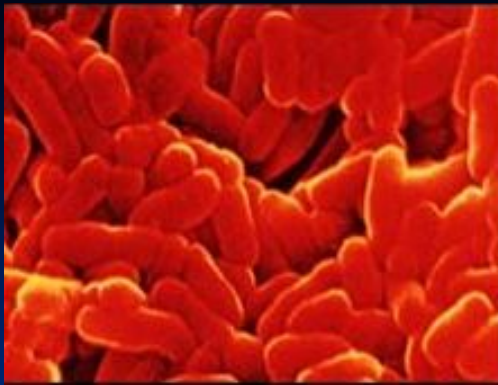


**Особливості
туберкульозу
у ВІЛ-інфікованих
і хворих на СНІД**

**КАФЕДРА ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ЗДМУ**

доцент Растворов О.А.



Mycobacterium tuberculosis

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, яке викликається збудником – **мікобактерією туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*)**

і характеризується утворенням специфічних гранульом в різних органах і тканинах в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною і рентгенологічною картиною, що залежить від форми, стадії, локалізації та розповсюдженості патологічного процесу.

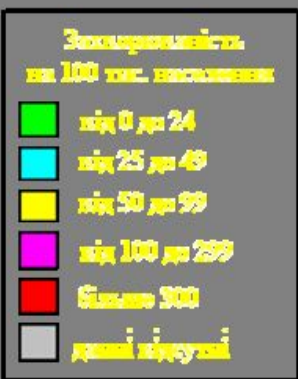
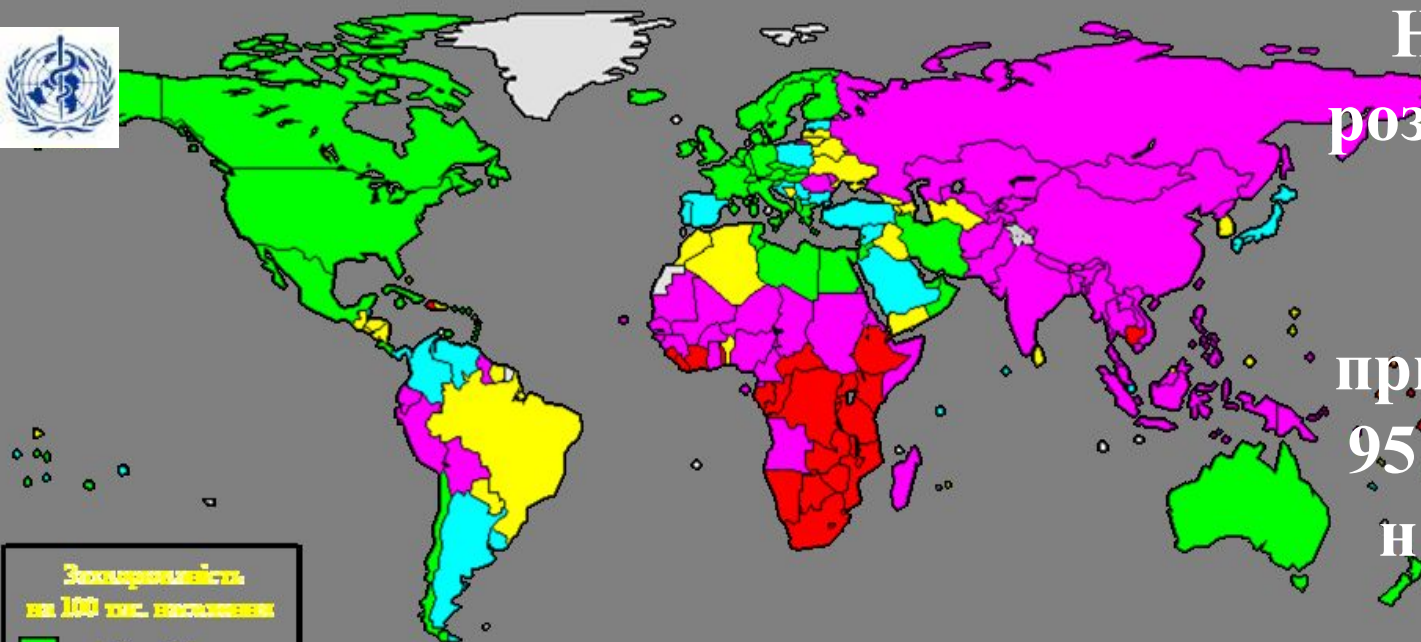
Туберкульоз викликає найбільшу смертність серед всіх інфекційних хвороб у світі.

З 90-х років ХХ сторіччя відзначається погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в усьому світі.

Щорічно у світі виявляється від 7 до 10 млн. нових випадків туберкульозу та помирає від цієї хвороби близько 3 млн. людей.

Загальна кількість хворих на туберкульоз сягає 50-60 млн.

На країни, що розвиваються та з перехідною економікою, припадає близько 95 % всіх хворих на туберкульоз та до 98 % смертних випадків від цієї недуги.



8,9 нових випадків туберкульозу зареєстрованих у світі в 2010 році, з них 7,5 млн. - у східній Азії і в Африці на південь від Сахари. 1,7 млн. людей померло від туберкульозу у світі в 2010 році.

Захворюваність на туберкульоз у світі у 2010 році (за даними ВООЗ)

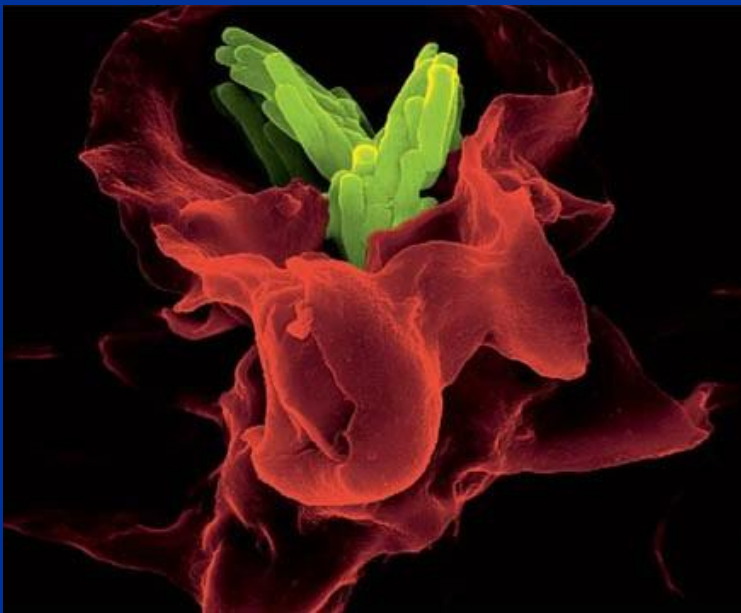
В Україні епідемія туберкульозу перейшла в категорію національної проблеми.

За даними МОЗ України, цією хворобою охоплено близько 700 тис. осіб, з яких 600 тис. перебувають на диспансерному обліку, з них 142 тис. є бактеріовиділювачами.

Щоденно на туберкульоз в Україні захворює 100-120 осіб і 20-25 осіб помирає від неї.



Головну роль у розвитку туберкульозної інфекції відіграє стан імунітету, як вродженого, так і набутого. Локальні зміни в місці проникнення мікобактерій пов'язані, насамперед, з реакцією полінуклеарних клітин, які в наступному змінюються більш вдосконалою формою захисту – реакцією макрофагів, що здійснюють фагоцитоз і руйнування збудника. Процес фагоцитозу і лізису мікобактерій перебуває під контролем Т-лімфоцитів



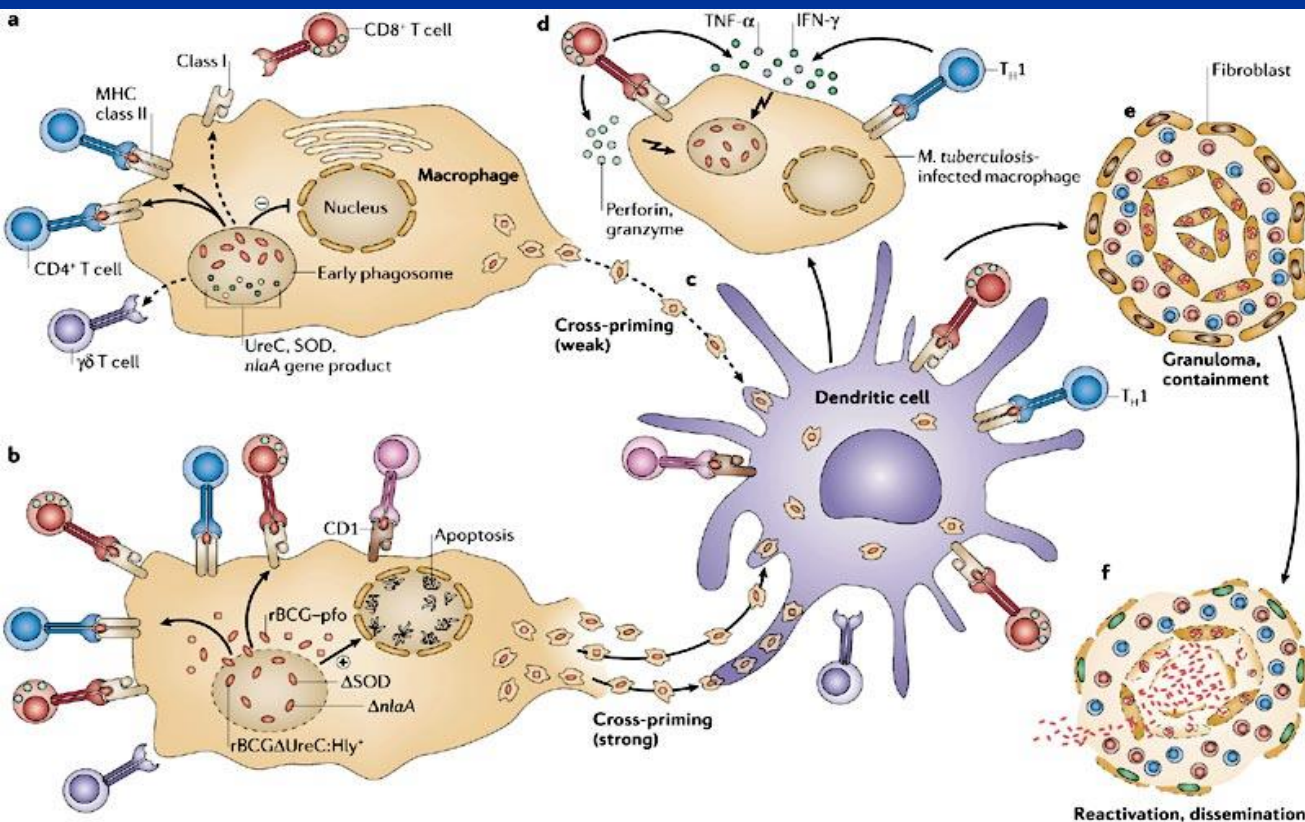
Фагоцитоз МБТ

(електронна мікроскопія)

і медіаторів, які вони виділяють.

Крім того, активна участь в інфекційному процесі належить речовинам, що вивільнюються при руйнуванні мікобактерій. Найбільш активно впливають на організм протеїни і нуклеопротеїди, полісахариди й, особливо, ліпіди.

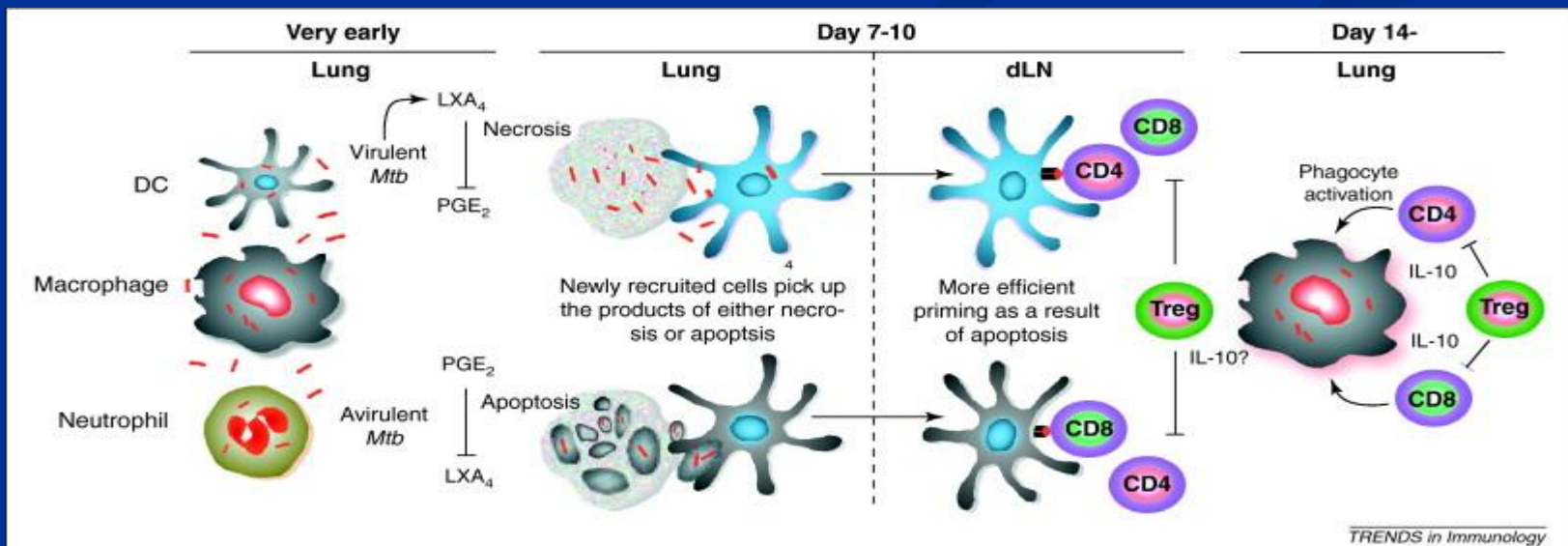
Макрофаги, що фагоцитували МБТ, виділяють у позаклітинний простір фрагменти зруйнованих мікробних тіл, протеолітичні ферменти й медіатори, які активують міграцію нових макрофагів до місця локалізації мікобактерій. Активовані, внаслідок успішно завершеного фагоцитозу МБТ, макрофаги продукують шкірно-реактивний фактор, що викликає запальну реакцію і

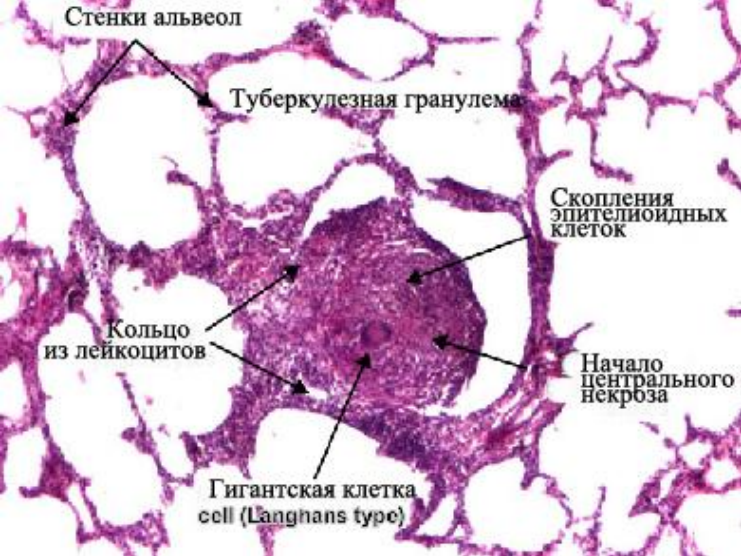


підвищення судинної просякності, він обумовлює розвиток гіперчутливості сповільненого типу і позитивної туберкулінової реакції.

Проте, при масивній мікобактеріальній інфекції, недостатності макрофагів, при попередньому контакті МБТ з поліморфноядерними лейкоцитами макрофаги не знищують усі МБТ – відбувається незавершений фагоцитоз.

Не зруйновані макрофагами МБТ можуть в них тривало зберігатися, при цьому встановлюється рівновага між станом імунної системи й популяцією мікобактерій в організмі, що може тривати роками, і інфекція в організмі не розповсюджується.





При зменшенні захисних можливостей імунної системи мікобактерії можуть почати розмножуватись усередині макрофагів, що призводить до утворення первинного туберкульозного вогнища.

При інтенсивному розмноженні МБТ виділяється значна кількість токсичних речовин з появою ексудативного компоненту запалення з розвитком казеозного некрозу і його розрідження. У процесі розрідження казеозних мас мікобактерії отримують можливість для бурхливого позаклітинного розмноження, що призводить до пригнічення ГЧСТ, імунологічної активності Т-хелперів, лімфопенії й анергії, що обумовлюють прогресування туберкульозного процесу з розвитком ексудативно-некротичної реакції.



**вірус імунодефіциту
людини**

До інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-інфікованих) належать особи, в яких, незалежно від клінічних проявів хвороби, під час лабораторного дослідження встановлено ознаки наявності вірусу імунодефіциту людини.

ВІЛ-інфекція – хвороба, що розвивається внаслідок тривалої персистенції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у лімфоцитах, макрофагах та клітинах нервової тканини, і характеризується повільно прогресуючою дисфункцією імунної системи.

Синдром набутого імунного дефіциту (СНІД) – кінцева стадія ВІЛ-інфекції, перебігає з ураженням імунної та нервової систем і проявляється розвитком тяжких супутніх вірусних, бактеріальних, паразитарних уражень і/або злоякісних новоутворень, що призводять до смерті хворого.

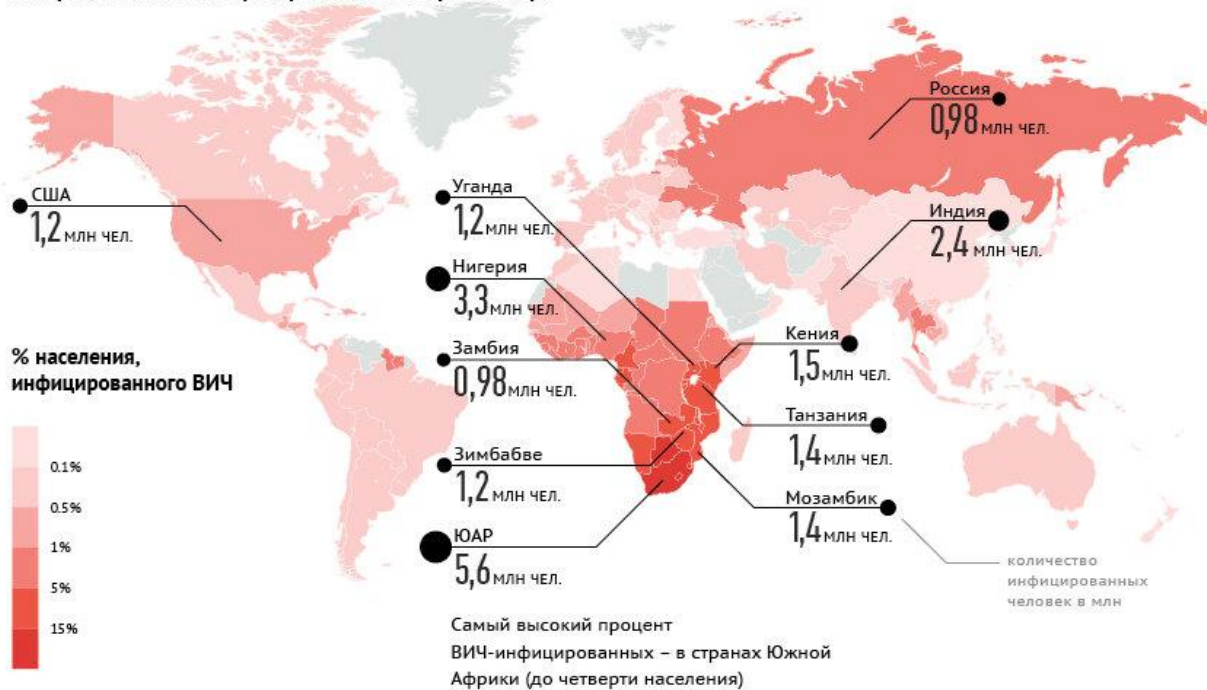
За даними ВООЗ, за три десятиліття після виявлення збудника й ідентифікації захворювання, інфікованість ВІЛ і захворюваність на СНІД набули масштаби пандемії. В 2010 році кількість ВІЛ-інфікованих осіб у світі досягла 45 млн. чоловік.

Майже 90 %
вперше

діагностованих
випадків ВІЛ
у Європі
у 2010 році
зафіксовано у
двох країнах –
Російській
Федерації
(66 %)

та Україні (21 %).

Распределение ВИЧ-инфицированных по странам мира



ВІЛ-інфекція призводить до руйнування клітинного імунітету й імунодепресії. Вірус імунодефіциту людини вражає CD_4 +Т-лімфоцити – хелпери-індуктори (Тх), що призводить до значного зменшення їх кількості в організмі, а також пригнічує функціональну активність цих клітин. У хворих на СНІД спостерігається 8-10 кратне зменшення абсолютної кількості циркулюючих у крові хелперних клітин (у нормі – 60-80 %).

CD_8 +Т-лімфоцити – супресори-кілери (Тс) не підпадають вражаючої дії ВІЛ. Відзначається їх нормальна кількість у хворих на СНІД.

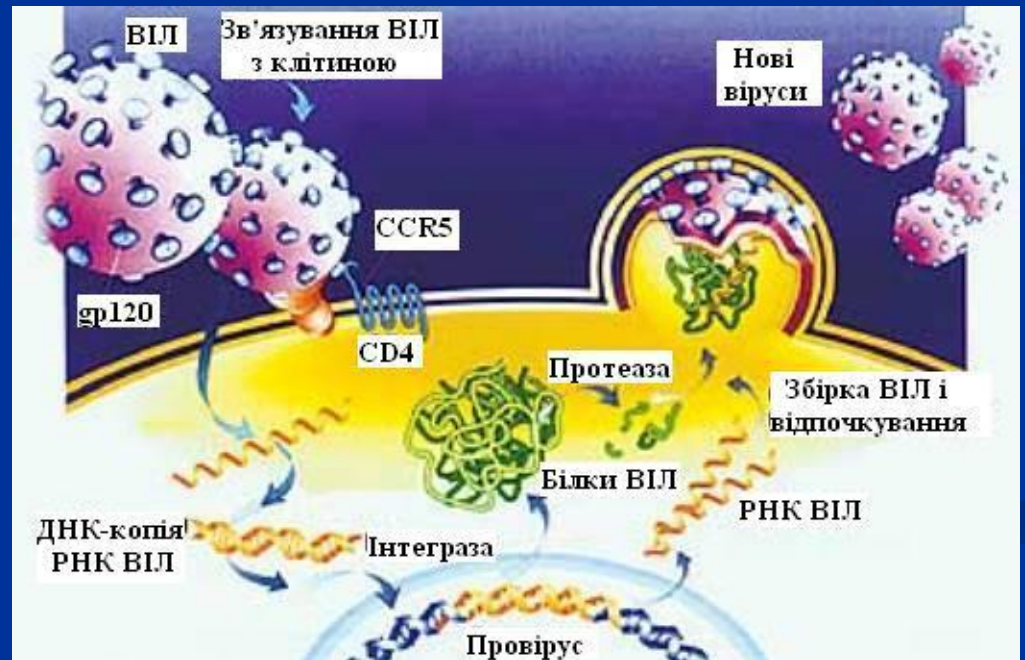
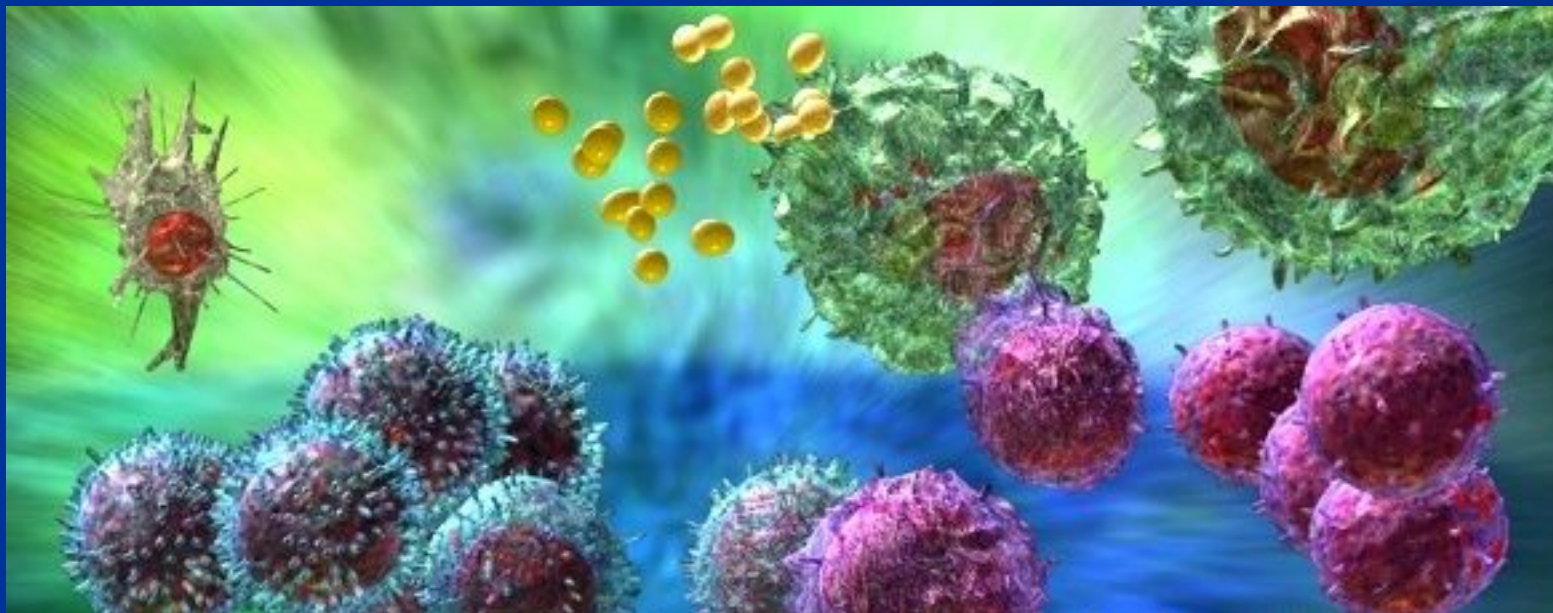
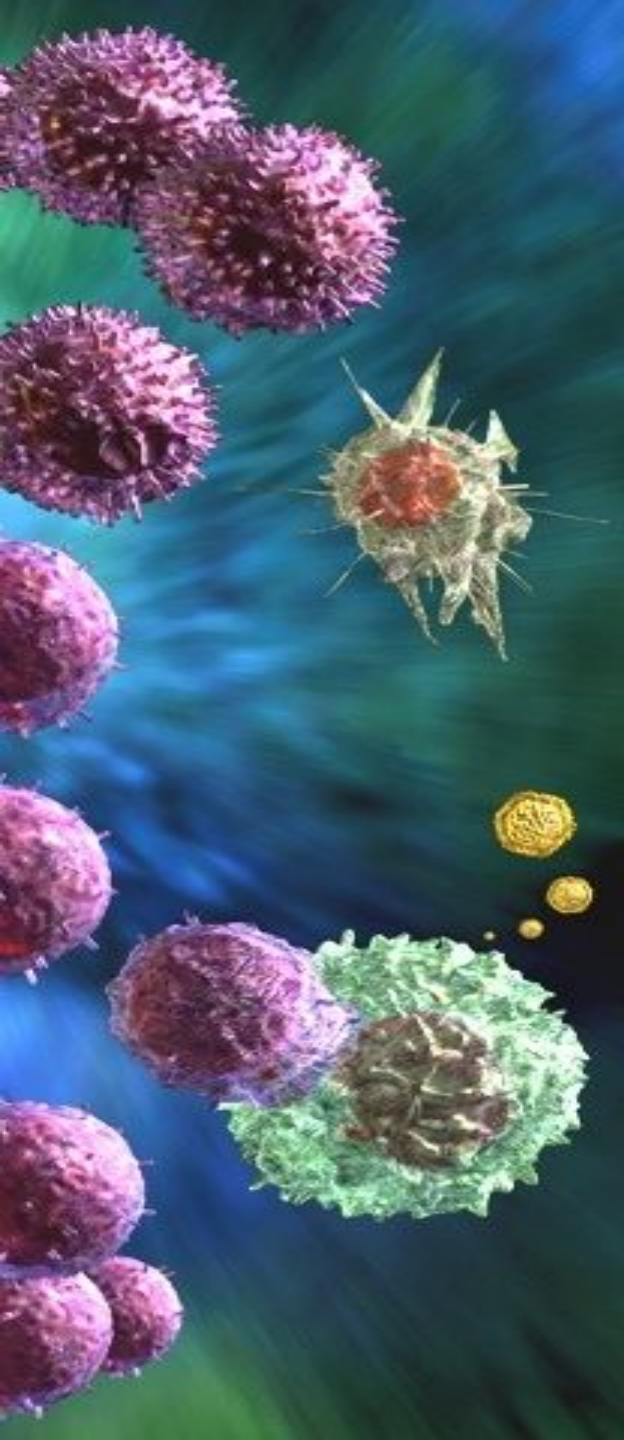


Схема інфікування CD_4 +Т-лімфоцита

Співвідношення T_H/T_C зменшується до 0,2-0,5 при нормі 1,9-2,4. Зменшення кількості CD_4^+ T-лімфоцитів і співвідношення T_H/T_C є однією з патогномонічних ознак СНІДу. Так як CD_4^+ T-лімфоцити є регуляторними клітинами і відіграють важливу роль в розвитку імунної відповіді, зниження їх рівня може призводити до значних змін в імунній системі. Розвиваються порушення всіх ланок імунної відповіді, в діяльності яких приймають участь CD_4^+ T-лімфоцити.

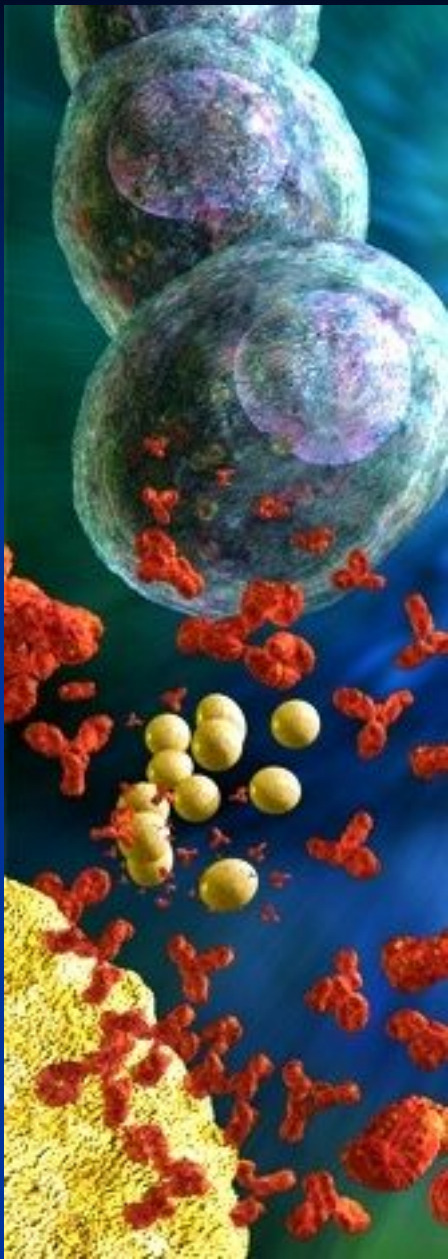




Аномальна відповідь В-лімфоцитів обумовлена підвищенням активності Т-супресорів або ураженням самих В-лімфоцитів.

У хворих на СНІД відбувається постійна гіперактивація В-клітин, що призводить до виснаження пулу попередників антигенспецифічних В-лімфоцитів.

Відзначається також пряма дія на В-лімфоцити поверхневих глікопротеїдів ВІЛ, що послаблює здатність антитілоутворення В-лімфоцитами на антигенне подразнення.



З підвищеною продукцією неспецифічних імуноглобулінів пов'язаний високий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що може підвищуватися у 10 разів у хворих на ВІЛ/СНІД. Відзначається й підвищена активація компліменту, яка під впливом ЦІК може відігравати важливу роль у клінічних проявах захворювання.

Низький рівень і активність CD_4 +Т-лімфоцитів призводить до зниження продукції інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), порушується експресія на лімфоцитах рецептора до ІЛ-2 як у кількісному, так і у якісному відношенні. Це викликає порушення взаємодії лімфоцитів, що, в свою чергу, призводить до сповільнення росту зрілих Т-клітин.

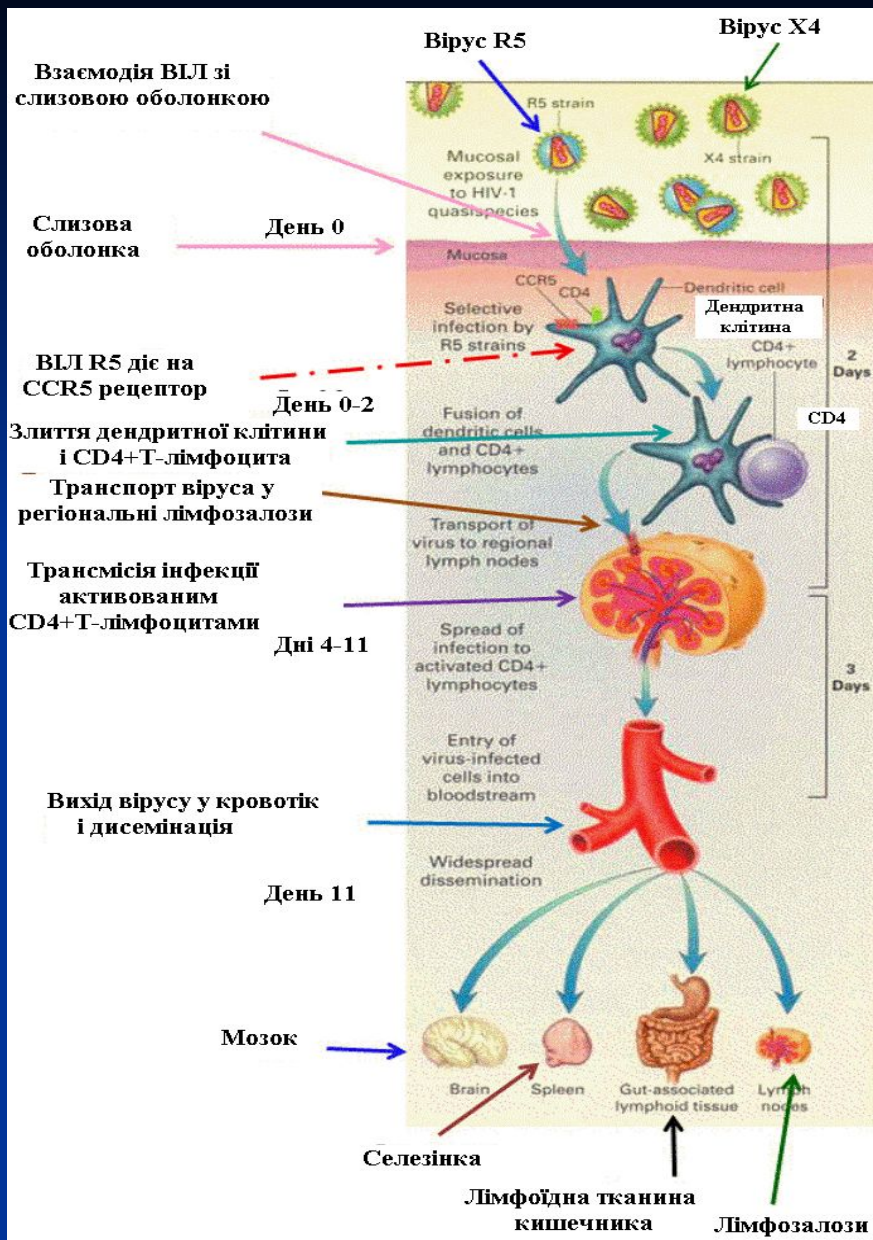
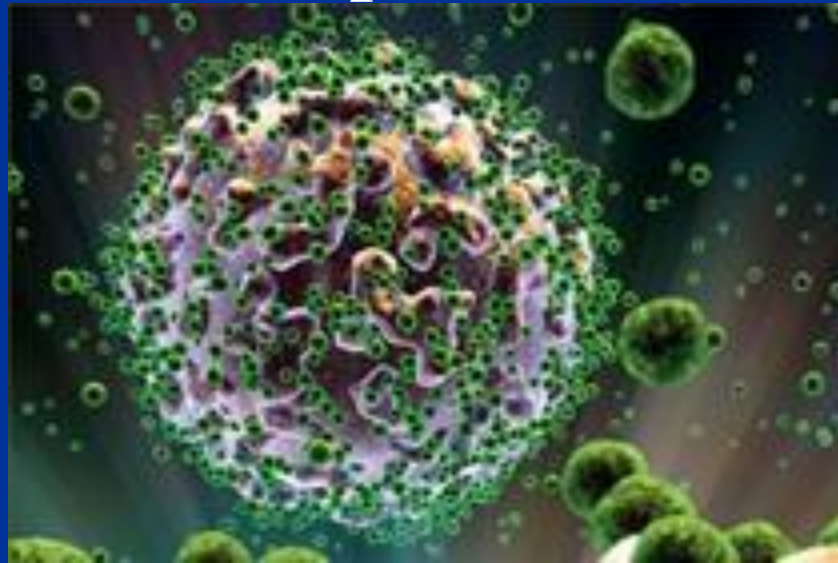


Схема інфікування ВІЛ

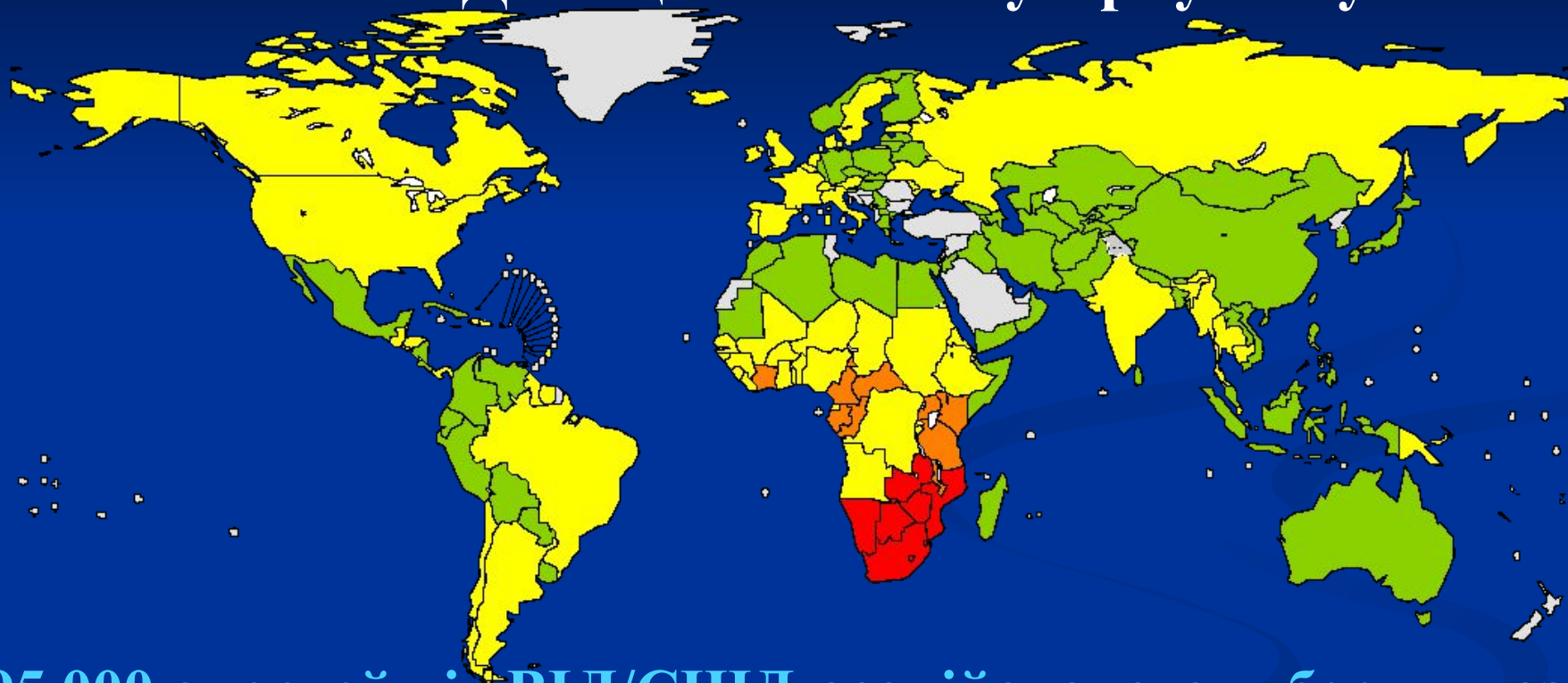
Резервуаром ВІЛ можуть бути не лише CD₄+T-лімфоцити, а й інші клітини – макрофаги, тромбоцити, В-клітини, клітини ендотелію кровоносних і лімфатичних судин, епітеліальні клітини, гліальні клітини нервової тканини та нейрони, у яких також відзначається пригнічення функціональної активності.

У ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД порушуються майже всі ланки імунної відповіді, взаємодія між клітинами, що беруть участь у нормальному імунному процесі, причому недостатність окремих компонентів імунної системи може посилювати й підтримувати розвиток порочного кола.



ВІЛ, що атакують лімфоцит

В сучасних умовах зростання захворюваності на туберкульоз поєднується з епідемією ВІЛ/СНІДу. ВООЗ оголосила на деяких територіях епідемію ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу.



195,000 смертей від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу щорічно

Розповсюдженість ВІЛ/СНІДу у хворих на туберкульоз

■ Данні відсутні ■ 0–4 ■ 5–19 ■ 20–49 ■ 50 і більше

Найбільше часто клінічний прояв СНІД – інфекційні захворювання, що викликані «опортуністичної» мікробною й грибковою флорою.

Серед них туберкульоз і мікобактеріози, які найчастіше зумовлені *M. avium*, *M. intercellularae* і іншими «атиповими» мікобактеріями, є одними з найпоширеніших опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в регіонах з його високою розповсюдженістю.

ВІЛ-інфекція різко збільшує кількість хворих на туберкульоз, підвищує ризик зараження туберкульозом при наявності контакту з хворим.

Крім того, якщо пацієнти не забезпечені ефективною і безперервною протитуберкульозною терапією, це веде до підвищення поширення штамів *M. tuberculosis* з різним спектром стійкості до протитуберкульозних препаратів.

Поширення ВІЛ-інфекції призвело не тільки до збільшення кількості осіб, що захворіли на СНІД, але й до швидкого збільшення захворюваності на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз не лише у країнах, що розвиваються, а також і в економічно високорозвинених країнах.

Туберкульоз – це перша інфекція, з якою доводиться зіштовхуватися ВІЛ-інфікованим.

Ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих в 6 разів вище, ніж у тих, у кого ця інфекція відсутня. Саме ВІЛ-інфекція стала одним з факторів зростання епідемії туберкульозу у світі.

Показники захворюваності й смертності від туберкульозу особливо зросли в країнах, що розвиваються, де ВІЛ-інфекцію реєструють у 40-70 % всіх хворих на туберкульоз.

Подібна ситуація була названа епідемією в епідемії.

В розвитку ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу в розвинених країнах і країнах, що розвиваються або з кризовою економікою, є свої особливості.

У країнах, що розвиваються, низький життєвий рівень і погані соціальні умови призводять до високого (більше 50-80 %) інфікування туберкульозом.

Зараження ВІЛ-інфекцією стимулює реактивацію залишкових посттуберкульозних змін і послаблення протитуберкульозного імунітету, тому, навіть невелике поширення ВІЛ-інфекції або СНІДу, може значно погіршити епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

У розвинених країнах з високим життєвим рівнем у населення відзначається низька інфікованість туберкульозом на тлі досить достатньої загальної імунологічної опірності організму.

Більшість випадків туберкульозу в цих країнах у ВІЛ-інфікованих розвивається внаслідок екзогенного інфікування на тлі зниження клітинного імунітету.

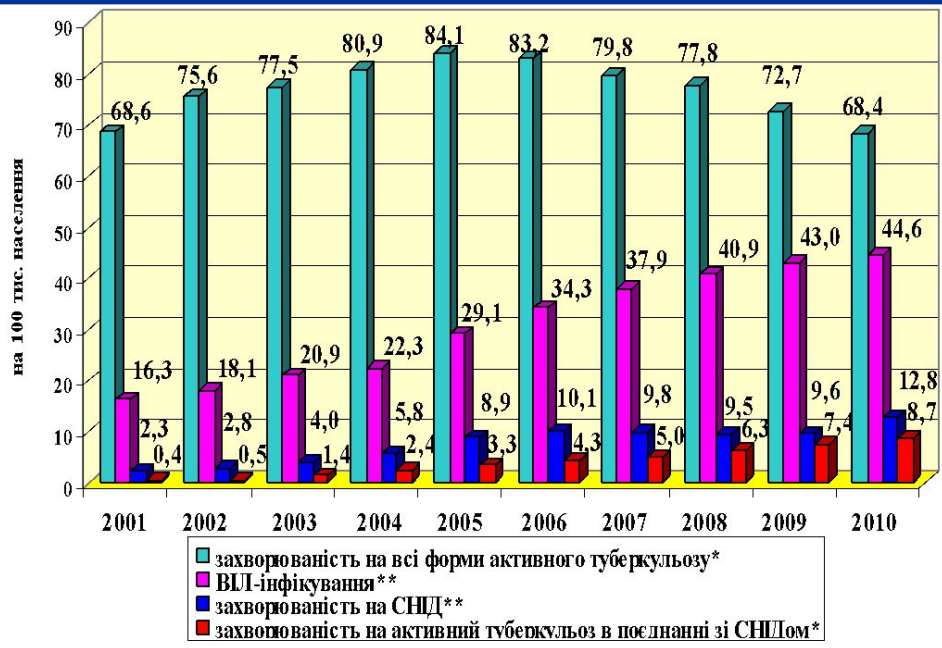
Туберкульоз в більш ніж у 50 % випадків виникає в умовах тісного сімейного й внутрішньолікарняного контакту.

Захворюваність на туберкульоз співпадає з розповсюдженістю ВІЛ-інфікування. Таке сполучення особливо актуально для України, де відзначаються як взаємне перехресне інфікування (50 % хворих ВІЛ/СНІДом є хворими на туберкульоз, як правило, у важкій формі), так і рекордно високі темпи поширення обох інфекцій.

Поширеність ВІЛ-інфекції серед дорослого населення

в Україні складає 1,63 %.

За кількістю ВІЛ-інфікованих Україна займає 32 місце серед 50 країн світу з найбільшим поширенням ВІЛ-інфекції й перше місце в Європі.



Захворюваність на туберкульоз, СНІД, СНІД-асоційований туберкульоз і ВІЛ-інфікування в Україні у 2001-2010 р.р.

*Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000-2010 р.р.)

**МБФ Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні

Факторами, що пояснюють закономірність переважного сполучення туберкульозу і ВІЛ-інфекції, є особливості механізмів патогенезу обох захворювань.

ВІЛ-інфекція істотно впливає на стан імунореактивності при туберкульозі, змінюючи взаємини в системі клітинного імунітету, порушуючи диференціацію макрофагів і формування специфічної грануляційної тканини.

Головною імунною мішенню для цих інфекцій є Т-хелперна субпопуляція Т-лімфоцитів.

**Розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих
відбувається двома шляхами:**

- зі старої латентної туберкульозної інфекції в
результаті реактивації старих залишкових
посттуберкулезних змін у хворих на туберкульоз в
стані ремісії (у осіб, що були вилікувані від
туберкульозу) або у осіб, що були раніше інфіковані
туберкульозом при відсутності раніше клінічних
проявів захворювання;**
- внаслідок недавнього інфікування *M. tuberculosis*.**

У разі розмноження ВІЛ в організмі хворого виникає імунний дефіцит, на тлі якого більше і чіткіше виявляються вірулентні властивості внутрішньої мікрофлори і тієї, що потрапляє із-зовні, зокрема і *M. tuberculosis*.

У ВІЛ-інфікованого глибокі зміни гомеостазу призводять до нетипових проявів туберкульозу:

- туберкульоз легень схильний до дисемінації;

- на ранніх етапах хвороби зміни під час рентгенологічного дослідження практично не простежуються та результат мікроскопії мокротиння найчастіше негативний;

- у ВІЛ-позитивних частота позалегенових форм туберкульозу збільшується до 50 % від усіх випадків.

Туберкульоз у ВІЛ-інфікованих хворих протікає злоякісно та має схильність до генералізації і прогресування, як наслідок вираженого імунодефіциту.

**Туберкульоз і ВІЛ-інфекція можуть
сполучатися в трьох варіантах:**

- первинне зараження туберкульозом
ВІЛ-інфікованих хворих;**
- одночасне зараження ВІЛ-інфекцією і
туберкульозом;**
- реактивація туберкульозного процесу
на тлі прогресування іммунодефіциту при
ВІЛ-інфекції і розвитку захворювання
на СНІД.**

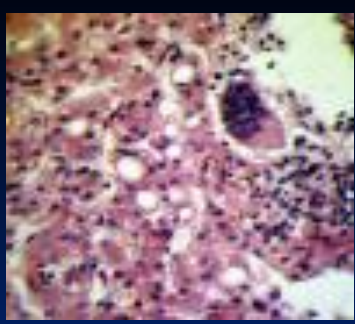
Внаслідок порушень клітинного імунітету при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі порушується диференціація макрофагів і формування специфічної гранулематозної тканини.

Якщо на ранніх стадіях інфікування ВІЛ патоморфологія туберкульозного запалення мало змінюється, то в пізньому періоді (СНІД) специфічні гранулеми не формуються.

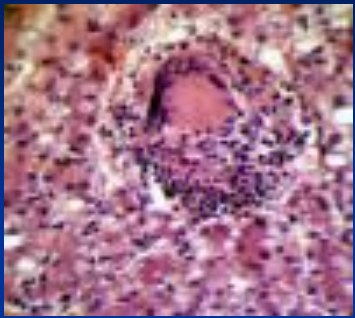
Значне ушкодження й зниження кількості CD_4^+ Т-лімфоцитів супроводжується суттєвим послабленням активності альвеолярних макрофагів, посиленням розмноження у легенях МБТ, що сприяє до активізації латентної ВІЛ-інфекції.

Під впливом ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз збільшується продукція інтерлейкінів (ІЛ-4 і ІЛ-8), змінюється весь профіль секреції цитокінів, що вказує на порушення регуляції їх продукції, незалежно від кількості CD_4^+ і CD_8^+ -Тлімфоцитів.

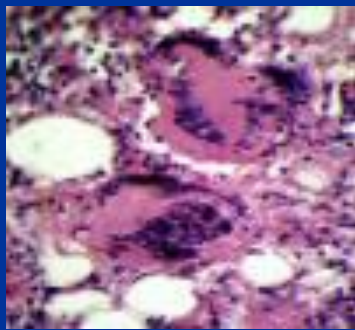
Мононуклеарні клітини хворих зі сполученою інфекцією продукують більш значну кількість фактору некрозу пухлин (ФНП- α), що сприяє швидкому розмноженню ВІЛ. Некротична реакція тканин в зоні туберкульозного запалення з наявністю масивної популяції *M. tuberculosis* та незначними проявами ексудативно-проліферативних процесів в значній мірі пов'язана зі збільшенням продукції ФНП- α . Наведені механізми можуть лежати в основі взаємного несприятливого впливу інфекцій на перебіг один одного.



1



2



3

міліарні горбики у легені (1), печінці (2), очеревині (3).

При туберкульозі на стадії ВІЛ-інфекції найбільш типовими змінами є міліарні горбикові висипки в легенях, печінці, селезінці, а також значно збільшені казеозно-змінені внутрішньогрудні лимфозалози (ВГЛЗ) і парааортальні лимфозалози, з явищами періаденіту. При ураженні легенів процес локалізується переважно в середній і нижній частках, що свідчить про первісну специфічну поразку ВГЛЗ. Збільшені ВГЛЗ спаяні в конгломерати, заміщені казеозними масами, часто ускладнюються множинними бронходулярними норицями. Виявляються великі ділянки казеозної пневмонії з гострими секвестрованими порожнинами розпаду в межах декількох часток.

Подекуди зустрічаються поодинокі, пухкі дрібні, епітеліоїдно-макрофагальні гранульоми або скупчення безладно розташованих епітеліоїдних клітин.

Типові елементи грануляційної тканини навколо ділянок казеозної пневмонії відсутні .

У зоні аерусмої легеневої тканини визначаються ознаки дистрес-синдрому.

У легеневій тканині на відстані від основної ділянки ураження розташовані казеозно-некротичні вогнища бронхо-легеневої дисемінації, як без обмеження, так і обмежені епітеліоїдно-клітинною грануляційною тканиною з поодинокими гігантськими клітками Пірогова-Лангханса.

На стадії захворювання на СНІД визначається значне збідніння тканини лімфоїдними елементами, макрофагами й масивна нейтрофільна інфільтрація всіх структур уражених органів. Великі казеозно-некротичні вогнища, що місцями зливаються, необмежені, з перифокальною пневмонією, представлені безліччю нейтрофілів, що розпадаються, центральними ділянками розплавлення тканин.

Лімфоїдна й епітеліоїдно-клітинна реакції редуковані, по периферії вогнищ зустрічаються скупчення нейтрофілів, фібрин, що заповнюють просвіти альвеол. Казеозні гематогенні вогнища розташовуються в зоні перифокальної пневмонії з рясним випотом фібрину й серозної рідини, діapedезом еритроцитів.

Казеозно-некротичні вогнища, які однотипні по морфологічній будові, тотально вражають всі частки обох легенів, багато з них з розпадом і утворенням численних дрібних гострих порожнин.

Лімфатичні судини різко розширені, повнокровні, з безліччю нейтрофілів у просвіті.

У цій стадії специфічна грануляційна тканина не обмежує вогнища гематогенної дисемінації.

По периферії казеозно-некротичних вогнищ виявляються тільки окремі пухкі скупчення моноцитів, епітеліюідні та поодинокі гігантські клітини типу симпластов, що фагоцитують різні частини.

Гігантські клітини Пірогова-Лангханса переважно не виявляються.

Лімфатичні залози межистіння й інших органів піддаються значному гнійному переродженню з утворенням каверн і нориць, формуванням розповсюдженого періаденіту.

Для термінального періоду СНІД-асоційованого туберкульозу характерна відсутність типового некрозу, уражені тканини швидко піддаються масивному розплавлінню й переповнюються мікобактеріями туберкульозу, тобто, замість казеозного коагуляційного, характерного для типової туберкульозної гранулеми, спостерігається колікваційний некроз.

При СНІД-асоційованому туберкульозі розпад відзначається в 2 рази рідше, ніж при туберкульозі без СНІДу. Більш суттєва кількість МБТ в уражених органах, що супроводжується значним послабленням гістологічних ознак специфічного запалення, розглядається як найбільш характерна особливість морфологічних проявів туберкульозу при СНІДі.

Клінічні прояви ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу

Асоціація збудника туберкульозу й вірусу імунодефіциту створює особливу клінічну картину захворювання, що відрізняється злоякісністю плинності й своєрідністю симптоматики.

Важкість клінічних проявів туберкульозу тим більша, чим менша кількість CD_4 +Т-лімфоцитів циркулює у периферичній крові. При несприятливому прогнозі при поєднаній патології в імунограмі спостерігається різке зниження кількості CD_4 +Т-лімфоцитів, збільшення концентрації IgM, IgA, різке збільшення ЦИК і зниження функціональної активності нейтрофілів. У значній кількості випадків прогресування туберкульозу при ВІЛ/СНІДі, навіть на тлі хіміотерапії, приводить до летального результату.

На *стадії ВІЛ-інфікування*, коли кількість CD4+Т-лімфоцитів 500-200 в 1 мм³, хворі в основному пред'являють помірні інтоксикаційні й бронхо-легеневі скарги, характерні для туберкульозу.

Прояви туберкульозу можуть бути самими типовими й нічим не відрізнятися від клінічної й рентгенологічної картини у ВІЛ-негативних хворих.

На цьому етапі розвитку захворювань у хворих домінують звичайні прояви переважно легеневого туберкульозу.

Розвиваються верхньочасткові інфільтрати й рідше вогнищеві процеси, у половині випадків з розпадом. Клініка часто нагадує вторинний туберкульоз легенів, з виділенням МБТ у мокротинні.

По мірі зниження кількості CD₄+T-лімфоцитів у крові (до 200 в 1 мм³) легеневі форми туберкульозу, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, частіше, ніж при ізольованому туберкульозі, можуть проявлятися нетиповою (нижньочастковою) локалізацією, меншою частотою бактеріовиділення й утворення деструкцій, сполученням з ураженням внутрішньогрудних і периферичних лімфозалоз, ураженням інших органів. Специфічна терапія туберкульозу на стадії ВІЛ-інфікування ефективна, туберкульоз виліковується.

Але відзначене значне прискорення перебігу самої ВІЛ-інфекції й достовірне зменшення тривалості життя хворих після перенесеного туберкульозу легенів у зв'язку із ще більшим пригнобленням імунітету.

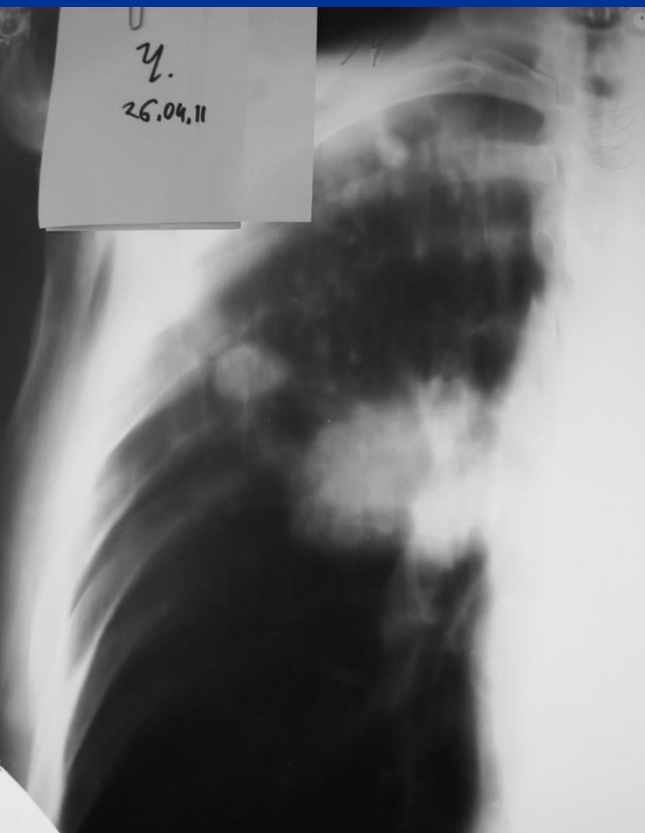
На **стадії СНІДу**, коли розвиваються опортуністичні інфекції, а кількість CD_4 +Т-лімфоцитів перебуває в межах 200–100 в 1 мм^3 , поряд з легeneвими ураженнями частіше виявляються позалегенові локалізації туберкульозу.

На стадії СНІДу внаслідок суттєвого імунодефіциту туберкульозний процес перебігає переважно атипово і з гострим прогресуванням.

Картина туберкульозу на цій стадії характеризується вираженою тривалою інтоксикацією; наявністю дифузійних інфільтратів, які локалізуються у верхніх, середніх і нижніх відділах легенів; збільшенням ВГЛЗ, генералізованою лімфаденопатією; наявністю позалегенових уражень: плеври, лімфатичних залоз, кісткового мозку, ЦНС, нирок, печінки; гепатоспленомегалією; сумнівною або негативною реакцією на туберкулін більш ніж в 60 % хворих. Клініка нагадує первинний легеневий туберкульоз.

Туберкульозні зміни легенів у хворих на СНІД відрізняються більше частим розвитком прикореневої аденопатії, міліарних висівок, наявністю переважно інтерстиціальних змін і утворенням плеврального випоту. У той же час у них значно рідше уражаються верхні відділи легенів та формуються характерні для туберкульозу каверни й ателектази.

Нерідко у хворих на СНІД замість міліарних висівок на рентгенограмах легенів виявляються дифузійні інфільтративні зміни, що зливаються, які перебігають по типу казеозної пневмонії.



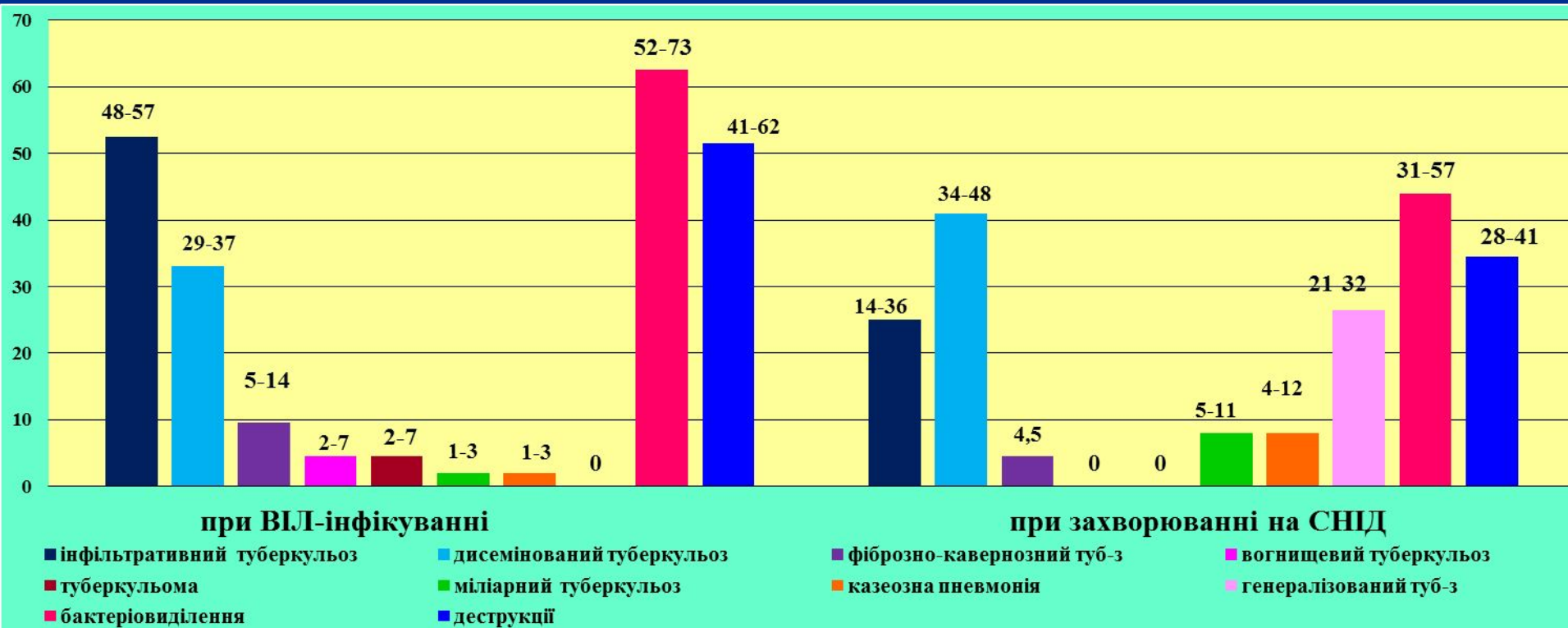
Особливостями рентгенологічної картини туберкульозу легенів у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД є значна частота (до 30 %) середньо- і нижньочасткових локалізації з наявністю дрібних і середніх за розмірами, без схильності до злиття й казеозного некрозу вогнищ, зменшенням частоти



деструктивних змін при всіх клінічних формах туберкульозу, значним зниженням фіброзно-склеротичних змін, частим сполученням легеневого туберкульозу з ураженнями плеври й ВГЛЗ.

**Атипові прояви
рентгенологічної картини
туберкульозу легенів
спостерігаються в 1,5-2 рази
частіше при ВІЛ-інфікуванні
й в 3-5 разів частіше при
захворюванні на СНІД,
ніж у ВІЛ-негативних хворих
на туберкульоз.**

За структурою клінічних форм туберкульозу, бактеріовиділенням, наявністю деструкцій ВІЛ-інфіковані не відрізняються від ВІЛ-негативних. При захворюванні на СНІД зростає частота розповсюджених форм туберкульозу, проте зменшується наявність бактеріовиділення і деструкцій



Частота клінічних форм туберкульозу, бактеріовиділення і деструкцій у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД

Хворі із асоційованою патологією частіше дають побічні реакції на лікарські препарати, у них відзначаються дещо інші прояви СНІДу й висока смертність.

На пізніх стадіях СНІДу, хоча зміни в легенях мають атиповий характер і прогноз несприятливий, проте туберкульоз не завжди буває основною причиною смерті, летальний результат може настати внаслідок приєднання інших опортуністичних інфекцій.

Принципи діагностики туберкульозу у хворих на ВІЛ/СНІД залишаються такими ж, як і у осіб з нормальним імунітетом.

Діагностика здійснюється на підставі стандартних методів обов'язкового клінічного обстеження, що складається з вивчення скарг і анамнезу пацієнта, об'єктивного обстеження, аналізу крові, рентгенографії органів грудної клітки і 2-разового мікроскопічного дослідження й посіву мокротиння на живильні середовища, оцінки реакції Манту з 2 ТО ППД-Л.

Рання діагностика туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією, особливо на стадії СНІДу, представляє значні труднощі, оскільки ці захворювання, у більшому або меншому ступені, мають схожі клінічні прояви.

Для обох захворювань досить частими проявами є швидка стомлюваність, нічні поти, підвищення температури тіла, що може бути постійним або перемежованим, тривалий кашель, втрата ваги більше 10 %, аж до виснаження.

Діагностика туберкульозу – це, насамперед, виявлення етіологічного фактору захворювання – *M. tuberculosis*, а в деяких випадках – інших збудників роду *Micobacterium*.

Хворим з підозрою на наявність туберкульозу проводять 2-кратне мікроскопічне дослідження мокротиння та інших матеріалів на наявність кислотостійких бактерій (КСБ).

Чутливість мікроскопії складає 30-60 %, у решти хворих з бактеріовиділенням і позитивним посівом мокротиння на МБТ, при мікроскопії двох послідовних мазків мокротиння КСБ не виявляються.

Крім того, при мікроскопії неможливо провести видову диференціацію збудників роду *Micobacterium*.

**Обов'язковим методом діагностики туберкульозу
служить виділення мікобактерій туберкульозу в
культурі.**

**Результат посіву вважається негативним, тільки якщо
збудник не виявлений через 6-8 тижнів.**

**Всі виділені штами МБТ потрібно досліджувати на
наявність лікарської стійкості.**

**Діагностика туберкульозу ускладнюється у хворих на
СНІД у зв'язку з переважанням в цей період
дисемінованих і позалегенових форм туберкульозу
разом з різким зменшенням числа випадків з розпадом
легеневої тканини, що істотно зменшує число хворих,
у яких у мокротинні при мікроскопії й посіві
виявляються мікобактерії туберкульозу.**

При туберкульозі гістологічне дослідження трансbronхіального біоптата в деяких випадках дозволяє виявити гранульому з казеозним некрозом, гігантські клітини і КСБ.

З урахуванням високої частоти позалегенових уражень у хворих на туберкульоз і СНІД, значна роль у діагностиці повинна приділятися біопсіям лімфозалоз, селезінки, печінки, кісткового мозку й інших органів.

У біоптатах більш ніж у 70 % пацієнтів вдається виявити КСБ.

Рентгенологічна картина при туберкульозі нерідко неспецифічна й дуже різноманітна. Туберкульоз може перебігати під виглядом безлічі інших легеневих захворювань, а іноді він має перебіг без помітних змін на рентгенограмі органів грудної клітки.

Кальцифікати й рубці можуть указувати на перенесений туберкульоз легенів і можливість реактивації інфекції.

Рентгенологічне дослідження у хворих на СНІД і туберкульоз не завжди результативно у зв'язку зі схильністю туберкульозу до генералізації й розвитку на його тлі інтерстиціальних пневмонітів і лімфоаденопатій.

У сумнівних випадках бажано зробити комп'ютерну томографію (КТ) грудної клітки.

У хворих на стадії СНІДу використання туберкулінових проб малоефективно через гіпо- або анергію, в результаті чого проба часто буває псевдонегативна.

Псевдонегативні результати можливі також у щеплених вакциною БЦЖ, а також у осіб, що контактували з нетуберкульозними мікобактеріями.

На ранніх стадіях ВІЛ-інфікування відповідь організму на проведення туберкулінодіагностики практично не змінюється.

Проба Манту у цьому випадку може зіграти роль як діагностичного тесту, так і як підстава для призначення хіміопрофілактики.

У більшості ВІЛ-інфікованих позалегеневиий туберкульоз розвивається, коли кількість CD₄+Т-лімфоцитів стає менш 200 в 1 мм³.

Найчастішим проявом позалегеневого туберкульозу є збільшення периферичних лімфовузлів. Уражені лімфатичні залози щільні, зазвичай безболісні при пальпації. Нерідко утворюються абсцеси, нориці, часто спостерігається лихоманка і знедужання.

Туберкульозний менінгіт часто проявляється неспецифічними продромальними симптомами, після чого підвищується температура тіла й з'являються симптоми подразнення мозкових оболонок.

Найчастіше відбувається ураження м'якої мозкової оболонки, розвиваються моно-, гемі- і парапарези.

Для уточнення діагнозу виконують люмбальну пункцію.

У хворих з лихоманкою, з болем у животі і асцитом при диференціальному діагнозі варто враховувати можливу наявність туберкульозу очеревини.

Дрібновузликові, просовидні зміни на рентгенограмі грудної клітки характерні для міліарного туберкульозу. По рентгенологічній картині відрізнити міліарний туберкульоз від кріптококозу легенів неможливо. Міліарну дисемінацію туберкульозу можна також виявити при УЗД селезінки й печінки, а в деяких випадках і наднирників (з розвитком первинної надниркової недостатності).

Інші форми позалегенового туберкульозу включають перикардит, остеоартрит, туберкульоз шкіри і сечостатевої системи. Туберкульоз може вражати практично будь-який орган.

Діагностика ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз проходить в два етапи:

- визначається саме факт зараження особи ВІЛ;**
- з'ясовуються стадія і характер перебігу захворювання, формується його прогноз та обирається відповідна тактика лікування.**

Своєчасне виявлення стану інфікованості ВІЛ має велике значення для проведення певних протиепідемічних заходів і має суттєві правові та соціальні наслідки.

При первинному обстеженні проводиться збір скарг й анамнезу, фізикальне обстеження, також рекомендується проводити лабораторне обстеження пацієнта.

Обсяг лабораторних досліджень включає:

- дослідження на наявність антитіл до ВІЛ;**
- загальний аналіз крові;**
- біохімічний аналіз крові (білірубін та його фракції, АЛаТ, АСаТ, креатинін, глюкоза, ЛДГ, амілаза або ліпаза);**
- встановлення кількості CD₄+Т-лімфоцитів;**
- визначення вірусного навантаження.**

Діагноз ВІЛ-інфекції може бути встановлений лише на основі врахування епідеміологічних даних, результатів клінічного обстеження, результатів імунологічних тестів (виявлення антитіл проти антигенів ВІЛ, визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій, кількості CD₄+Т-лімфоцитів, CD₈+Т-лімфоцитів, а також співвідношення Тх/Тс).

ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

Ведення випадків захворювання на туберкульоз та ВІЛ заслуговує спеціальної уваги з точки зору факторів ризику, превентивної терапії, резистентності до протитуберкульозних препаратів та схем лікування.

Всі пацієнти з туберкульозом мають починати антиретровірусну терапію невдовзі після початку лікування туберкульозу, оскільки це покращує результати лікування обох захворювань, не залежно від рівня CD₄+Т-лімфоцитів.

Всім пацієнтам з туберкульозом має бути запропоноване консультування та тестування на ВІЛ, а всі пацієнти з ВІЛ мають проходити скринінг на ТБ.



Лікування ТБ та резистентного ТБ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією проводиться за тими ж принципами міжнародної DOTS-стратегії за програмою STOP-ТБ і схемами лікування, яка запропонована ВООЗ у 2006 році та підтримана Україною за програмою «Зупинемо туберкульоз», яка враховує категорію хворих, як і у пацієнтів без ВІЛ, але із наступними винятками:

- **АРТ має вирішальну роль, оскільки смертність серед пацієнтів з ВІЛ/ТБ без застосування АРТ дуже висока.**
 - **Побічні ефекти є більш частими серед пацієнтів з ВІЛ. Токсичність характерна як для АРТ, так і для ПТП, що може призводити до додаткових побічних ефектів.**
- **Моніторинг має бути більш інтенсивним, як щодо реакції на терапію, так і щодо побічних ефектів.**
 - **Запальний синдром відновлення імунної системи (СВІС) може ускладнювати терапію.**



Хіміотерапія легеневого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих має високу ефективність. Зникнення мікобактерій туберкульозу з мокротиння хворих з ВІЛ-інфекцією відбувається в ті ж терміни і настільки ж часто, як у ВІЛ-негативних пацієнтів. Однак, у ВІЛ-інфікованих хворих зменшується частота закриття порожнин розпаду в легенях, збільшується частота розвитку рецидивів туберкульозного процесу. Більше високі показники летальних випадків у хворих на СНІД не завжди пов'язані з безуспішністю протитуберкульозної хіміотерапії.

Неефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз пов'язана зі значною поширеністю резистентних штамів *M.tuberculosis*.

Частий розвиток лікарської стійкості МБТ у ВІЛ-інфікованих пов'язують із порушеннями протитуберкульозного імунітету.

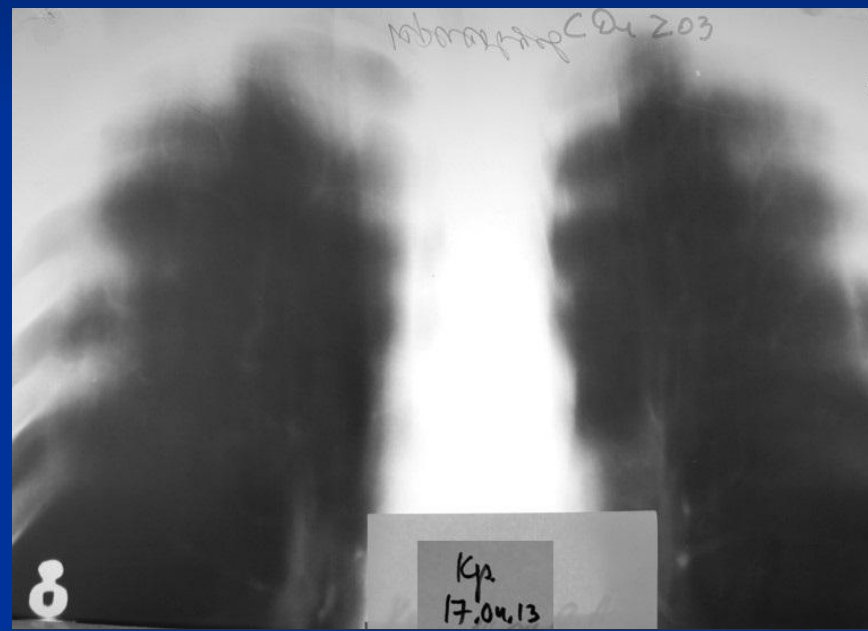
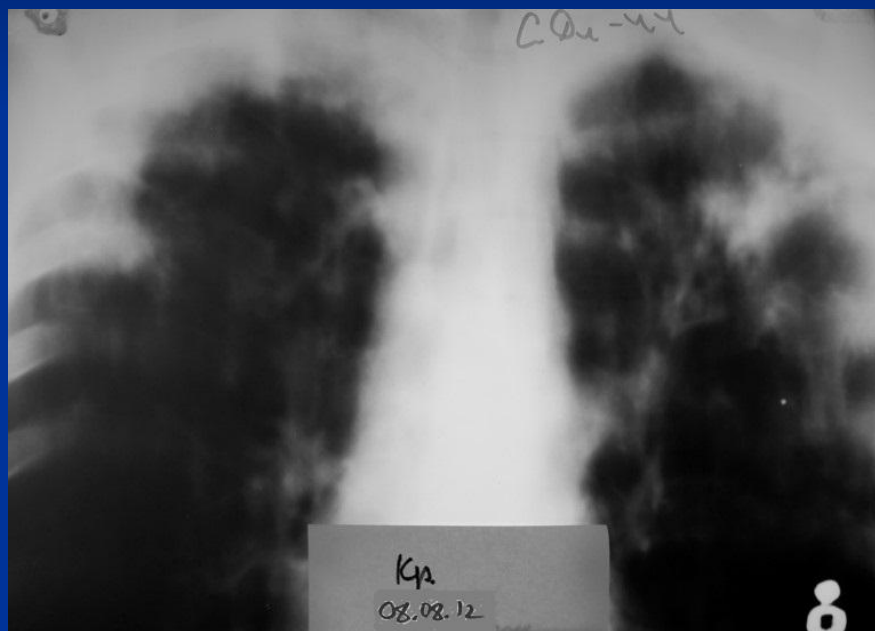
Проте сама по собі ВІЛ-інфекція не розглядається як етіологічний фактор розвитку резистентності, хоча остання чітко й прямо корелює з поширеністю ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Звичайно виникнення резистентності відображає неакуратність лікування й нерегулярність прийому препаратів даним контингентом хворих.

У значному відсотку випадків резистентність є результатом внутрішньолікарняної інфекції, коли хворі, госпіталізовані із приводу симптомів імунодефіциту, заражаються вже стійкими штамми МБТ від інших хворих на СНІД, що вже лікуються з приводу туберкульозу.

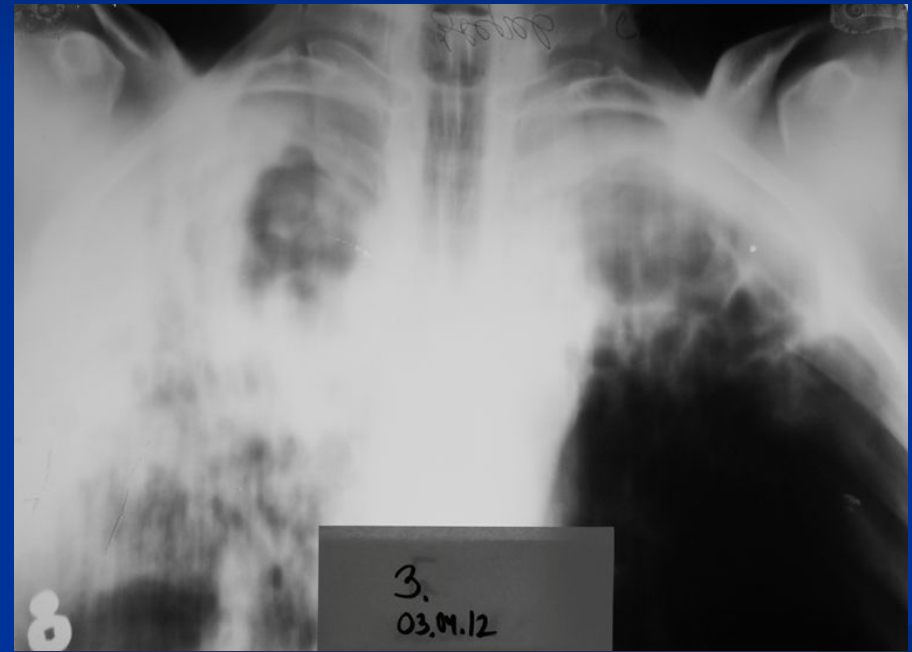
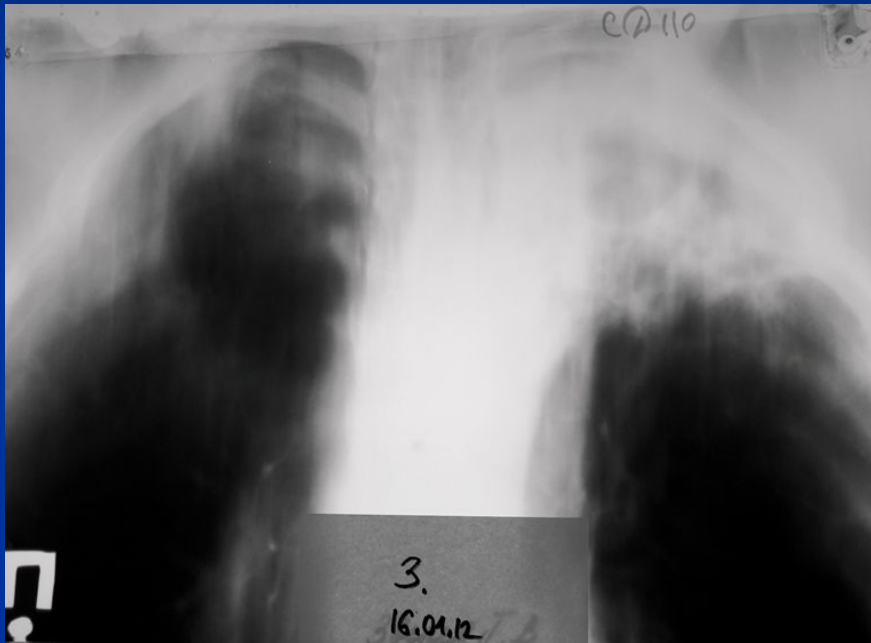
Даний шлях поширення інфекції простежено у багатьох госпіталях і підтверджено методами молекулярної епідеміології.

Застосування АРТ в комплексному лікуванні хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз сприяє позитивній динаміці туберкульозного процесу в більшості випадків.



Хворий К-в., ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, протитуберкульозна терапія із застосуванням АРТ, збільшення рівня CD4+Т-лімфоцитів з 44 до 203 за 8 місяців

Проте, коли в комплексному лікуванні хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз АРТ не застосовується на тлі зниження CD4+Т-лімфоцитів майже завжди відбувається прогресування туберкульозу.



Хворий 3-в., ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз, протитуберкульозна терапія без застосування АРТ, зниження рівня CD4+Т-лімфоцитів зі 110 до 17 за 3 місяця

Більш висока ефективність комплексної антиретровірусної і протитуберкульозної терапії пояснюється відновленням і нормалізацією імунних реакцій організму. Це супроводжується підвищенням кількості CD4+T-лімфоцитів у крові й реверсією шкірних туберкулінових реакцій.

Нерідко відновлення імунітету клінічно проявляється парадоксальними реакціями у вигляді загострень туберкульозного процесу на тлі комплексного лікування.

Вони відображають усунення анергії й нормалізацію запальної реакції на туберкульозну інфекцію.

У цей час призначення антиретровірусних препаратів стає необхідним елементом лікування туберкульозу з формами ВІЛ-інфекції, що далеко зайшли.

Профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ):

- Дорослі, які живуть з ВІЛ мають проходити скрінінг на туберкульоз на підставі клінічного алгоритму, і тим особам, що не сповіщають про наявність симптомів, схожих на туберкульоз, має бути запропоновано проведення профілактичного лікування ізоніазидом.

- Дорослі, які живуть з ВІЛ та мають невідомий або позитивний статус шкірної туберкулінової проби, у яких виключено активний туберкульоз, мають пройти курс профілактичного лікування ізоніазидом 300 мг протягом 6 місяців одноразово. ПЛІ має бути призначено таким особам незалежно від ступеню імуносупресії.

ПЛІ проводиться , також особам на АРТ та вагітним.

- Всі дорослі, які живуть з ВІЛ, що закінчили лікування чутливого туберкульозу, мають пройти 6-місячний курс ПЛІ після завершення основного курсу лікування.

Особам, що пройшли повний курс лікування резистентного туберкульозу проведення ПЛІ не рекомендується.

**Противорецидивне лікування туберкульозу
проводиться курсами по 3 місяця
2-ма протитуберкульозними препаратами
(H+R чи H+E)**

**на протязі 2-х років особам з малими і великими
залишковими змінами після вилікування туберкульозу
(які спостерігаються за категорією 5.1),
якщо вони перехворіли на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ
або у яких ВІЛ-інфекція виявлена після вилікування
туберкульозу.**

WHO/CDS/TB/2001.297 • ORIGINAL: ENGLISH • DATE: ...

WHO REPORT 2001



GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL

Зупинимо туберкульоз



COMMUNICABLE DISEASES
WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA



Дякую за увагу!