадеро Дж.Г., Блинкхорн Р.А., Меттлер М.А., Рич Э.А. Восприимчивость моноцитов крови больных туберкулезом легких к эффективному заражению вирусом иммунодефицита человека 1 типа. *Ж Эксперт Мед.* 1993 год; 177 : 1511–1516. [ [Бесплатная статья PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

9. Голетти Д., Вайсман Д., Джексон Р.В., Коллинз Ф., Кинтер А., Фаучи А.С. Индукция *in vitro* репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у ВИЧ-инфицированных лиц с положительным результатом на очищенные производные белка путем антигенного ответа на *Mycobacterium tuberculosis* посредством эндогенного интерлейкина-2 и является результатом баланса между эффектами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. *Ж заразить Dis.* 1998 год; 177 : 1332–1338. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

10. Goleti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Влияние *Mycobacterium tuberculosis* на репликацию ВИЧ : роль иммунной активации. *Дж Иммунол.* 1996 год; 157 : 1271–1278. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

11. Чжан Ю., Наката К., Вайдэн М., Ром В.Н. *Mycobacterium tuberculosis* усиливает репликацию вируса иммунодефицита человека-1 за счет активации транскрипции на длинном концевом повторе. *Джей Клини Инвест.* 1995 год; 95 : 2324–2331. [ [Бесплатная статья PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

12. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Ускоренное течение инфекции вируса иммунодефицита человека после туберкулеза. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 год; 151 : 129–135. [ [PubMed](#) ] [ [Академия Google](#) ]

