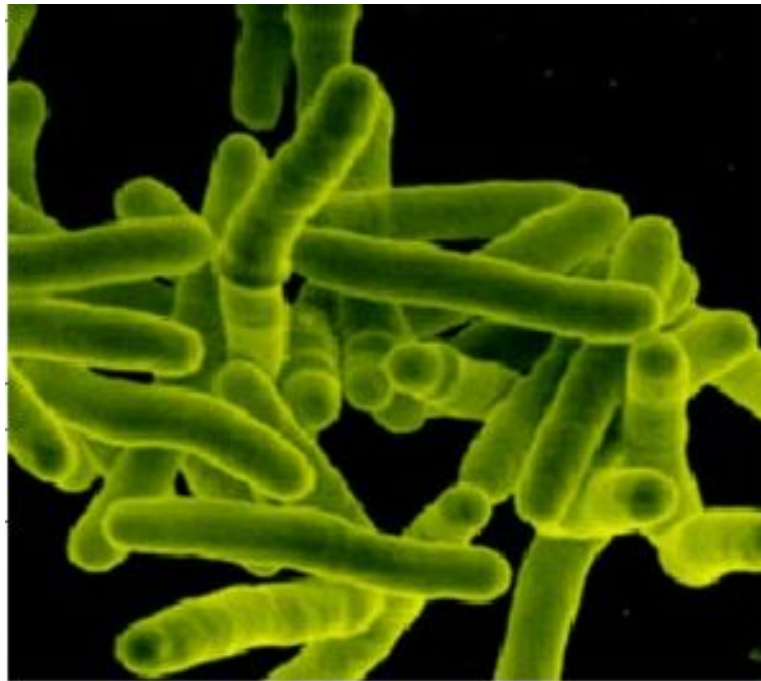


Туберкулез и ВИЧ-инфекция



Выполнила: Садрисламова Диана
студентка лечебного факультета 611 гр.

Туберкулез- хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, характеризуется образованием специфического воспаления в разных органах и тканях и полиморфной клинической картиной.

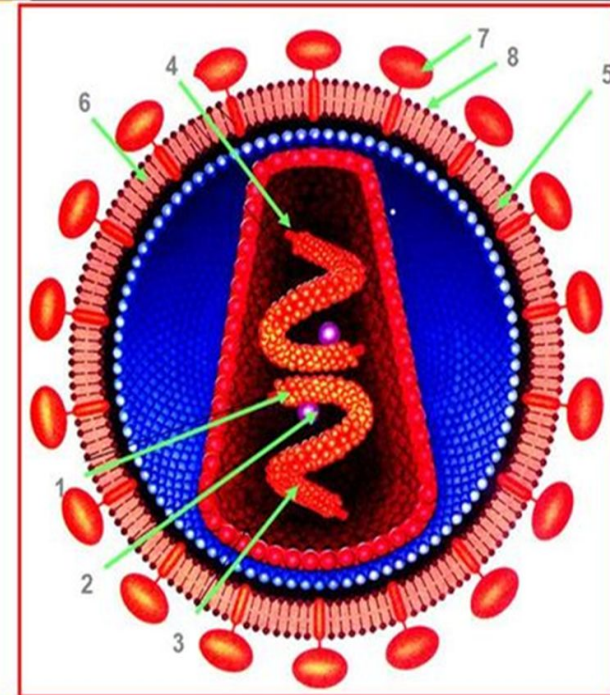


ВИЧ-инфекция– инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (*humanimmunodeficiencyvirusinfection–HIV-infection*). ВИЧ-инфекция– медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным механизмом передачи, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы (преимущественно Т-хелперов), в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят к гибели больного.

Схема строения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ, AIDS).

Обозначения:

- 1 – молекула РНК
- 2 – фермент обратная транскриптаза
- 3 – белки и ферменты вируса
- 4 – внутренний капсид
- 5 – белковая оболочка капсида
- 6 – наружная липо-протеиновая оболочка вируса
- 7 – белок Р120 наружной оболочки,
- 8 – белок Р41 наружной оболочки



Патогенез

При попадании ВИЧ в организм прежде всего поражается клеточное звено иммунитета, главным образом Т-лимфоциты (хелперы). Помимо снижения количества CD4 клеток, происходит нарушение их функционального состояния, способности адекватно участвовать в иммунном ответе. И в результате поражения многих звеньев иммунной системы человек становится беззащитным перед возбудителями различных инфекций, и в первую очередь перед возбудителем туберкулеза.

По данным ВОЗ 30-50% ВИЧ-инфицированных заболевают туберкулезом.

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений:
 - А. Бессимптомная.
 - Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний.
 - В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний (подразделяется на А,Б,В)
5. Терминальная (СПИД).

Клинические проявления туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Течение туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от длительности ВИЧ-инфекции и определяется степенью утраты иммунного ответа.

В период субклинической стадии ВИЧ-инфекция практически не оказывает влияния на течение туберкулёза. У таких больных туберкулёз нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании еще до клинической манифестации. Специфический процесс чаще ограничен поражением легких с излюбленной локализацией в сегментах S1, S2, S6 и характерной рентгенологической семиотикой: инфильтрацией из сливающихся очаговых теней с формированием полостей распада. Из клинических форм наиболее часто встречаются инфильтративный и подострый диссеминированный туберкулёз.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В) по мере прогрессирования иммунодефицита туберкулёз параллельно степени угнетения клеточного иммунитета приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации.

Наибольшие различия с классическим течением туберкулёза замечены при снижении содержания лимфоцитов $CD4^+ < 200$ мкл⁻¹. Клиническая картина туберкулёза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. В структуре клинических форм начинают преобладать туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом, диссеминированные милиарные процессы, поражение плевры, туберкулёзный сепсис. Особенностью клинического течения туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является выраженный изнуряющий интоксикационный синдром с лихорадочными реакциями до фебрильных цифр.

При развитии глубокого иммунодефицита ($CD4^+ < 100$ мкл⁻¹) течение туберкулёзной инфекции часто (до 40 % случаев) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз, системный кандидоз, церебральная лимфома и др.).

Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Все впервые выявленные больные ВИЧ-инфекцией (взрослые и дети) должны быть обследованы на предмет исключения активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Процесс диагностики включает несколько этапов:

1. отбор лиц с клинико-рентгенологическими признаками подозрительными на туберкулез осуществляется тремя способами:

- активно (при проведении планового флюорографического обследования у взрослых и массовой туберкулинодиагностики у детей).
- активный скрининг четырех клинических симптомов: кашель; лихорадка; ночная потливость и потеря массы тела.
- при обращении за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

2. Дообследование в учреждениях ПМСП:

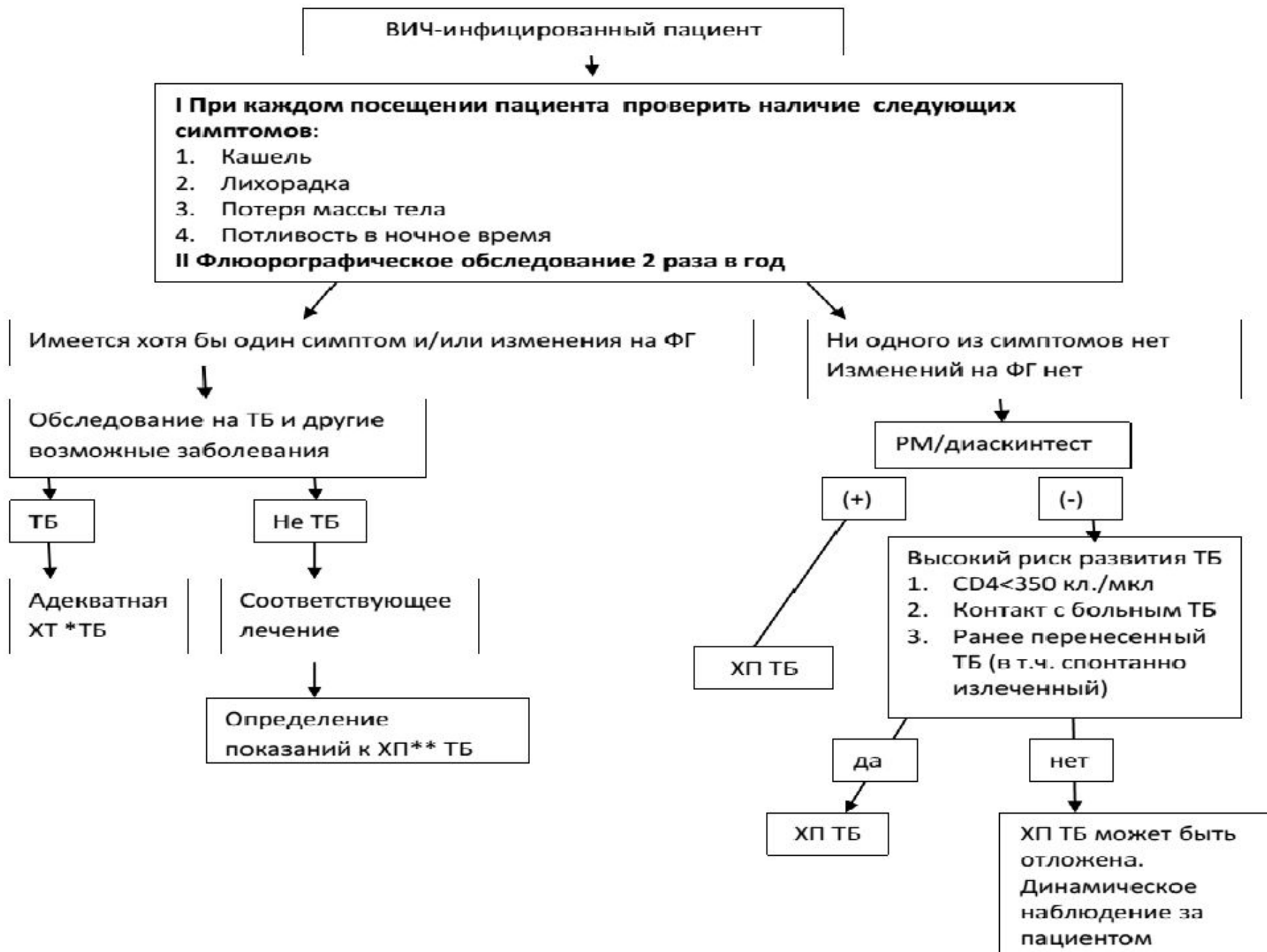
- 3-х кратное исследование мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
- Общий анализ крови.
- При подозрении на внелегочную локализацию исследование любого диагностического материала на наличие кислотоустойчивых микобактерий.

3. Обследование в учреждениях противотуберкулезной службы (ПТС).

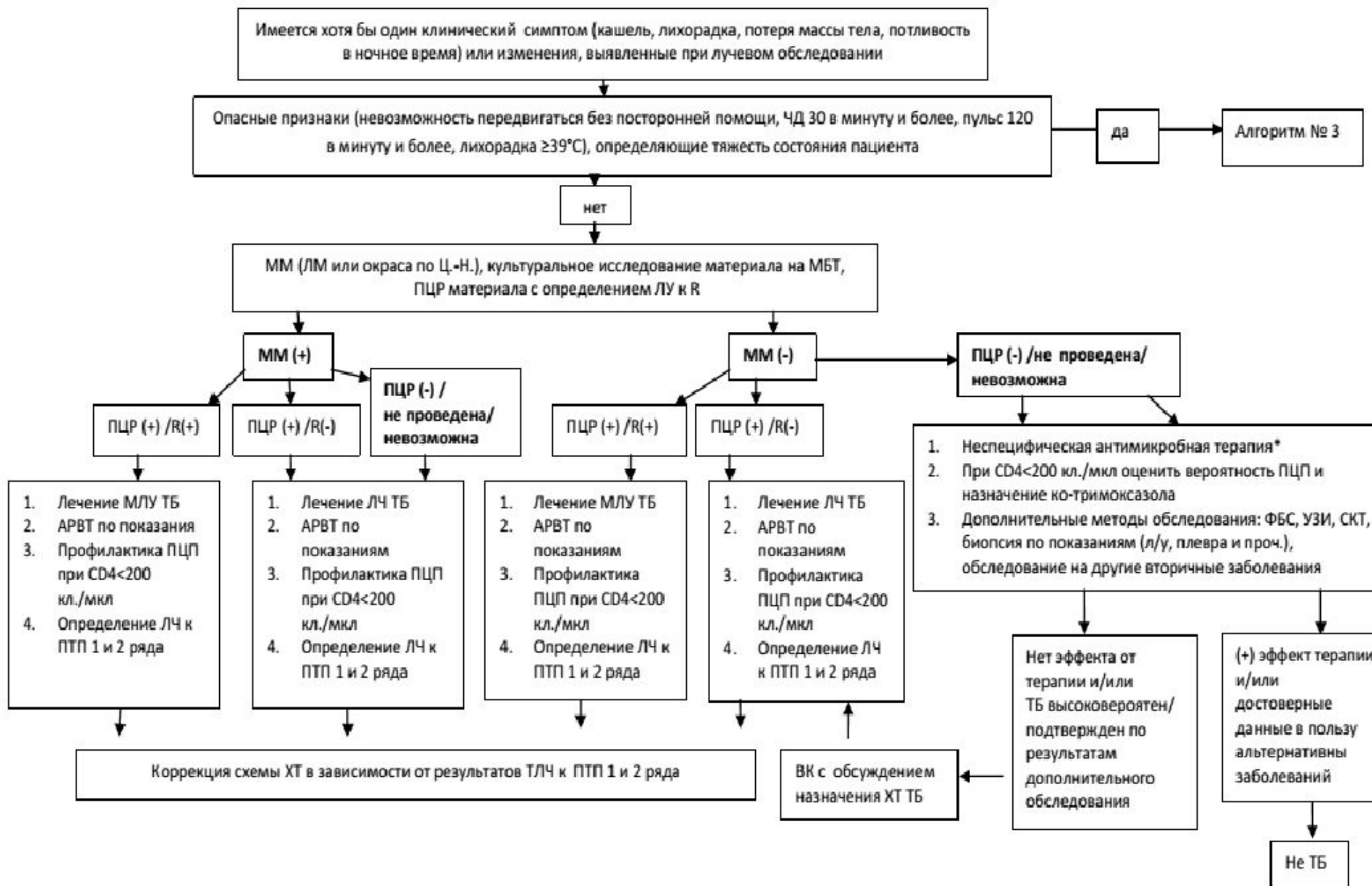
Обязательный диагностический минимум (ОДМ):

- Лучевое рентгенологическое обследование.
- Томографическое обследование
- УЗИ органов брюшной полости.
- Микроскопия и посев мокроты на твердые или жидкие питательные среды для выявления микобактерий, ПЦР-диагностика с возможностью определения лекарственной чувствительности.
- Микроскопия и посев любой диагностической жидкости (ликвор, экссудат, отделяемое из свища, асцитическая жидкость, моча, и др.)
- Исследование количества CD4+лимфоцитов и РНК ВИЧ (вирусной нагрузки ВИЧ) в крови в начале противотуберкулезной терапии.

Алгоритм выявления туберкулеза среди ЛЖВ



Алгоритм диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с симптомами и/или изменениями на рентгенограмме, подозрительными на туберкулез

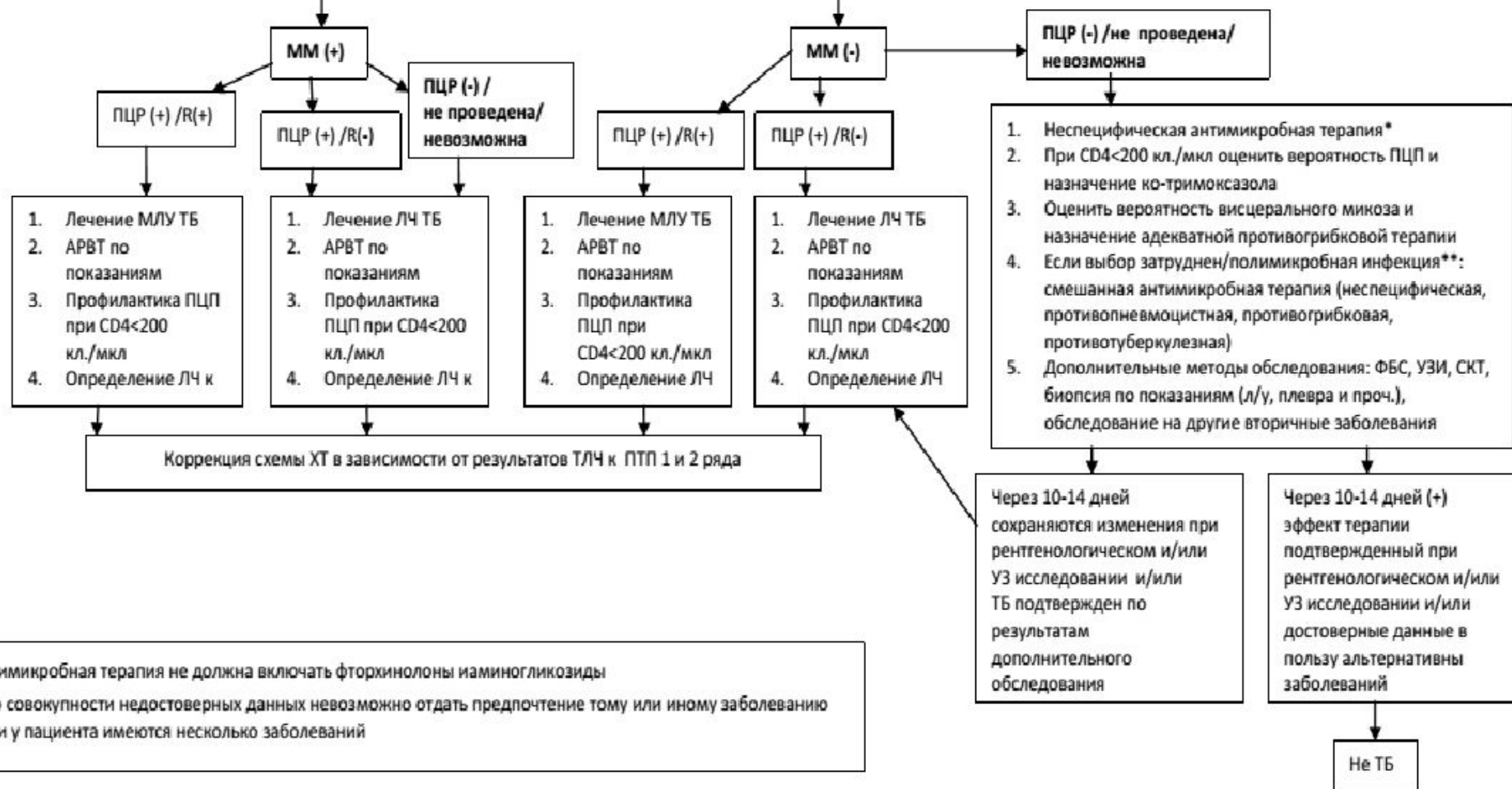


Алгоритм диагностики туберкулеза у тяжелых ВИЧ-инфицированных больных

Имеются опасные признаки (невозможность передвигаться без посторонней помощи, ЧД 30 в минуту и более, пульс 120 в минуту и более, лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$), определяющие тяжесть состояния пациента

Госпитализация

1. Обследование на ТБ: ММ (ЛМ или окраса по Ц.-Н.), культуральное исследование материала на МБТ, ПЦР материала с определением ЛУ к R
2. Обследование на другие вторичные заболевания (бактериологическая диагностика, МГМ, ИГХ-методы)



* антимикробная терапия не должна включать фторхинолоны и аминогликозиды

** по совокупности недостоверных данных невозможно отдать предпочтение тому или иному заболеванию

и/или у пациента имеются несколько заболеваний

Лечение пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

К основным принципам лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией добавляются аспекты, имеющие принципиальное значение для успешного ведения этой сложной категории больных:

- совместное ведение больного фтизиатром и инфекционистом;
- своевременное назначение АРВТ (назначение определяется количеством CD4+лимфоцитов на момент развития туберкулёза)
- по показаниям проведение профилактики других вторичных заболеваний в период лечения туберкулёза;
- своевременная диагностика и адекватная терапия других, вторичных заболеваний.

При выборе терапии туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, важно оценивать:

- степень иммуносупрессии у больного;
- взаимодействие медикаментов, которые принимает больной, как антиретровирусных, так и противотуберкулёзных препаратов;
- вероятность возникновения, выявление и коррекцию нежелательных явлений;
- вероятность возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

Противотуберкулёзная терапия у больных ВИЧ-инфекцией (режимы химиотерапии)

Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в максимально ранние сроки после установления диагноза. Выбор режима основывается на данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя. Из анамнеза имеет значение: лечился ли ранее пациент от туберкулеза (регистрационная группа), результаты ТЛЧ в предыдущих случаях лечения, исходы предыдущего лечения, контакт с больным туберкулезом.

Режимы химиотерапии и комбинации противотуберкулезных препаратов

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
II	3 Km /Am [Cm] Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto]	9 Rb/R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	3 H Rb/R Z E	6 H Rb/R E [Z] 9* H Rb/R E [Z]
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq**]	10-18Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8CmMfxZCs/TrdPAS Lzd[Bq**] [E] [Pto/Eto][AmxImp Mp]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto][AmxIm Mp]

Примечания.

*при туберкулезном менингоэнцефалите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе (поражение трех локализаций и более).

**Bq назначается на 6 месяцев.

Отличия от терапии больных моноинфекцией ТБ:

1. ОКЛ при ЛЧ ТБ – 9 месяцев ;

2. Из препаратов группы рифампицинов предпочтение отдать рифабутину ;

3. При АРВТ не рекомендовано использовать кларитромицин для лечения ШЛУ ТБ (выраженные лекарственные взаимодействия с рядом АРВП);

4. При АРВТ с осторожностью применять бедаквилин (не изучены лекарственные взаимодействия с АРВП)

АРВТ у больных с ко-инфекцией

Показания к назначению АРВТ у взрослых больных ВИЧ/ТБ

Количество CD4+ лимфоцитов	Рекомендации
Менее 100 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2—3 нед.) присоединяют АРВТ
От 100 до 350 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, существенных лекарственных взаимодействий между АРВП и ПТП, низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулеза. При снижении количества CD4+-лимфоцитов до значений < 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно
Более 350 клеток/мкл	Начинают лечение туберкулеза, одновременно проводят контроль количества CD4+-клеток. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4+-клеток становится < 350 клеток/мкл. После завершения терапии туберкулеза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4+лимфоцитов > 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулеза.

Предпочтительная схема АРВТ для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом

Эфавиренз + фосфазид или абакавир, или тенофовир, или зидовудин + ламивудин, или эмтрицитабин (в стандартных дозах)

Основные причины неэффективного лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. Несвоевременная диагностика ТБ
2. Неадекватные режимы ПТТ и АРВТ
3. Низкая приверженность к лечению: отказ от лечения или систематические нарушения режима
4. Значительная доля больных ВИЧ/ТБ в России кратковременно принимали АРВТ до развития туберкулеза и прервали ее. Такие пациенты имеют высокий риск резистентности ВИЧ
5. Исходно низкое количество CD4-лимфоцитов. Как следствие, длительный «уязвимый период» для присоединения других вторичных заболеваний.

Мониторинг эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии

- рентгенологическое обследование проводить в период интенсивной фазы лечения 1 раз в 2 месяца, в фазу продолжения 1 раз в 3 месяца.
- У больных с туберкулезом органов дыхания, получающих лечение по I, II, III режиму лечения исследование мокроты проводить в интенсивную фазу – ежемесячно, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца.
- у больных с туберкулезом органов дыхания, получающих лечение по IV и V ТБ/ВИЧ режиму лечения исследование мокроты проводить в интенсивную фазу ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, в фазу продолжения 1 раз в 2 месяца.
- при начале АРВТ исследование количества CD4+лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови проводить через месяц лечения, в дальнейшем 1 раз в 3 месяца.

Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией

- Своевременное начало лечения ВИЧ-инфекции. Раннее назначение АРВТ до развития выраженного иммунодефицита и вторичных заболеваний
- Превентивное лечение латентной туберкулезной инфекции противотуберкулезными препаратами (химиопрофилактика)
- Неспецифическая профилактика туберкулеза (работа в очаге)
- Уменьшение резервуара туберкулезной инфекции за счет ранней и быстрой диагностики и эффективного лечения больных туберкулезом

Химиопрофилактика туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией

Целью химиопрофилактики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных больных является снижение риска развития туберкулёза в результате заражения (первичного или повторного) и / или реактивации латентной туберкулёзной инфекции.

Рекомендованные режимы химиопрофилактики

1. Изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) + пиразинамид (25 — 30 мг / кг) или этамбутол (20 — 25 мг / кг) в течение 3 месяцев, затем изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) в течение 3 месяцев. Курс профилактики длится не менее 6 месяцев.
2. Изониазид (5 мг / кг) + пиридоксин (25 мг) не менее 6 месяцев.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулезом

Синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС), ассоциированный с туберкулезом – развитие или прогрессирование туберкулеза в первые три месяца начала АРВТ (чаще в первый месяц), в основе которых лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРВТ скрытую инфекцию.

Факторами риска развития ВСВИС являются:

- низкий уровень CD4-лимфоцитов;
- высокая вирусная нагрузка ВИЧ в крови в начале антиретровирусной терапии;
- раннее начало АРВТ относительно противотуберкулезного лечения.

КЛИНИКА: высокая температура, одышка, увеличение и воспаление периферических лимфатических узлов, внутригрудная и/или мезентериальная лимфаденопатия. Рентгенологически выявляется отрицательная динамика в виде появления диссеминации, увеличения внутригрудных лимфатических узлов, появления плеврального выпота и др.

Лечение ВСВИС, ассоциированного с туберкулезом.

В случае развития ВСВИС необходимо непрерывное продолжение как противотуберкулезной так и антиретровирусной терапии. В случае тяжелых симптомов может потребоваться дополнительная противовоспалительная терапия:

- при умеренно-выраженном воспалительном компоненте назначаются нестероидные противовоспалительные препараты.
- при выраженном воспалительном компоненте назначаются глюкокортикостероиды коротким курсом (0,5 мг/кг преднизолона в течение 10-14 дней).

Спасибо за внимание