

**Семей мемлекеттік Медицина Университеті**  
**Балалар жұқпалы аурулары және фтизиатрия кафедрасы**

***Туберкулез және ЖИТС***

**Мырзағали Ж.М.**  
**610- топ ЖТД.**

**2015-2016**  
**жыл.**



# Особенности ТБ на каждой стадии ВИЧ-инфекции

- Стадия ВИЧ-инфекции Особенности ТБ I  
Типичное течение ТБ легких: инфильтраты и очаги в в/долях, каверны, фиброз, обнаруживают КУБ и МБТ в мокроте
- II Б Атипичное течение туберкулеза с высокой склонностью к генерализации, течение по типу первичного
- III Типичное течение ТБ легких: инфильтраты и очаги в в/долях, каверны, фиброз, обнаруживают КУБ и МБТ в мокроте
- IV-V Течение туберкулеза носит септический характер: обнаруживают МБТ при посеве крови

# Туберкулез органов дыхания на ранних стадиях ВИЧ-инфекции

- Клинические проявления туберкулеза:
- 1. Постепенное начало с медленным нарастанием симптомов интоксикации. Лихорадка (субфебрильная, фебрильная) Потеря массы тела. Ночные поты, слабость.
- 2. Умеренно выражена респираторная симптоматика (кашель более 2 - 3 недель, выделение мокроты )
- 3. Высокая частота кровохарканий
- 4. Преобладание легочного ТБ
- 5. Высокая частота деструктивных изменений
- 6. Вовлечение вн/грудных лимфоузлов
- Диагностика: 1. Данные анамнеза 2. Рентгенография органов грудной клетки 3. Микроскопия и посев мокроты

# Туберкулез органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

## Клинические проявления

- Более, чем в 50% случаев острое начало после провоцирующего фактора (клиника пневмонии)
- Быстро нарастающая интоксикация, преобладающая в клинической картине
- Кашель с мокротой нередко отсутствуют
- Сохраняется принцип: «мало слышно, много видно»
- Наличие генерализованных и внелегочных форм (лимфоаденопатия, плевральный выпот, перикардит, милиарное заболевание, менингит) (ВИЧ-: 3-7%, ВИЧ+: 30–70% случаев)



**2008**

**2009**

Обследовано на ВИЧ-инфекцию  
больных туберкулезом

82,0%

77,9%

в том числе среди впервые  
выявленных больных ТБ

92,4%

93,3%

Доля больных ВИЧ-инфекцией среди  
больных туберкулезом

4,8%

5,4%

в том числе среди впервые  
выявленных больных ТБ

6,2%

6,5%

# Туберкулез органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

## Рентгенологические признаки

- инфильтраты в легких имеют пневмониоподобный вид;
- преобладают диссеминированные формы, редки типичные инфильтраты;
- высокая частота поражения ВГЛУ;
- частая лимфогенная диссеминация, занимающая прикорневую область;
- низкая частота деструкций легочной ткани;
- часто наблюдают милиарную диссеминацию;
- высокая частота плевритов (20-65% при ТБ легких)
- Отсутствие изменений на рентгенограмме грудной клетки может быть у 4 - 15% ВИЧ-инфицированных пациентов с активным ТБ.



# Туберкулёз периферических лимфатических узлов

- Поражаются преимущественно шейные, подключичные, надключичные л/у
- Л/у крупные (2-5 см), твёрдые, подвижные, слабо болезненные, кожа над ними, как правило, не изменена до казеозного разрушения лимфоузла и формирования свища.
- Выраженный интоксикационный синдром.
- Биопсия поражённого л/у (игловая и операционная) , мазок отпечатка л/у на КУБ, гистологическое исследование и посев материала на МБТ
- Ассиметричное поражение не всегда.

# Особенности отдельных форм туберкулеза у ВИЧ-

инфицированных

*Плевриты (20-65% при ТБ легких)*

- Наиболее ранняя изолированная форма туберкулеза органов дыхания
- Затяжное течение
- Геморрагический характер выпота, клеточный состав – лимфоциты
- Высокая частота обнаружения МБТ в плевральной жидкости
- Малые остаточные изменения после перенесенного плеврита

# Туберкулез органов брюшной полости

- ***Поражение селезенки*** - очаговые гипоэхогенные тени (мелкоочаговое поражение паренхимы селезенки характерно для больных генерализованным туберкулезом (63.8%), Лимфопролиферативные заболевания и сепсисом (12.1% и 6.9% случаев, соответственно) - клинически спленомегалия, боли в левом подреберье

- Бронхоскопия является одним из основных инструментальных методов обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с легочной патологией.

Выявление косвенных признаков увеличения внутригрудных лимфатических узлов (яркой застойно-полнокровной слизистой,

- «сглаженной» и/или «напряженной» картины или области бифуркации бронхов,
- симптомов сдавления бронхов извне) и изъязвлений слизистой оболочки бронхов позволяет предположить у больных наличие ТБ.

# Стандартные лабораторные методы диагностики ТБ

- • Проба Манту у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4- лимфоцитов < 200 кл/мкл в большинстве случаев отрицательная (Проводить пр. Манту с 5 ТЕ, считать положительной туберклин. пробу > 5 мм).
- • Первичная микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену мазка мокроты больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом чувствительность теста: не более 20 - 30% (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции – редкие случаи выявления микобактерий). (Использование ЛМ, получение индуцированной мокроты, многократные исследования)
- • Посевы мокроты, БАЛЖ на *M. tuberculosis* При туберкулезе легких «положительный» результат в 45 - 65% случаев (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при ТБ-легких: 6 - 9%). Проводится в специализированных лабораториях, длительный срок выполнения).

- Какой предельный размер туберкулиновой пробы учитывать у ВИЧ-инфицированных пациентов? • Более низкий порог чувствительности и специфичности туберкулиновой пробы при диагностировании ЛТБИ ВИЧ+ пациентов. • Для ВИЧ+ пациентов следует учитывать размер папулы > 5 мм (против > 15 мм). • Снижение предельного размера до 5 мм позволяет охватить большее число ВИЧ+ пациентов для проведения лечения ЛТБИ. Применение туберкулина в дозе 5 ТЕ PPD-L позволяет повысить уровень выявления положительно реагирующих на туберкулин пациентов в 1,7 раз ATS: Am. J. Respir Crit Care Med. , 2000;161: 1376-1395

- Повышение чувствительности бактериоскопии мокроты  
Неоднократные исследования мокроты,
- Получение отделяемого из глубоких отделов дыхательных путей ТБ легких: 3 пробы мокроты (посещение мед.учреждения, утренняя мокрота.
- Посещение мед.учреждения) 3 дня подряд в утренние часы при поступлении больных и через 7 – 12 дней после проведения неспецифической антибактериальной терапии
- При многократных бактериоскопических исследованиях мокроты больных ТБ вероятность положительного результата возрастает до 60 - 70% .
- Люминесцентная микроскопия (ТБ)
- Индуцированная мокрота (получение мокроты после ингаляции 3 - 5% гипертонического раствора NaCl в течение 5 - 15 минут. Использование специального оборудования.

## Определение латентной ТБ инфекции

- Новые методики- высвобождение гамма-интерферона Т-клетками (QuantiFERON<sup>®</sup> - тест ТБ Голд или анализ Т-клеток) Elispot  
Потенциальные плюсы по сравнению с кожной туберкулиновой пробой: выше воспроизводимость, практичность (1 посещение), чувствительность и специфичность (множественные антигены)



- Химиопрофилактика туберкулеза •  
Изониазид + рифампицин 3 – 4 мес • ? При резистентности к изониазиду рифампицин по 0,6 г в сутки + пиразинамид 20 мг/кг в течение 2 месяцев (высокая частота гепатотоксичности). • Продолжительность химиопрофилактики туберкулеза при назначении по эпидемио-логическим показаниям - 12 недель, при назначении по поводу выража туберкулиновой пробы или ее положительного значения - 12 месяцев.

- Лечение и химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией • Проводится в соответствии с Приказом Минздрава».
- Химиопрофилактика туберкулеза ВОЗ: Изониазид 0,3 г ежедневно в течении 6 месяцев у всех ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом Россия (пр. № 109): Изониазид 10 мг/кг в течение 3 месяцев Санкт-Петербург (ВИЧ-инфицированные): 2 препарата в течение 3 месяцев (изониазид 10 мг/кг + пиразинамид 25 мг/кг) (Изониазид 0,3 г + пиразинамид 1,5 г (или этамбутол 1,6 г) ежедневно в течение 3 мес)
- INH: длительность лечения • Согласно выводам МСБТ, 12-месячная терапия INH обеспечивает более высокий процент сокращения случаев заболеваемости туберкулезом (93%), чем 6-месячная ( 69%)  $p < 0.05$  • В 1999 г. Комсток (Comstock) и др. показали снижение эффективности терапии INH при ее проведении менее 9 месяцев.
- INH: длительность лечения Для ВИЧ-положительных пациентов • Исследование, проведенное на Гаити (1986-1992) Пейпом (Pape) и др. Проведено сравнение эффектов 12-месячного ежедневного приема INH и плацебо для пациентов с положительной и отрицательной туберкулиновой пробой. • У пациентов с положительной туберкулиновой пробой, которые получали INH, отмечено 83% сокращение риска заболеваемости туберкулезом Pape J W et al. Lancet 1993; 342 :268-272,
- INH: длительность лечения Для ВИЧ-положительных пациентов • Хоукен (Hawken) и др. в [Кении](#) в 1992- 1996 г.г. также сравнили эффекты ежедневного приема плацебо и INH в течение 6 месяцев. • Сокращение риска заболеваемости туберкулезом составило 40 %
- Как поступать в регионах с высоким уровнем устойчивости к INH и рифампину? • Например, в 2004г. в Томской области: 32 % - устойчивость к INH; 11.2 % - МЛУ-ТБ • Поэтому при назначении одного INH: потенциально теряются 32%, устойчивых к INH, и для оптимального лечения необходимо 9 месяцев, которое сложно контролировать • Однако INH+RIF в течение 4 месяцев при непосредственном наблюдении может потенциально предотвратить реактивацию у всех лиц, за исключением возможных 11.2% контактов с МЛУ-ТБ • При наличии контакта с больным активным МЛУ- ТБ – тщательное клиническое наблюдение

## Особенности патогенеза туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, влияющие на проведение терапии

- 1. Течение туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита.
- 2. Картина туберкулопсепсиса
- 3. Средний срок генерализации туберкулеза – 1,3 мес. от срока регистрации туберкулеза (от 14 дней до 2,5 месяцев).
- 4. По окончании стандартного основного курса лечения и при переводе больного на курсовую терапию/прекращении лечения частота обострений составляет 45,5%.
- 5. До 38,5% больных имеют проявления нарушения всасываемости в кишечнике. 6. Низкая приверженность больных к лечению

# Принципы терапии с учетом патогенеза туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

- Максимально раннее начало
- Максимальная продолжительность терапии (с учетом динамики иммунного статуса)
- Парентеральное введение препаратов
- Использование максимального количества препаратов в схеме
- Максимальное приближение препарата к очагу воспаления (введение в полости, эндолюмбально, в ткань лимфатических узлов и т.д.)
- Контролируемость терапии
- АРТ

- Препараты для лечения туберкулеза • Препараты 1-й линии (активны против дикого типа) 0 Изониазид (H) 0 Рифампицин (R) 0 Пиразинамид (Z) 0 Этамбутол (E) 0 Стрептомицин (S) • Препараты 2-й линии (активны против резистентных штаммов) 0 ПАСК (PAS) 0 Каприомицин (Cap) 0 Канамицин/амикацин (K) 0 Этионамид (Pt) 0 Фторхинолоны (Fq) 0 Рифабутин (Rb) 0 Циклосерин (Cs)
- Стандартные режимы химиотерапии туберкулеза • Режим I (впервые выявленные больные, выделяющие микобактерии или имеющие распространенный туберкулезный процесс) • Интенсивная фаза – 2 мес. HRZE/S • Фаза продолжения – 4 мес. HR + 4 мес. H3R3\* 6 мес. HR + 6 мес. H3R3\*\* 6 мес. HZE + 6 мес. H3ZE3\*\*\* Изониазид (H), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z), Этамбутол (E), Стрептомицин (S) \* - При туберкулезе органов дыхания \*\* - При внелегочном туберкулезе, при туберкулезе любых локализаций у детей и подростков \*\*\* - При туберкулезе любых локализаций у детей и подростков
- Лечение туберкулеза • рифампицин 600 мг/сут (10 мг/кг/сут) + • изониазид 300 мг/сут (5 мг/кг/сут) + • пиразинамид 20-30 мг/кг/сут (max доза пр-та 2.5 г/сут) • этамбутол 15 - 25 мг/кг/сут или стрептомицин 1г/сут Как правило, курс интенсивной химиотерапии 2 – 3 - 4 мес. и более. Включает изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин. Продолжают лечение 2 – 3 препаратами. Длительность терапии: 9 мес. или не менее 6 мес. после последнего обнаружения МБТ в посевах. Без рифампицина или изониазида длительность лечения не менее 18 мес. или не менее 12 мес. после последнего обнаружения МБТ в посевах.

- Этиотропная терапия туберкулеза при резистентности МБТ к препаратам  
Резистентность МБТ к препарату  
Схема терапии изониазид+пиразинамид+рифампицин+этамбутол ± фторхинолон в течение 6-9 месяцев  
изониазид+рифампицин+пиразинамид++этамбутол+фторхинолон+аминогликозид или капреомицин ± альтернативный препарат в течение 24 месяцев  
рифампицин+пиразинамид+изониазид+этамбутол ± фторхинолон в течение 12 месяцев  
или пиразинамид+изониазид+стрептомицин в течение 9-12 месяцев  
изониазид+рифампицин+этамбутол+фторхинолон+аминогликозид+2 альтернативных препарата+пиразинамид или этамбутол (сохранивший активность препарат)

# Начало антиретровирусной терапии у больных ТБ

## Начинать или отсрочить? Основания для начала АРТ

- Снизить болезненность и смертность, связанные с ВИЧ/СПИД Основания для отсрочки АРТ
- Наложение побочных эффектов АРТ и противотуберкулезного лечения
- Сложное взаимодействие между препаратами
- Воспалительный синдром при восстановлении иммунитета (парадоксальные реакции)
- Сложности соблюдения лечения многочисленными лекарственными препаратами

- МЕТАБОЛИЗМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ
- • Метаболизм ИП ВИЧ осуществляется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P-450. • Рифампицин и Рифабутин – индукторы цитохрома P-450, уменьшают концентрацию в плазме ИП. • Ритонавир – мощный ингибитор цитохрома P-450, повышает концентрацию в плазме ИП и рифабутина.
- ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИФАМПИЦИНА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИФАМПИЦИНА И АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ • Не применять Не применять одновременно рифампицин и усиленные или неусиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ ингибиторы протеазы ВИЧ • При необходимости При необходимости применения применения ИП ИП заменить заменить рифампицин на рифабутин рифампицин на рифабутин
- Ралтегравир (Исентресс) • Ралтегравир (Исентресс) – первый препарат из группы ингибиторов интегразы (ИИнт) • 400 мг 2 р/д, независимо от приема пищи • Ралтегравир не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома P-450 и не изменяет фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся ферментами этой системы • При сочетании с рифампицином доза Ралтегравира повышается в 2 раза.
- Оптимальные схемы АРТ при лечении ко-инфицированных больных • Кивекса (абакавир+ламивудин) или • Тенофовир + ламивудин + • Ралтегравир (Эсентрес) – при невозможности назначения ННИОТ (непереносимость, др.)



# Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе

- (ТВ-IRIS) Определение случая ТВ-IRIS Наличие 1 большого или 2 малых критериев:
- • Большие критерии: 1. Появление/прогрессирование локального туберкулезного поражения тканей (инструментальное подтверждение) 2. Появление/прогрессирование рентгенологических изменений
- • Малые критерии: 1. Появление/прогрессирование клинического ухудшения состояния 2. Появление/прогрессирование респираторной симптоматики 3. Появление/прогрессирование абдоминальной симптоматики INS of HIV-associated IRIS, 2008

## Дифференциальный диагноз

- Побочные эффекты антиретровирусного лечения
- Медикаментозная лихорадка
- ТБ инфекция не поддается стандартному противотуберкулезному лечению
- Другие сочетанные инфекции

## ***Лечение больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания и ТБ***

Стационарное лечение больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) осуществляется совместно фтизиатром и специалистом по ВИЧ-инфекции в зависимости от имеющихся на данной территории условий:

- либо в боксах инфекционной больницы или полубоксах инфекционных отделений многопрофильной больницы или Центра ПБ СПИДа,
- либо в специализированном отделении противотуберкулезном учреждении.
- Кроме лечения туберкулеза, у этих больных требуются лечение ВИЧ-инфекции, а также диагностика и лечение других вторичных заболеваний.

