

Кафедра пропедевтики внутренних болезней  
с курсом фтизиатрии

# Туберкулез и ВИЧ

к.м.н., доц. Дьяченко О.А.

2017 г.

ДВГМУ

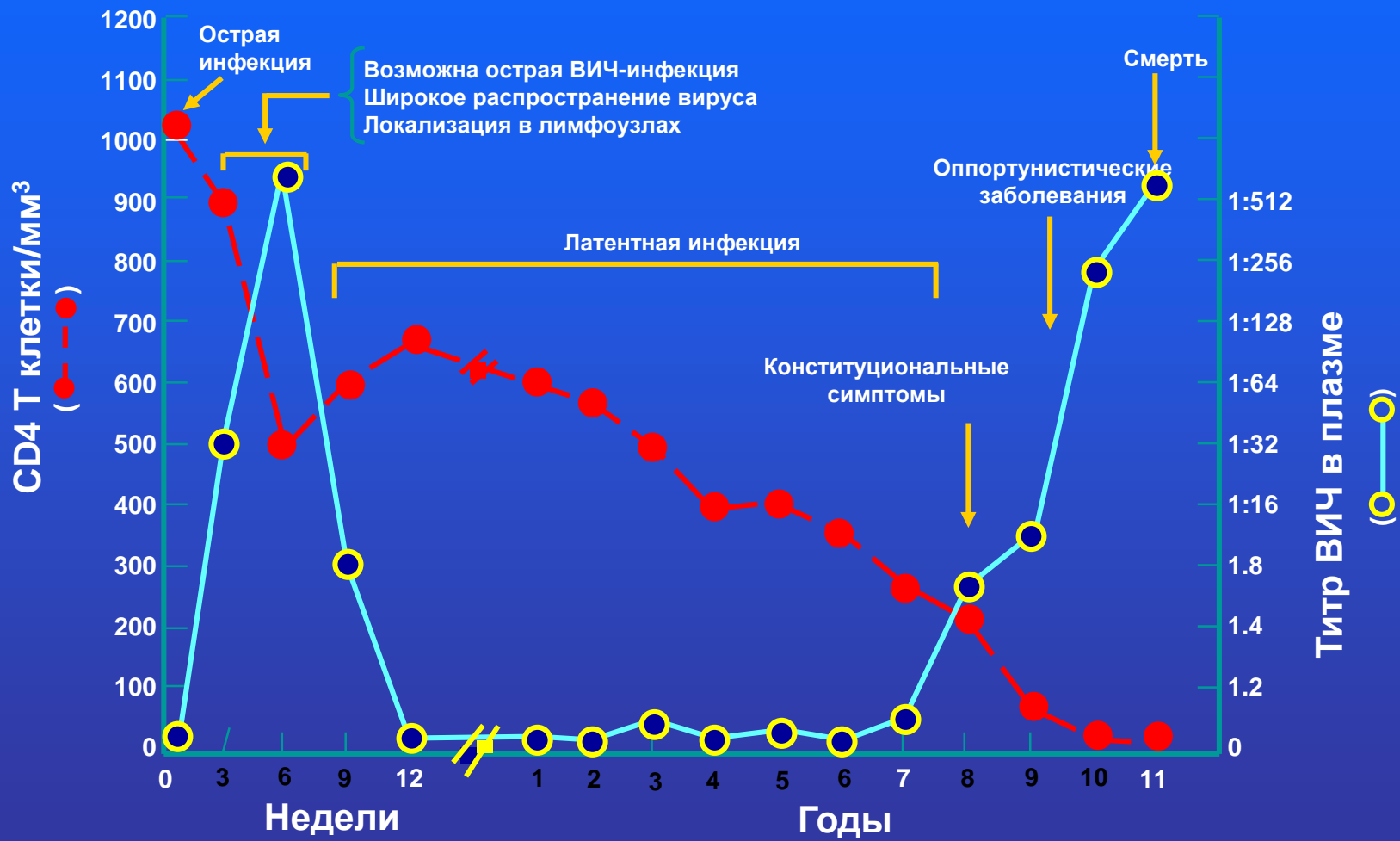


# Актуальность



- Поскольку социально обусловленные заболевания, к которым относятся и туберкулез, и ВИЧ-инфекция, распространены в одних и тех же группах населения, они часто ассоциируют друг с другом.
- ВИЧ-инфекция, вызывая нарушения в иммунном статусе, является фактором риска развития активного туберкулеза у инфицированных микобактериями туберкулеза. Риск возрастает с усилением иммунодепрессии.
- Известно, что у лиц, инфицированных ВИЧ и микобактериями туберкулеза, ежегодная вероятность развития туберкулеза составляет около 10%, тогда как у не инфицированных ВИЧ эта вероятность не превышает 10% на протяжении всей жизни.

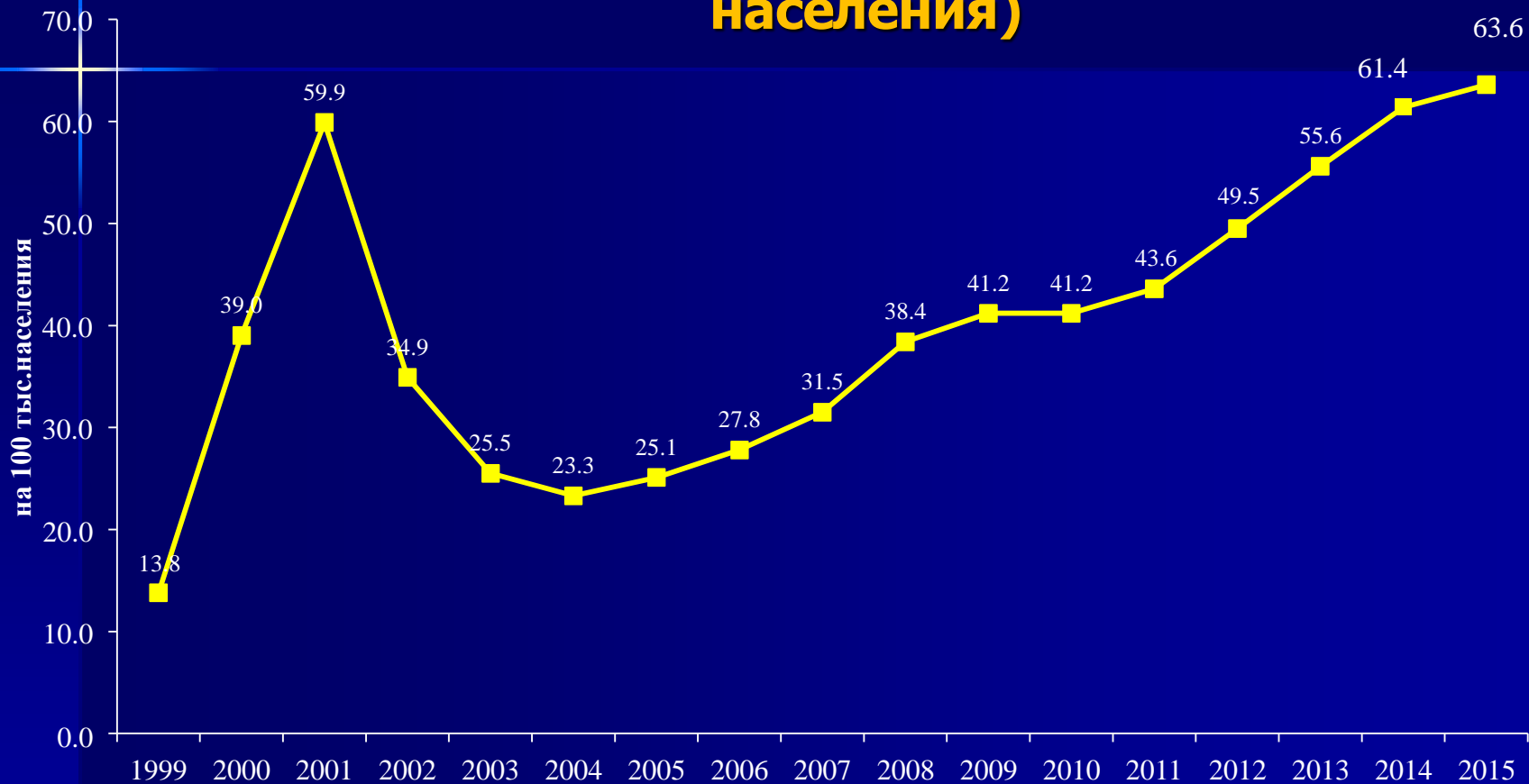
# Естественное течение ВИЧ-инфекции



ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-инфекция

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

## Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией В Российской Федерации по годам (на 100 тыс. населения)

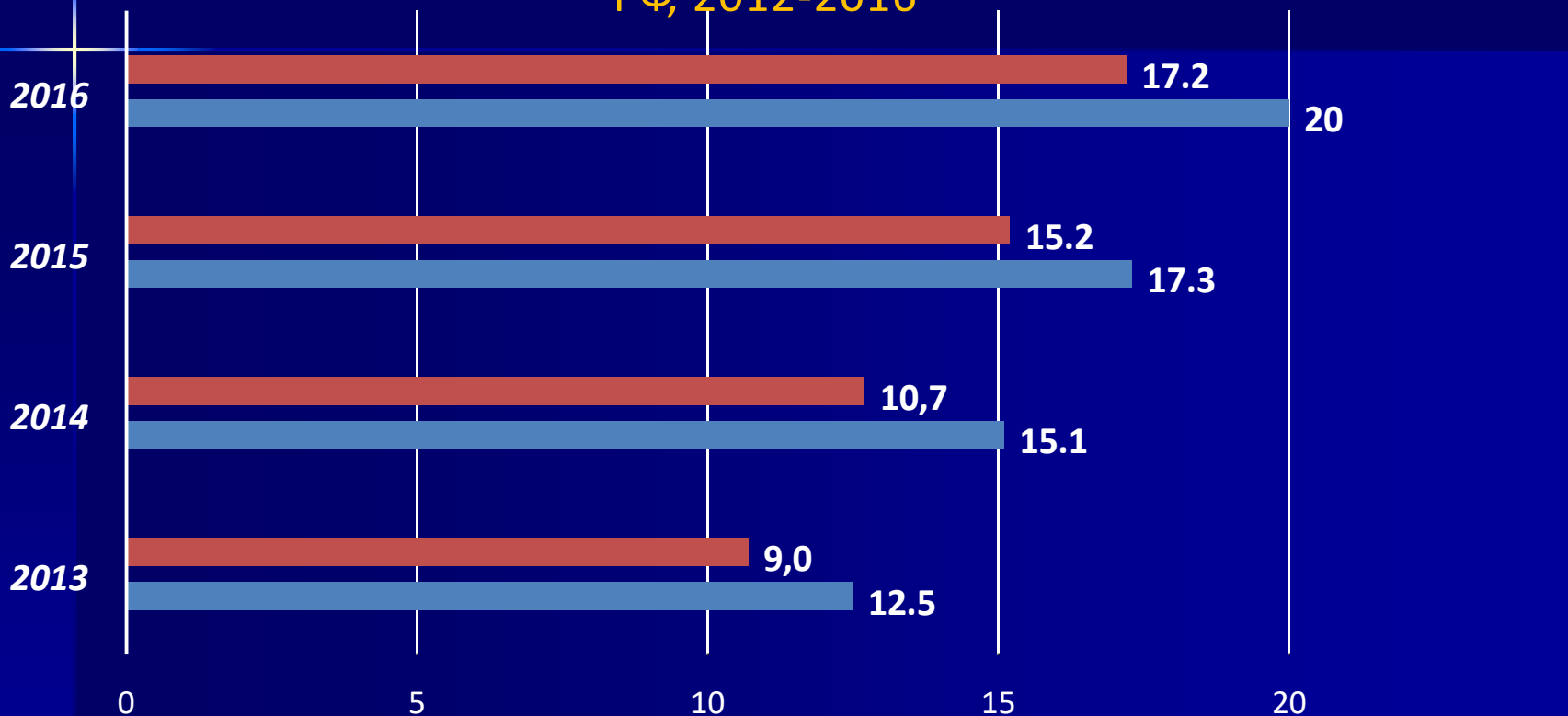


## Число больных активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, состоявших под наблюдением в РФ

В 2016 г. на учете состояло 30662 больных ВИЧ/ТБ



## ДОЛЯ БОЛЬНЫХ ТБ/ВИЧ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТБ И БОЛЬНЫХ ТБ, СОСТОЯВШИХ НА ДИСПАНСЕРНОМ УЧЕТЕ В РФ, 2012-2016

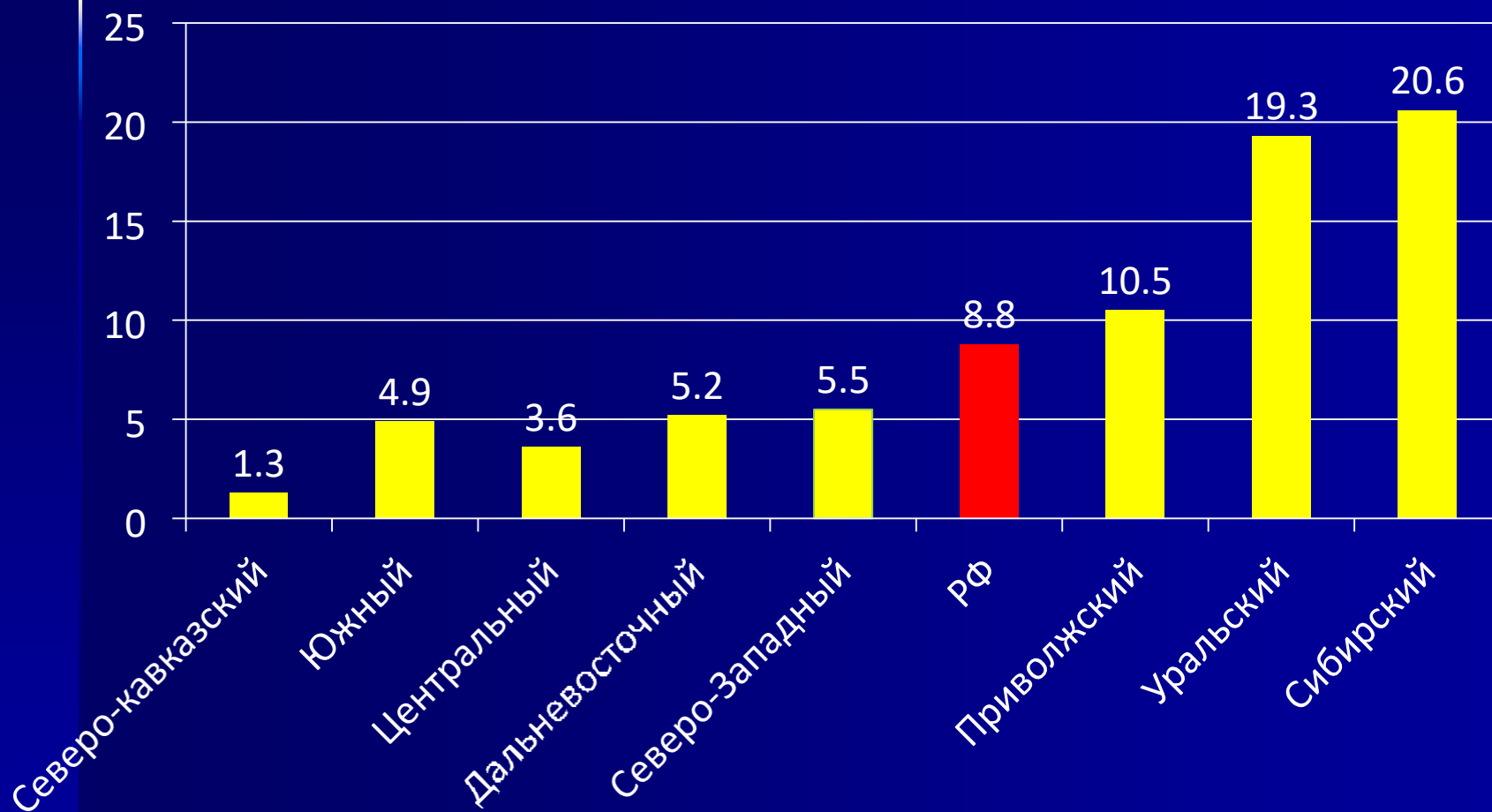


■ Доля больных ВИЧ/ТБ среди всех больных туберкулезом, состоявших на диспансерном учете на 31 декабря

■ Доля впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом

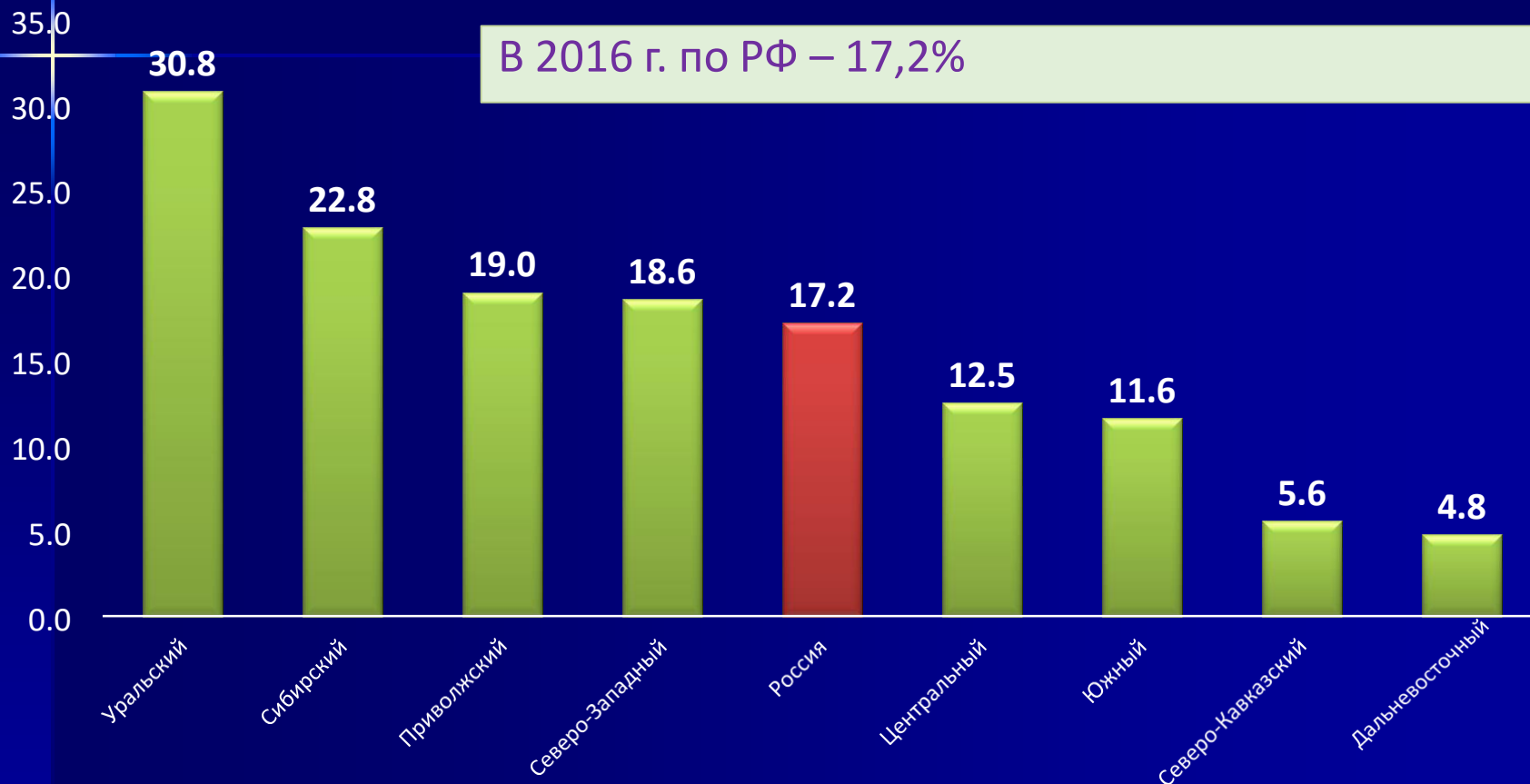


# Заболееваемость ТБ/ВИЧ по федеральным округам, 2016 год, на 100 тыс. населения

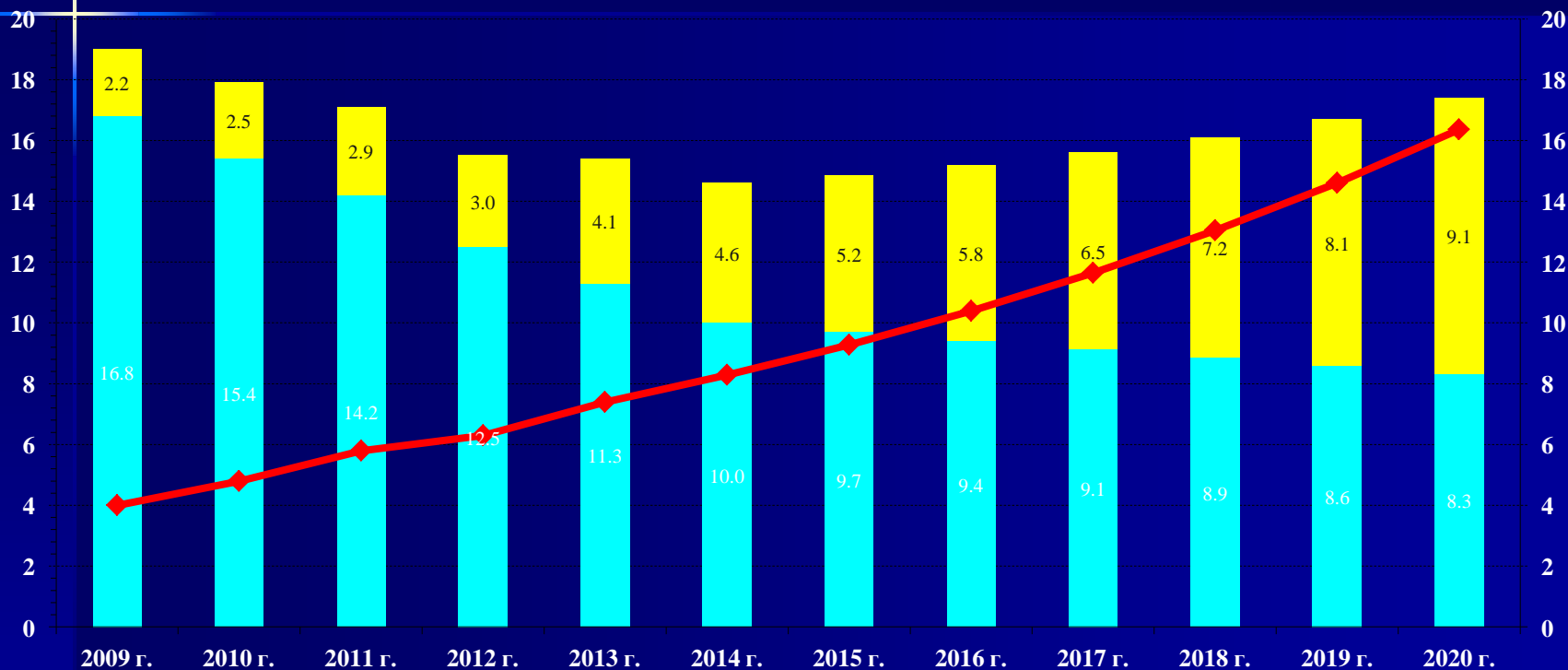




# Доля больных ВИЧ/ТБ среди всех больных туберкулезом, состоявших на диспансерном учете на 31 декабря 2016 г., в федеральных округах РФ



# Прогноз смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ВИЧ/ТБ инфекции (на 100000 населения)



■ Умерли: От ВИЧ в 4б, 4в и 5 ст. при наличии микобактериальной инфекции 
 ■ От туберкулеза 
 ◆ От ВИЧ-инфекции

Туберкулез и ВИЧ-инфекция

# ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

# Туберкулез

Основная точка приложения ВИЧ -  
CD4-лимфоциты

Противотуберкулезный иммунитет -  
реакции ГЗТ, основная клетка-  
эффектор - CD4 лимфоцит

На фоне прогрессирующего снижения CD4-лимфоцитов изменяются  
иммунные реакции туберкулезного воспаления

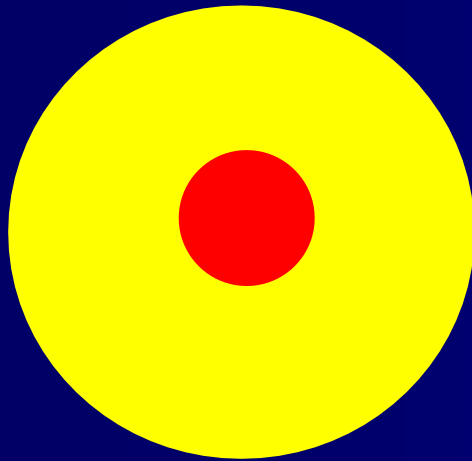
Морфологические  
особенности

Клинические особенности

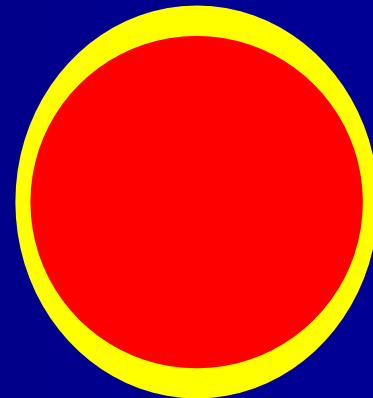


# Схема изменений клеточных реакций при туберкулезе при прогрессировании иммунодефицита

■ ТБ

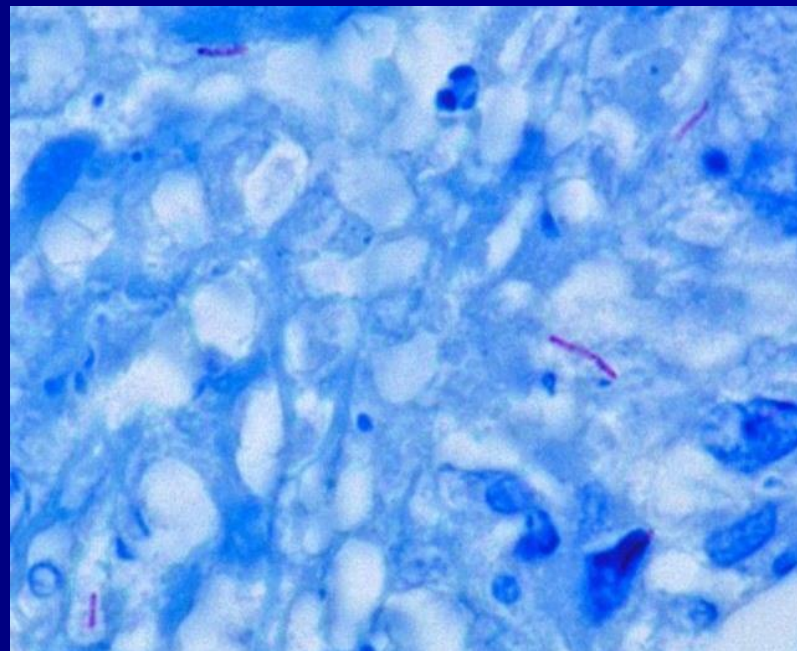
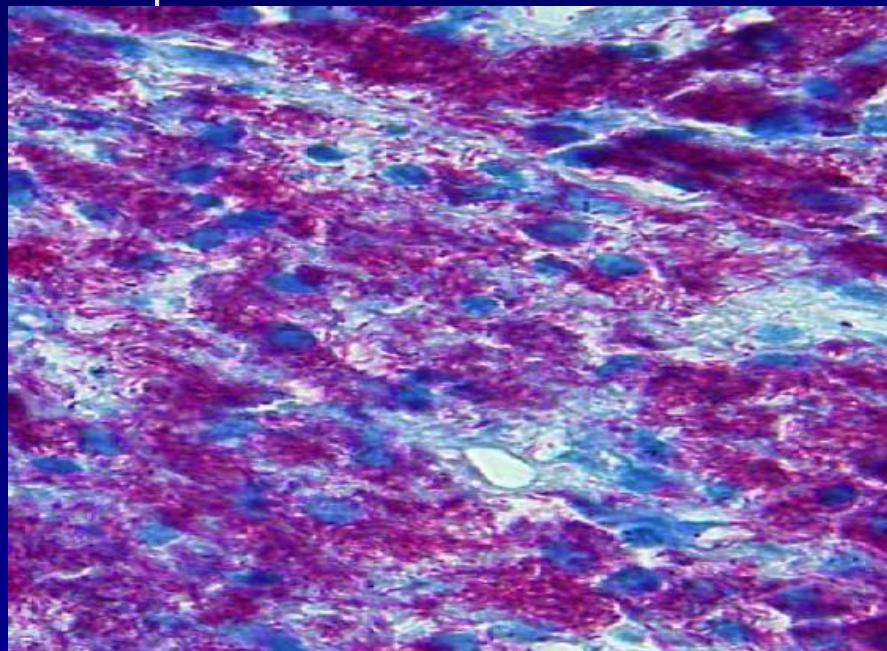


■ ТБ/ВИЧ



- Гранулематозный слой
- Казеозно-некротический слой

# Морфология туберкулеза



# Особенности морфологических изменений

- Отсутствие специфических гранул в 73% случаев с наличием очагов казеозного некроза
- В 27% только гнойное расплавление тканей с большим количеством МБТ

*МБТ без гранул в тканях –*

*характерная особенность ТБ на фоне СПИДа*

# Зависимость морфологических изменений от степени иммунодефицита

Степень иммунодефицита	Гистологические изменения
Легкая	Специфические гранулемы с казеозным некрозом и КУБ
Средняя	Нет гранулем. Казеозные очаги с небольшим кол-вом МБТ или без МБТ
Тяжелая	Гнойное расплавление тканей с большим кол-вом МБТ



# ТБ у ВИЧ-инфицированных детей

- Большинство ВИЧ-инфицированных детей заражаются вирусом **перинатально**.
- Поэтому максимальная распространенность ВИЧ-инфекции среди детей приходится на **младенцев и детей до 5 лет**, которые составляют возрастную группу, где наиболее сложно выяснить причину острого и/или хронического заболевания лёгких, в том числе и туберкулёза.
- **На ранних стадиях**, когда иммунные реакции еще не нарушены, признаки ТБ у ВИЧ-инфицированных детей такие же, как и у детей без ВИЧ-инфекции.
- **По мере прогрессирования ВИЧ** и ослаблении реакций иммунитета чаще развиваются диссеминированные формы ТБ.
- У ВИЧ-инфицированных детей нередко встречаются туберкулезный менингит, милиарный ТБ и генерализованная лимфаденопатия.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция

# КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

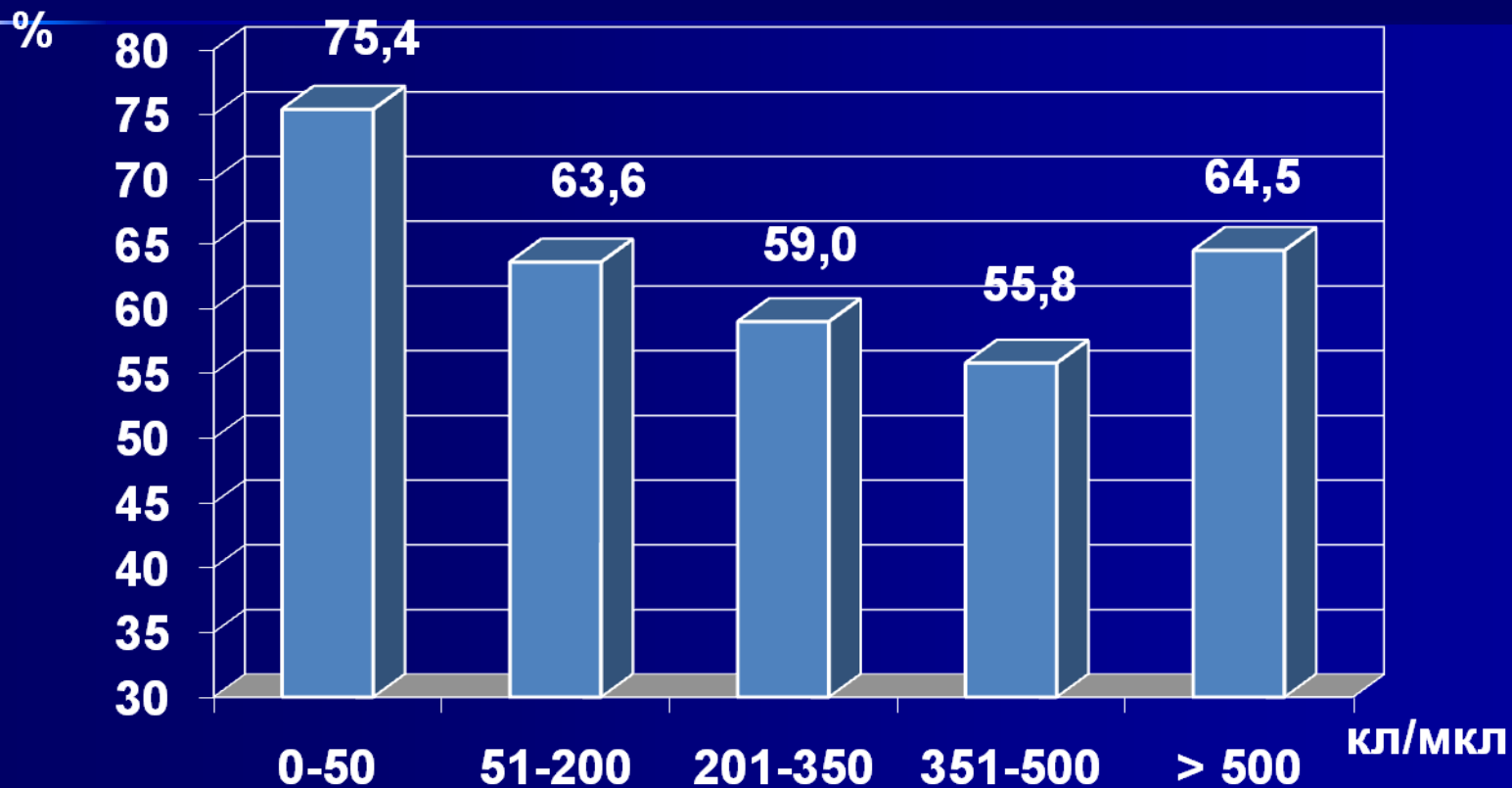
# Проявления ТБ у ВИЧ-инфицированных (по данным ВОЗ)

<b>Стадии ВИЧ инфекции</b>	<b>Проявления</b>
Ранние (ТБ-сопутствующее заболевание)	Типичные для ТБ
Поздние (СПИД) (ТБ-осложнение)	Атипичные

# Характеристика ТБ при ВИЧ-инфекции

Признаки	Стадия ВИЧ	
	Ранняя	Поздняя
По проявлениям напоминает	Вторичный ТБ	Первичный ТБ
Результаты исследования <u>мокроты</u> на МБТ	Часто МБТ(+)	Часто МБТ(-)
В других жидкостях и выделениях (крови, моче, кале, тканях и др.)	Часто МБТ(+) до 60%.	Часто МБТ(+) до 75%
Рентгенологическая картина	Л/У не увеличены. Деструкция часто. Верхнедолевая локализация	Л/У резко увеличены. <u>Деструкция редко</u> . Нижне и средне долевая локализация.
Динамика	Медленная	Быстрая

## Частота выявления МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных в зависимости от уровня CD4



# Выявление МБТ

## Биологический субстрат выявления МБТ

■ мокрота	86,1%
■ плевральная жидкость	3,2%
■ моча	3,5%
■ свищи л/узлов	1,4%
■ кожа	0,1%
■ пунктат л/узла	1,9%
■ ликвор	3,7%

# Клиника

1. Лихорадка
2. Профузные ночные поты
3. Снижение веса (до 15-25 кг за месяц)
4. Нарастающая кахексия
5. Быстро нарастающая адинамия

# Активный скрининг четырех клинических симптомов

1. кашель,
2. лихорадка,
3. ночная потливость,
4. потеря массы тела

Скрининг должен проводиться при каждом обращении пациента за медицинской помощью в любое медицинское учреждение.



## **Влияние присоединения ВИЧ-инфекции к уже имеющемуся активному ТБ**

- Способствует скоротечному злокачественному течению ТБ
- Предрасполагает к развитию тяжелых осложнений: легочных кровотечений, спонтанный пневмоторакс и др.
- Вызывает прогрессирование затихшего ТБ (в стадии обратного развития)

# Влияние ТБ на ВИЧ-инфекцию

- Ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции и переход ее в СПИД



## Частота генерализации процесса

- Частота генерализации процесса ТБ нарастает с повышением степени иммунодепрессии: с 15% при СД4 более 500 до 72% при СД4 менее 500.
- При умеренном снижении иммунитета сначала поражается лимфатическая система (увеличиваются все группы лимфоузлов), затем развивается гематогенная диссеминация по типу милиарного ТБ.
- При СД4 менее 100 клеток в 1 мкл острый гематогенный процесс развивается первично, минуя лимфогенную стадию.

# Диагностика туберкулёза лёгких

## ■ Обязательные обследования

- Рентгенография ОГК
- 3-х разовое исследование мокроты на КУБ методом микроскопии и обязательно на МБТ методом посева на стандартную среду Левенштейна-Йенсена

## ■ Дополнительные обследования

- Томография средостения
- Компьютерная томография органов грудной клетки
- Фибробронхоскопия
- методы определения МБТ ВАСТЕС, ПЦР
- Трансторакальная биопсия легкого
- Открытая биопсия легкого
- Тест-терапия противотуберкулезными препаратами (под контролем фтизиатра)

# Реакция на туберкулиновую пробу Манту с 2ТЕ, Диаскинтест

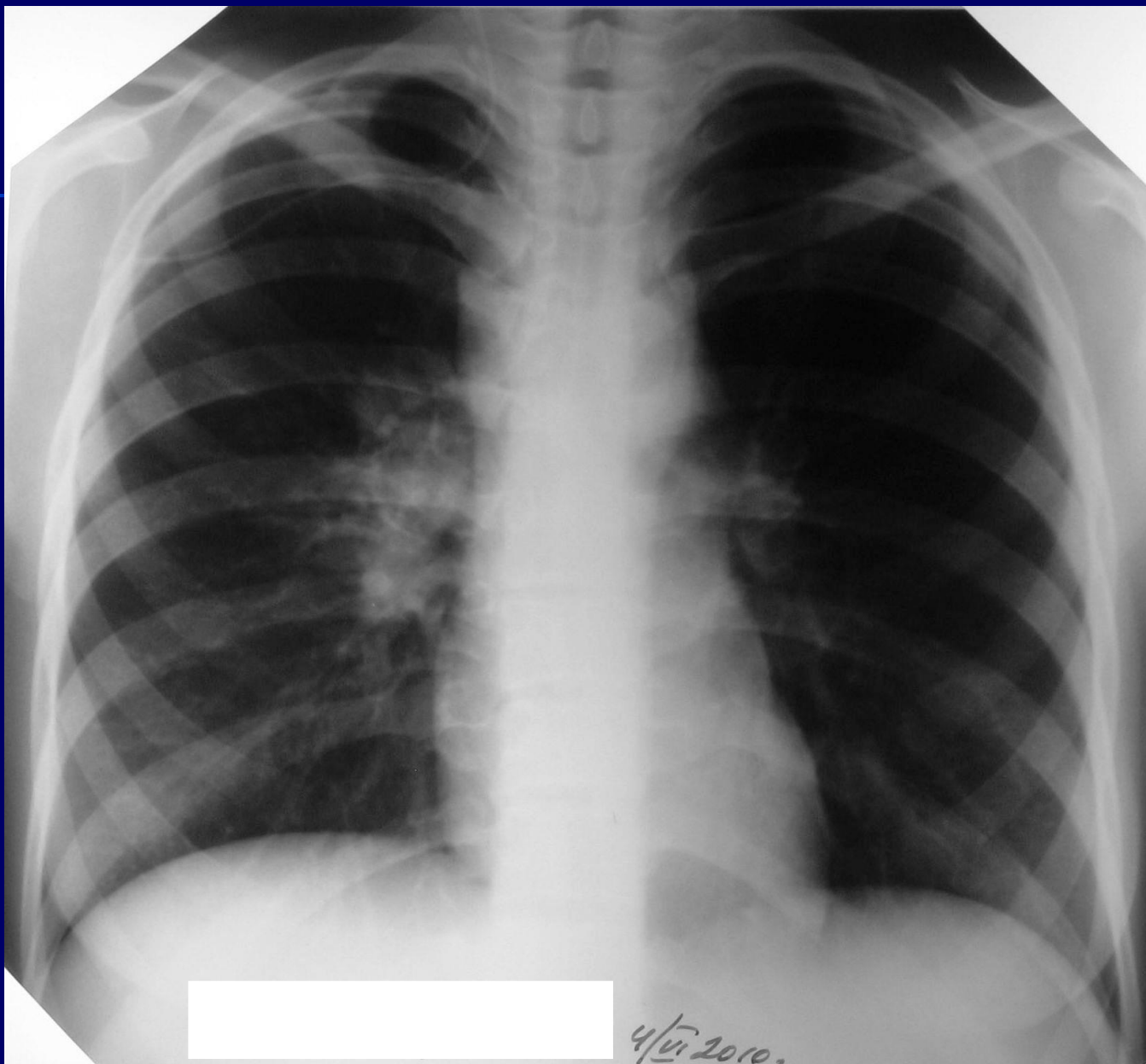
- Как правило, отрицательная (Отрицательная анергия)
- Лишь в 5-7% слабоположительная

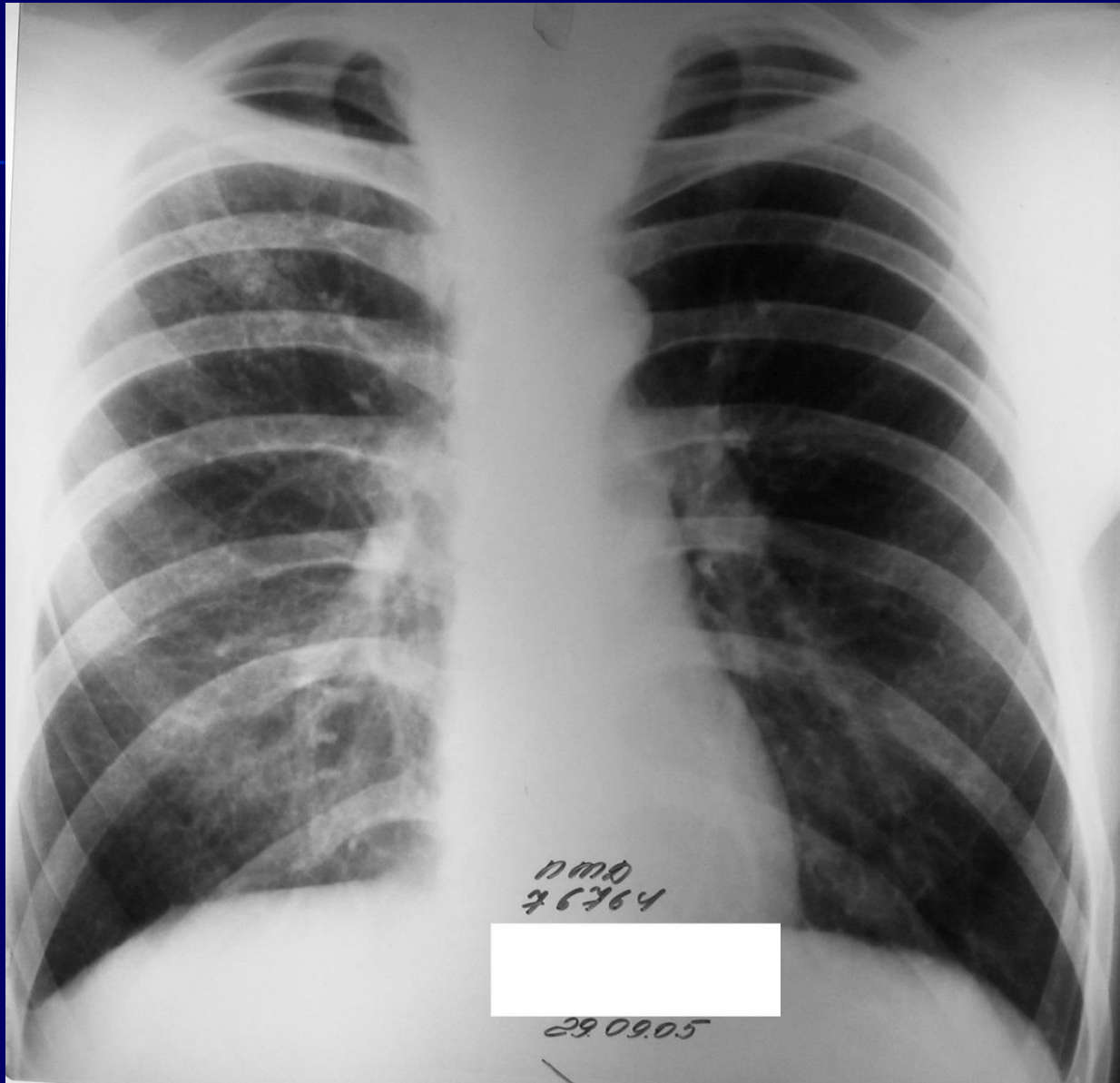


# Нормальная рентгенограмма



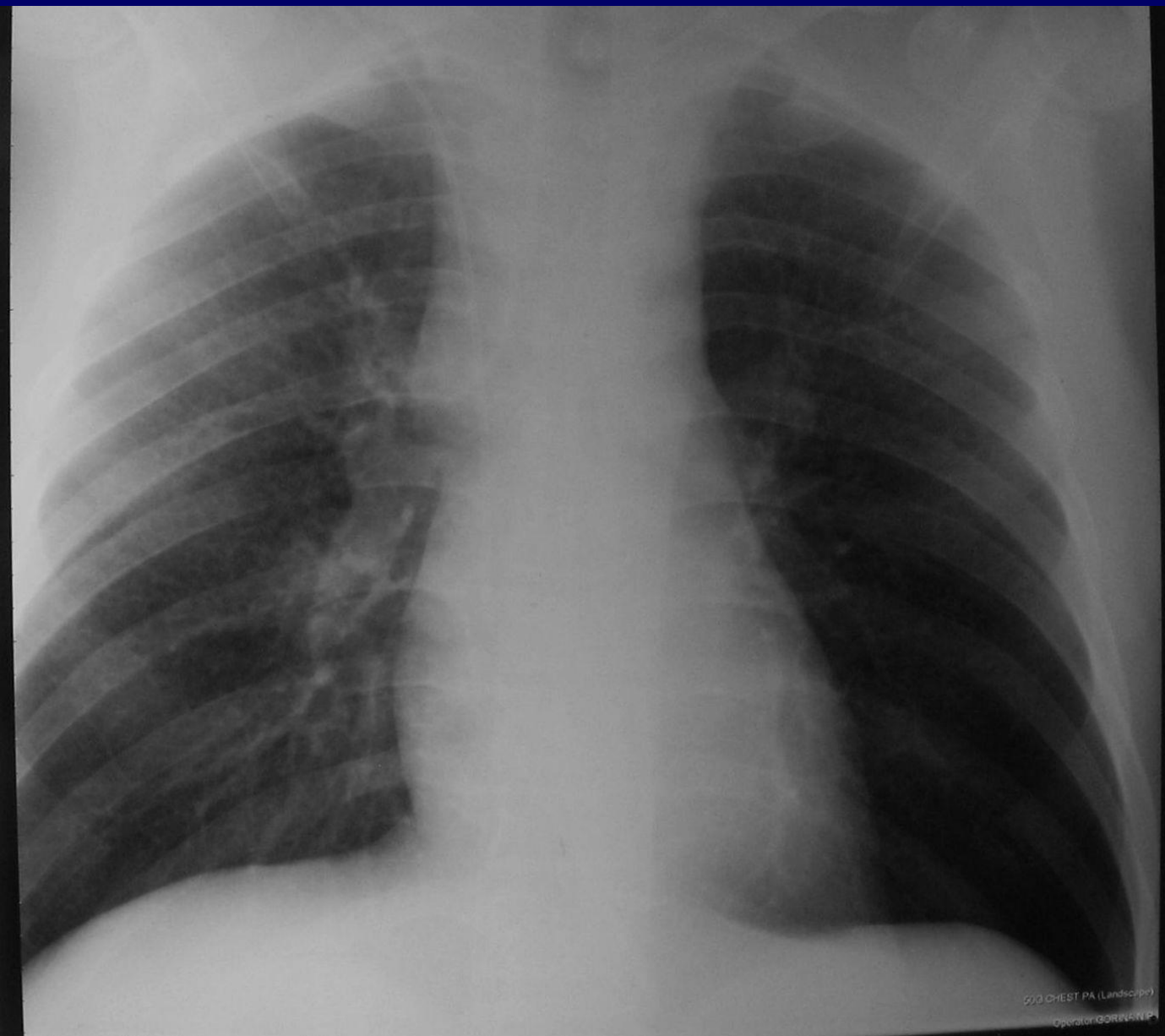
# Внутригрудная аденопатия





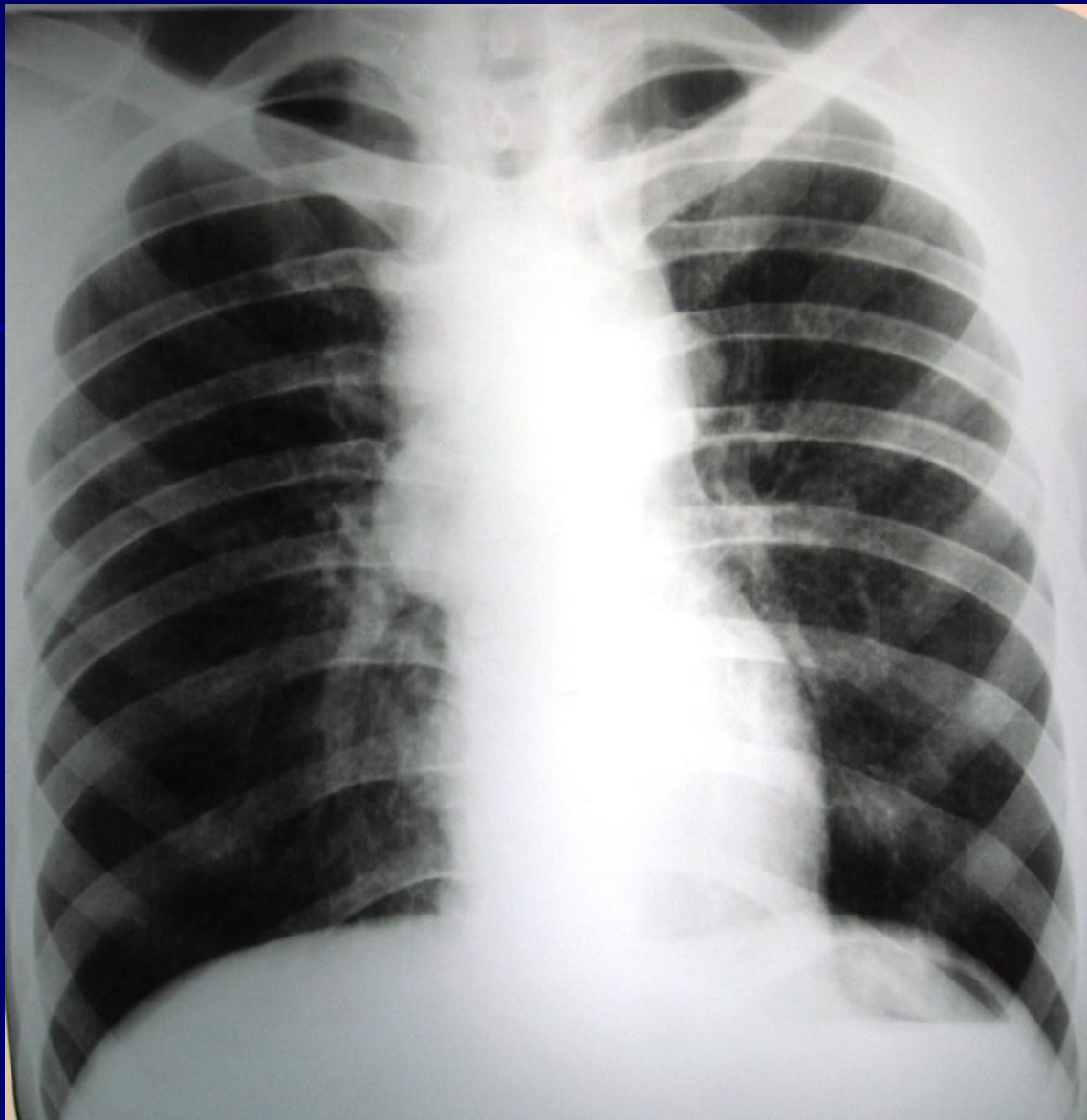


# Внутригрудная аденопатия



# Внутригрудная аденопатия





# Аденопатия с гематогенной диссеминацией



## Гематогенная диссеминация



# Лимфогенная диссеминация



Туберкулез и ВИЧ-инфекция

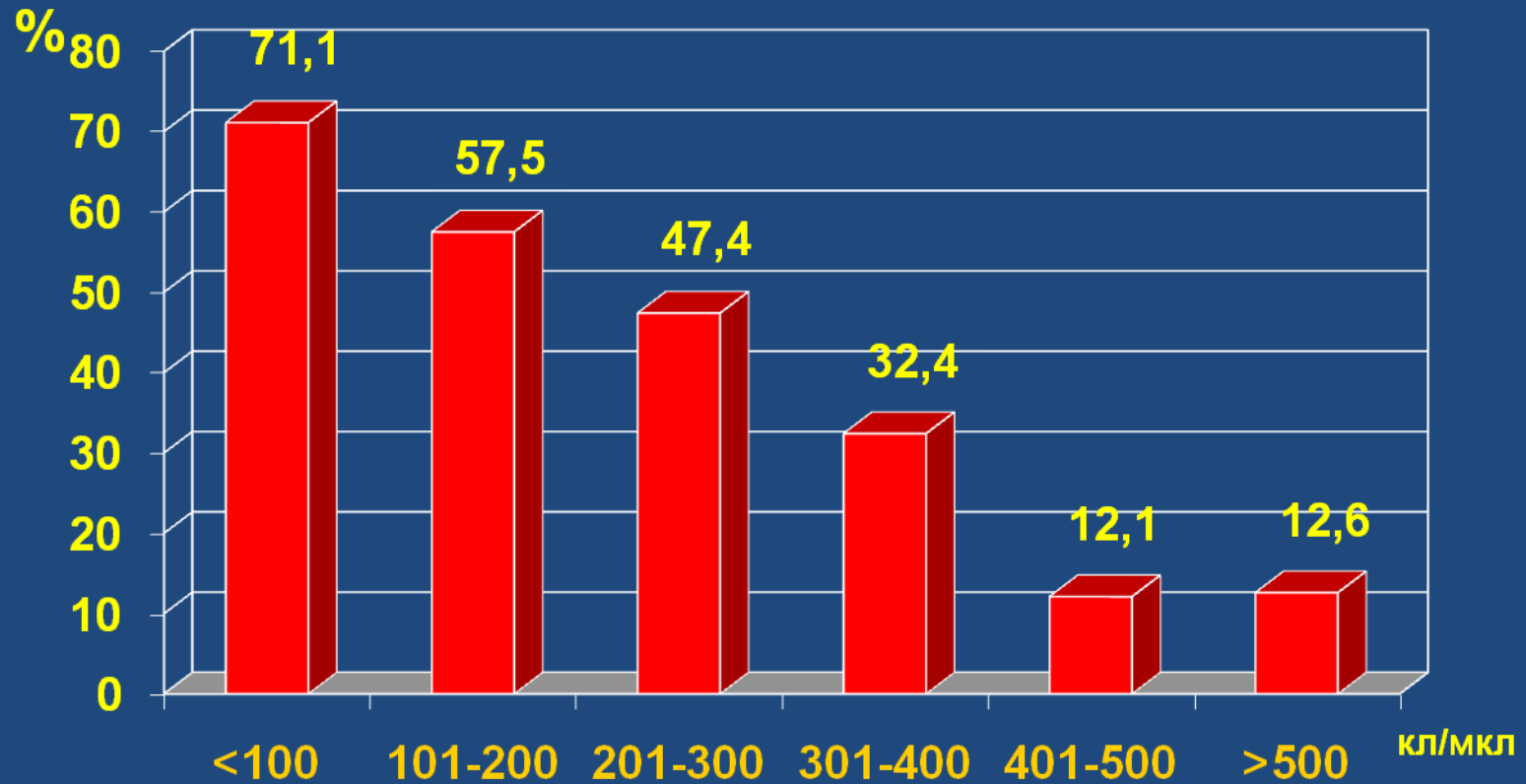
## **Внелегочный туберкулёз у ВИЧ-инфицированных**

# Патогенетические предпосылки развития и особенностей течения внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

- Снижение показателей клеточного иммунитета способствует быстрому распространению МБТ в организме
- Течение по типу первичного туберкулеза
- Выраженная склонность к экссудативным реакциями
- Тропность МБТ и ВИЧ к лимфоидной ткани



## Частота внелегочного туберкулеза в зависимости от уровня CD4



# Внелегочный туберкулез. Структура в сравнении

ВИЧ –  
(3-7%)

ВИЧ +  
(30-70%)

1. Туберкулез мочевыделительной системы
2. Туберкулез костей и суставов
3. Туберкулез лимфатических узлов
4. Туберкулез ЦНС
5. Наиболее часто изолированное (моноорганное) поражение

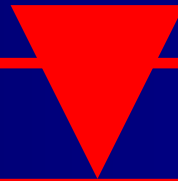
1. Туберкулез лимфатической системы
2. Туберкулез ЦНС
3. Туберкулез мочевыделительной системы
4. Туберкулез печени
5. Течение по типу туберкулозеписа (туберкулозепис Ландузи)

## Особенности течения ВЛТБ при ВИЧ-инфекции ( $CD4 \leq 200$ кл/мм<sup>3</sup>)

1. Генерализованные формы, всегда с вовлечением органов грудной клетки
2. Морфологические признаки, не характерные для ТБ: тотальные поля казеоза, имеющего нетипичную структуру, быстрое формирование распада (флегмоны!!).
3. МБТ массивно выделяют из пораженного органа при микроскопии и посеве материала или биоптата

## Атипичное течение внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (CD4<200 кл/мкл)

Не формируется гранулем, т.к. нет клеточного компонента воспаления. Преобладают некротические реакции, свойственные для неспецифических заболеваний, выражен отек без отграничения



Высокая склонность к генерализации,  
Быстрая положительная динамика под воздействием специфического лечения

# Диагностика внелегочного ТБ

■ Для всех форм внелегочного туберкулёза характерен интоксикационный синдром:

- Длительный субфебрилитет или лихорадка (чаще недели, реже месяцы).
- Потеря в весе
- Анемия
- Слабость, недомогание

## Диагностика внелегочного ТБ без симптомов поражения конкретных органов и систем (лихорадка неясного генеза)

- Компьютерная томограмма (Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограмма средостения)
- Анализ мочи
- УЗИ органов брюшной полости
- Посев крови, мочи, мокроты на МБТ
- Отсутствие ответа на лечение антибиотиками широкого спектра действия
- Тест-терапия 3 (изолированно) противотуберкулезными препаратами (под контролем фтизиатра)
- Клиническая картина

# 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 момента 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.

## Туберкулез периферических лимфоузлов





# Туберкулез периферических лимфоузлов



## Туберкулез органов брюшной полости

- Преимущественное поражение лимфоидных органов (селезенка, лимфоузлы)

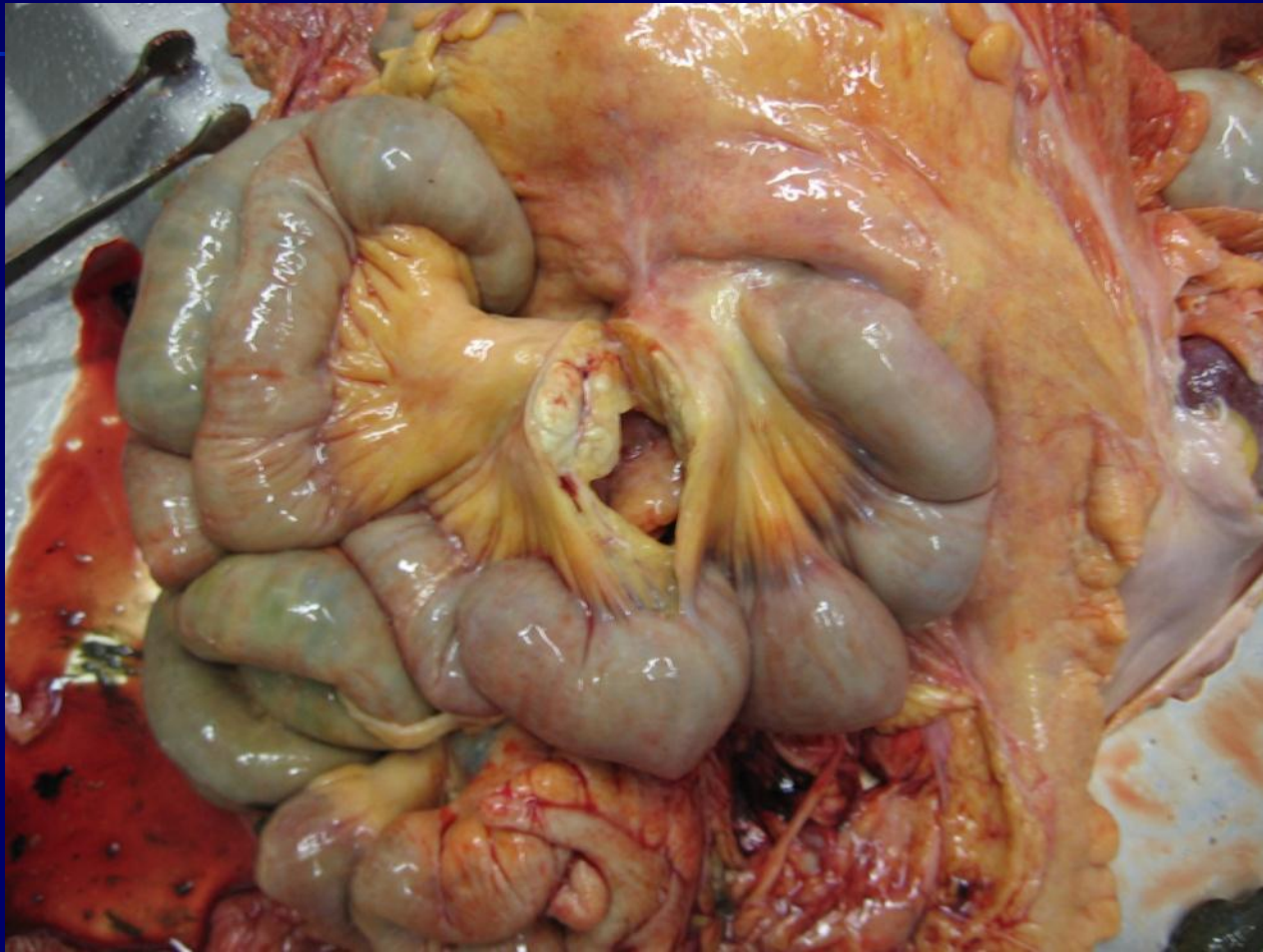
- типичные «зоны настороженности»:

А. лимфоузлы ворот печени

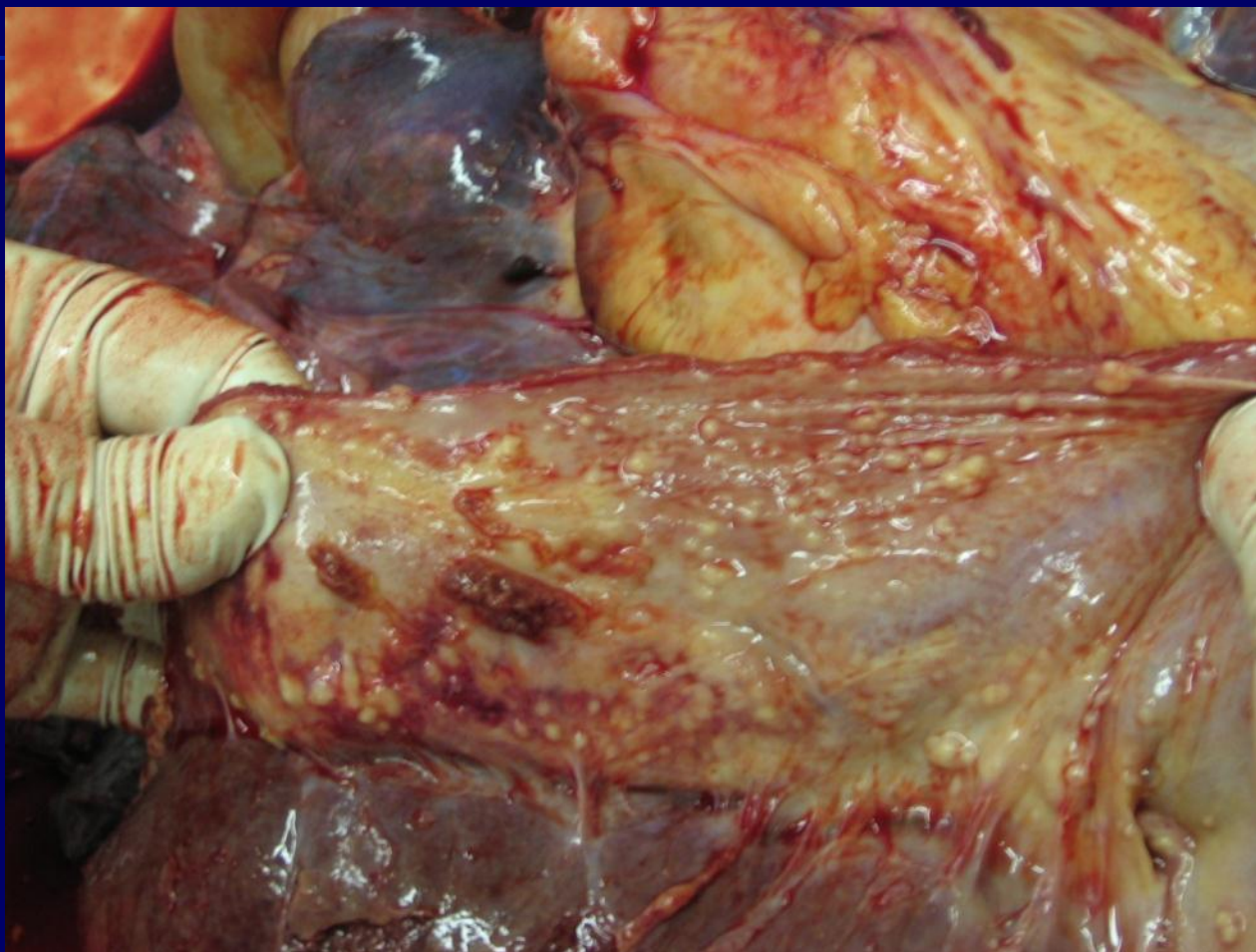
Б. забрюшинные лимфоузлы

Клинически: боли, вздутие живота, асцит, нарушения стула

## Туберкулез мезентериальных лимфоузлов



## Диссеминация по брюшине



## Туберкулез печени

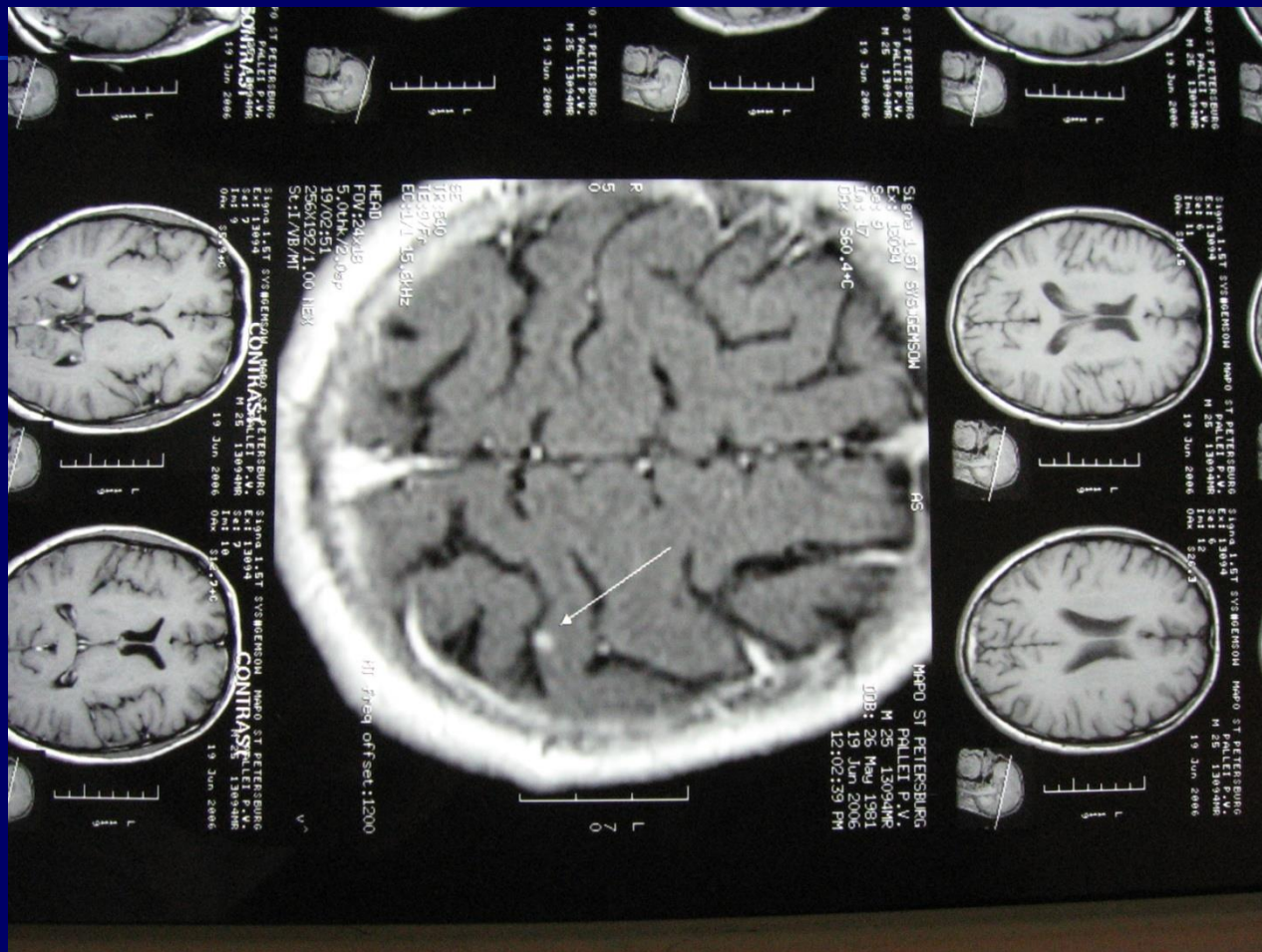
- Желтушный синдром без эффекта от гепатопротективной терапии у больных с максимально низкими значениями CD4



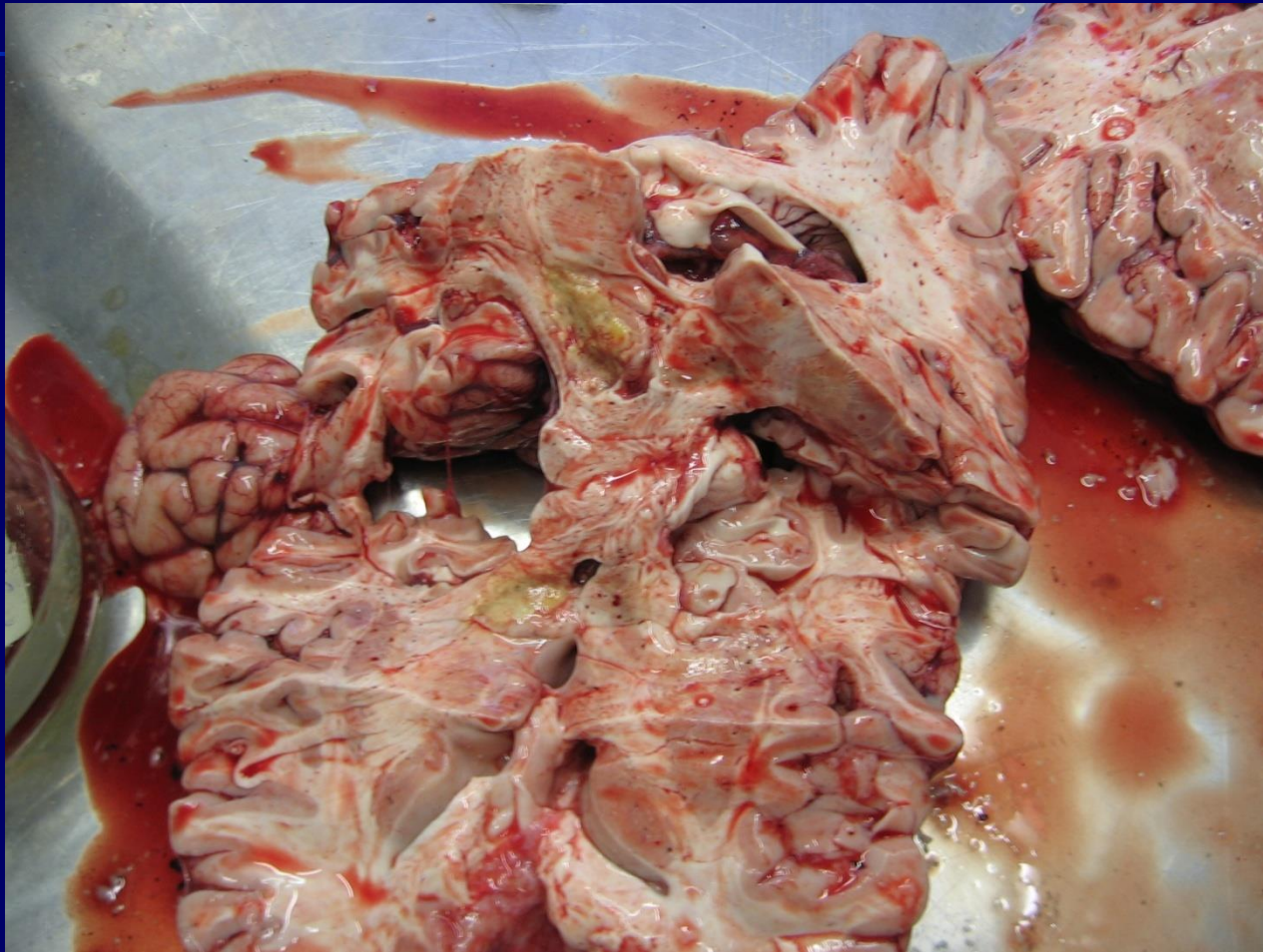
## Поражение ЦНС

1. Наибольшая частота летальных исходов среди форм туберкулеза
2. Доминирует картина отека головного мозга
3. Часто отсутствие выраженного плеоцитоза на ранних стадиях развития менингита (при этом МБТ в ликворе определяются!!)
4. в ликворе нейтрофильный плеоцитоз, резко сниженный сахар
5. Менингоэнцефалиты (более 50%)
6. Крупнофокусное поражение

# Очаговое поражение вещества головного мозга



## Крупный очаг туберкулеза в стволе мозга





# Диагностика туберкулёза мочевой системы

- Стойкая протеинурия и гематурия, которые не поддаются лечению антибиотиками широкого спектра действия.
- Отсутствие роста неспецифической микрофлоры.
- Посев мочи на МБТ, микроскопия
- УЗИ, МРТ почек.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция

## Химиотерапия и химиопрофилактика и ТБ

(«Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», Москва, 2016г.)

# Химиотерапия

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

1. степень иммуносупрессии у больного;
2. взаимодействие медикаментов, которые принимает больной (как антиретровирусных, так и противотуберкулёзных препаратов);
3. вероятность возникновения, выявление и коррекцию нежелательных явлений;
4. вероятность возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета.
5. Химиотерапия туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией должна быть начата в максимально ранние сроки после установления диагноза. Эмпирическое назначение противотуберкулёзных препаратов при подозрении на туберкулёз у больных ВИЧ-инфекции оправдано в случае тяжелого состояния пациента.
6. Выбор режима основывается на данных анамнеза и спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя.

# Показания к назначению АРВТ у взрослых больных ВИЧ/ТБ

(«Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», Москва, 2016г.)

Количество CD4+лимфоцитов	Рекомендации
Менее 100 клеток/мкл	Начинают лечение ТБ. Если пациент его хорошо переносит, как можно раньше (в течение 2-3 нед.) присоединяют АРВТ.
От 100 до 500 клеток/мкл	Начинают лечение ТБ. АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых 2 мес.).
Более 500 клеток/мкл	Начинают лечение ТБ, одновременно проводят контроль количества CD4+ лимфоцитов. АРВТ назначают вместе с ПТП, если на фоне лечения ТБ количество CD4+ лимфоцитов становится <500клеток/мкл или имеет место прогрессированиеТБ. После завершения терапии ТБ АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией с целью профилактики рецидива ТБ.

# Организация химиопрофилактики туберкулеза

■ При постановке на ДУ в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом врач-инфекционист определяет:

1. Принадлежность пациента к группе риска по туберкулезу (в обязательном порядке выясняет наличие контактов с больными туберкулезом).
2. Проводит активный опрос о наличии клинических симптомов, характерных для туберкулеза:

**лихорадка**

**кашель**

**снижения массы тела**

**ночная потливость**

Эти вопросы врач-инфекционист, врач-фтизиатр в обязательном порядке должны задать не только на первичном приеме, но и далее при каждой консультации.

**Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией (март, 2016г.)**

# Режимы химиопрофилактики туберкулеза больному ВИЧ-инфекций

*При противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифампентина альтернативными схемами лечения являются:*

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + пиразинамид (25 мг/кг) -3-4 месяца.

2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + этамбутол (15 мг/кг) - 3-4 месяца.

Приоритетным является назначение комбинированных противотуберкулезных препаратов.

## Организация химиопрофилактики туберкулеза

- Консультирование больного врачом-фтизиатром проводится в кабинете скринингового обследования на туберкулез в поликлинике по месту жительства или Центре СПИД.
- Необходимо наличие обратной связи с пациентом (в течение первого месяца химиопрофилактики не реже 1 раза в 10-14 дней, далее – не реже 1 раза в месяц)

## Организация химиопрофилактики туберкулеза

- Не следует направлять пациентов для проведения ХП в противотуберкулезные учреждения (если в них нет возможности полностью разделить потоки пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с туберкулезом) ввиду высокого риска заражения, в т.ч. повторного, с развитием заболевания.
- Назначение режима химиопрофилактики проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению ВК после получения письменного информированного согласия пациента.



## Показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. снижение количества CD4+лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее;
2. положительные иммунологические тесты: внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты IGRА вне зависимости от выраженности иммунодефицита;
3. принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты:

## **К группам больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза относятся:**

1. лица, ранее перенесшие туберкулез (до инфицирования ВИЧ), в том числе спонтанно излеченный;
2. лица из контакта с больным туберкулезом, в т.ч. лица из очагов смерти от туберкулеза;
3. лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН в течение 3 лет после освобождения (если они не получали ХП ранее);
4. лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

# Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

- **Противопоказания:** наличие признаков активного туберкулеза.
- **с осторожностью при:**
  1. хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза;
  2. хронической болезни почек 4-5 стадии (для схем с рифампицином);
  3. заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом

# Режимы химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Если через 1 год после проведения ХП количество CD4+лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл следует ежегодно повторять ХП независимо от проведения антиретровирусной терапии вплоть до повышения CD4 выше уровня 350 в мкл.

## Химиопрофилактика туберкулеза и антиретровирусная терапия

При показаниях к назначению АРВТ и ХП у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл с целью профилактики развития синдрома восстановления иммунной системы первоначально назначается ХП туберкулеза, а через 5-7 дней присоединяется антиретровирусная терапия.

# Заключение.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция



# Заключение

1. Распространение ВИЧ-инфекции привело к росту ТБ в мире и создает угрозу нового подъема его в России в ближайшие годы.
2. ТБ относится к наиболее вирулентным из всех оппортунистических инфекций у ВИЧ инфицированных и развивается в более ранние сроки по сравнению с другими.
3. ТБ способствует прогрессированию латентной ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа.
4. Развитие туберкулезного воспаления носит стремительный характер, скорость зависит от исходного уровня CD4-лимфоцитов
5. Тканевая реакция проявляется преимущественно творожистым некрозом с большим числом микобактерий туберкулеза.
6. ТБ в сочетании со СПИДом протекает исключительно злокачественно с выраженной склонностью к генерализации в организме, частыми внелегочными поражениями, отсутствием специфических гранул в тканях, отрицательными реакциями на туберкулин, атипичной рентгенкартиной в легких.
7. .

## Заключение

7. Туберкулез органов грудной клетки **ВСЕГДА** имеет рентгенологические проявления:

- внутригрудная аденопатия,
- диссеминация, прежде всего, лимфогенного характера,
- выраженная экссудативная реакция,
- низкий уровень фиброобразования.

8. Изолированные поражения легких имеют место в весьма редких случаях.

9. Для предотвращения развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекции помимо мероприятий направленных на предотвращение инфицирования их МБТ и своевременно начатой АРВТ (антиретровирусной терапии) применяется и назначение химиопрофилактика туберкулеза (ХП)

10. Противотуберкулезное лечение ВИЧ инфицированных эффективно до развития СПИДа и мало результативно при его развитии.



СПИД

ВИЧ

ТУБЕРКУЛЁЗ

