

# Вопросы клинического течения, диагностики и лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Шахгильдян В.И.

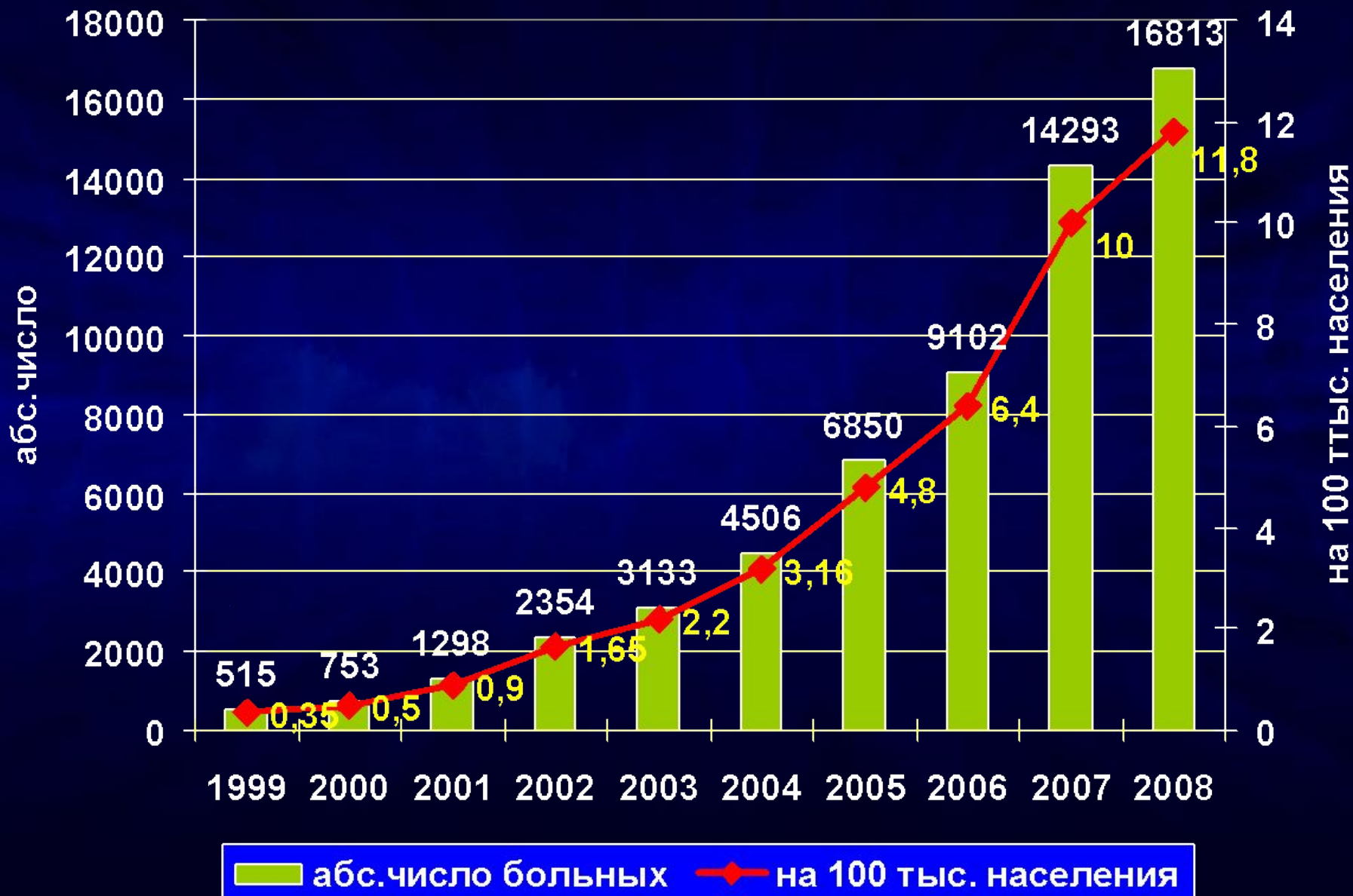
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

ПБ СПИД ЦНИИЭ Роспотребнадзора

г. Ижевск

17.11.2011

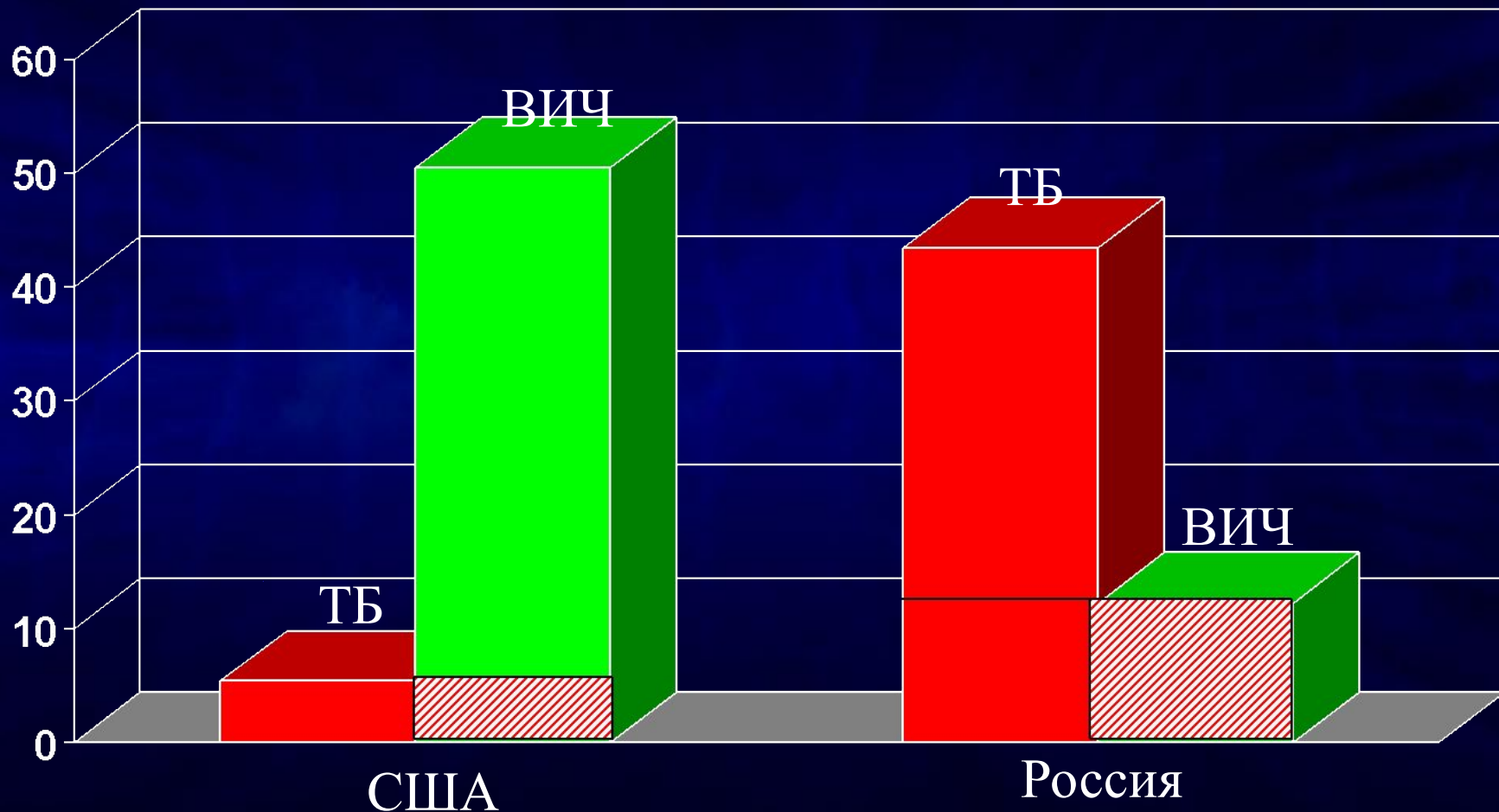
Число больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации по годам (1999-2008 гг.)



# **Данные формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 за 2005 - 2009 гг.**

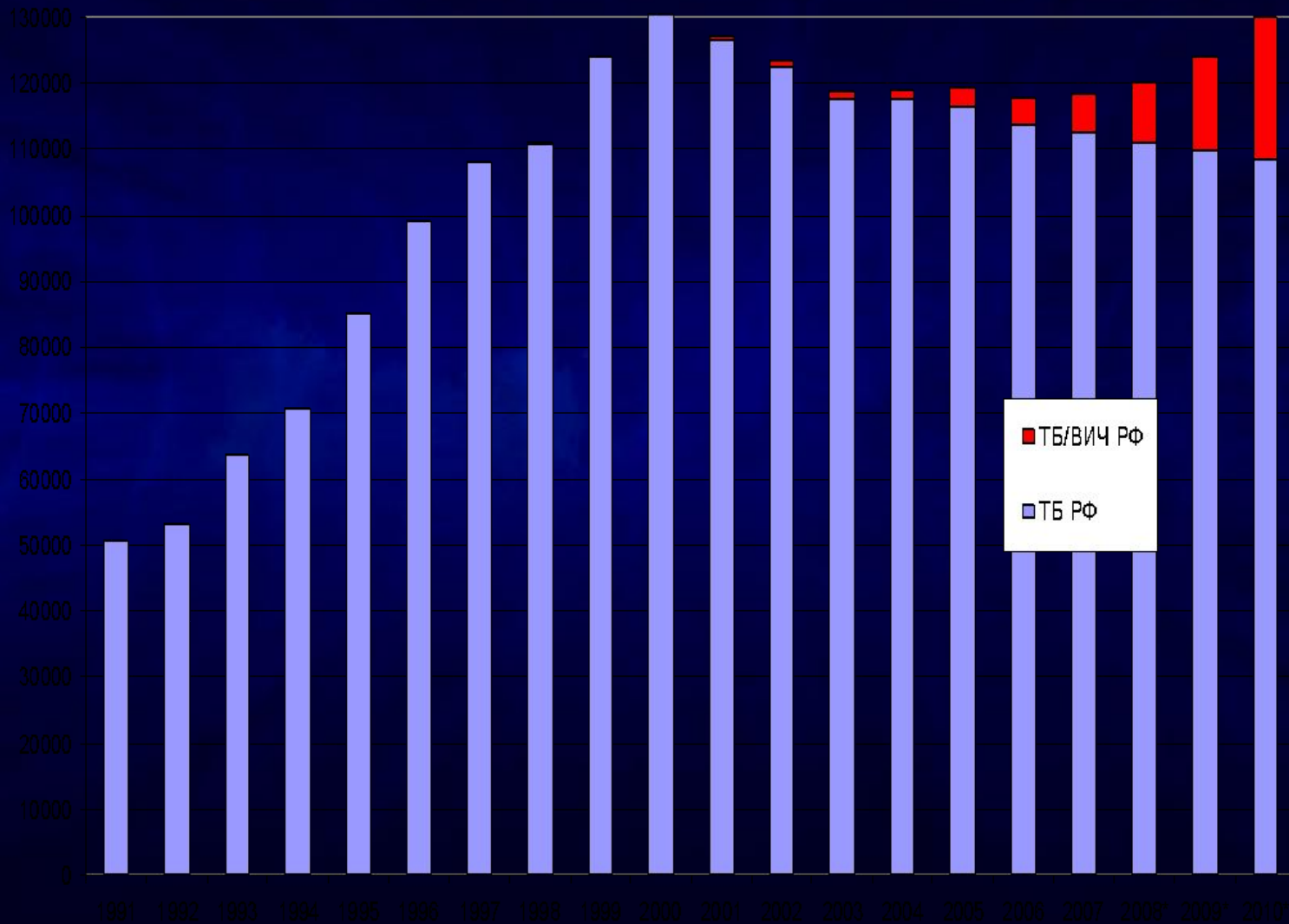
- В 2009 г. по сравнению с 2005 г. увеличение общего количества больных ВИЧ/ТБ: 27 423 и 9713, соответственно (рост числа случаев ТБ у больных ВИЧ-инфекцией составил 2,8 раза).**
- Количество новых случаев туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 2009 г. - 9253, в 2005 г. – 2926 (рост в 3,0 раза).**
- Рост числа летальных исходов вследствие ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в 2009 г. по сравнению с 2005 г. составил 4,1 раза (4698 и 1150 сл., соответственно).**

# Прогнозы по сочетанной инфекции (Пантелеев А.М., 2009)



# Туберкулез и ВИЧ-инфекция

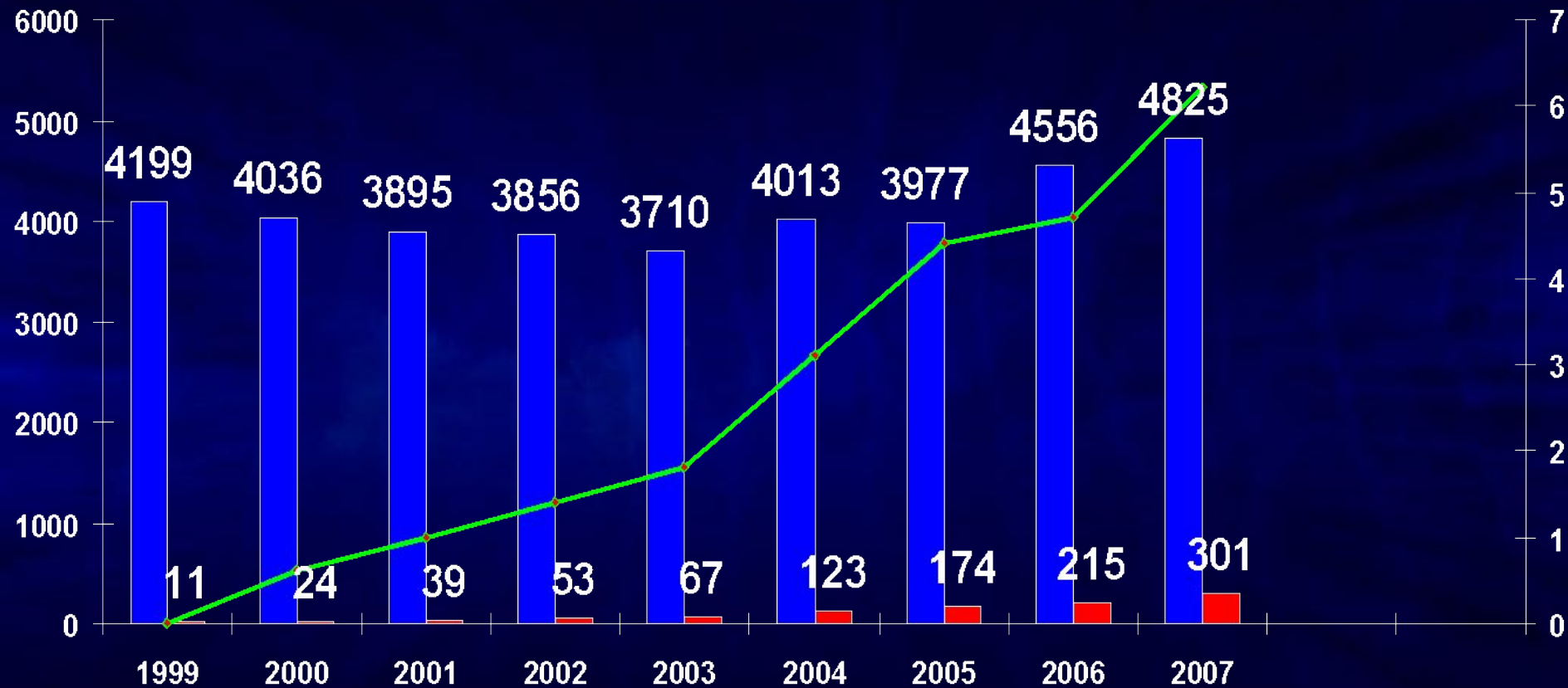
Число ВВ случаев ТБ и ТБ/ВИЧ в РФ, 1991-2010\*



## **Сравнение заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных больных и лиц, не зараженных ВИЧ (по материалам ВОЗ, 2007)**

- Риск развития активных форм ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц, зараженных микобактериями, ежегодно составляет, в среднем, 3 – 13%. В течение жизни: > 30%.**
- Риск развития активных форм ТБ у лиц, зараженных микобактериями, но не ВИЧ-инфицированных в первые 2 года составляет 5%. В течение жизни: < 10%.**
- Риск развития туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ, в 50 - 113 раз, а у больных СПИДом – в 170 раз выше, чем у неинфицированных лиц**
- На фоне активной формы ТБ вирусная нагрузка (концентрация РНК ВИЧ в крови) повышается в 5 – 160 раз (за счёт ускорения синтеза провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли) (J Immunol, 1996; 157:1271)**

# Удельный вес больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в структуре в/выявленного туберкулеза в Москве (Литвинова Н.Г., 2008)

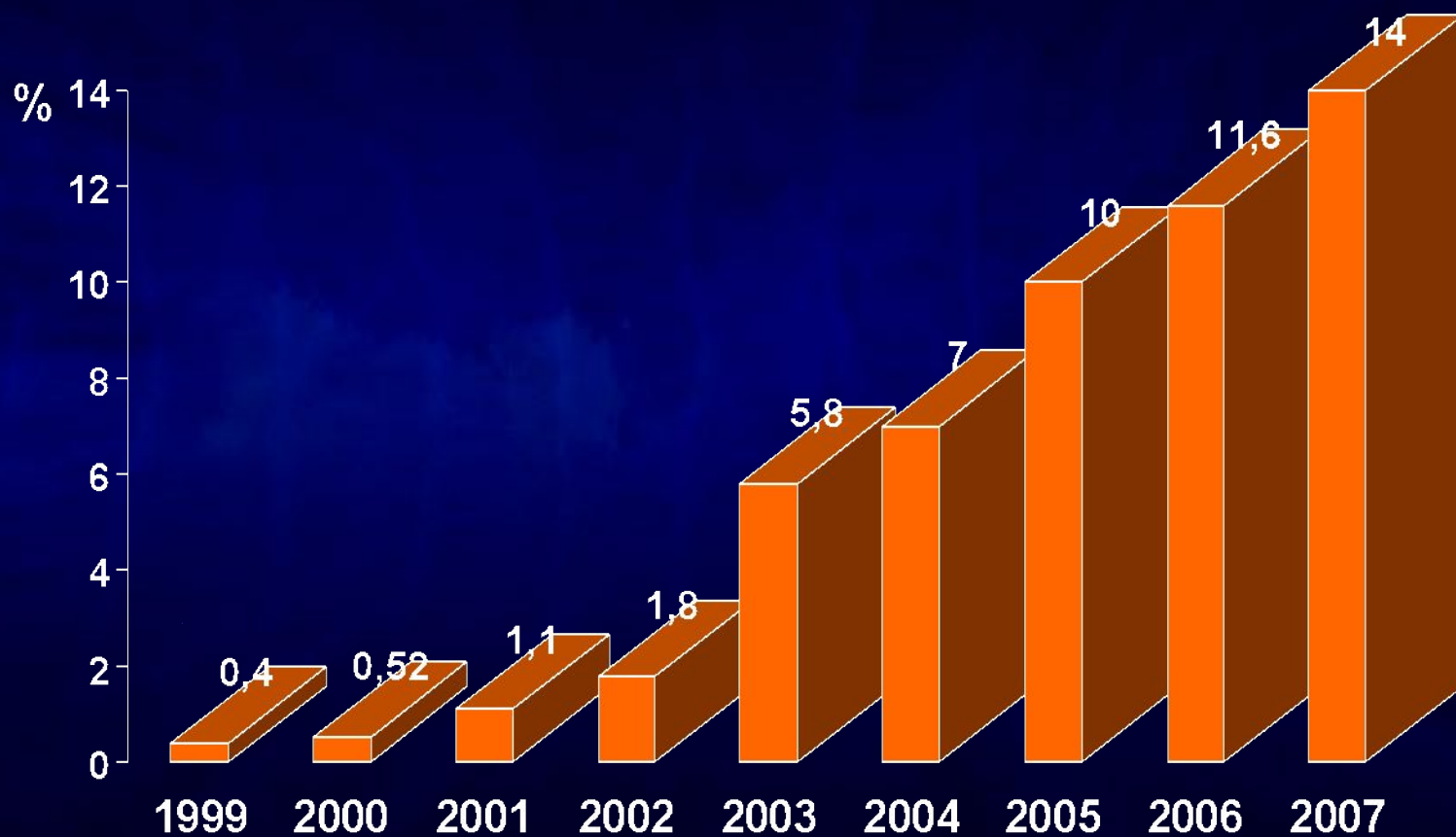


■ Число в/выявленных больных туберкулезом

■ Число в/выявленных больных ВИЧ+туберкулез

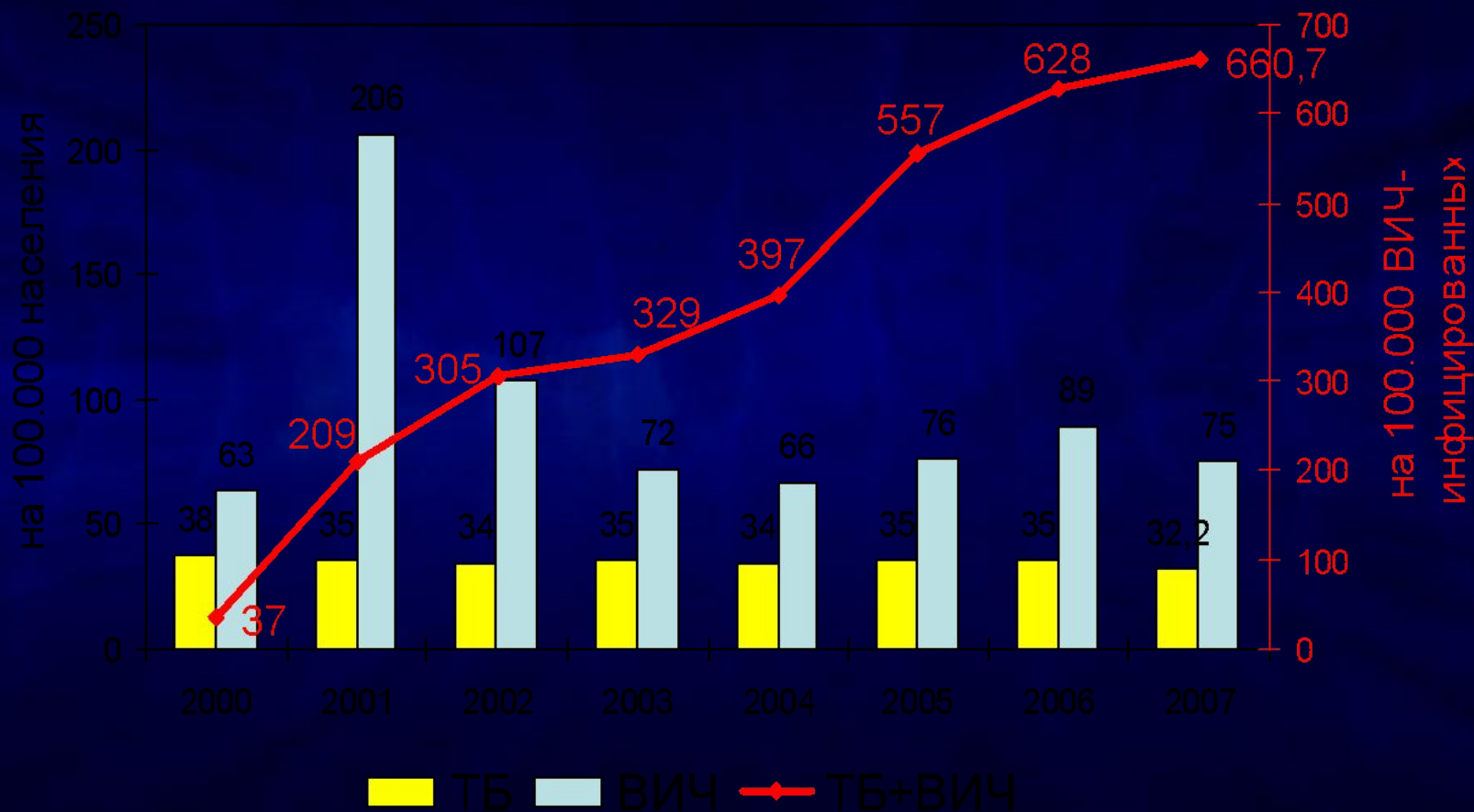
—♦— Удельный вес больных ВИЧ+туберкулез

# Доля ТБ+ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом, Санкт-Петербург (Пантелеев А.М., 2008)



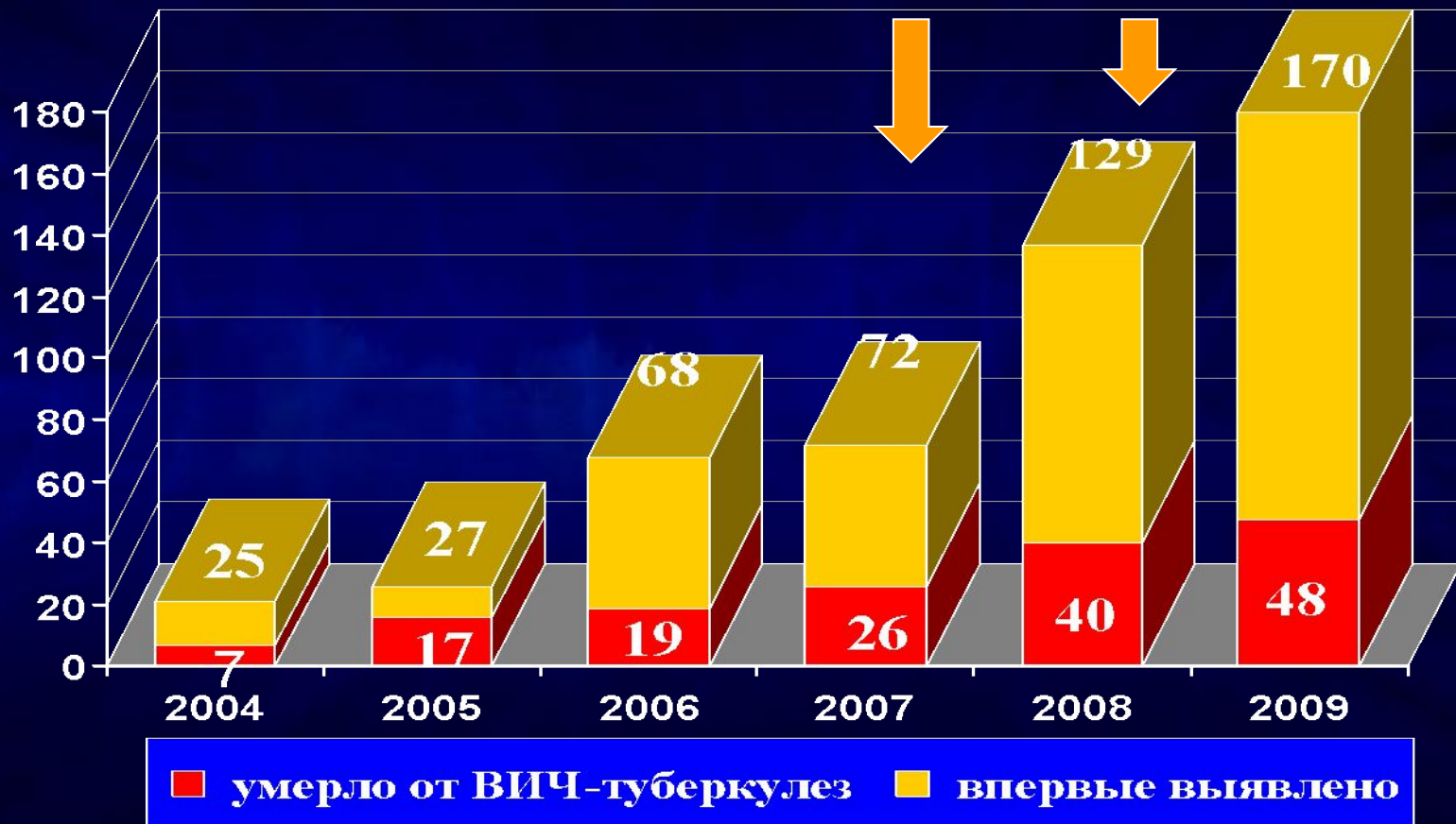


# Заболееаемость туберкулезом среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией и населения в Санкт-Петербурге (на 100 тысяч) (Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)



# Впервые выявленные случаи сочетанной патологии ВИЧ - туберкулез в Красноярском крае (Ганкина Н.Ю, 2010)

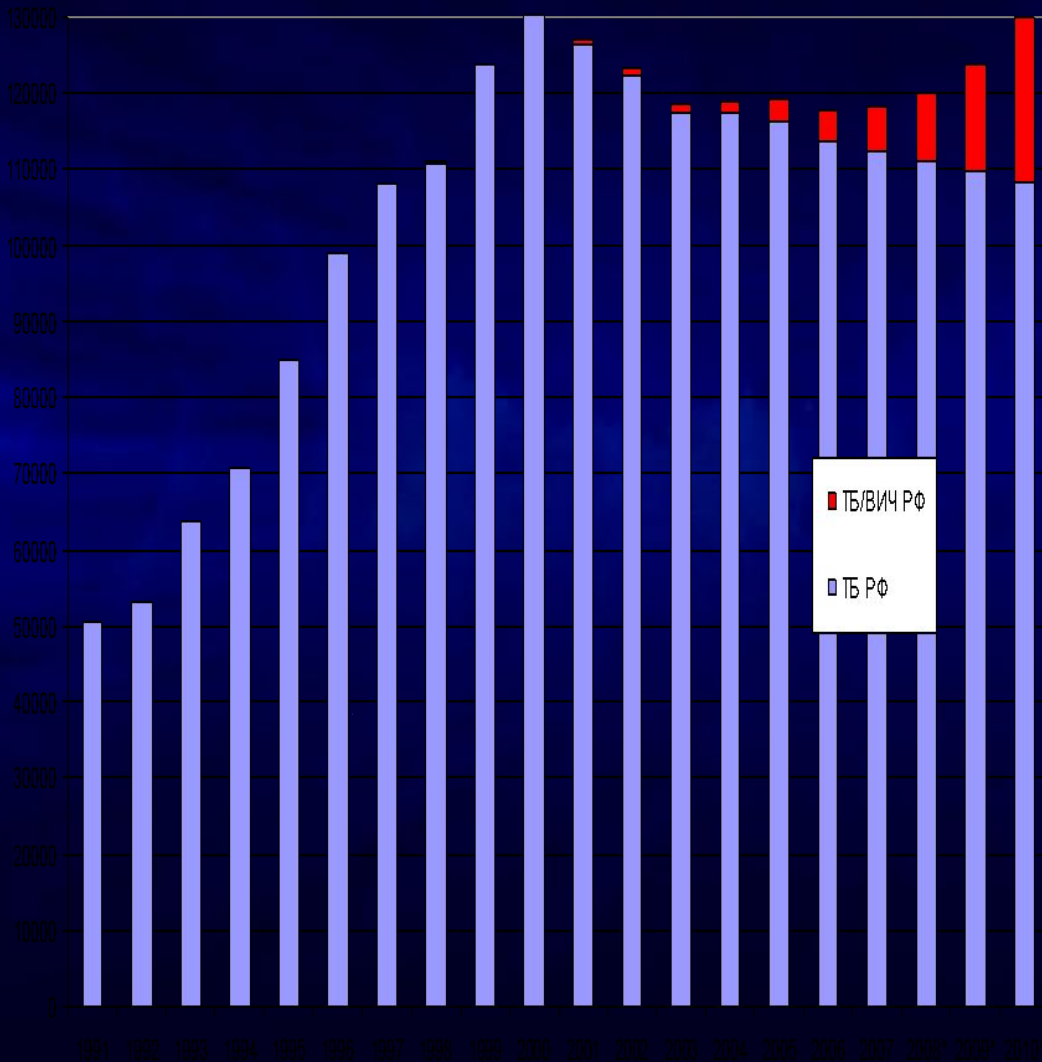
Туберкулез в стадии 4БВ5 73% 66% 77%



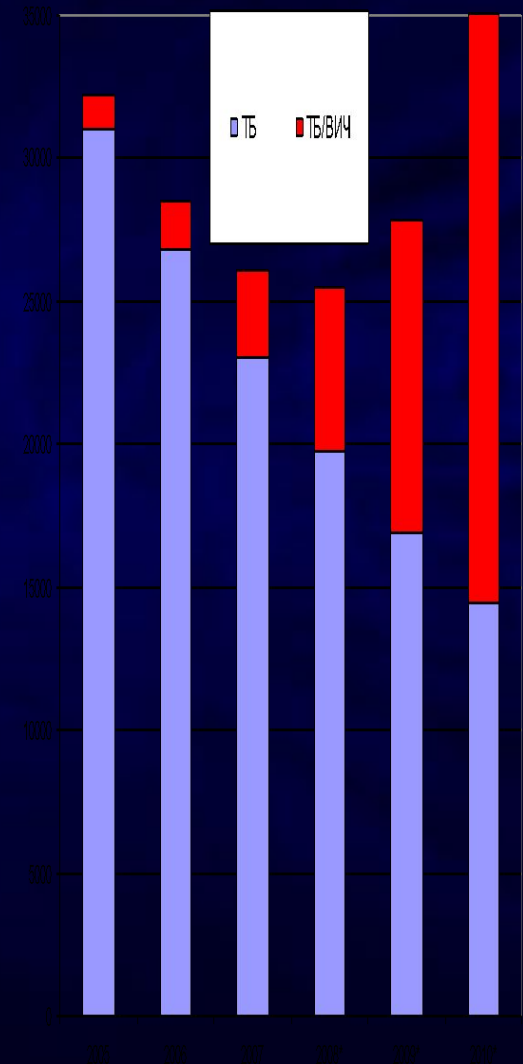
туберкулез зарегистрирован у 5 детей с ВИЧ-инфекцией

# Туберкулез и ВИЧ-инфекция

Число ВВ случаев ТБ и ТБ/ВИЧ в РФ, 1991-2010\*



Смертность от ТБ и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в РФ, 2005-2010



# Структура вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в РФ в 2009г. (Ермак Т.Н., 2010)

Вторичные заболевания	Число больных с клиническим диагнозом		Число умерших на стадиях 4Б, В, 5		Аутопсия (%)
			Абс/%	% от общего числа умерших	
<b>ВСЕГО</b>	<b>21866</b>		<b>3234</b>		<b>43,6</b>
Туберкулез	<b>8516</b>	<b>38,9%</b>	<b>1763</b>	<b>20,7%</b>	<b>54,6</b>
Пневмонии бак.возвр.	<b>618</b>	<b>2,8%</b>	<b>181</b>	<b>29,3%</b>	<b>5,6</b>
Кандидоз (эзофагит, висцеральный)	<b>759</b>	<b>3,4%</b>	<b>74</b>	<b>9,7%</b>	<b>2,3</b>
Пневноцистная пн.	<b>335</b>	<b>1,5%</b>	<b>60</b>	<b>17,9%</b>	<b>1,9</b>
Церебр.токсоплазмоз	<b>101</b>	<b>0,5%</b>	<b>27</b>	<b>26,7%</b>	<b>0,8</b>
ЦМВИ	<b>204</b>	<b>0,9%</b>	<b>19</b>	<b>9,3%</b>	<b>0,6</b>
Лимфопролифер.заб.	<b>111</b>	<b>0,5%</b>	<b>50</b>	<b>45,0%</b>	<b>1,5</b>
Саркома Капоши	<b>102</b>	<b>0,4%</b>	<b>17</b>	<b>16,6%</b>	<b>0,5</b>
Многоочаг.лейкоэнцеф.	<b>49</b>	<b>0,2%</b>	<b>20</b>	<b>40,8%</b>	<b>0,6</b>
Герпетическая инфекция ( <i>h.zoster</i> ) органные пораж.	.....,24,8,1, <b>550, 110</b> <b>700</b>	<b>3,2%</b>	<b>35</b>	<b>5,0%</b>	<b>1,2</b>
Герпетическая инфекция ( <i>h.simplex</i> ) орган.пораж.	.....,8,4,7,1, <b>391</b> <b>550</b>	<b>2,5%</b>	<b>42</b>	<b>7,6%</b>	<b>1,3</b>
Другие (сепсис,рак ш.м., бац.ангиом.,цирроз и пр.)	<b>510</b>	<b>2,3%</b>	<b>183</b>	<b>35,9%</b>	<b>5,7</b>
Синдром истощения, обусловленный ВИЧ	5,6,..11, <b>48,..458..</b> <b>1100</b>	<b>5,0%</b>	<b>215</b>	<b>19,5%</b>	<b>6,6</b>
Микст-инфекция	1179	<b>5,4%</b>	202	17,1%	<b>6,2</b>

## Этиология вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в ИКБ №2 г. Москвы в 2008 г.

Всего 2286 больных, из них 926 (36,5%) - на стадии СПИДа

Из 926 больных на стадии СПИДа

- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| • Туберкулез                                      | 683 (73,7%)                   |
| • Манифестная ЦМВ-инфекция                        | 130 (14%) + акт. ЦМВИ 65 (7%) |
| • Висцеральный кандидоз                           | 84 (9,1%)                     |
| • Токсоплазмоз                                    | 99 (10,7%)                    |
| • Пневмоцистная пневмония:                        | 57 (6,1%)                     |
| • Саркома Капоши                                  | 9 (1%)                        |
| • Грибковый(криптококковый, кандидозный) менингит | 17 (1,8%)                     |
| • Атипичный микобактериоз                         | 3 (0,3%)                      |
| • Мультифокальная лейкоэнцефалопатия              | 7 (0,7%)                      |
| • Лимфопролиферативные заболевания                | 25 (2,7%)                     |
| • Менингоэнцефалиты н/э:                          | 30 (3,2%)                     |
| • Злокачественная астоцитома                      | 2 (0,2%)                      |
| • Генерализованный сальмонеллез                   | 3 (0,3%)                      |

## Этиология вторичных заболеваний у 449 умерших больных ВИЧ-инфекцией в Москве в 2009 г. (по данным п/а отделения ИКБ №2)

• Туберкулез	110 случаев (24,5%)
• Циррозы печени	60 (13,4%)
• ЦМВ-инфекция	50 (11,1%)
• Сепсис, бактериальный эндокардит	26 (5,8%)
• Лимфомы	25 (5,6%)
• Токсоплазмоз	21 (4,7%)
• Пневмоцистная пневмония	19 (4,2%)
• Криптококковый менингит	13 (2,9%)
• Атипичный микобактериоз	5 (1,1%)
• Генерализованные микозы	3 (0,7%)
• Саркома Капоши	2 (0,4%)
• Герпетический энцефалит	1 (0,2%)
• Генерализованный сальмонеллез	1 (0,2%)

## Особенности ТБ на каждой стадии ВИЧ-инфекции

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

- В РФ умерли НЕ стадии СПИДа 83,7% от числа умерших больных ВИЧ-инфекцией:
- Сепсис, бактериальный эндокардит с формированием пороков
- Декомпенсированный цирроз печени (ГС + алкоголь)
- **Туберкулез (ВИЧ-инфекция – сопутствующая патология)**
- Лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лимфогранулематоз)
- Опухоли (астиоцитома)
- Панкреонекроз алкогольной этиологии
- Передозировка наркотических веществ

*ФНМЦ ПБ СПИД Роспотребнадзора, 2011*



# Туберкулез органов дыхания на ранних стадиях ВИЧ-инфекции

*(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)*

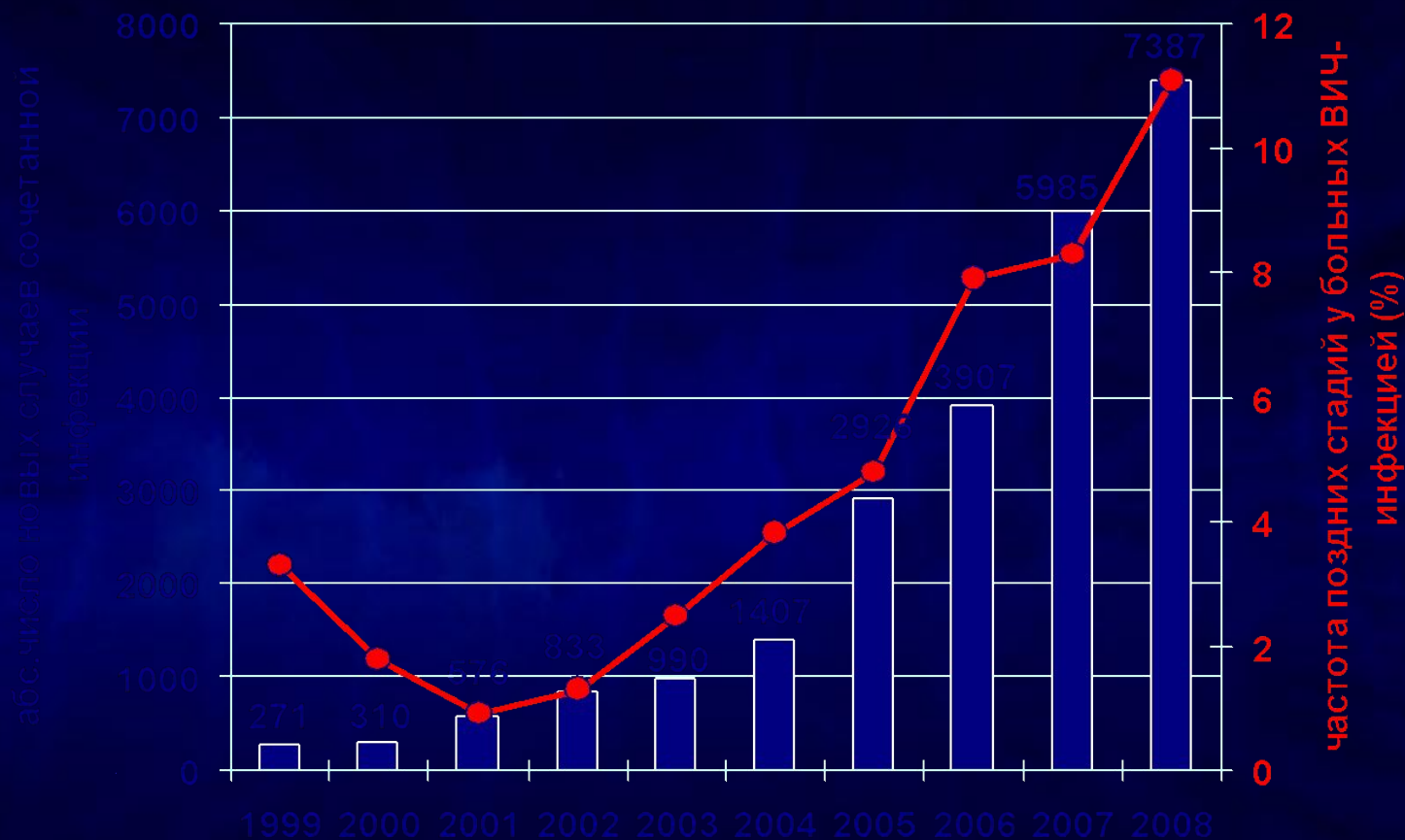
Клинические проявления туберкулеза:

- 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**

## Зависимость между количеством новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ-ТБ и поздних стадий у больных ВИЧ-инфекцией в РФ\*

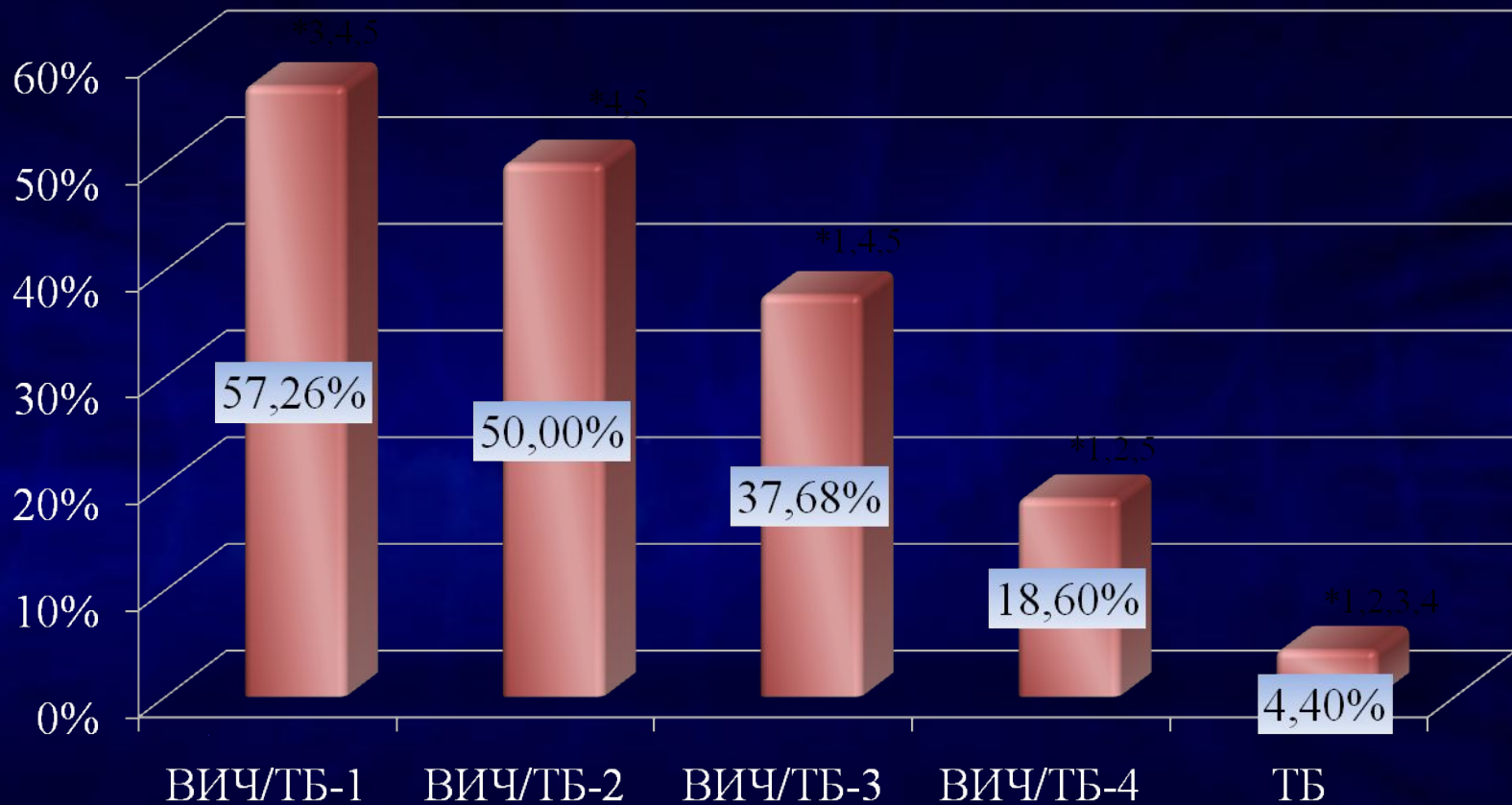


**«... по мере развития поздних стадий ВИЧ-инфекции ... в ближайшие 5-10 лет туберкулезом дополнительно заболеют около 150 тыс. человек...»\*\***

\* Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень №7, 2009 год

\*\*Туберкулез в Российской Федерации 2007 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации

# Частота встречаемости ТБ множественных локализаций у пациентов в группах сравнения (Зими́на В.Н., 2011)



**Всего пациентов с ТБ множественных локализаций в группе ВИЧ/ТБ – 141 (46,4%) ( $p < 0,001$  с группой ТБ)**

# Туберкулез органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)

## 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)

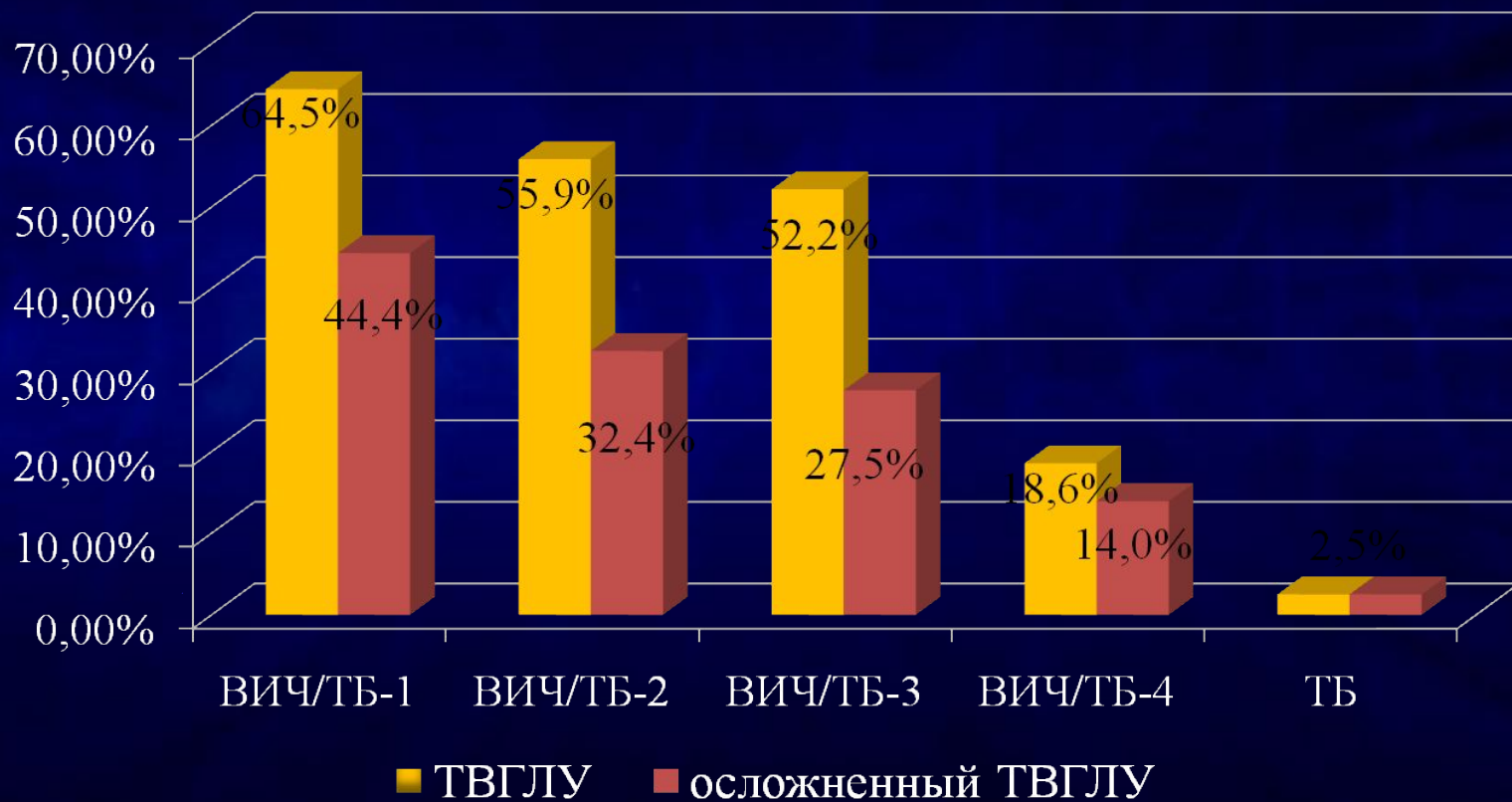
# Туберкулез органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

*(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)*

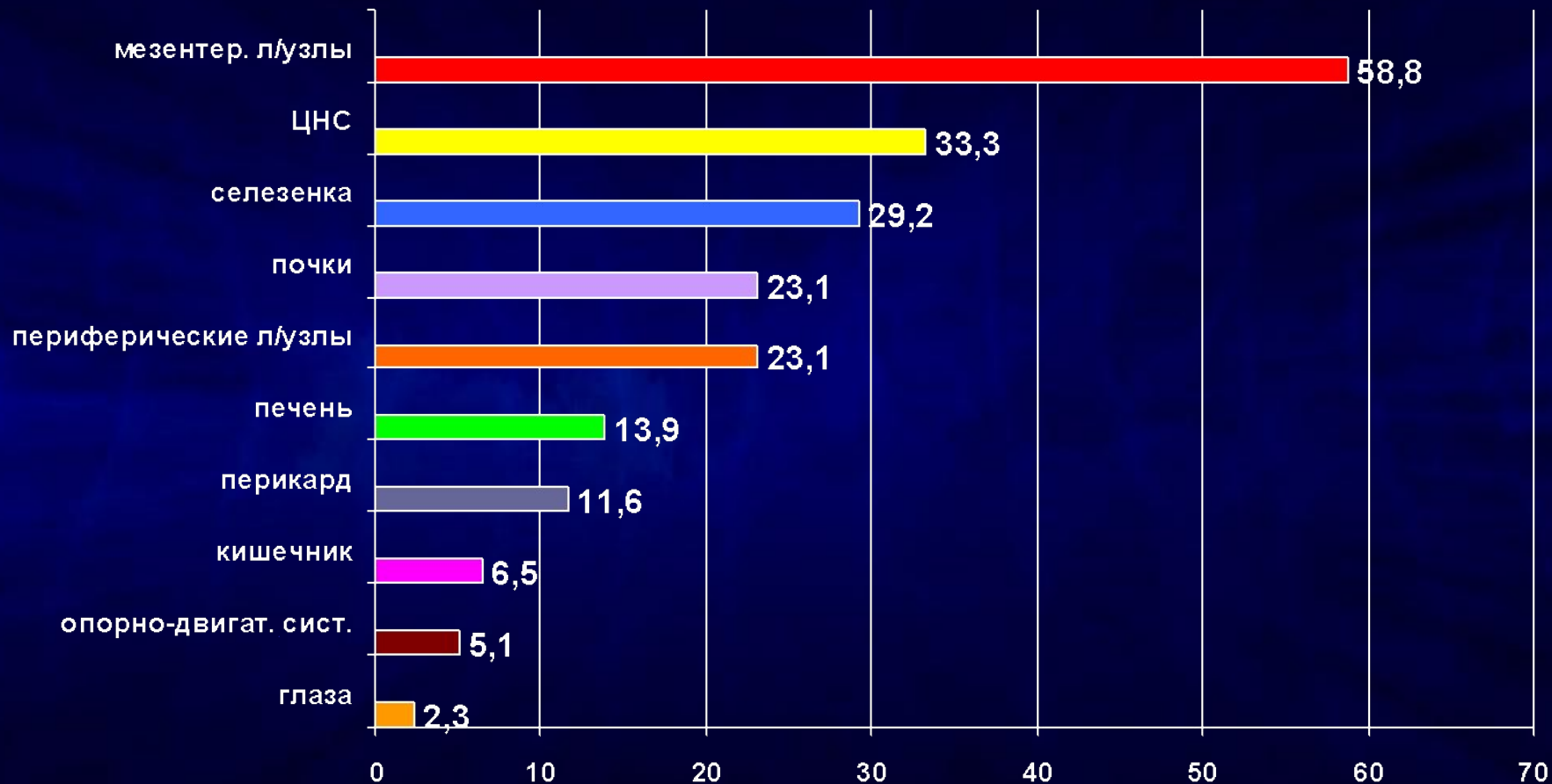
## Рентгенологические признаки

- 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.

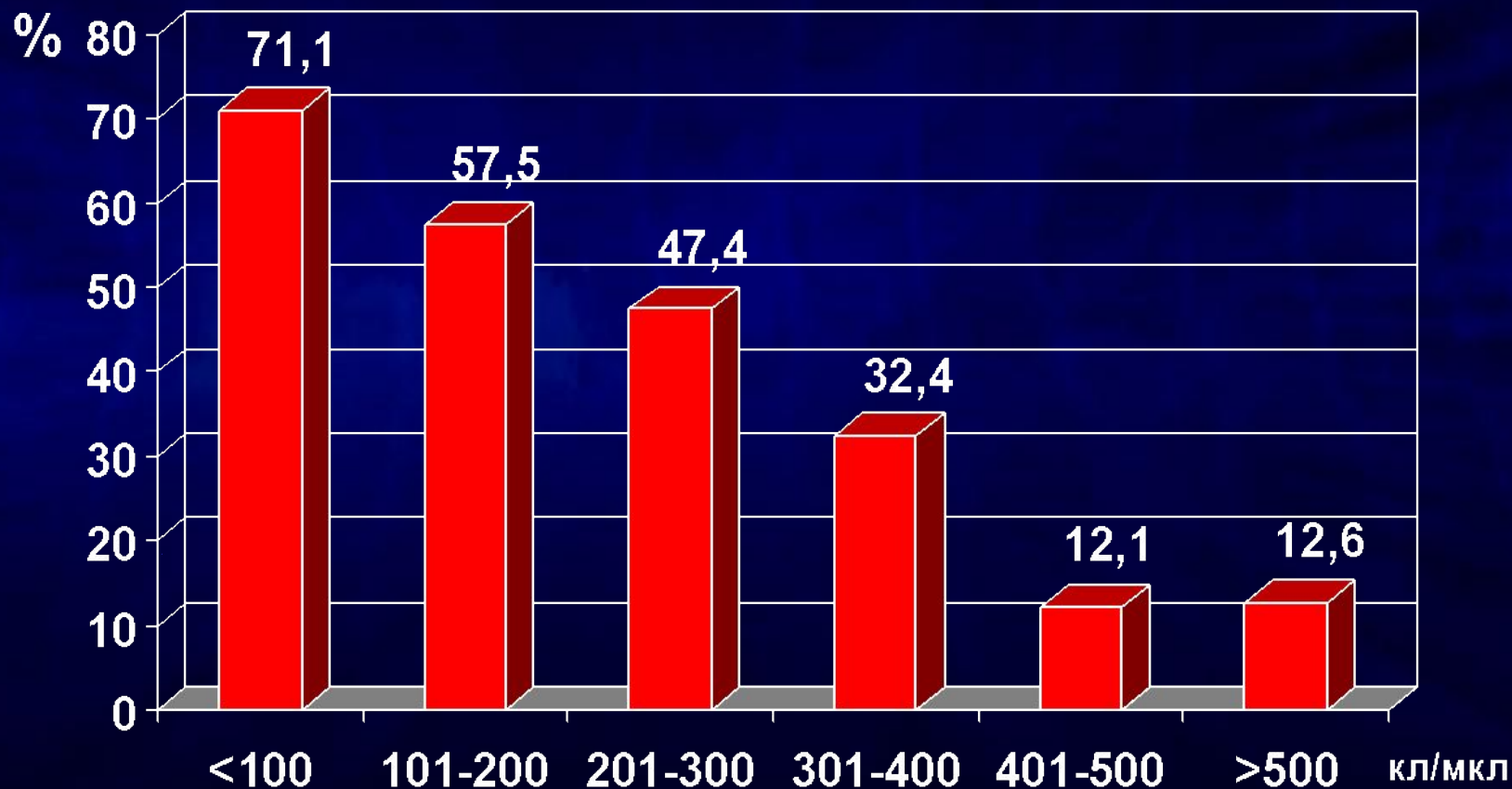
## Частота поражения ВГЛУ у пациентов в группах сравнения



# Структура внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (СПб)



# Частота генерализованного (внелегочного) туберкулеза в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией (Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)





# Туберкулёз периферических лимфатических узлов

(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)

- 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

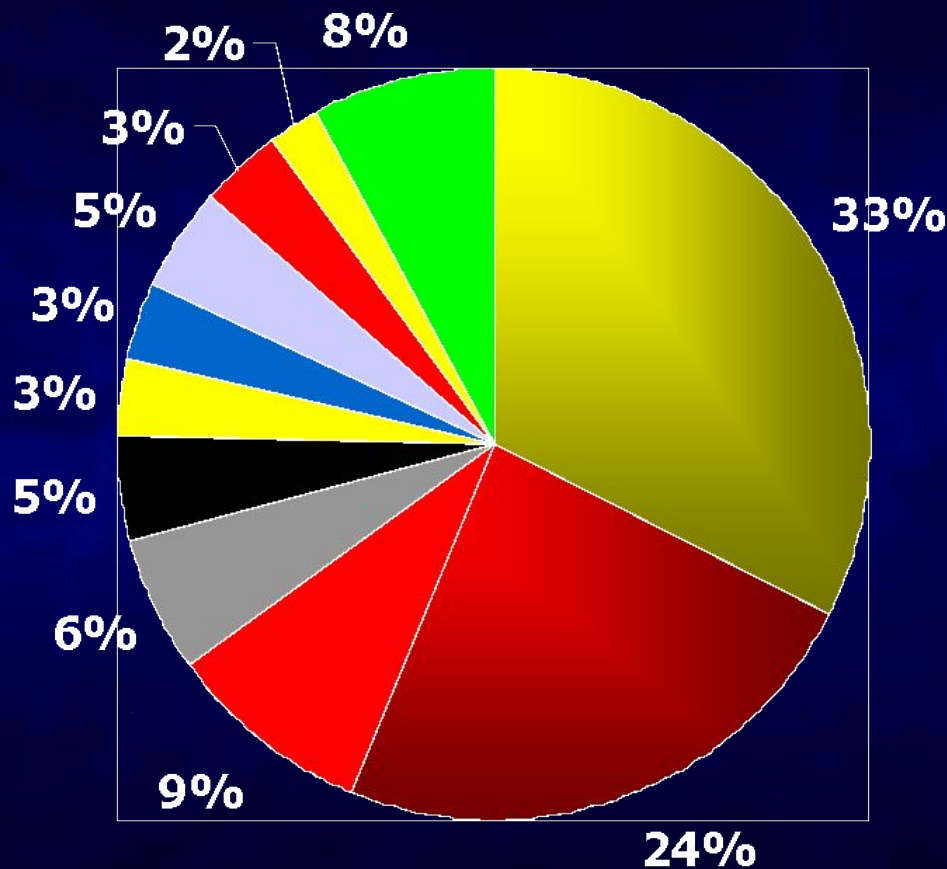
- очаговые гипоэхогенные тени

(мелкоочаговое поражение паренхимы селезенки характерно для больных генерализованным туберкулезом (63.8%), ЛПЗ и сепсисом (12.1% и 6.9% случаев, соответственно)

*(Серова В.В., Шахгильдян В.И., 2008).*

- клинически спленомегалия, боли в левом подреберье

*Этиология поражения ЦНС  
при ВИЧ –инфекции  
по данным посмертных исследований*



- ЦМВ
- Токсоплазмоз
- Туберкулез
- ВИЧ-энцефалит
- Кандидоз
- Вирус простого герпеса
- Криптококкоз
- Опухоли и метастазы
- ОНМК
- Сифилис
- Менингоэнцефалиты

# Поражение ЦНС при ТБ

- В 46% острое начало с клиники делирия
- Наибольшая частота летальных исходов среди форм туберкулеза
- Доминирует картина отека головного мозга
- Часто отсутствие выраженного плеоцитоза на ранних стадиях развития менингита (при этом МБТ в ликворе определяются!!)
- В ликворе нейтрофильный плеоцитоз, резко сниженный сахар ликвора
- Менингоэнцефалиты (более 50%)
- Крупнофокусное поражение

# Туберкулез костей и суставов

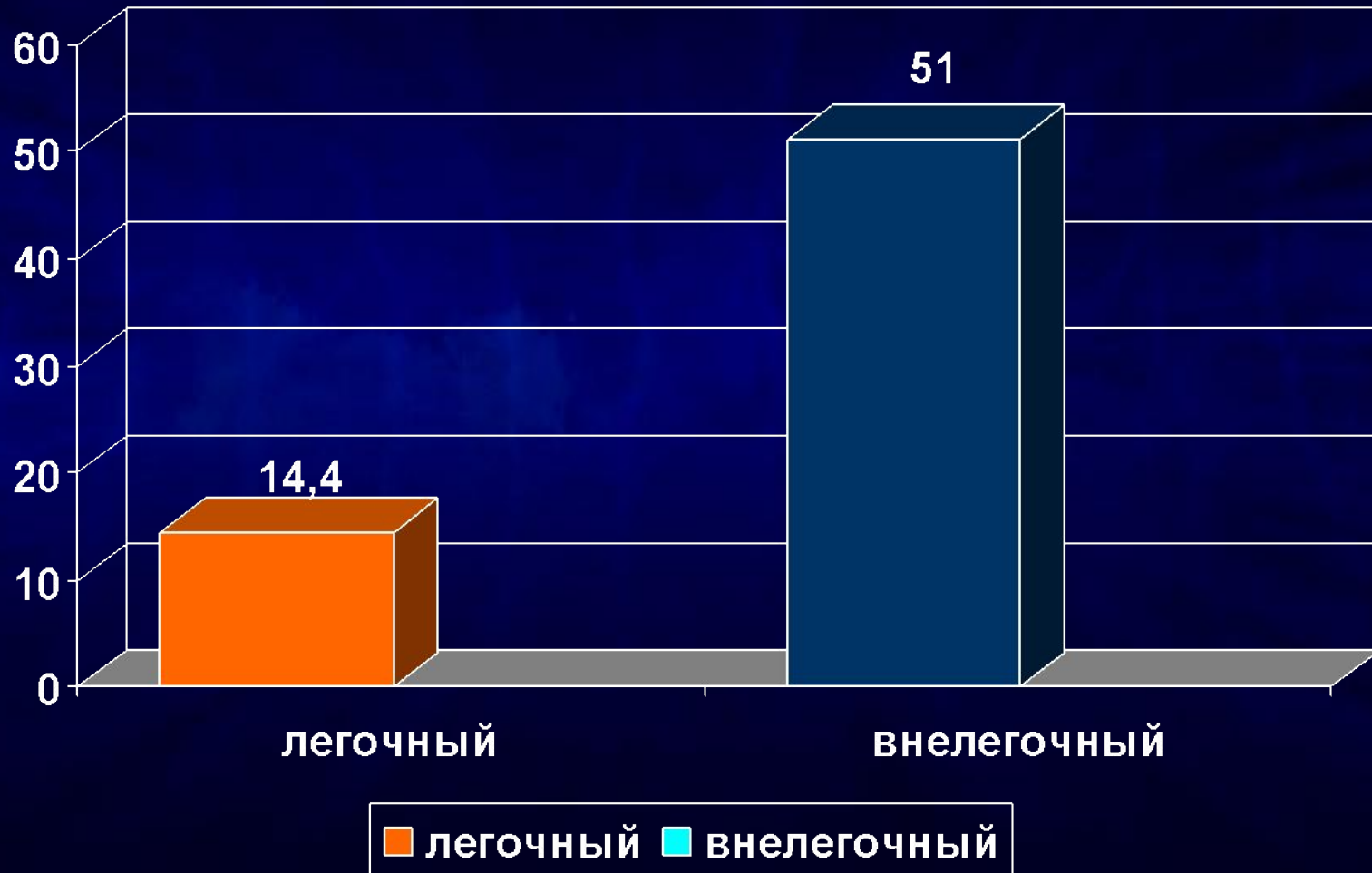
- Наиболее часто поражается позвоночник
- Суставы: тазобедренный, коленный
- Симптомы: боли в месте патологического процесса, напряжение мышц, хромота, утолщение кожной складки в месте поражения, натечник (холодный абсцесс)
- В артритической фазе: отек сустава, гиперемия, боль, напряжение мышц, формирование свища
- На R-гр пораженного позвонка: очаги, деструкция позвонка, патологические переломы
- На R-гр пораженного сустава: сужение суставной щели, жидкость

# 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

# Летальность больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (%)

(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)





# Больные ВИЧ-инфекцией: секционные данные ПАО ИКБ№2 по 2006 г.

(Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., 2007)

- 430 вскрытий (256 сл.(59,5%) из других больниц)
- ТБ – 177 случаев (41,2%)
- ТБ как моноинфекция – 122 сл. (69%)
- Сочетание ТБ и других заболеваний – 55 сл. (31%) из них:
  - ЦМВИ: 23 сл. (42%)
  - ТОХ: 4 сл. (7%)
  - РСР: 2 сл. (4%)
  - Опухоли: 6 сл. (11%)
  - Цирроз печени (ГС): 17 сл. (31%)
- Ветряная оспа, генерализованная герпесвирусная инфекция, криптококкоз.

# Несвоевременное выявление туберкулеза

*(Е.П. Какорина, О.П. Фролова, И.Г. Шинкарева, 2007 )*

**В 76% случаев несвоевременная  
диагностика была обусловлена  
нетипичным течением туберкулеза**

- **Очаговый фиброз в печени** (единичный очаг повышенной эхогенности неправильно-округлой формы с неровным контуром, размерами 20 - 40 мм, расположенный в 4 сегменте по ходу сосудистого пучка ворот печени):  
**достоверно чаще у больных на стадии 4В (СПИД):**  
**ЦМВИ - 58,8%; туберкулез - 23,5%, ЛПЗ -17,6%**

УЗИ органов брюшной полости больных ВИЧ-инфекцией эхо-признаками возможного туберкулезного поражения служили увеличение лимфоузлов и селезенки, наличие в их паренхиме гипо- и анэхогенных очаговых изменений, слияние лимфоузлов в конгломераты с признаками распада

Мелкоочаговое поражение паренхимы селезенки характерно для больных генерализованным туберкулезом (63.8%), ЛПЗ и сепсисом (12.1% и 6.9% случаев, соответственно).

# Диагностическая бронхофиброскопия (744 исследования)

Морозова С.В., Шахгильдян В.И., 2007

**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» карины или области бифуркации бронхов, симптомов сдавления бронхов извне) и изъязвлений слизистой оболочки бронхов позволяет предположить у больных наличие ТБ.**

## Люмбальная пункция

**Туберкулезный менингит -  
преимущественно лимфоцитарный  
плеоцитоз, повышенное содержание  
белка и снижение уровня глюкозы в  
СМЖ Дифференциальный диагноз с  
грибковым менингитом.**

## Плевральная пункция

# Эмпирическая терапия (ex juvantibus)

- Диссеминированное поражение легких и тяжелое состояние больного
- Патологический компрессионный перелом позвонков вследствие костной деструкции - туберкулез позвоночника (спондилит).

Противотуберкулезная терапия по жизненным показаниям

Использование эмпирической терапии туберкулеза при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии у лихорадящих больных из группы риска по туберкулезу на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

- **70% больных периферическим раком легкого в течение 3 – 9 мес. получали противотуберкулезное лечение в связи с ошибочным диагнозом туберкулеза**  
(Гуль Д.И., 1992).

**Этиология поражений легких у 688 ВИЧ-инфицированных больных, госпитализированных в КИБ №2 г. Москвы в 2004 -2006 г.**

*(Васильева Т. А., Шахгильдян В.И, Литвинова И.Г. и др., 2007)*

Нозология заболевания	CD4+ > 500 86 б-х (%)	CD4+ 500-200 247 б-х (%)	CD4+ < 200 355 б-х (%)
<b>Бронхит</b>	38.4	13.8	3.9
<b>Бактериальные пневмонии</b>	62.8	55.1	17.5
<b>Поражение легких, как проявление сепсиса</b>	2.3	4.0	1.7
<b>Микоплазменная пневмония</b>	0	4.0	1.7
<b>Туберкулез легких</b>	<b>11.6</b>	<b>27.1</b>	<b>54.4</b>
<b>Пневмоцистная пневмония</b>	0	0	10.1
<b>ЦМВ-пневмония</b>	0	2.8	11.6
<b>Грибковая (C.albicans) пневмония</b>	0	0	0.5
<b>Герпетическая пневмония</b>	0	0	0.5
<b>Токсоплазмоз с поражение легких</b>			0.1

# **Специфические методы лабораторной диагностики**



# 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%)  
(Burman WJ et al., Clin.Inf. Des., 2000).  
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 исследований 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% (Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В., Тартаковский И.С., 1995)

## Люминесцентная микроскопия (ТБ)

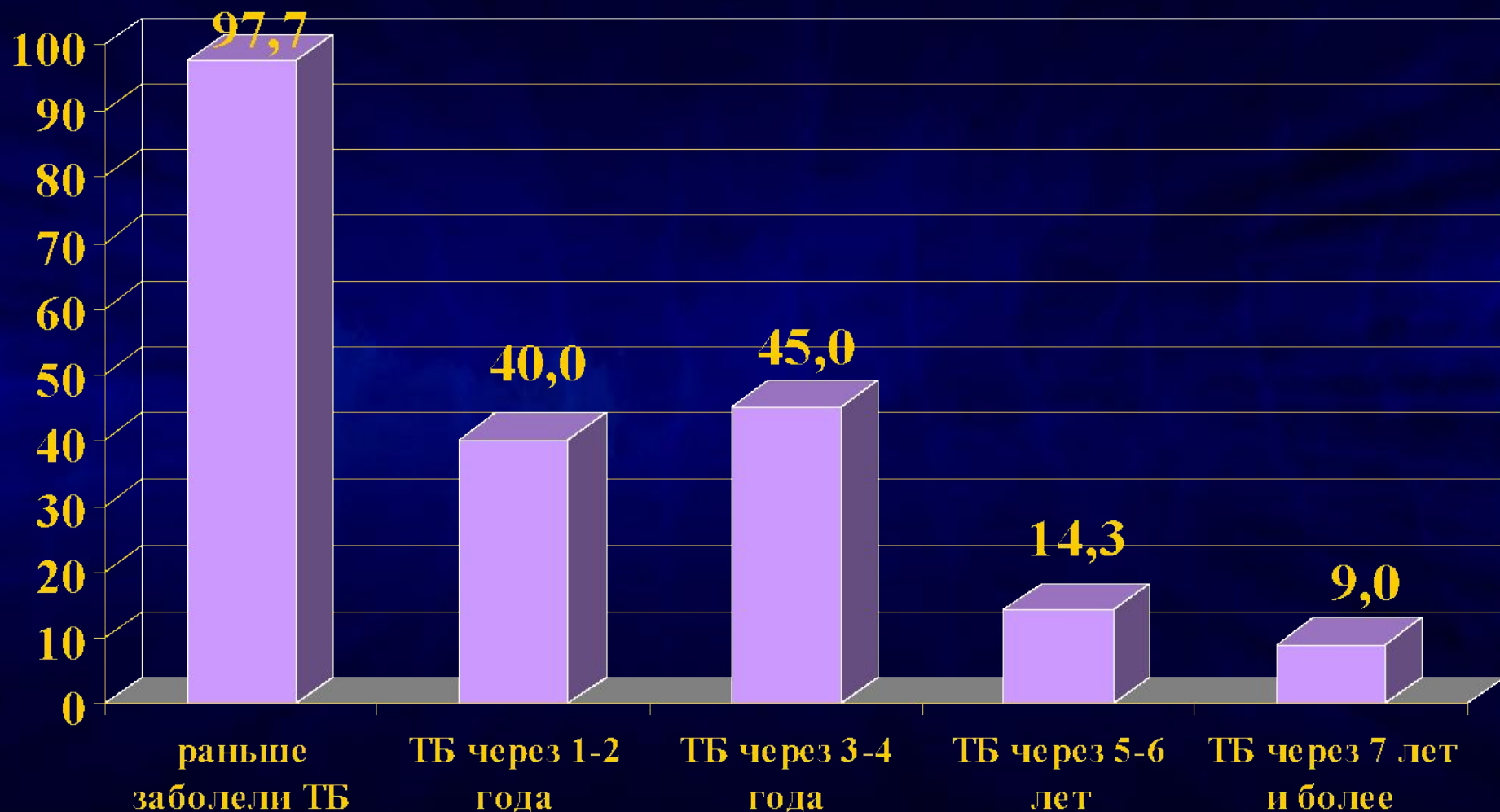
- Индуцированная мокрота (получение мокроты после ингаляции 3 - 5% гипертонического раствора NaCl в течение 5 - 15 минут. Использование специального оборудования.

# Определение латентной ТБ инфекции

- **Новые методики- высвобождение гамма-интерферона Т-клетками (QuantiFERON® -тест ТБ Голд или анализ Т-клеток) Elispot**

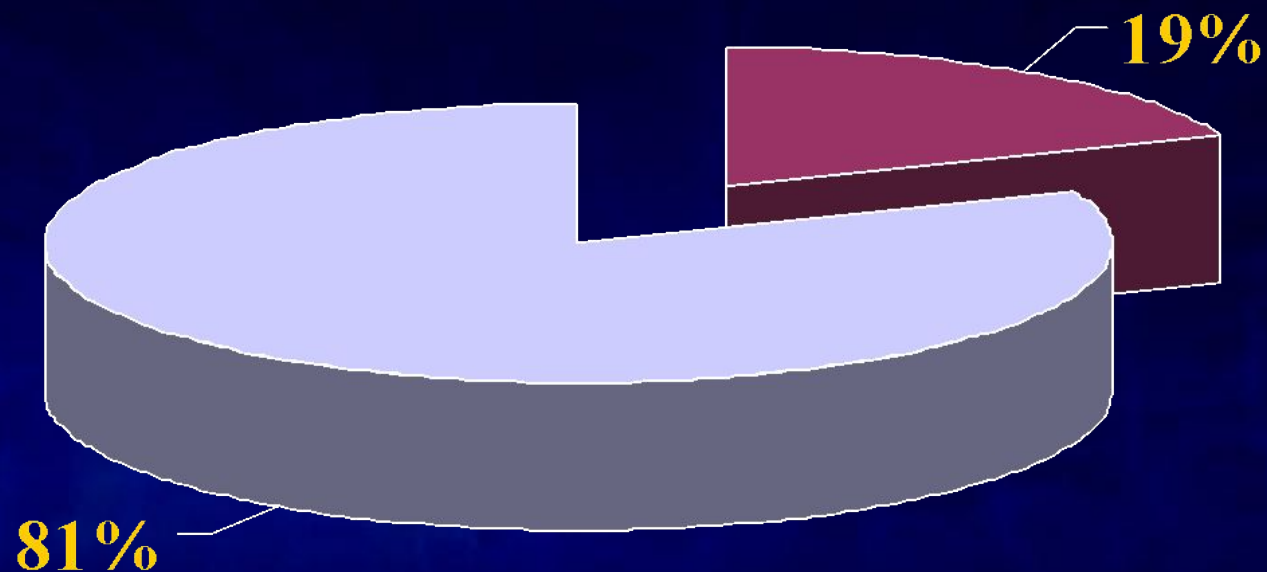
Потенциальные плюсы по сравнению с кожной туберкулиновой пробой: выше воспроизводимость, практичность (1 посещение), чувствительность и специфичность (множественные антигены)

# ЧАСТОТА БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (в %)



Исследование в России на генеральной совокупности в 1998г. О.П.Фролова

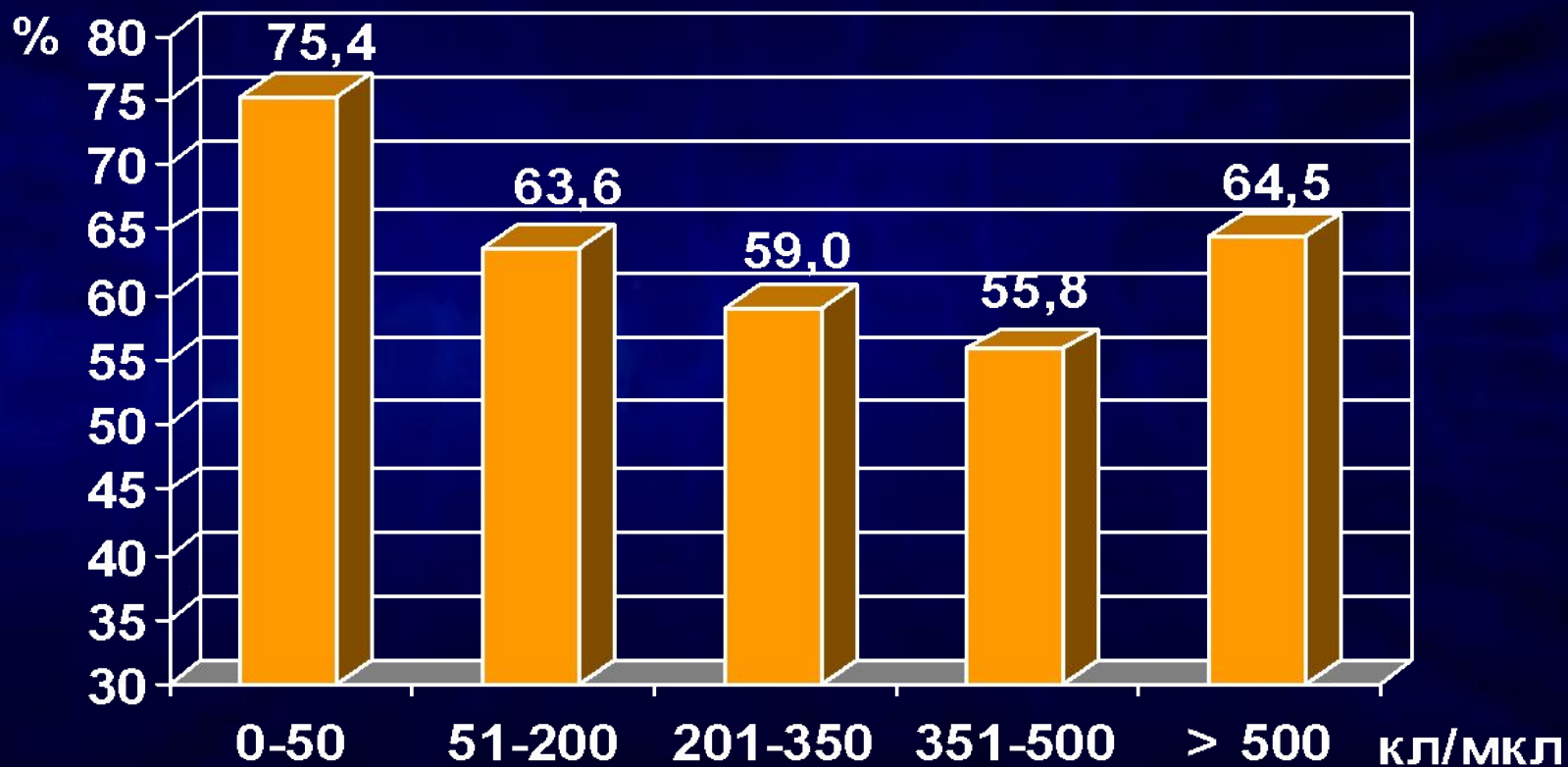
## ЧАСТОТА БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ НА ПОЗДНИЙ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



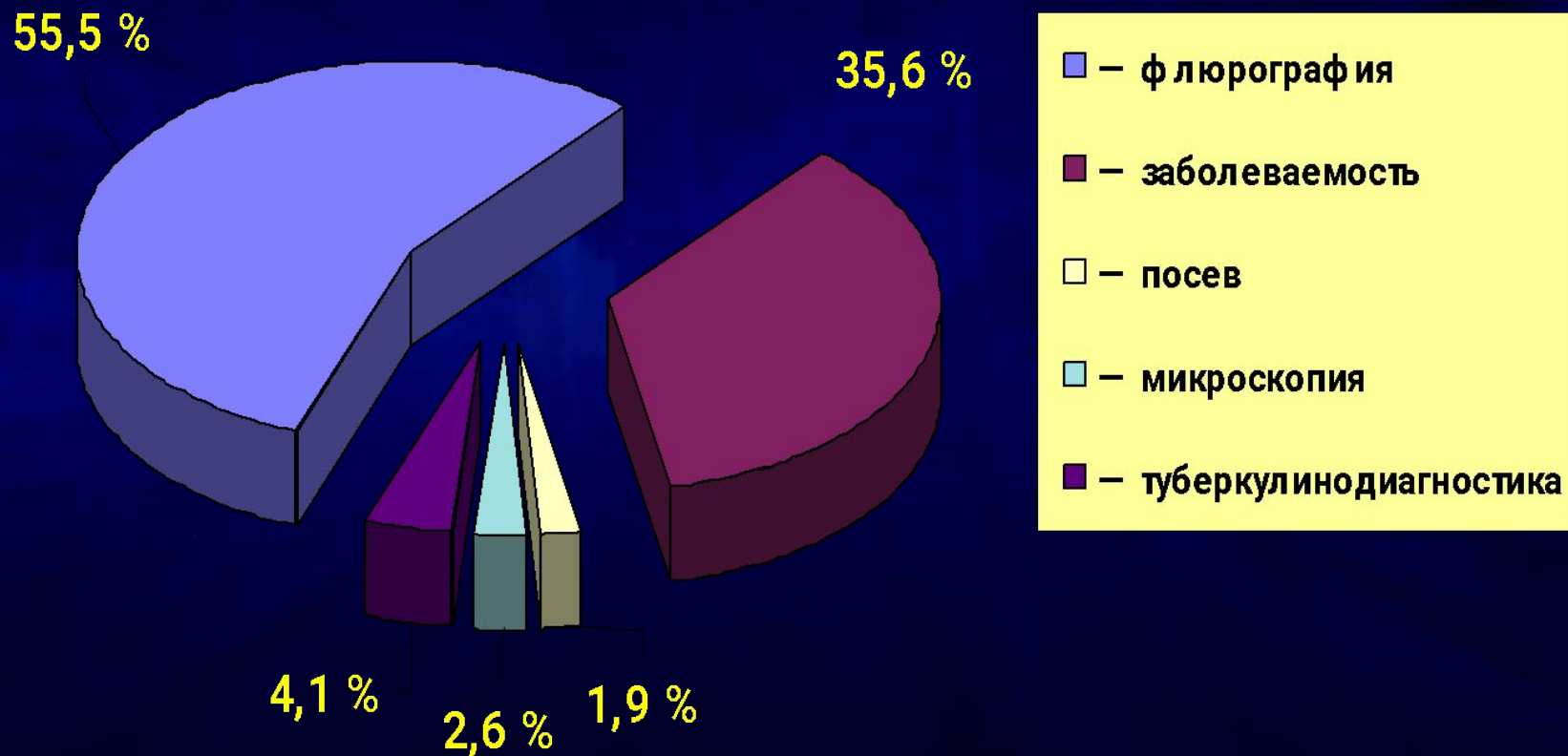
■ число бактериовыделителей

■ бактериовыделение отсутствует

# Частота выявления МБТ при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб, 2009)



# Значение различных методов диагностики при выявлении туберкулеза легких (Нейштадт А.С., 2007) (цитируется по Жемкову В.Ф., 2008)





# Методы выявления туберкулеза

Морозова Т.И., каф. фтизиатрии, Саратовский мед. институт, 2007



## **Согласно анализу причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в Москве**

- **в 22% случаях при прижизненной консультации фтизиатром диагноз «туберкулез» не установлен,**
- **в 14% случаях диагноз не поставлен при направлении на аутопсию лечащим врачом**

*Филиппов П.Г. и др., 2008*

---

**В США у 41% больных ВИЧ-инфекцией диагноз «туберкулез» при жизни установлен не был.** *A. Kwara et al. INT J TUBERC LUNG DIS. 2005; 9: 485-493*

## Поражение легких у больных ВИЧ-инфекцией

- Т., муж., 28 лет, ВИЧ-инфекция, 3В (СПИД), CD4 – 20 кл/мм<sup>3</sup>  
**Бактериальная пневмония (БП), 3 дн.- РСР, 9 дн. – ТБ легких, 3 нед.**  
**Эозинофильная пневмония – ЦМВ-пневмония** (диагноз поставлен через 1 месяц после поступления в стационар).  
П/ан заключение: **ЦМВ-пневмония.**
- Б., муж., 40 лет, ВИЧ-инфекция, 3В (СПИД), CD4 – 120 кл/мм<sup>3</sup>  
**БП, 4 недели – ТБ легких? – РСР** (диагноз поставлен через 1 месяц).  
П/ан заключение: **РСР.**
- Г., жен., 47 лет, ВИЧ-инфекция, 3В (СПИД), CD4 – 60 кл/мм<sup>3</sup>  
**ЦМВИ?, Онкологический процесс? (8 нед.) – РСР, 19 дн. – милиарный ТБ легких** (диагноз поставлен через 20 дней после поступления в стационар).  
П/ан заключение: **Диссеминированный туберкулез легких, милиарная форма.**
- А., муж., 35 лет, ВИЧ-инфекция, 3В (СПИД), CD4 – 10 кл/мм<sup>3</sup>  
**ТБ легких, 5 месяцев терапии – ТБ легких (рецидив), 2 нед. – РСР, 9 дн.**  
П/ан заключение: **ЦМВ-пневмония**

# **Определение ДНК возбудителя в биологических жидкостях и тканях методом ПЦР**

## **Преимущества:**

- наиболее высокие аналитические чувствительность и специфичность**
- возможность исследовать материал на наличие нескольких возбудителей**
- быстрое получение результата**
- возможность стандартизации методик**

# Результаты государственных испытаний ПЦР тест-системы «АмплиСенс МБТ» для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* (Альварес Фигероа М.В. и др., 2004)

- Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, 4-й Центральный военный клинический туберкулезный госпиталь МО РФ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
- **238 больных:**
  - 138 больных туберкулезом легких и мочеполовой системы (222 пробы мокроты, БАЛЖ, мочи),**
  - 100 больных контрольной группы (110 проб мокроты, БАЛЖ, мочи)**
- ПЦР тест-система «АмплиСенс МБТ» (ЦНИИЭ МЗ РФ): аналитическая чувствительность 1-5 x 10<sup>3</sup> коп ДНК МБТ/мл, аналитическая специфичность 100%, воспроизводимость 100%

# Результаты исследования клинических образцов от больных туберкулезом (Альварес Фигероа М.В. и др., 2004)

Вид материала (кол-во образцов)	Кол-во положительных проб	
	Традиционные микробиологические методы	«АмплиСенс МБТ»
Мокрота (70)	28 (40%)	42 (60%)
БАЛЖ (60)	8 (13.3%)	51 (85%)
Моча (92)	8 (8.7%)	33 (35.9%)

# Результаты тестирования МБТ+ образцов с помощью ПЦР тест-систем (Альварес Фигероа М.В. и др., 2004)

Вид материала (кол-во МБТ+ образцов)	Кол-во положительных проб	
	«АмплиСенс МБТ»	«АмплиСенс МБТ»
Мокрота (28)	28 (100%)	28 (100%)
БАЛЖ (8)	8 (100%)	8 (100%)
Моча (8)	8 (100%)	8 (100%)

# Результаты тестирования клинических образцов с помощью ПЦР тест-систем от больных неспецифическими заболеваниями

(Альварес Фигероа М.В. и др., 2004)

Вид материала (кол-во образцов)	Кол-во отрицательных результатов	
	«АмплиСенс МБТ»	«АмплиСенс МБТ»
Мокрота (37)	36 (97.3%)	36 (97.3%)
БАЛЖ (49)	49 (100%)	49 (100%)
Моча (48)	48 (100%)	48 (100%)



# Результаты исследования БАЛЖ и биоптатов бронхов на наличие ДНК МБТ у больных ВИЧ-инфекцией

Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В., Шипулина О.Ю., 2006

- Диагностическая фибробронхоскопия – 744 больных ВИЧ-инфекцией, ср. воз. 33.1 г., ст. СПИДа: 514 (69%) CD4-лимфоциты < 200 кл/мкл : 61%
- Больные туберкулезом легких: 255  
ДНК МБТ в лаважной жидкости: 182 (71%)  
ДНК МБТ в биоптате бронхов: 156 (61%)
- Диагностическая чувствительность наличия ДНК *M. tuberculosis* в БАЛЖ - 71%, специфичность – 88.5%.
- Диагностическая чувствительность наличия ДНК *M. tuberculosis* в биоптате бронха – 61.2%, специфичность – 98%.

Абсолютное большинство (98%) ВИЧ-инфицированных пациентов, имевших ДНК МБТ как в БАЛЖ, так и в биоптатах бронхов, страдали туберкулезом легких. Туберкулез легких был диагностирован лишь у 14,1% больных, не имевших ДНК МБТ ни в БАЛЖ, ни в биоптатах бронхов.

Наличие ДНК МБТ в плевральной жидкости, ликворе, крови

- В ТКБ №7 г. Москвы рекомендуется проводить бронхоскопию с чрезбронхиальной биопсией (с исследованием биоптатов на наличия возбудителя) под рентгеновским наведением в сложных диагностических случаях и отсутствии результата от стандартных алгоритмов диагностики.

- **Туберкулез**

Обнаружение *M. tuberculosis*:

мокрота (микроскопия, ЛМ, посев, ПЦР?),

БАЛЖ, плевральная жидкость, ликвор  
(посев, ЛМ, ПЦР),

биопсийный материал (биоптаты бронхов,  
лимфоузлов, ЖКТ)  
(посев, ЛМ, ПЦР).

Наличие микобактерий в крови  
(генерализованный ТБ)  
(ПЦР, посев)

# Рекомендации по наблюдению ВИЧ-инфицированных лиц

*(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)*

- сразу после установки диагноза ВИЧ-инфекции и далее 2 раза в год флюорография (лучше рентгенологическое обследование легких)
- туберкулиновая проба 2 раза в год
- микроскопия мокроты при наличии кашля

# Показания к обследованию больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез

*(Пантелеев А.М., ГТБ №2 СПб)*

## На ранних стадиях ВИЧ-инфекции

- Внеочередные обследования показаны:
  - при наличии симптомов, характерных для туберкулеза
  - контакта с больным туберкулезом
  - освобожденным из тюрем !!
  - при первичном выявлении ВИЧ
- В плановом порядке: имеющим постоянный контакт с больным туберкулезом при прохождении систематических мед. осмотров в центре СПИДа

## Выявление пациентов с кашлем в амбулаторных учреждениях

- Кашель – распространенный симптом у пациентов амбулаторных учреждений
- Проведение скрининга пациентов в амбулаторных условиях – быстрый метод, не требующий больших затрат
- У 3 - 10% взрослых пациентов амбулаторных учреждений кашель продолжается более 2 недель
- У 1 - 10% пациентов анализ мазка мокроты на МБТ дает положительный результат
- Больные ТБ посещают амбулаторные учреждения несколько раз, прежде чем у них будет диагностировано заболевание.

# Лечение и химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

- Проводится в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

# 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.

**Bull. World Health Organization 1982; 60 (4): 555-564**

**Comstock GW. Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3(10):847-850**

## ИНН: длительность лечения Для ВИЧ-положительных пациентов

- Исследование, проведенное на Гаити (1986-1992) Пейпом (Pape) и др.  
Проведено сравнение эффектов 12-месячного ежедневного приема ИНН и плацебо для пациентов с положительной и отрицательной туберкулиновой пробой.
- У пациентов с положительной туберкулиновой пробой, которые получали ИНН, отмечено 83% сокращение риска заболеваемости туберкулезом

## ИН: длительность лечения Для ВИЧ-положительных пациентов

- Хоукен (Hawken) и др. в Кении в 1992-1996 г.г. также сравнили эффекты ежедневного приема плацебо и ИН 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

# 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 эпидемиологическим показаниям - 12 недель, при назначении по поводу выража туберкулиновой пробы или ее положительного значения - 12 месяцев.

# Как действовать на местах ?

- Необходимо исключить активный ТБ (нетипичная картина) до начала лечения ЛТБИ
- Лечение ЛТБИ лучше всего проводить под непосредственным наблюдением, с учетом популяции ВИЧ-инфицированных пациентов (большинство – активные потребители наркотиков, которым для завершения лечения может потребоваться поддержка)
- Поэтому, для эффективного воздействия на штаммы МБТ необходима реально осуществимая и стабильная программа лечения

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

1. Течение туберкулеза на фоне выраженного иммунодефицита.
2. Картина туберкулосепсиса
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)
  - Изониазид (H)
  - Рифампицин (R)
  - Пиразинамид (Z)
  - Этамбутол (E)
  - Стрептомицин (S)
- Препараты 2-й линии (активны против резистентных штаммов)
  - ПАСК (PAS)
  - Каприомицин (Cap)
  - Канамицин/амикацин (K)
  - Этионамид (Pt)
  - Фторхинолоны (Fq)
  - Рифабутин (Rb)
  - 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. H<sub>3</sub>R<sub>3</sub><sup>\*</sup>  
6 мес. HR + 6 мес. H<sub>3</sub>R<sub>3</sub><sup>\*\*</sup>  
6 мес. HZE + 6 мес. H<sub>3</sub>Z<sub>3</sub>E<sub>3</sub><sup>\*\*\*</sup>

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.

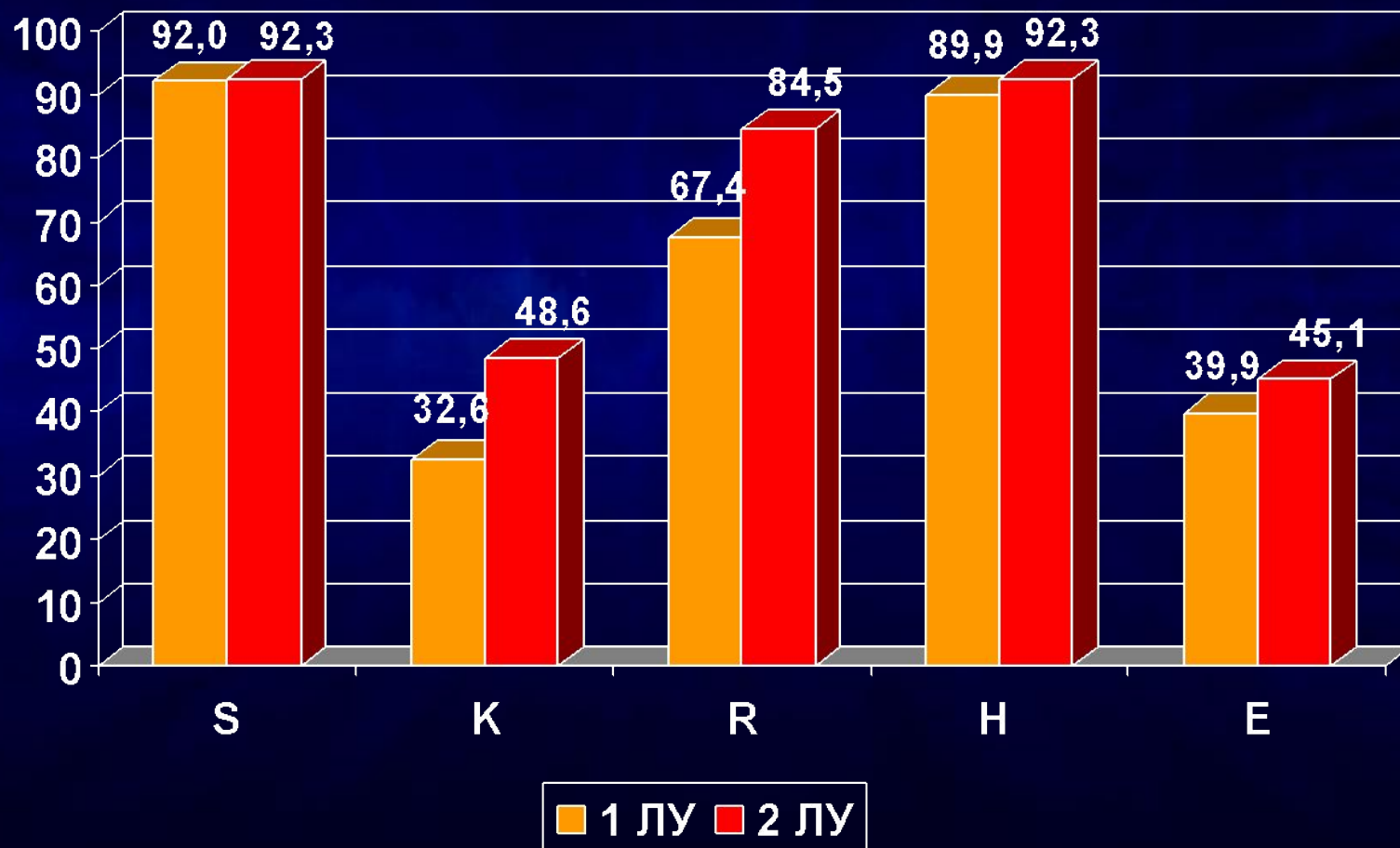
Включает изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол  
или стрептомицин.

Продолжают лечение 2 – 3 препаратами.

**Длительность терапии: 9 мес. или не менее 6 мес. после  
последнего обнаружения МБТ в посевах.**

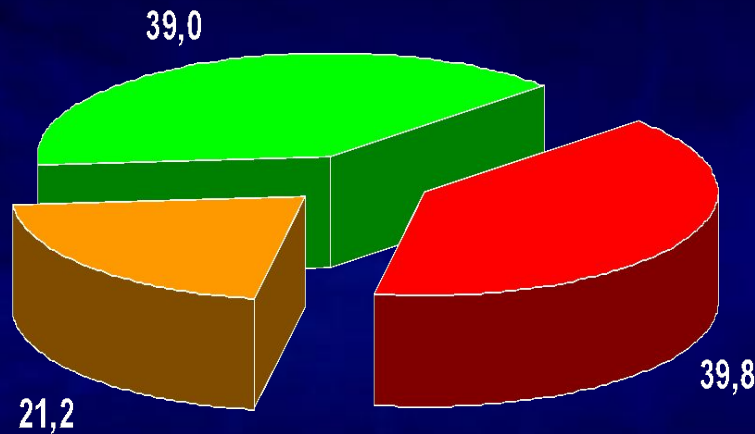
**Без рифампицина или изониазида длительность  
лечения не менее 18 мес. или не менее 12 мес.  
после последнего обнаружения МБТ в посевах.**

# Частота лекарственной устойчивости (по отдельным препаратам) СПб, ГТБ 2 (Пантелеев А.М., 2009)



# Структура чувствительности МБТ(%) (ГТБ 2 СПб)

(Пантелеев А.М., 2009)



■ чувствительные ■ первичная ЛУ ■ вторичная ЛУ

- Множественная лекарственная устойчивость 36,7%
- Полирезистентность 33,3%
- Амплификация ЛУ МБТ 62,5%
- Устойчивость одновременно к 3 ПТП 31,5%

# Этиотропная терапия туберкулеза при резистентности МБТ к препаратам

Резистентность МБТ к препарату	Схема терапии
изониазид	<i>пиразинамид+рифампицин+ этамбутол ± фторхинолон в течение 6-9 месяцев</i>
изониазид+ рифампицин	<i>пиразинамид++ этамбутол + фторхинолон + аминогликозид или капреомицин ± альтернативный препарат в течение 24 месяцев</i>
рифампицин	<i>пиразинамид+изониазид+ этамбутол ± фторхинолон в течение 12 месяцев или пиразинамид+изониазид+ стрептомицин в течение 9-12 месяцев</i>
изониазид+ рифампицин + этамбутол	<i>фторхинолон + аминогликозид +2 альтернативных препарата + пиразинамид или этамбутол (сохранивший активность препарат)</i>

# 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

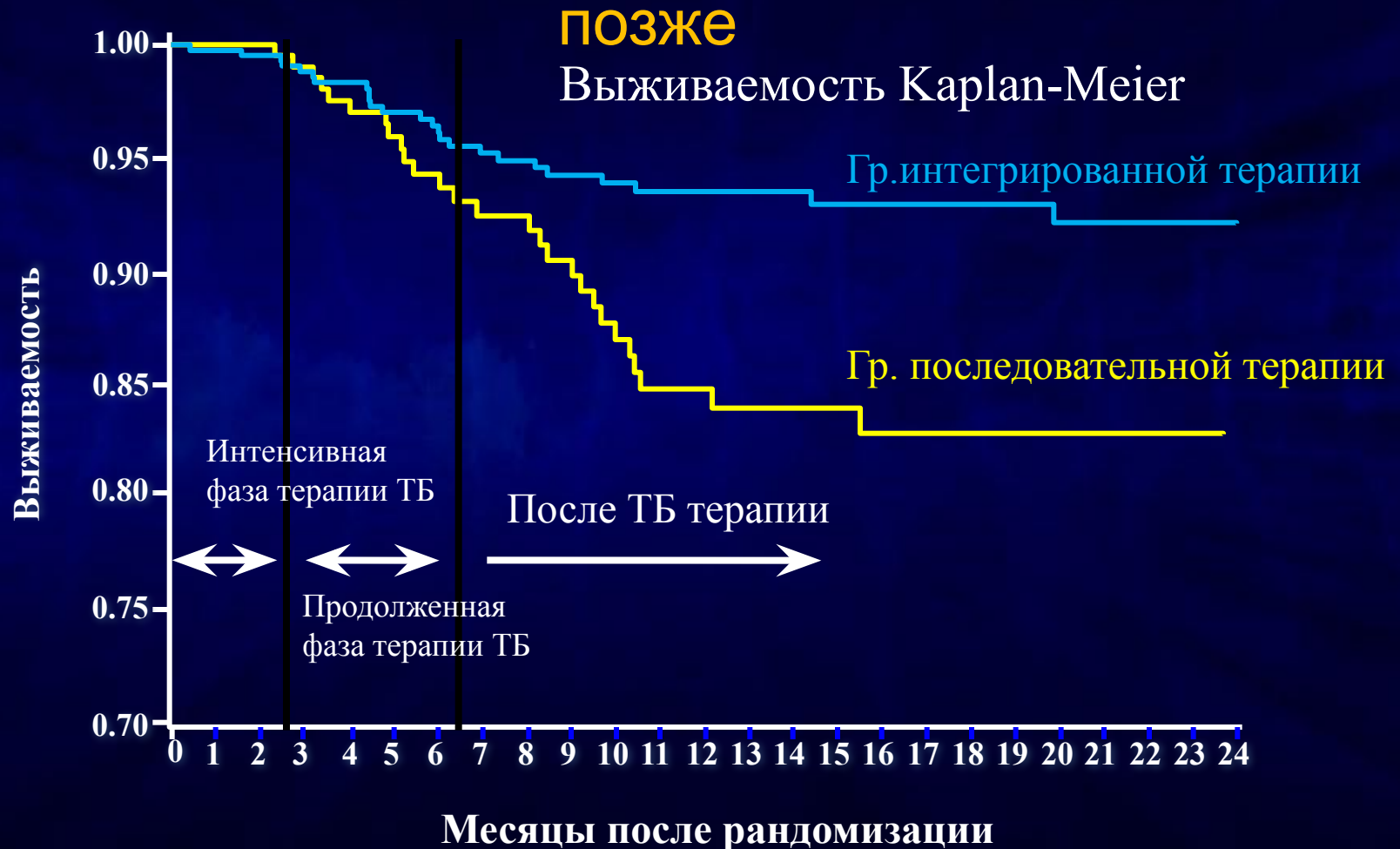
- Наложение побочных эффектов АРТ и противотуберкулезного лечения
  - Сложное взаимодействие между препаратами
  - Воспалительный синдром при восстановлении иммунитета (парадоксальные реакции)
  - Сложности соблюдения лечения многочисленными лекарственными препаратами
-

# АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

Количество CD4-клеток	Рекомендации
<b>Туберкулез легких</b>	
<200 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза. После того как оно будет хорошо переноситься, как можно раньше (от <b>2 недель</b> (<100 кл/мкл) до 2 месяцев) присоединяют АРВТ.
От 200 до 350 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза. После окончания его интенсивной фазы присоединяют АРВТ (при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл в процессе лечения туберкулеза АРВТ назначают незамедлительно).
>350 кл/мкл	Начинают лечение туберкулеза, и проводят контроль числа CD4 клеток. АРВТ назначают, если на фоне лечения туберкулеза количество CD4 клеток становится ниже 350 кл/мкл.
<b>Полиорганный туберкулез</b>	
Независимо от числа клеток	Начинают лечение туберкулеза. После того как оно будет хорошо переноситься, как можно раньше (от 2 недель до 2 месяцев) присоединяют АРВТ.



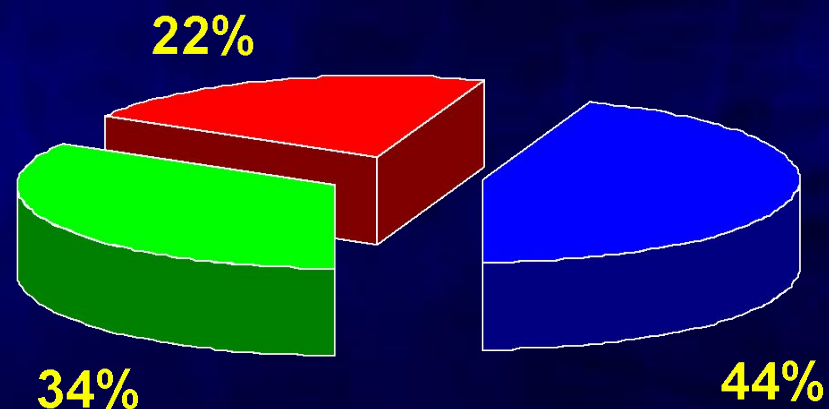
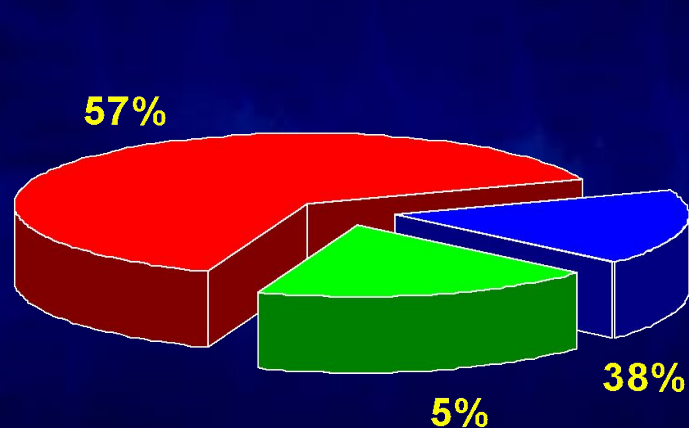
# Исследование SAPiT: смертность в группе последовательной терапии встречается



# Эффективность применения ВААРТ у больных ТБ+ВИЧ (С-Пб 2008г)

ВААРТ

Без ВААРТ



- летальный исход
- без динамики
- клиническое улучшение

# Схемы первой линии АРТ у больных туберкулезом

- Комбивир (ZDV + ЗТС) + EFV

На фоне ПТТ (рифампицин) суточная доза Эфавиренза повышается до 800 мг (4 капс.), если масса тела больного 60 кг и более. ??

# Межлекарственные взаимодействия

- Диданозин не применяется одновременно с фторхинолонами, этамбутолом
- Ставудин, диданозин и изониазид взаимно потенцируют нейротоксический эффект
- ППК зидовудина снижается на 47% при совместном приеме с рифампицином, предпочтительнее использовать рифабутин.
- Абакавир, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин не продемонстрировали какого либо взаимодействия с рифампицином, рифабутином и изониазидом.

Charles W. Flexner, MD, Paul Pham, PharmD, BCPS, Clinical Care Options,  
2007

## **Возможность использования комбинаций НИОТ у ко-инфицированных больных**

- Кивекса – предпочтительная основа для начала ВААРТ совместно с терапией ТБ
  - ✓ Нет лекарственных взаимодействий
  - ✓ Удобный режим приема: 1 таблетка в день
  - ✓ Высокая эффективность как в комбинации с ННИОТ, так и с ИП

**Трувада (ТЕН+ЭМТ)**

**Тенофовир + ламивудин**

- Тризивир – альтернативный режим из трех НИОТ при невозможности назначения ННИОТ и ИП (непереносимость, др.)
  - ✓ Удобный режим приема 1 таблетка 2 раза в день
  - ✓ Несущественные лекарственные взаимодействия
  - ✓ Эффективность у б-х с исходной ВН < 100 000 копий в мл

## Невирапин и гепатотоксичность

- Назначение Невирапина женщинам, у которых количество CD4-лимфоцитов  $> 250$  клеток/мкл увеличивает в 12 раз частоту развития гепатотоксичности, по сравнению с женщинами с числом CD4-клеток  $< 250$  в 1 мкл (с 0,9% до 11%).
- У мужчин при количестве CD4-лимфоцитов  $> 400$  клеток/мкл частота гепатотоксичности составляет 6,3%, а при числе клеток  $< 400$  в 1 мкл – 1,2%.

*Европейские рекомендации по терапии и ведению пациентов с ВИЧ и ХГС, J. Hepatology 42(5): 615 - 624. May 2005.*

# МЕТАБОЛИЗМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

- Метаболизм ИП ВИЧ осуществляется изоферментом  $CYP_{3A4}$  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 АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Не применять одновременно рифампицин и усиленные или неусиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ
- При необходимости применения ИП заменить 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 Р-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.)

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИФАБУТИНА И  
АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
(DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and  
Adolescents, 3 November, 2008 )**

ИП или ННИОТ	Рифабутин
Индинавир 1000 мг x 8 час.	150 мг/день или 300 мг 2-3 раза в неделю
Нелфинавир 1000 мг 3 р/д или 1250 мг 2 р/д	150 мг/день или 300 мг 2-3 раза в неделю
Невирапин 200 мг 2 раза в день	300 мг 2-3 раза в неделю
Эфавиренз 600 мг/день	450 мг/день или 600 мг 2-3 раза в неделю
Усиленные ИП: ATV, DRV, FPV, LPV, SQV + RTV (100-200 мг/сутки)	150 мг ч/день или 3 раза в неделю
Атазанавир 400 мг/сутки	150 мг ч/день или 3 раза в неделю
Этравирин 200 мг 2 р/сутки	300 мг/день
Ралтегравир , Энфувиртид – стандартные дозы	Стандартные дозы

## Совместное применение рифабутина и АРВ препаратов

	Доза рифабутина	Комментарий
<b>Фосампренавир</b>	↓ до 150 мг 1 раз в день или 300 мг 3 раза в неделю	ППК рифабутина ↑ 193%
<b>Атазанавир</b>	↓ до 150 мг 1 раз в день или 150 мг 3 раза в неделю	ППК рифабутина ↑ 110%
<b>Индинавир</b>	↓ до 150 мг 1 раз в день или 300 мг 3 раза в неделю	ППК рифабутина ↑ 204% ППК IDV ↓ 32%

# Совместное использование рифабутина и ННИОТ

	Доза рифабутина	Комментарии
<b>ННИОТ</b>		
<b>Ифавиренц</b>	↑ До 450 мг в день или 600 мг 3 раза в неделю	ПК Рифабутина ↓ 38%
<b>Невирапин</b>	300 мг 1 раз в день или 300 мг 3 раза в неделю	Концентрация рифабутина и невирапина существенно не меняется

Может ли рифабутин считаться более хорошим выбором, чем рифампицин у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ? Действительно ли рифабутин чаще вызывает синдром восстановления иммунитета?

**Обострение туберкулеза –  
как проявление синдрома восстановления  
иммунной системы на фоне АРВТ  
(TB-IRIS синдром)**

## **Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе (TB-IRIS)**

- **Частота 8-43%**
- **Длительность течения до 2 месяцев**
- **Срок начала (от начала ВААРТ) 12-46 дней**

**Отличать от АРВТ-  
ассоциированного туберкулеза**

# Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе (TB-IRIS)

## Определение случая TB-IRIS

### A. Предшествующее состояние

- Наличие диагноза туберкулеза до начала ВААРТ (*отличать от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза*)
- Улучшение состояния на фоне противотуберкулезной терапии к моменту начала ВААРТ



# **Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе (TB-IRIS)**

## **Определение случая TB-IRIS**

### **Б. Клинические критерии**

- Начало TB-IRIS должно быть в течение первых 3 месяцев от начала/возобновления/изменения схемы на эффективную ВААРТ**

# Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе (TB-IRIS)

## Определение случая TB-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

# Дифференциальный диагноз

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

## Рентгенограмма пациента до начала АРВТ



ТБ внутригрудных л/узлов. CD4 – 70 клеток/мкл, РНК ВИЧ > 1 000 000 копий/мл, начата ПТТ и АРВТ

## Рентгенограмма пациента через 2 месяца АРВТ



Диссеминированный ТБ легких, CD4 – 317 клеток/мкл (16%) , РНК ВИЧ -276 копий/мл, ДНК ЦМВ –  $2,3 \lg \times 10^5$  лейкоцитов ; состояние больного удовлетворительное, продолжена ПТТ и АРВТ

Еще через 2 мес. - CD4 – 435 клеток/мкл (27%) , РНК ВИЧ <40 копий/мл, ДНК ЦМВ – отрицат.

## Синдром восстановления иммунитета при туберкулезе (TB-IRIS)

- Для постановки диагноза необходимо исключить:
  - ✓ Развитие/прогрессирование других оппортунистических инфекций
  - ✓ Лекарственная устойчивость МБТ
  - ✓ Низкая приверженность к противотуберкулезной терапии
  - ✓ Токсические побочные эффекты/нежелательные взаимодействия препаратов
- Тактика ведения:
  - ✓ В большинстве случаев симптомы купируются без дополнительного вмешательства
  - ✓ АРТ и противотуберкулезная терапия должны быть продолжены
  - ✓ В редких случаях наблюдается тяжелое течение
  - ✓ Возможно применение НПВС, преднизолона 1-2 мг/кг в течение 2-3 недель

# 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.

## Организация помощи больным ВИЧ-инфекцией и ТБ

1. Необходим консенсус между инфекционистами и фтизиатрами по алгоритму диагностики и лечения туберкулеза легких, генерализованного ТБ.

Применение молекулярных методов диагностики.

2. Эмпирическая терапия ТБ:

как долго, если нет этиологического подтверждения?

куда направляется больной после выписки?

Взаимодействие с ПТД (необоснованное снятие диагноза ТБ и преждевременное прекращение терапии)



Частота употребления психоактивных веществ  
среди 1313 ЛЖВС, включенных в программу  
паллиативной помощи в 2008 г.  
*Шахгильдян В.И., Никитина М.А., 2009*

- **Опыт употребление наркотиков: 53,9%  
больных (в настоящее время 23,9%,  
ремиссия 32,7%)**

## Стационарное лечение наркомании и заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

- Абстинентный синдром, ВИЧ-инфекция в латентной стадии или в стадии 4А, отсутствие острой инфекционной патологии (пневмонии, бактериального сепсиса и т.д.).
- Абстинентный синдром, ВИЧ-инфекция на стадии 4Б, 4В или наличие острой инфекционной патологии.
- Активное употребление нарколологических веществ, ВИЧ-инфекция в латентной стадии или в стадии 4А, отсутствие острой инфекционной патологии.
- Активное употребление нарколологических веществ, ВИЧ-инфекция в стадии 4Б, 4В или наличие сопутствующего клинически выраженного инфекционного заболевания.

# Стационарное лечение наркомании и заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

- Активное употребление наркотических веществ, ВИЧ-инфекция в стадии 4Б, 4В или наличие сопутствующего клинически выраженного инфекционного заболевания.

Помощь оказывается в условиях инфекционного стационара

- Открытие специализированного отделения
- закрытый режим работы,
- палаты интенсивной терапии,
- наличие в штатном расписании отделения должности врача-нарколога (постоянного сотрудника, а не консультанта),
- штатное расписание соответствует наркологическому отделению (врачи, м/с, санитары)
- необходимые лекарственные средства,
- обучение врачей-инфекционистов.