ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

РЕФЕРАТ

«Интеграционный подход к изучению эпидемиологии ВИЧ-инфекции и туберкулёза»

Студентка:

лечебный факультет, 505 группа

Зубова Александра Витальевна

Содержание

Введение

Глава 1. Общие сведения о сочетанной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции

.1 Эпидемиология сочетанной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

.2 Патогенез и патоморфология сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулёза

.3 Клиническая картина

.4 Диагностика

Глава 2. Тактика ведения больных с сочетанной патологией туберкулёза и ВИЧ-инфекции

.1 Лечение

.2 Три «И» в отношении туберкулёза и ВИЧ-инфекции

.3 Вопросы вакцинации при совместной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции

Заключение

Список литературы

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ-инфекция и туберкулёз относятся к наиболее опасным инфекционным заболеваниям на современном этапе. Среди больных, умерших от СПИДа в России, у 1/3 имеет место туберкулёз, а из числа пациентов, у которых он подтверждён при патологоанатомическом исследовании, последний является причиной смерти в 86,7% случаев.

Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных больных протекает злокачественно, имеет склонность к генерализации и прогрессированию вследствие выраженного иммунодефицита.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулёза не отличается от такового у лиц без ВИЧ-инфекции, тогда как на поздних стадиях туберкулёз приобретает атипичные клинико-рентгенологические и морфологические черты, что вызывает значительные диагностические трудности. Высока частота генерализованных форм туберкулёза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Стандартные краткосрочные схемы лечения туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией зачастую не эффективны, поэтому длительность лечения таких больных должна быть не менее 9 месяцев. Важнейшим аспектом является комбинированная (противотуберкулезная и антиретровирусная) терапия больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

Глава 1. Общие сведения о сочетанной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции

.1 Эпидемиология сочетанной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

Важнейшая роль в ухудшении эпидемической ситуации по туберкулёзу принадлежит высокому риску его развития у лиц с иммунодефицитом, прежде всего у больных ВИЧ/СПИДом. Создание единого регистра случаев туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, позволило установить чёткую взаимосвязь роста заболеваемости туберкулёзом с ростом уровня ВИЧ-инфицированности. В докладе объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИДу сочетанная патология ВИЧ и туберкулеза названа коинфекцией. При высокой распространённости у населения микобактерий туберкулеза (МБТ), ВИЧ-инфекция способствует переходу состояния инфицированности в заболевание туберкулёзом, так как иммунная система утрачивает способность задерживать распространение МБТ из очагов туберкулёзной инфекции. В плане реактивации особенно значимы большие остаточные посттуберкулёзные изменения.

По данным ВОЗ, в настоящее время во всём мире ежегодно регистрируется около 8 млн новых случаев туберкулёза, из которых 14% является сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на то что в развитых странах темпы распространения коинфекции стабилизировались, в развивающихся странах показатели всё ещё стремительно поднимаются вверх.

В России в первом 10-летии XXI века на фоне наметившейся тенденции к снижению заболеваемости туберкулёзом наблюдается значительный рост числа случаев туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Суммарный темп роста количества больных с коинфекцией в 2011 году составил 741% по сравнению с 2004 годом. Такая картина меняет перспективы, связанные с улучшением ситуации с туберкулёзом в РФ. Распространение коинфекции влечёт раскручивание нового витка роста заболеваемости и смертности как от туберкулёза, так и от ВИЧ-инфекции.

Туберкулёз как вторичное заболевание при ВИЧ-инфекции по Российской Федерации составляет от 56% до 78%, а госпитальная смертность 43,0 - 89 %. Приблизительно 11,4 миллионов человек во всём мире заражены туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.

.2 Патогенез и патоморфология сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулёза

Одним из факторов, объясняющих закономерность преимущественного сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизма патогенеза обоих заболеваний. Как доказано, ВИЧ поражает и приводит к гибели преимущественно Т-лимфоцитов, и особенно популяцию Т-хелперов (СD4+ лимфоциты), которые также играют ключевую роль в противотуберкулёзном иммунитете. Снижение их количества в организме человека серьёзно нарушает клеточный иммунитет. Снижается выработка СD4+ лимфоцитами опсонизирующих антител, интерлейкина-2, интерферона-L, что неблагоприятно сказывается на реакциях других эффективных клеток. При этом ВИЧ влияет также на альвеолярные макрофаги, моноциты и полинуклеары, снижая их способность мигрировать в лёгкие. ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунореактивности при туберкулёзе, вызывая абсолютное и относительное снижение количества СD4+ лимфоцитов, изменяя взаимоотношение в системе клеточного иммунитета, нарушая дифференцировку макрофагов и формирование специфической грануляционной ткани.

В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология туберкулёзного воспаления существенно не изменяется, на поздней стадии СПИДа специфические гранулёмы просто не формируются.

Более частое развитие туберкулёеза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению микобактериями туберкулёза (экзогенное заражение), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулёзных изменений и ослабления противотуберкулёезного иммунитета (эндогенная реактивация).

Спор между сторонниками экзогенного или эндогенного генеза туберкулёза продолжается. Большинство случаев туберкулёза в развитых странах у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой впервые развившееся заболевание, о чем свидетельствует генетическая идентичность штаммов микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных, развившегося более чем в 50% случаев в условиях тесного семейного и внутрибольничного контакта. В то же время высокая инфицированность туберкулёзом населения стран, наиболее пораженных СПИДом, позволяла предполагать, что большинство случаев этого заболевания, развивающегося у ВИЧ-инфицированных, связано с реактивацией ранее существовавшей у них латентной туберкулёзной инфекции. Это подтверждается частым обнаружением при вскрытиях трупов ВИЧ-инфицированных пациентов старых фиброзных или обызвествлённых туберкулёзных изменений в лёгких и во внутригрудных лимфатических узлах, содержащих жизнеспособные микобактерии туберкулёза, послужившие источником реактивации туберкулёза.

Взаимоотношения между туберкулёзом и ВИЧ на клеточном уровне представляются весьма сложными и недостаточно изученными. Речь идёт не только о падении числа СD4+ лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, существенно повышающем восприимчивость к заражению туберкулёзом и к реактивации дремлющей туберкулёзной инфекции. Тяжесть клинических проявлений туберкулёзного процесса бывает тем большей, чем меньшее количество СD4+ лимфоцитов циркулирует в периферической крови. Например, частота микобактериемии возрастает с 4% у больных с числом СD4+ лимфоцитов свыше 200 в 1 мм3 до 49% при числе этих клеток около 100 или менее в 1 мм3. Мононуклеарные клетки периферической крови больных с двойной инфекцией продуцируют более высокие количества фактора некроза опухоли-L (ФНО-L) под воздействием туберкулина, чем у больных только туберкулёзом или только ВИЧ-инфекцией. Микобактерии туберкулёза и их растворимые продукты активируют репликацию ВИЧ, а моноциты больных туберкулёзом обладают повышенной чувствительностью к продуктам ВИЧ in vitro. Кроме того, больные туберкулёзом, инфицированные также и ВИЧ, отличаются более высоким содержанием в сыворотке крови (2-микроглобулина, косвенного маркера активности ВИЧ-инфекции).

Гистоморфологические проявления туберкулёзного воспаления при ВИЧ-инфекции также обнаруживают явную корреляцию с количеством СD4+ лимфоцитов в крови. По мере падения их уровня прослеживаются следующие изменения в зоне туберкулёзного воспаления: реже встречаются, а затем исчезают типичные туберкулёзные гранулёмы, в них отсутствуют характерные клетки Пирогова-Лангханса. При этом значительно уменьшается количество эпителиоидных клеток, число макрофагов может увеличиваться, но неполноценность их функции выражается в неспособности формировать гранулёмы. По секционным данным изолированные поражения лёгких имеют место в весьма редких случаях. Тканевая реакция проявлялась преимущественно творожистым некрозом с большим числом микобактерий туберкулёза с очень слабо выраженными экссудативно-пролиферативными процессами.

Для терминального периода СПИДа при туберкулёзе характерно отсутствие типичного некроза, пораженные ткани быстро подвергаются массивному разжижению и буквально переполнены микобактериями туберкулёза. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции активный туберкулёзный процесс почти в 90% случаев является основной причиной смерти. При этом, как правило, наблюдается гематогенная генерализация туберкулёза с лёгочными и внелёгочными метастазами. Поэтому обнаружение комбинированных лёгочных и внелёгочных локализаций туберкулеза некоторые авторы склонны рассматривать как один из признаков СПИДа. Нередки случаи сочетанного развития туберкулеза и других СПИД-индикаторных заболеваний (пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши).

.3 Клиническая картина

Тяжесть клинических проявлений туберкулёзного процесса тем больше, чем меньшее количество CD4+ клеток циркулирует в периферической крови. При неблагоприятном для жизни прогнозе у лиц с сочетанной патологией в иммунограмме наблюдается резкое снижение количества CD4+ лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров, увеличение концентрации IgG, M, А, резкое увеличение циркулирующих иммунных комплексов и снижение функциональной активности нейтрофилов. В таких случаях прогрессирование туберкулёза на фоне химиотерапии в 30% случаев приводит к летальному исходу.

Основными клиническими проявлениями туберкулёза на фоне ВИЧ- инфекции являются астения, постоянная или интермиттирующая лихорадка, длительный кашель, значительное снижение массы тела, диарея, увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых), плотной консистенции, бугристых, плохо смещающихся при пальпации. Выраженность симптомов туберкулёеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, в значительной мере зависит от степени угнетения клеточного иммунитета.

Заболевание чаще протекает по типу инфильтративного или генерализованного процесса. Наиболее типичными жалобами являются слабость, кашель, высокая лихорадка и потливость. Характерно значительное похудание больного, потеря массы тела превышает 10% от исходной.

Более выраженная клиническая симптоматика наблюдается у больных, у которых туберкулёз возник на фоне ВИЧ-инфекции, чем у больных туберкулёзом, которые позднее инфицировались ВИЧ и заболели СПИДом.

Проявления туберкулёза, когда количество лимфоцитов еще остаётся достаточно высоким, могут быть самыми типичными и ничем не отличаться от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-отрицательных больных.

На этом этапе у больных доминируют обычные проявления преимущественно лёгочного туберкулёза. Развиваются верхнедолевые инфильтративные и реже очаговые процессы, в половине случаев с распадом, поэтому специфическая терапия оказывается эффективной, и туберкулёз излечивается. По мере снижения количества CD4+ лимфоцитов в крови (до 200 в 1 мм3 и менее) наряду с лёгочными поражениями (или вместо них) всё чаще обнаруживают внелёгочные локализации туберкулёза.

Особенностями клинической симптоматики туберкулёза в этих случаях является повышенная частота внелёгочных и диссеминированных поражений; отрицательные кожные реакции на туберкулин как проявление анергии, атипичные изменения на рентгенограммах лёгких и относительная редкость образования каверн.

Клинические проявления туберкулёза часто атипичны. При поражении лёгких долевые инфильтраты рентгенологически не имеют типичной локализации, часто процесс склонен к диссеминации (милиарный туберкулёз).

Особенно часто в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы и менингиальные оболочки, а также плевра. У многих больных снижается туберкулиновая чувствительность, при этом частота отрицательных реакций обратно пропорциональна уровню CD4+ лимфоцитов.

В последнее время всё чаще появляются сообщения о преобладании внелёгочной локализации туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц. При этом возможно развитие специфического процесса в шейных, мезентериальных, реже тонзилярных лимфатических узлах, а также в мышцах грудной и брюшной полости и головном мозге с развитием специфических абсцессов и натёчников. Нередко это приводит к смерти больного, несмотря на специфическое и хирургическое лечение.

При СПИДе выявляется глубокое поражение иммунной системы при содержании CD4+ лимфоцитов меньше 200-100 в 1 мм3, что свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета вплоть до его исчезновения. Развиваются наиболее тяжёлые, остропрогресирующие и распространённые процессы, такие как милиарный туберкулёз и менингит.

Туберкулёзные изменения в лёгких у больных СПИДом отличаются более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у них достоверно реже поражаются верхние отделы лёгких, не столь часто формируются характерные для туберкулёза каверны и ателектазы.

Нередко у больных СПИДом вместо милиарных высыпаний на рентгенограммах лёгких обнаруживают диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу казеозной пневмонии. Весьма характерным считается значительно более частое развитие туберкулёзной микобактериемии, которая у больных СПИДом осложняется септическим шоком с нарушением функции многих органов.

.4 Диагностика

Диагностика туберкулёза у ВИЧ-инфицированных лиц осуществляется на основании стандартных методов обязательного клинического обследования, состоящего из:

изучения жалоб и анамнеза пациента;

объективного обследования;

анализов крови и мочи;

рентгенографии органов грудной клетки;

трёхкратного микроскопического исследования мокроты и её посева на питательные среды;

оценки внутри кожной реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л;

ИФА противотуберкулёзных антител и туберкулёзных антигенов.

Трудности диагностики туберкулеза возникают в основном в стадии вторичных проявлений, и в том числе СПИДа. Преобладание в этот период диссеминированных и внелёгочных форм с резким уменьшением числа случаев распада лёгочной ткани существенно уменьшает число больных, у которых в мокроте при микроскопии и при посеве выявляются МБТ.

Однако необходимо учитывать, что в этот период течения ВИЧ-инфекции и СПИДа практически у всех больных определяется микобактериемия и обнаружение возбудителя в периферической крови является важнейшим диагностическим тестом.

Учитывая высокую частоту внелёгочных поражений у больных туберкулёзом и СПИДом, немаловажную роль в диагностике отводят биопсии лимфатических узлов, селезёнки, печени, костного мозга и других органов, где в биоптатах более чем у 70% пациентов удается обнаружить кислотоустойчивые микобактерии.

При патологоанатомическом исследовании биоптатов нередко определяют признаки понижения реактивности организма, что проявляется в крайне слабом образовании гранулём с преобладанием некрозов, причём более чем в половине случаев характерные для туберкулёза гранулёмы отсутствуют.

Исследование туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ИФА определения противотуберкулезных антител и антигенов МБТ имеют ограниченную диагностическую значимость ввиду иммуносупрессии и анергии к туберкулину больных туберкулезом и СПИДом.

Частая внелёгочная локализация у больных туберкулёзом и СПИДом предполагает широкое использование в диагностике неясных случаев компьютерной томографии.

патология инфекция туберкулез

Глава 2. Тактика ведения больных с сочетанной патологией туберкулёза и ВИЧ-инфекции

.1 Лечение

Химиотерапии туберкулёза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных больных является высокоэффективной. Обычным аспектом лечения больных туберкулёзом и СПИДом является одновременное назначение нескольких антиретровирусных препаратов (нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы вируса).

В настоящее время назначение антиретровирусных препаратов становится необходимым элементом лечения туберкулёза с далеко зашедшими формами инфекции.

При этом ВОЗ рекомендует выделять три варианта клинических ситуаций, где противотуберкулёзная химиотерапия должна сочетаться с аниретровирусным лечением:

больные туберкулёзом с количеством CD4+ лимфоцитов более 350 в мм3 в антиретровирусной терапии обычно не нуждаются и им проводят только химиотерапию;

больным туберкулёзом с количеством CD4+ лимфоцитов от 350 до 200 в мм3 антиретровирусную терапию назначают в конце интенсивной фазы химиотерапии через 2-3 мес от начала лечения;

больным туберкулёзом с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 в мм3 антиретровирусную терапию назначают одновременно с химиотерапией.

Химиотерапия туберкулёза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в принципе ничем не отличается от режимов лечения ВИЧ-отрицательных больных и проводится по общим правилам.

ВИЧ-инфицированные больные с впервые выявленным туберкулёзом лёгких в интенсивную фазу химиотерапии в течение 2-3 мес получают четыре основных противотуберкулёзных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол.

Следует отметить, что такие антиретровирусные препараты, как ингибиторы протеазы, инактивируются ферментом, активность которого повышается рифампицином. В связи с этим в режимах химиотерапии целесообразней использовать рифабутин - синтетический аналог рифампицина.

Ряд антиретровирусных препаратов (зерит, видекс, хивид) в сочетании с изониазидом взаимно усиливают нейротоксичность, поэтому в режимах химиотерапии лучше использовать феназид - препарат из группы гинк, не обладающий нейротоксичностью.

При выявлении лекарственной устойчивости МБТ проводят коррекцию химиотерапии и удлиняют сроки интенсивной фазы лечения. Возможно сочетание основных, к которым сохранилась чувствительность МБТ, и резервных препаратов, однако комбинация должна состоять из пяти препаратов, из которых не менее двух должны быть резервными.

Показанием для фазы продолжения лечения является прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты и положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса в лёгких. Фаза продолжения лечения продолжается 4-6 мес изониазидом и рифампицином или изониазидом и этамбутолом.

Общая продолжительность лечения определяется сроками прекращения бактериовыделения и стабилизацией процесса в легких. В связи с риском малой эффективности комбинации резервных препаратов, а также рецидивов туберкулёза, вызванного множественно-устойчивыми штаммами МБТ, химиотерапию проводят в течение не менее 18-22 мес. При этом очень важно обеспечить длительное лечение таких больных резервными противотуберкулёзными препаратами.

2.2 Три «И» в отношении туберкулёза и ВИЧ-инфекции

Имеется убедительная база научных данных в поддержку того, что антиретровирусная терапия путём уменьшения вирусной нагрузки человека и восстановления иммунной системы, значительно снижает воздействие ВИЧ-инфекции и туберкулёза. ВОЗ рекомендует более раннее назначение антиретровирусной терапии для всех людей с числом клеток CD4 <350 и для всех пациентов с туберкулёзом независимо от числа CD4.

Помимо более раннего начала антиретровирусной терапии ВОЗ рекомендует проведение стратегии «Три «И» в отношении ВИЧ-инфекции и туберкулёза», в которую входит:

интенсивное выявление случаев заболевания;

профилактическая терапия с помощью изониазида;

инфекционный контроль в отношении туберкулёза.

По мере того, как страны с ограниченными ресурсами быстро расширяют ВИЧ-службы, профилактика, лечение и уход при туберкулёзе среди людей с ВИЧ становятся срочными приоритетами как для программ по ВИЧ/СПИДу, так и для программ по туберкулёзу. ВОЗ рекомендует включать данную стратегию в качестве составной части в пакет мер по профилактике туберкулёза и, тем самым, подчеркивает, что они должны быть основными компонентами ВИЧ-служб, а основную ответственность за проведение стратегии должны нести программы по СПИДу и поставщики медицинских услуг.

.3 Вопросы вакцинации при совместной патологии туберкулёза и ВИЧ-инфекции

Особая проблема связана с возможностью и безопасностью проведения вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц. Описаны отдельные случаи диссеминированных бецежитов у детей, сведения о ВИЧ-инфицированности которых были получены уже после введения вакцины БЦЖ. В нашей стране отказываются от вакцинации и ревакцинации ВИЧ-инфицированных детей и подростков или подверженных опасности подобного инфицирования. Между тем во многих странах Африки, где имеется неблагоприятная эпидемическая ситуация по обеим инфекциям, вакцинацию БЦЖ проводят многим тысячам детей.

По материалам ряда исследований введение вакцины БЦЖ ВИЧ-положительным детям не повышает частоту осложнений по сравнению с ВИЧ-отрицательными. Это объясняется существованием некоторого временного промежутка, в течение которого возможна безопасная вакцинация БЦЖ. В этот период, прежде всего у новорожденных, у которых еще не развился иммунодефицит, существенно повышается опасность возникновения диссеминированного бецежита. По рекомендациям ВОЗ, вакцинация БЦЖ может проводиться новорождённым, если у них отсутствуют явные признаки иммунодефицита. Наличие клинических симптомов СПИДа служит противопоказанием для вакцинации и ревакцинации. Одним из объяснений возникновения этих осложнений может быть аттенуация штамма БЦЖ. Однако более вероятными представляются неоптимальный отбор для вакцинации и неверная трактовка осложнений, якобы связанных с вакциной БЦЖ. Последнее положение касается прежде всего стран Африки, где многие тысячи ВИЧ-инфицированных детей ежегодно вакцинируются БЦЖ. По современным рекомендациям ВОЗ, вакцинация БЦЖ должна проводиться новорождённым, если у них отсутствуют явные признаки иммунодефицита. Однако ВОЗ рекомендует не проводить вакцинацию БЦЖ детям и взрослым при СПИДе, и даже бессимптомным ВИЧ-носителям, проживающим в районах риска по туберкулёзу.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на современное и успешное лечение туберкулёза и ВИЧ-инфекции по отдельности, успех лечения совместной патологии вызывает ряд особенностей и трудностей, о чём говорят высокие цифры осложнений и летальности.

Поэтому необходимо уделять больше внимания на выявление совместной патологии, чтобы начать как можно более раннее лечение, а иногда даже необходимо начинать профилактическую терапию изониазидом, чтобы предотвратить возникновение заболевания туберкулёзом при лечении тяжёлых форм ВИЧ-инфекции.

Список литературы

1. Беляков Н.А. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, - 2015, - т. 7, - №2. - С. 1

. Фролова О.П. Проблемы туберкулёза, 6 изд., 2002. С. 30

. ВОЗ ТБ/ВИЧ: Клиническое руководство, 2 изд., 2006. С. 59

. Материалы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12-13 апреля 2012 г.