

Туберкулез и ВИЧ

Подготовила: Әлиасқарқызы А.





План:

- Введение
- Главная часть
- Эпидемиология
- Патогенез
- Клиника
- Диагностика
- Вакцинация
- Лечение
- Заключение



Введение

- Туберкулез является оппортунистической инфекцией у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У лиц, инфицированных только *Mycobacterium tuberculosis*, риск развития туберкулеза составляет примерно 10% на протяжении всей их жизни (1). В противоположность этому, у пациентов, инфицированных ВИЧ и *Mycobacterium tuberculosis*, риск развития туберкулеза составляет 10% в год (2). Это объясняется синергическими взаимодействиями туберкулеза и ВИЧ. ВИЧ индуцирует иммуносуппрессию и в связи с этим является важным фактором риска прогрессирования инфекции *Mycobacterium tuberculosis* в заболевание и дальнейшей смерти от туберкулеза. С другой стороны, *Mycobacterium tuberculosis* ускоряет прогрессирование ВИЧ инфекции. В данной главе мы рассмотрим патогенез ко-инфицирования ВИЧ и туберкулезом, эпидемиологию и клинические аспекты туберкулеза у пациентов, инфицированных ВИЧ.



Эпидемиология

■ По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000 г. в мире было зарегистрировано более 8,7 млн. новых случаев туберкулеза, в том числе в 7-12% это заболевание развилось у ВИЧ-инфицированных. За этот же год от туберкулеза умерло 2,3 млн. человек, из них в 18% случаев - при сочетании туберкулеза с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и туберкулезом, подвержены особенно высокому риску: у них ежегодная вероятность развития туберкулеза равна 5-10%, в то время как среди населения в целом подобная вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни. По прогнозам ВОЗ, заболеваемость туберкулезом может утроиться, если 10% взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ. Эпидемиологические прогнозы в связи с нарастанием эпидемии СПИДа весьма неблагоприятны. Увеличение заболеваемости туберкулезом следует ожидать в тех регионах мира, где иммунитет населения серьезно подорван распространением ВИЧ-инфекции.



Туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных:

- туберкулез ускоряет прогрессирование ВИЧ (увеличивается репликация вируса, сокращается выживание);

- атипизм туберкулеза усиливается по мере снижения иммунитета;

- туберкулез может присоединяться на любой стадии ВИЧ-инфекции или развиваться из латентной туберкулезной инфекции;

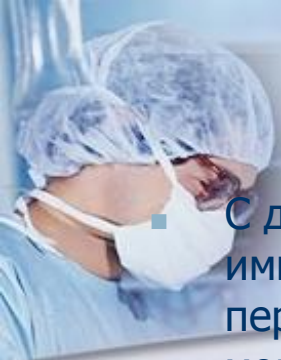
- часто встречается милиарный процесс, МБТ могут быть выделены при культивировании крови;

- часто отмечается поражение лимфатических узлов.



Патогенез

- Основным эффектом ВИЧ является дисфункция иммунной системы и уменьшение количества клеток иммунной системы. ВИЧ попадает в макрофаги путем присоединения своего гликопротеина GP120 к рецептору CD4 и к хемокиновому рецептору CCR5, что является обязательным компонентом для начала ВИЧ-инфекции. Затем ВИЧ инфицирует Т хелперы, чему способствует рецептор CD4 вместе с хемокиновым рецептором CXCR4 (3). Существуют оценки, что вирусные частицы синтезируются с громадной скоростью – каждый день производится примерно 10 вирионов. Другим эффектом ВИЧ является индукция апоптоза в мононуклеарных клетках (4). Результатом является селективное и прогрессирующее уменьшение CD4+ Т лимфоцитов и изменение функции макрофагов. В конце концов, ВИЧ вызывает выраженную иммуносупрессию, которая проявляется как оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования или другие осложнения, угрожающие жизни человека. СПИД является последней стадией этого процесса.
- Поскольку возникает дисфункция и уменьшение количества клеток CD4+ и других компонентов клеточной иммунной системы, у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто диагностируется туберкулез. Туберкулез наблюдается на всех стадиях ВИЧ-инфекции. На ранних стадиях воспалительный ответ и клинические и гистопатологические характеристики туберкулеза аналогичны таковым у лиц, не инфицированных ВИЧ с наличием гранулемы с (или без) центрального казеозного некроза. Тем не менее, по мере прогрессирования иммуносупрессии, гранулема либо не формируется достаточно хорошо, либо вовсе отсутствует. Вместо этого в мягких тканях часто наблюдается большое количество туберкулезных бацилл и формирование туберкулезных абсцессов



- С другой стороны *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует прогрессирование иммуносуппрессии ВИЧ, по крайней мере, за счет двух механизмов (6). Во-первых, *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует репликацию клеток ВИЧ в моноцитах и в недавно инфицированных первичных макрофагах (7, 8). Этот феномен связан с действием противовоспалительных цитокинов, таких как TNF α , которые индуцируются *Mycobacterium tuberculosis* в мононуклеарных клетках (7). TNF α ускоряет репликацию ВИЧ за счет ядерного фактора каппа В (NF κ B) и киназы p38 MAP. Данный процесс может ускоряться в результате наличия высокой концентрации неингибиторных хемокинов (MCP1) и низких уровней ингибиторных хемокинов (MIP-1 альфа, MIP -1 бета и RANTES) в том месте, где возникла микобактериальная инфекция. Это может объяснить, почему репликация ВИЧ -1 чаще встречается в тех местах, где присутствует *Mycobacterium tuberculosis* вне зависимости от системной активности ВИЧ (9). Во-вторых *Mycobacterium tuberculosis* активизирует транскрипционно - латентный ВИЧ в альвеолярных макрофагах или в моноцитах, которые подошли к месту туберкулезной инфекции (6). Клинический эффект микобактерии туберкулеза на репликацию ВИЧ был подтвержден в когорте пациентов, чья вирусная нагрузка в момент постановки диагноза туберкулеза увеличивалась в среднем в 2.5 раза



Клинические проявления

Клинические проявления туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (I-II):

Клинические проявления туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (III-IV):



Клинические проявления туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (I-II):

- - на ранних стадиях туберкулеза легких очаговая форма может протекать бессимптомно, либо течение типичное; выявляют при профилактических R-гр (инфильтраты в нижних долях, каверн нет, фиброз не образуется);
- - медленное прогрессирование болезни и медленное нарастание симптомов (недели, месяцы);
- - первыми симптомами являются слабость, потеря массы тела, потливость по ночам, незначительный кашель (преимущественно сухой);
- - симптомы нарастают: появляется субфебрильная температура, усиливается кашель;
- - по мере прогрессирования болезни симптомы усиливаются: фебрильная температура, длительный кашель с мокротой, может быть кровохарканье;
- - в некоторых случаях болезнь может начаться «остро» с фебрильной температуры, кашля с мокротой, кровохарканья.
- - в мокроте обнаруживают МБТ;
- - чаще развивается вторичный туберкулез легких и внелегочная форма в виде экссудативного плеврита.




Клинические проявления туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (III-IV):

- -атипичное течение;
- -туберкулез развивается быстро (дни, недели), симптомы развиваются остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр;
- -интоксикационный синдром превышает бронхо-легочный;
- -фебрильная температура постоянная или интермитирующая;
- -значительное снижение массы тела, диарея;
- -увеличение лимфоузлов (шейных, подмышечных, паховых, плотные, бугристые);
- -характерно развитие анемии;
- -инфильтраты в нижних долях, каверн нет, фиброз не образуется, развивается атипичная гранулема, типичные морфологические признаки туберкулеза отсутствуют;
- - МБТ обнаруживают в поражённых органах, при посеве крови, в мокроте – редко;
- -развивается первичный туберкулез: внутригрудных лимфоузлов, перикардит, ЦНС, диссеминированный;
- - развивается вторичный туберкулез легких, внелегочная форма – перикардит, поражение кишечника, периферических лимфоузлов, диссеминированный туберкулез, туберкулезные абсцессы шеи, грудных мышц, в забрюшинном пространстве.

Особенности течения ВЛТБ при ВИЧ-инфекции ($CD4 \leq 200$ кл/мм³).



- 1. Внелегочные формы преобладают над легочными;
- 2. Морфологические признаки, не характерные для ТБ-атипичные гранулемы (отсутствие центрального казеозного некроза), при этом увеличивается количество МБТ в пораженном органе;
- 3. МБТ: выделяют из пораженного органа при микроскопии и посеве материала или биоптата;
- 4. Тест Манту-часто ложно-отрицательный.



Рентгенологические особенности туберкулеза легких при ВИЧ-инфекции.

- 1. Редко поражаются верхние доли
- 2. Часто поражаются нижние доли
- 3. Редко формируются полостные образования, каверны, ателектазы
- 4. Инфильтраты в легких имеют пневмониеподобный вид
- 5. Часто увеличены внутригрудные лимфатические узлы (прикорневая аденопатия, паратрахеальная, медиастинальная лимфоаденопатия)
- 6. Часто наблюдают милиарную диссеминацию, развитие диффузных интерстициально-инфильтративных изменений в нижних отделах
- 7. Часто развивается тяжелый плеврит с выпотом.



Рисунок -1.
Боковой
рентгеновский
снимок грудной
клетки,
демонстрирующий
выраженное
затемнение в
средней и нижних
долях легких и
аденопатию у
мужчины со
СПИДом.

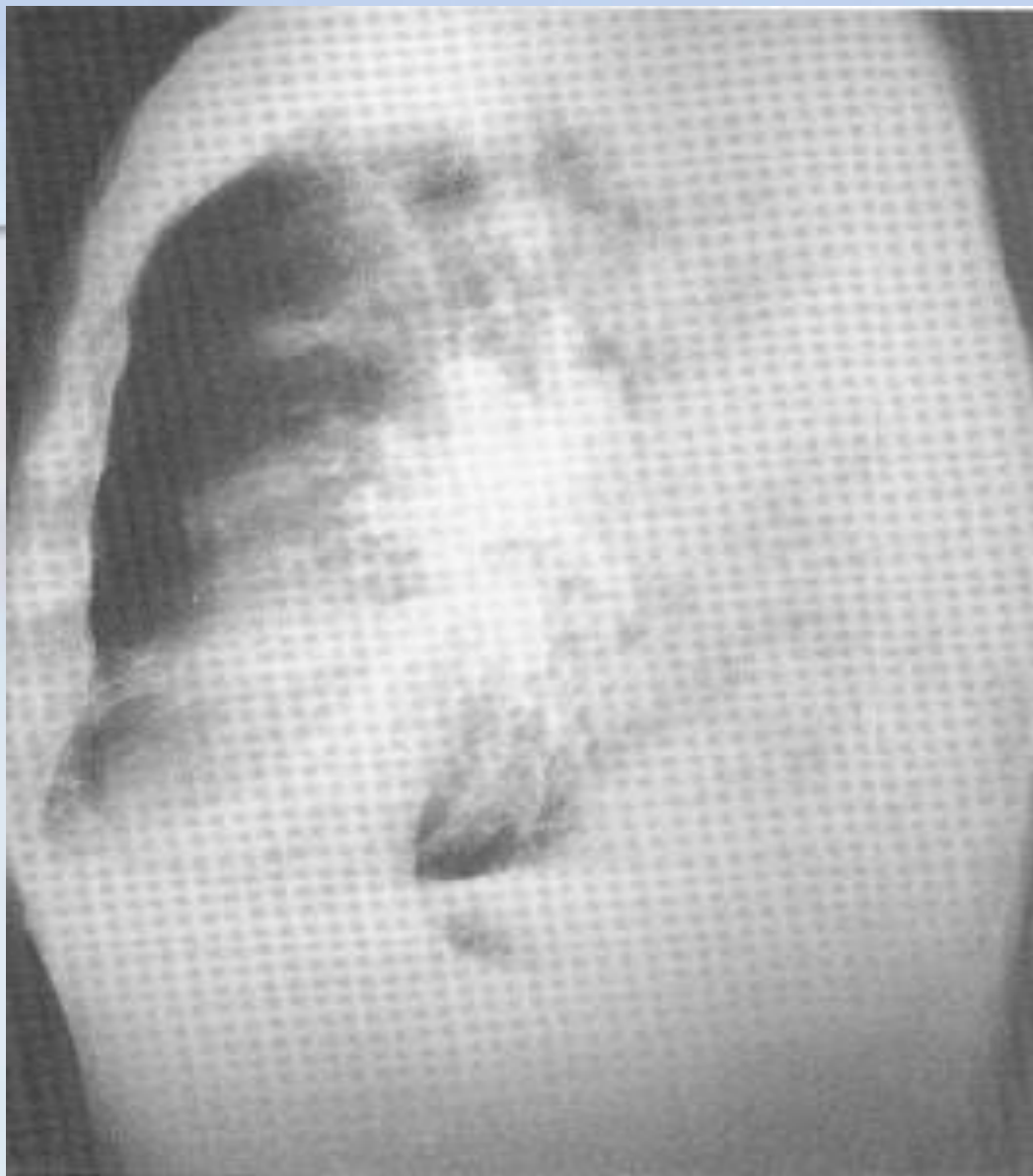




Рисунок -2.
Переднезадняя
рентгенограмма
легких, на которой
виден инфильтрат
в нижней части
правого легкого в
сочетании с
плевральным
выпотом.





Рисунок -3.
Переднезадняя
рентгенограмма
легких,
показывающая
билатеральный
диффузный
инфильтрат у
молодой женщины
с далеко зашедшей
ВИЧ-инфекцией.





Основные принципы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных:

- лечение туберкулеза проводится стандартными схемами;

■ - режимы и принципы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, не требующих АРТ, такие же как и для ВИЧ-негативных пациентов;

■ - лечение предпочтительно проводить под прямым наблюдением за приемом противотуберкулезных препаратов (ДОТ);

■ - лечение новых случаев проводят противотуберкулезными препаратами 1-го ряда;

■ - основной курс лечения состоит из интенсивной фазы (2 месяца) и поддерживающей фазы (4 месяца);

■ - через 2 месяца интенсивной фазы проводится оценка эффективности противотуберкулезного лечения;

■ - основной курс химиотерапии может быть пролонгирован, если нет достаточных доказательств эффективности лечения: больной продолжает выделять МБТ или проявляются клинические симптомы заболевания;

■ - противотуберкулезное лечение сочетают с АРТ при наличии показаний к ее назначению, однако и в этих случаях первым назначается противотуберкулезное лечение, а АРТ начинают через 2 недели противотуберкулезного лечения, при достижении хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов (обычно через 2 недели – 2 месяца);

■ - лечение проводят с учетом лекарственных взаимодействий рифампицина и суммации побочных эффектов противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.



Схема начального лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Клиническая ситуация	Рекомендуемая схема
Пока нет результатов анализа на чувствительность к препаратам	Изониазид 300мг/сут Рифампицин 600мг/сут Пиразинамид 20-30 мг/кг/сут*
При подозрении на лекарственную устойчивость	Изониазид 300мг/сут Рифампицин 600мг/сут Этамбутол 15-25 мг/кг в сутки Пиразинамид 20-30 мг/кг в сутки Схему подбирают с воответствии с результатами анализа
При лекарственной устойчивости	Изониазид 300мг/сут Рифампицин 600мг/сут Пиразинамид 20-30 мг/кг/сут + по крайней ере два других препарата, к которым есть чувствительность



Схема длительной терапии туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Клиническая ситуация	Рекомендуемое лечение
Микобактерии чувствительны к стандартной терапии	После начальной терапии в течение 2 мес продолжать изониазид (300мг/сут), рифампицин (600мг/сут), в течение 7 мес (или более 6 мес после прекращения бактериовыделения)
При лекарственной устойчивости	Подобрать режим в соответствии с результатами анализов. Длительность терапии зависит от клинико-рентгенологических данных и сроков прекращения бактериовыделения
При устойчивости или непереносимости изониазида	Рифампицин (600 мг/сут), этамбутол (15-25 мг/кг в сутки) в течение 18 или 12 мес после прекращения бактериовыделения. Рекомендуется также пиразинамид (20-30 мг/кг в сутки*)
При непереносимости рифампицина	Изониазид (300 мг/сут), пиразинамид (20-30 мг/кг в сутки), этамбутол (15-25 мг/кг в сутки) в течение 18 или 12 мес после прекращения бактериовыделения