

Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, особенности клиники и диагностики.

**Заведующая кафедрой фтизиопульмонологии,
заведующая отделением для больных
туберкулезом и ВИЧ-инфекцией д.м.н.**

Новицкая Ольга Николаевна

В чем суть проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией ?

Одна из важных составляющих защиты организма от проникших в него микобактерий, вызывающих туберкулез, - фагоцитоз и лизис

Этот процесс в организме регулируется Т-лимфоцитами и их медиаторами.

ВИЧ, проникая в организм, поражает, главным образом, именно Т-лимфоциты.

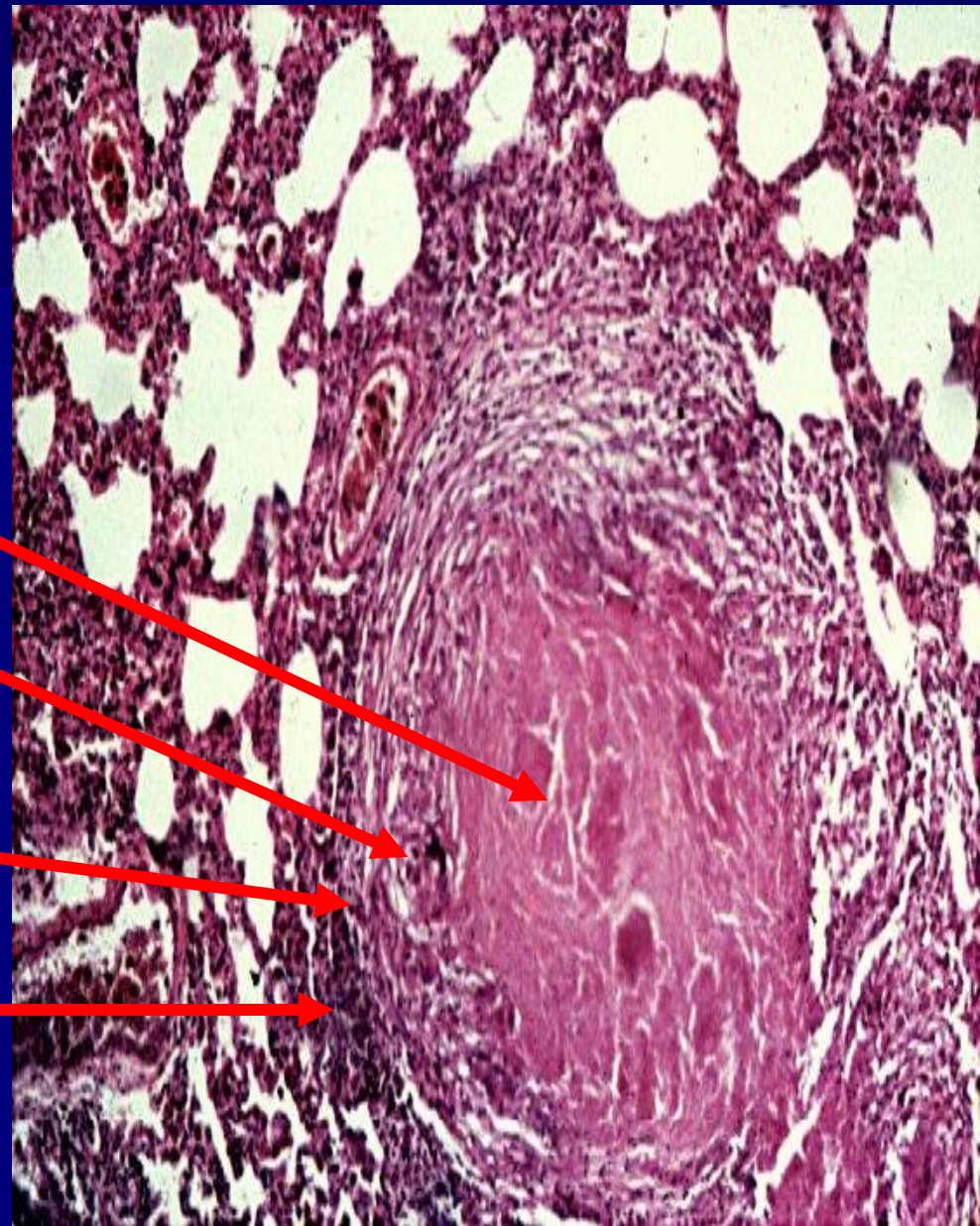
Таким образом, чем большее число Т-лимфоцитов поражено, тем меньше организм может противостоять микобактериям туберкулеза и обеспечивать специфичные для туберкулеза реакции.

Проявления туберкулеза начинают изменяться на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В,5)

Это связано с изменением иммунного ответа на патогенный фактор, в частности на возбудителя туберкулеза.

Организм не может дать адекватный характерный ответ в виде продуктивной реакции в пролиферативной фазе воспаления на микобактерии туберкулеза, т.е. не может сформировать гранулему.

- **Продуктивный компонент туберкулёзного воспаления – это бугорок, в центре которого располагаются казеозные массы, далее – макрофаги и гигантские клетки Пирогова-Лангханса, следующий слой составляют эпителиоидные клетки и всё это окружено лимфоцитарным валом.**



Тип клеточной реакции в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов



При морфологическом исследовании
на стадии ВИЧ-инфекции 4В

**туберкулезный процесс
регистрируется преимущественно в
виде мелких неинкапсулированных
очагов казеофикации или
нагноения, содержащих обилие
микобактерий**

Патогенетические особенности течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

**Падение уровня клеточной
защиты приводит к:**

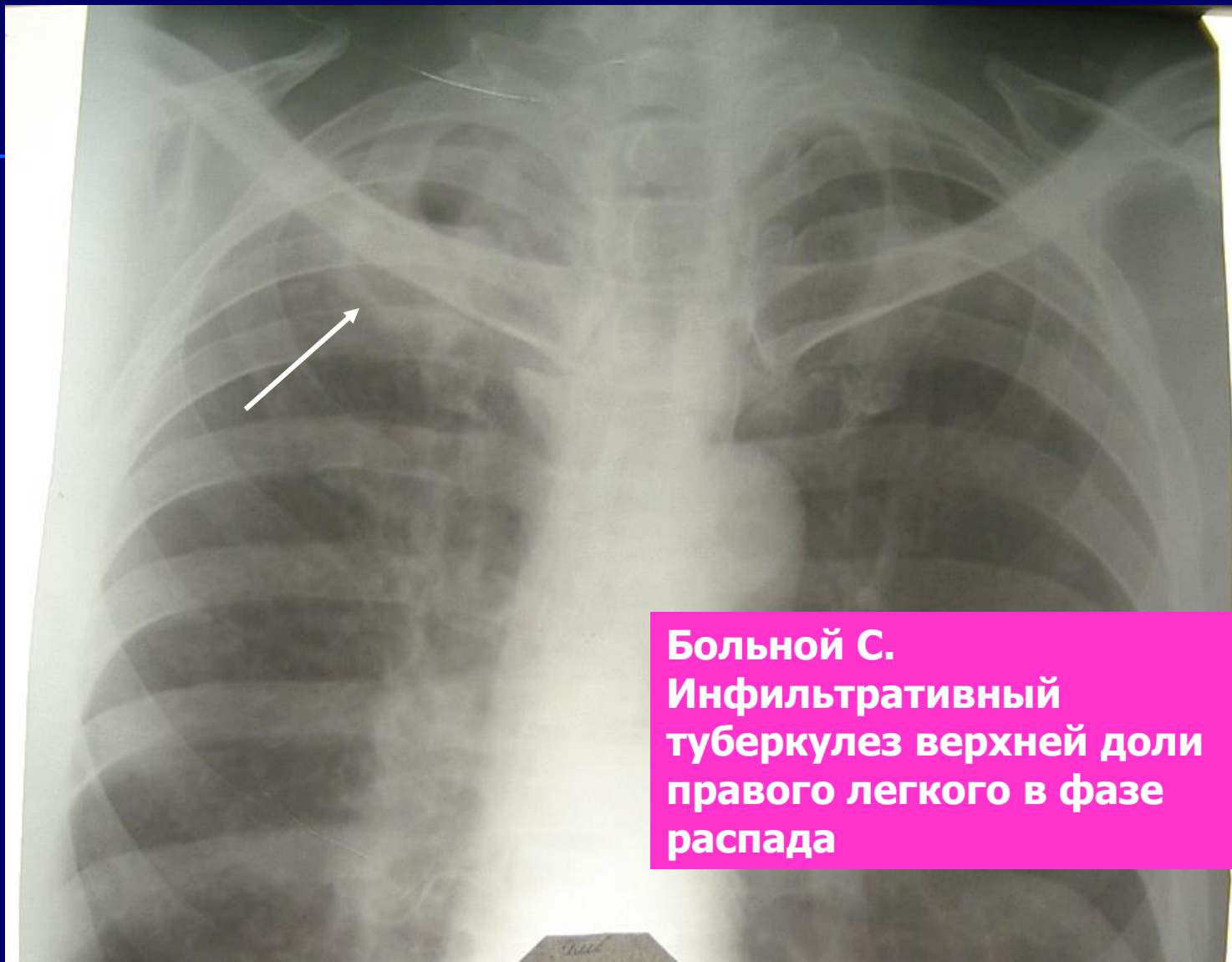
- невозможности локализации
инфекции в очаге**
- быстрой диссеминации
возбудителя туберкулеза**

Форма туберкулеза в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов



Течение туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (до 4а)

- **Не отличается от течения туберкулеза у неинфицированных ВИЧ: преобладают легочные процессы с типичной локализацией**



**Больной С.
Инfiltrативный
туберкулез верхней доли
правого легкого в фазе
распада**

Клиническая картина туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции:

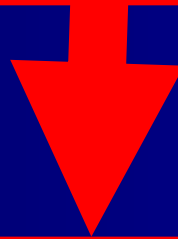
- Кашель с небольшим количеством мокроты
- Субфебрильная температура
- Постепенное похудание

Патогенетические предпосылки развития и особенностей течения генерализованного 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**

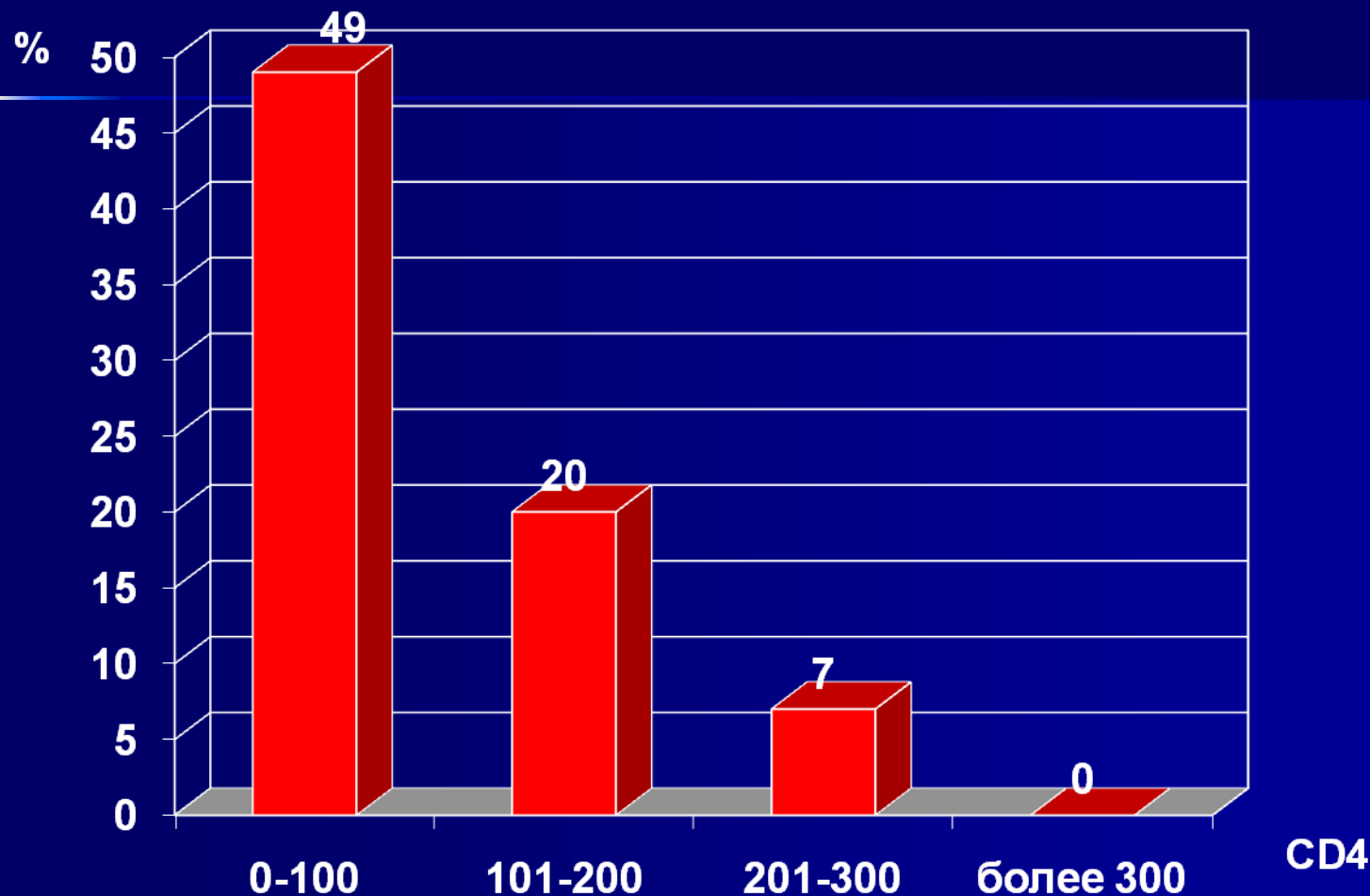
Патоморфологические аспекты туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (CD4 < 200 кл/мкл)

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

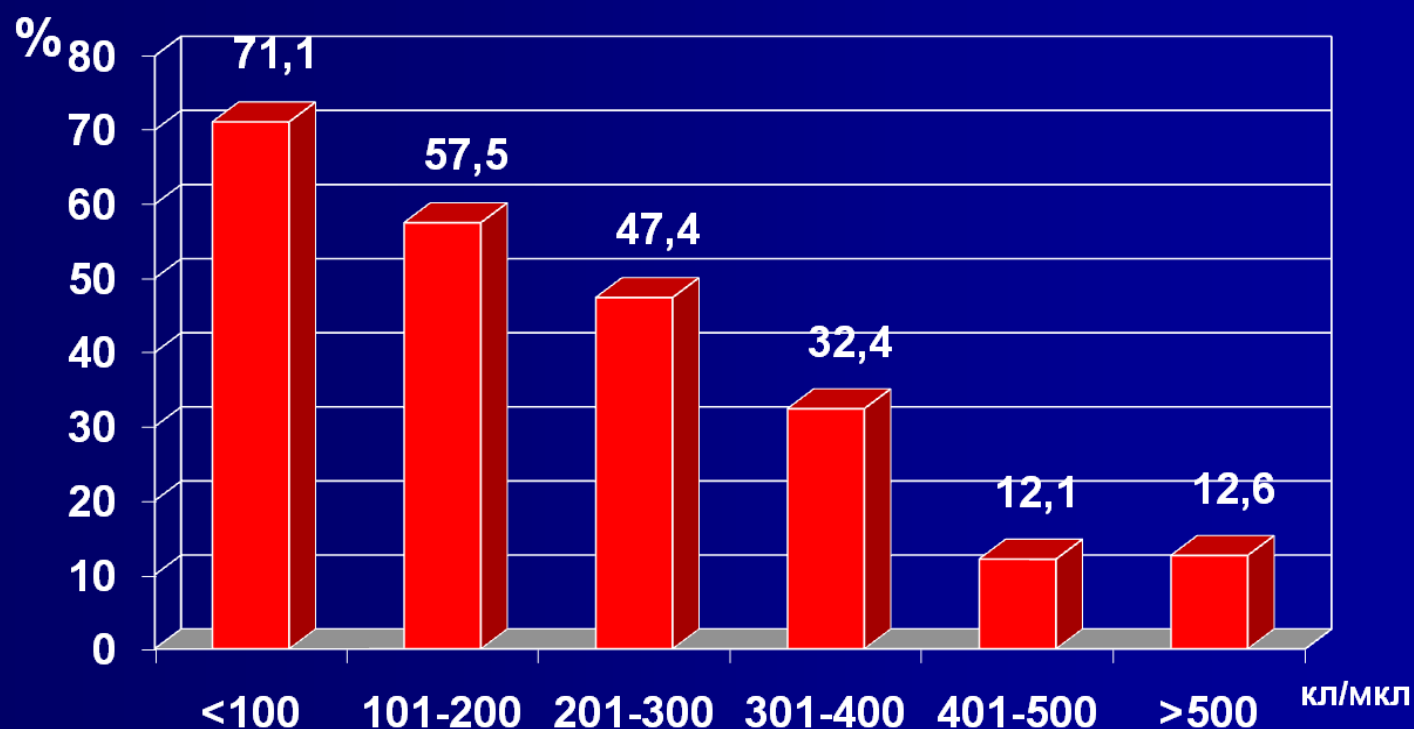


Высокая склонность к генерализации,
Быстрая положительная динамика под воздействием специфического лечения

Частота микобактериемии у больных туберкулезом и ВИЧ



Частота внелегочного туберкулеза в зависимости от уровня CD4



Внелегочный туберкулез.

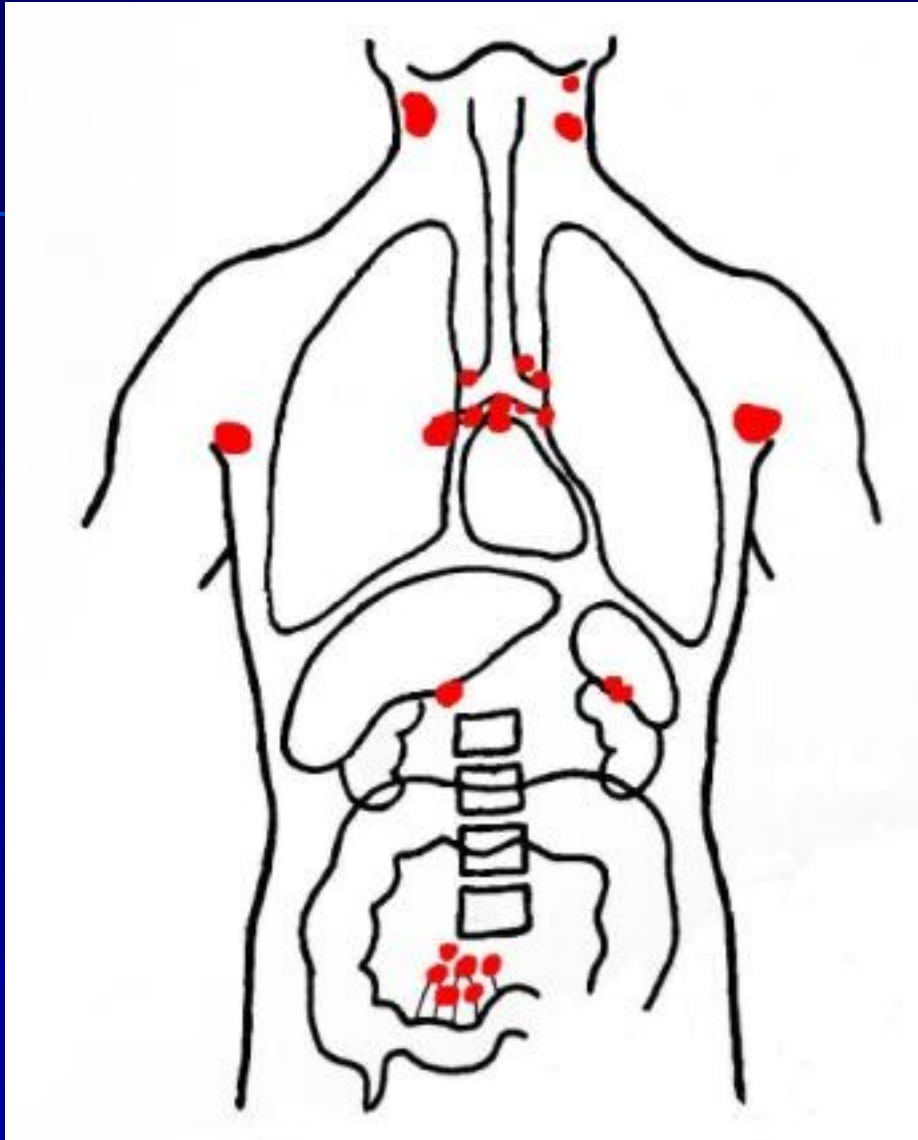
Структура в сравнении

ВИЧ – (3-7%)

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

ВИЧ + (30-70%)

- 1. Туберкулез лимфатической системы**
- 2. Туберкулез ЦНС**
- 3. Туберкулез мочевыделительной системы**
- 4. Туберкулез печени**
- 5. Течение по типу туберкулозеппсиса (туберкулозеппсис Ландузи)**

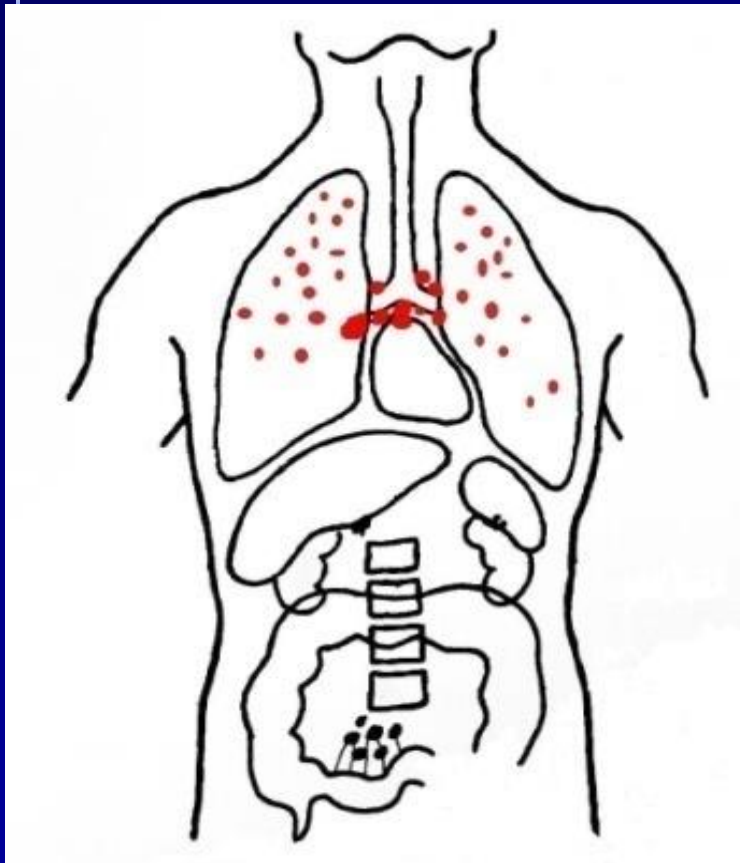


- **Лимфоидные органы являются местом скопления микобактерий туберкулеза и одновременно местом наибольшей концентрации ВИЧ. Таким образом, создаются условия к тропности МБТ к лимфатической**

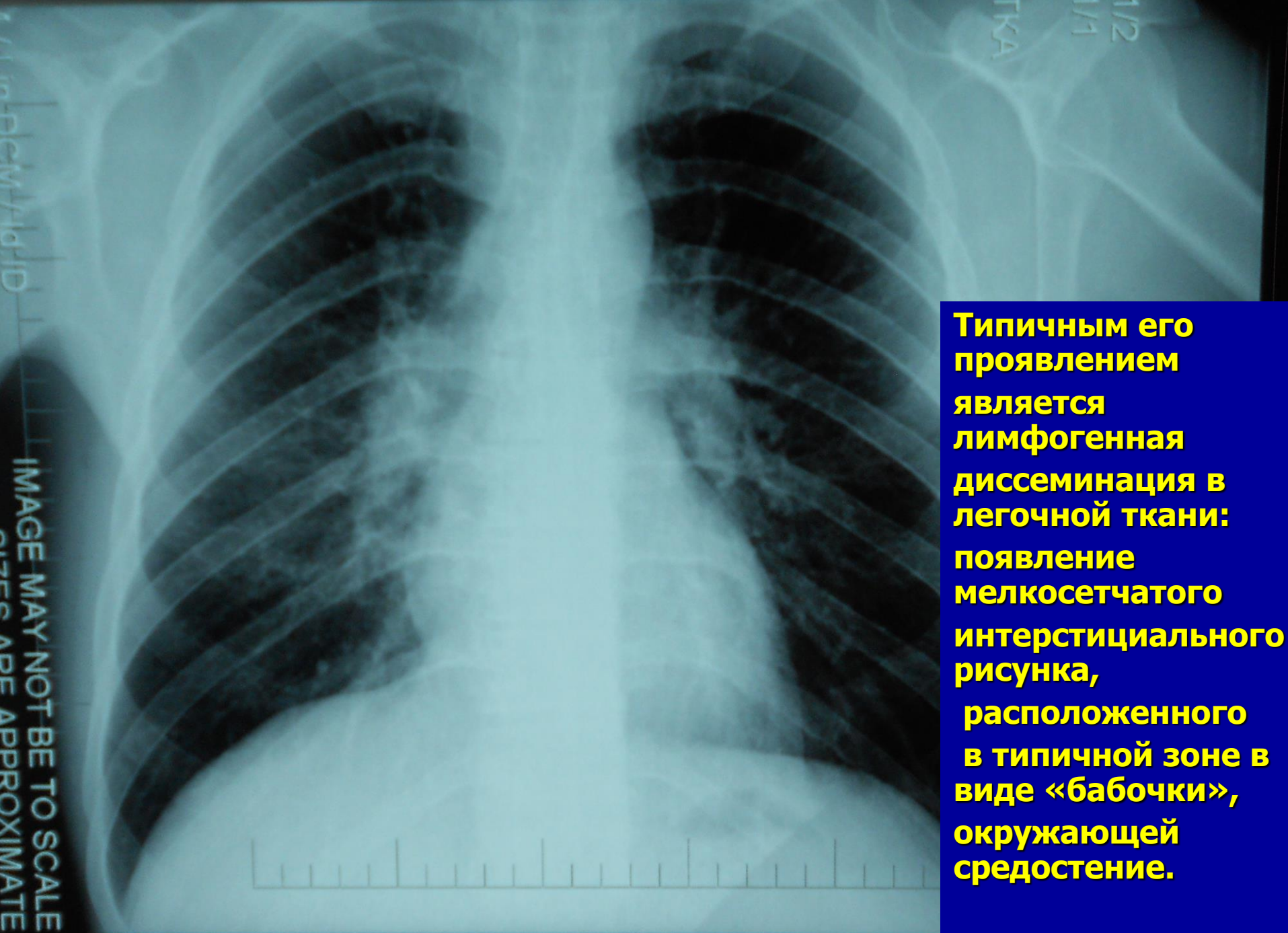
**Первично поражаются
внутригрудные
лимфатические
узлы**



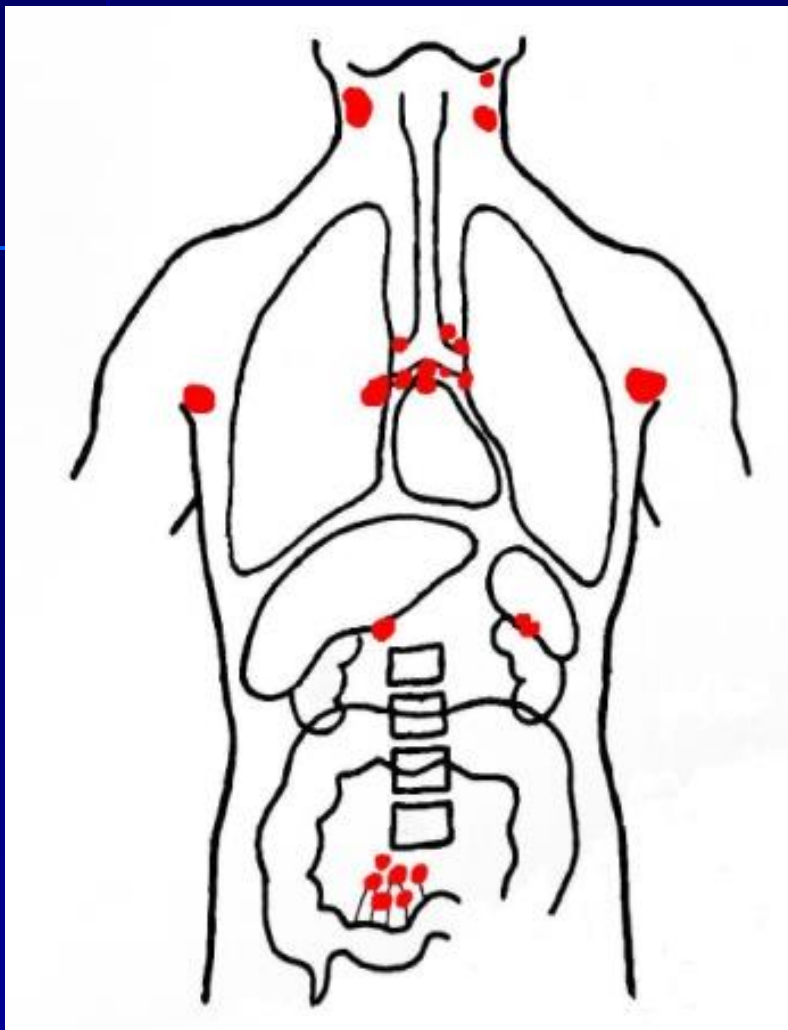
Схема генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией



**Распространение
воспалительного
процесса
в ткани
лимфатического
узла вызывает блок
лимфотока,
в результате которого
наступает лимфостаз,
что приводит к
лимфогенному
распространению
воспалительного
процесса.**



Типичным его проявлением является лимфогенная диссеминация в легочной ткани: появление мелкосетчатого интерстициального рисунка, расположенного в типичной зоне в виде «бабочки», окружающей средостение.

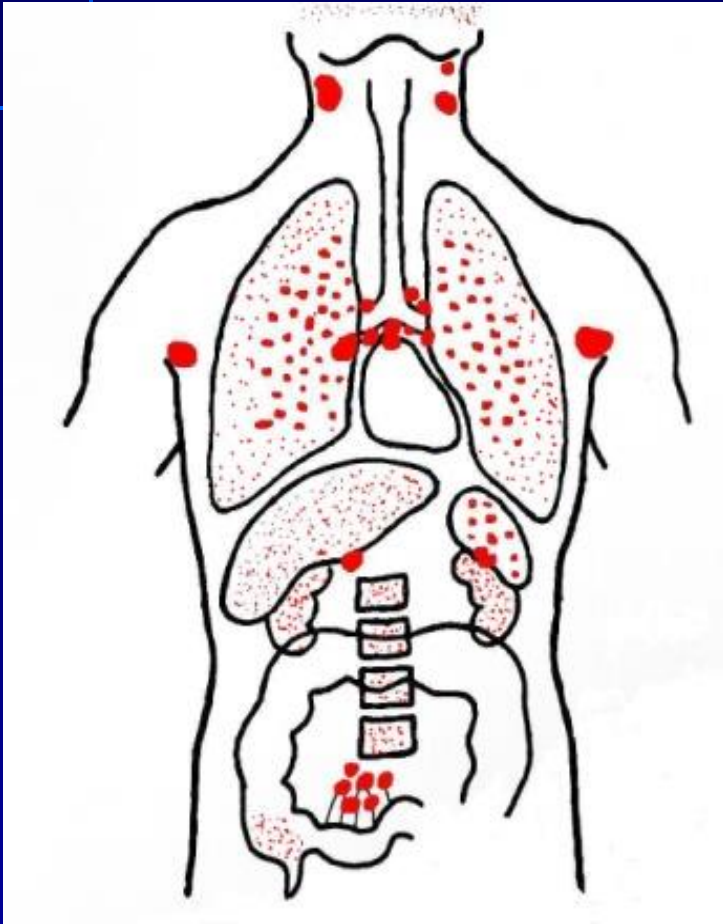


■ Блок лимфотока
вызывает ретроградный
ток лимфы

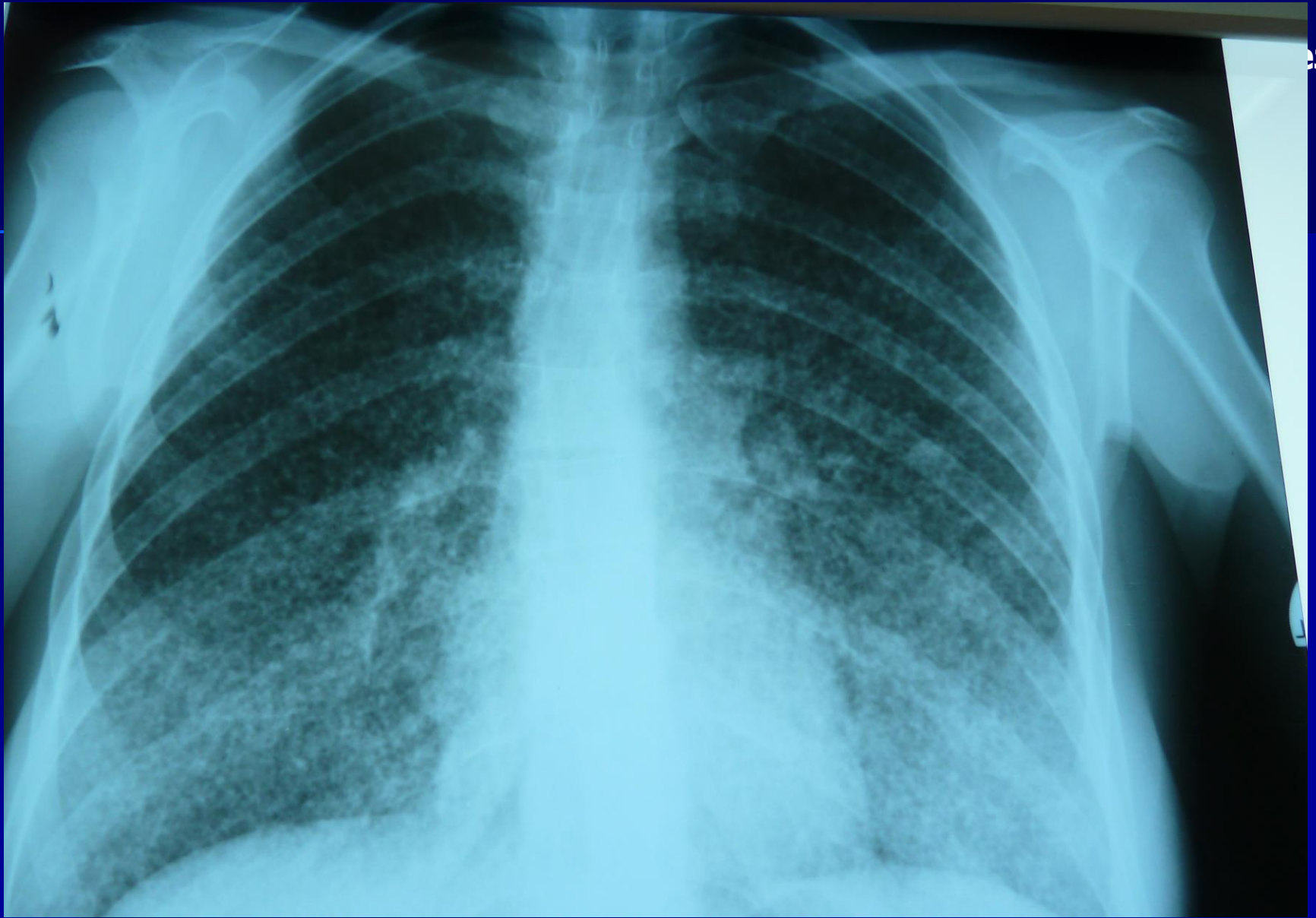
и поражение
лимфатических узлов
брюшной полости.

■ Дальнейшее
распространение процесса
происходит контактным
путем на брюшину и
кишечник.

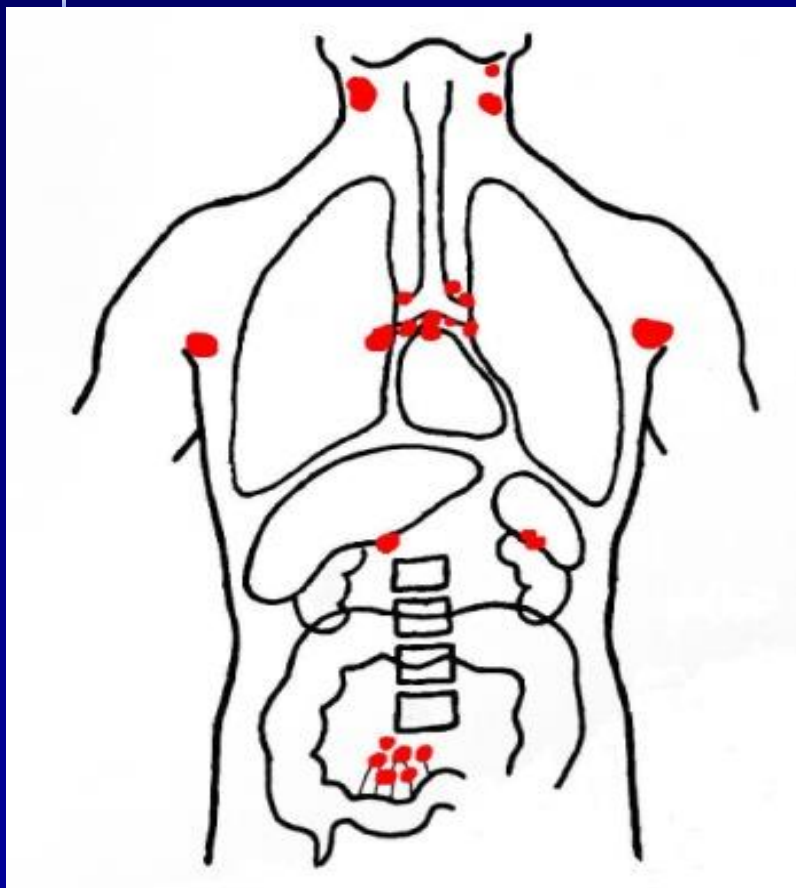
■ Другим направлением
распространения
туберкулеза являются
над- и подключичные,
боковые шейные
лимфатические узлы.



■ При этом казеозно-измененные лимфатические узлы становятся вторичным источником гематогенной генерализации, которая часто является вторичной по отношению к лимфогенной.



Поражения различных групп лимфоузлов при лимфогенной диссеминации (данные аутопсий)



■ ВГЛУ

- 56,5% очаговое поражение ткани л/у
- 43,3% тотальное расплавление ткани л/у

■ Мезентериальные и забрюшинные

- 68,1% очаговое поражение ткани л/у
- 31,9% тотальное расплавление ткани л/у

■ Периферические

- Шейные 66,6%
- Надключичные 16,4%
- Подмышечные 14,0%
- Паховые 3,0%

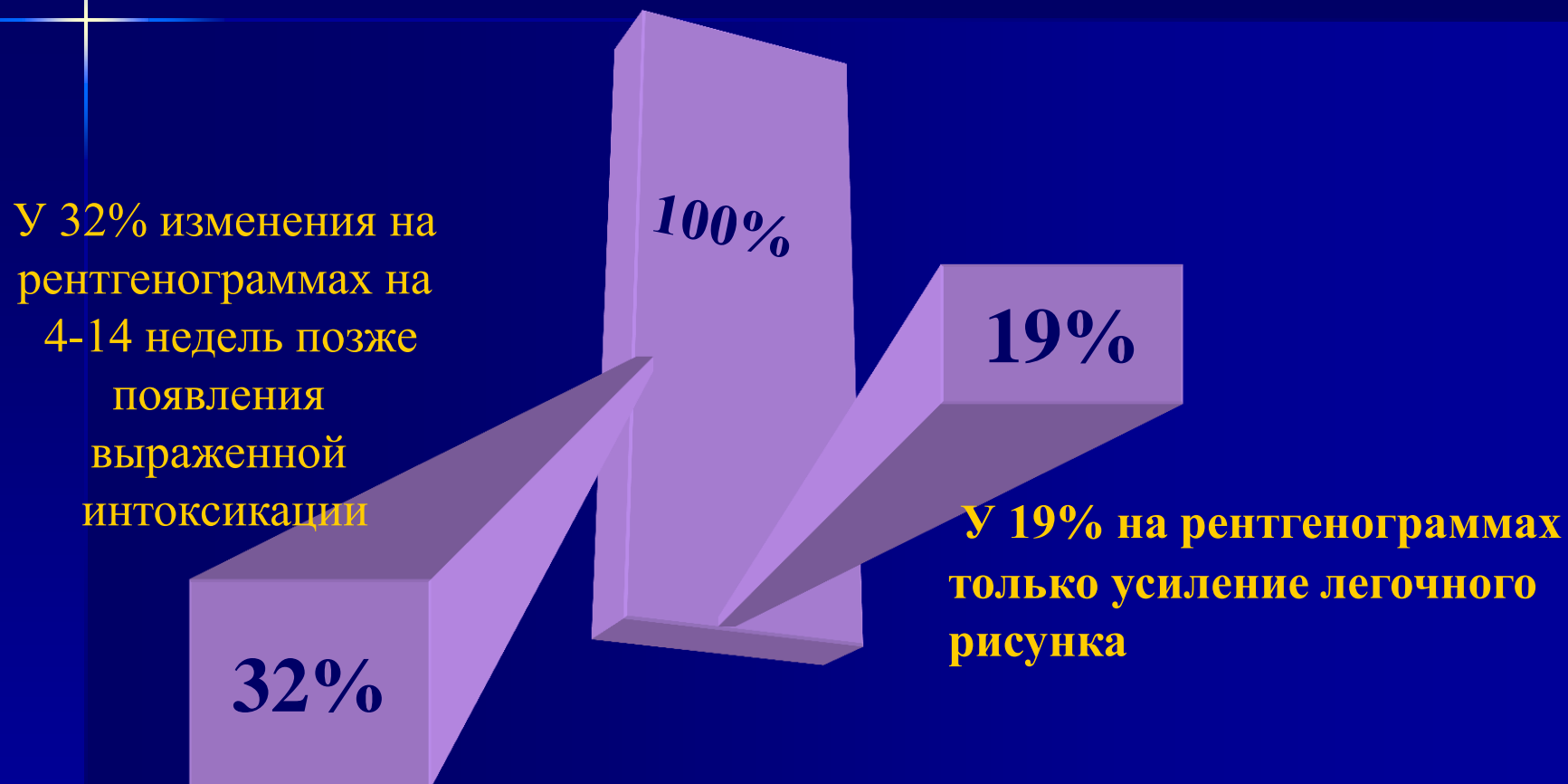
Среди клинических форм туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции преобладают

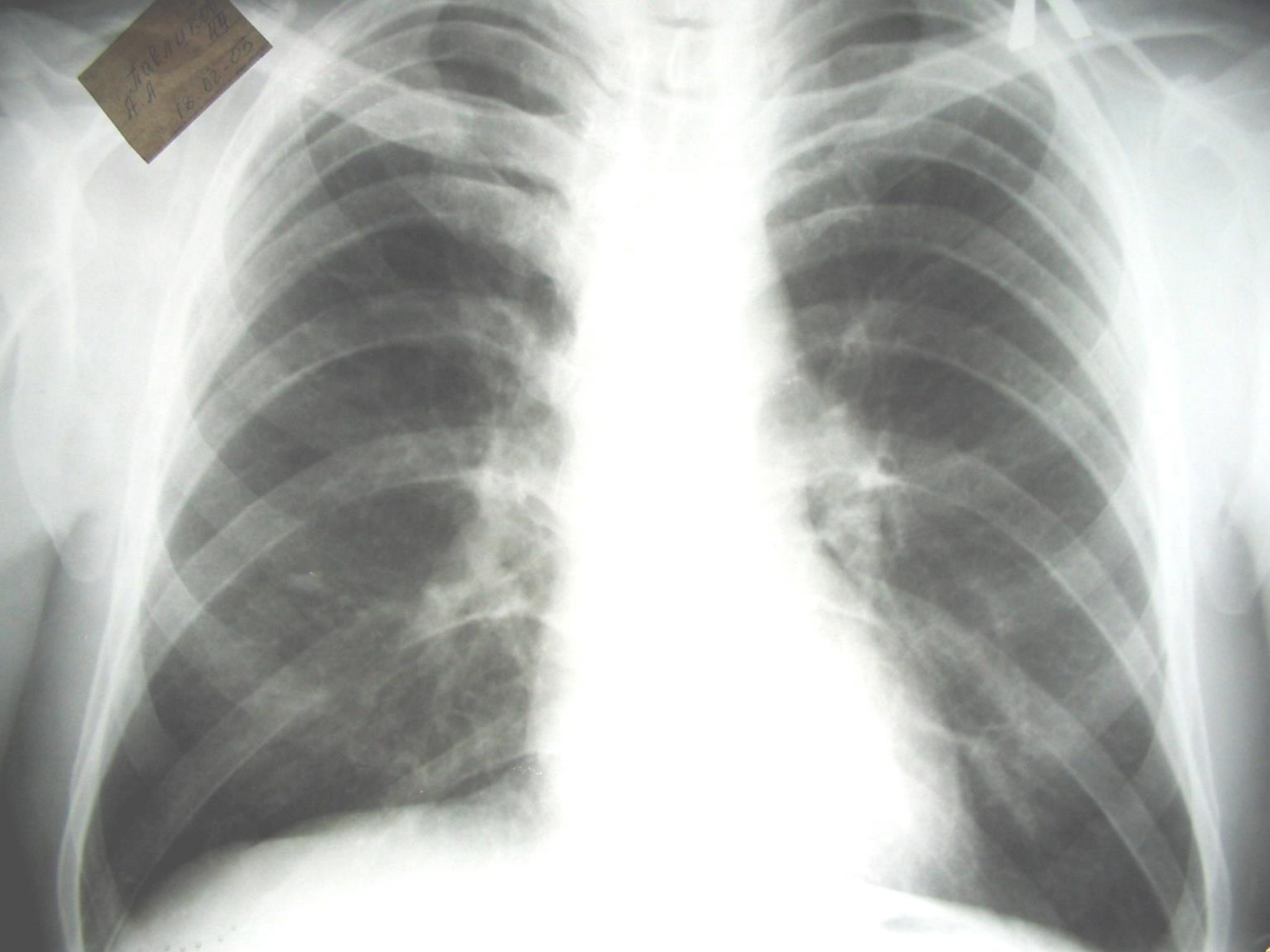
- Диссеминированные процессы
- Поражение внутригрудных лимфатических узлов

Клиническая картина туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

- **Выраженный интоксикационный синдром**
- **Быстрое истощение**
- **Кашель с мокротой нередко отсутствуют**
- **Клиническая картина может опережать рентгенологические проявления легочного туберкулезного процесса на 2 и более месяцев**

На рентгенограммах больных, имевших гематогенно-диссеминированный туберкулез легких на поздних стадия ВИЧ-инфекции





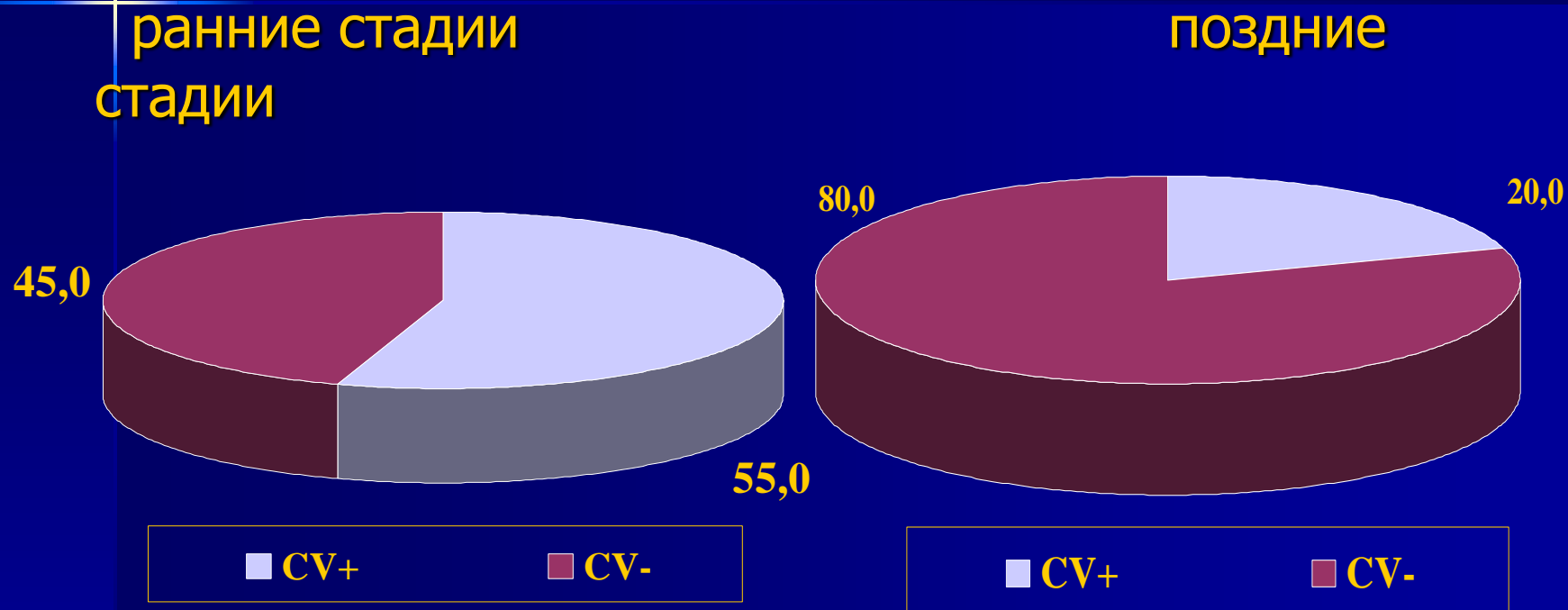
А.А. 18.02.05



Почему туберкулезная диссеминация может не отображаться на рентгенограммах?

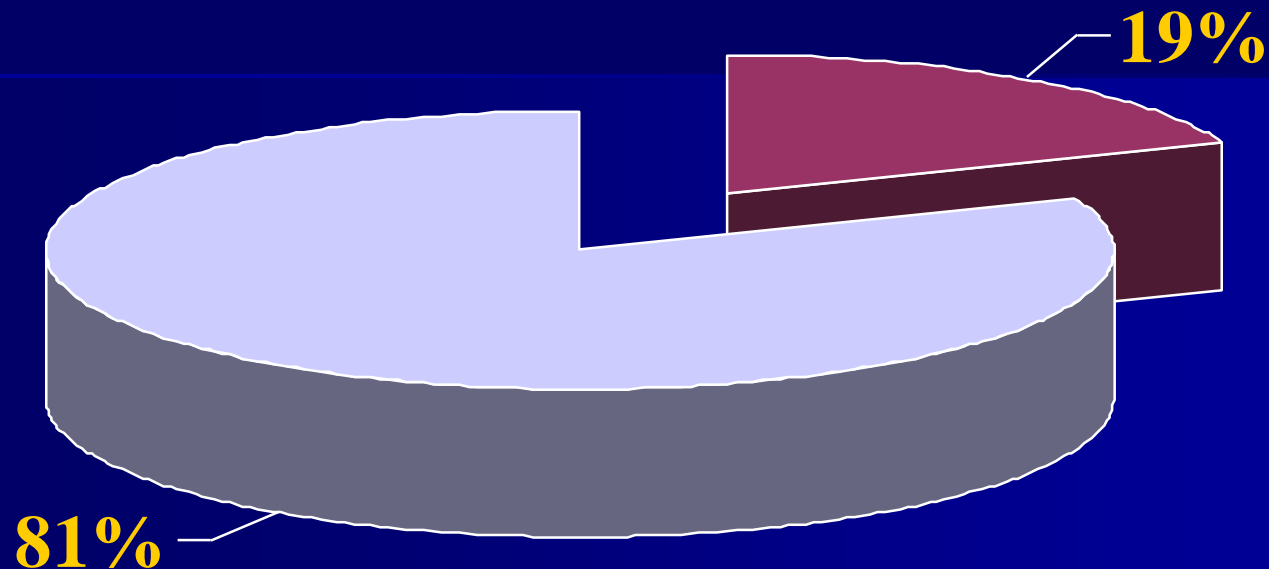
- **Нарушаются процессы формирования туберкулезной гранулемы, являющейся патоморфологическим субстратом очаговых теней на рентгенограмме. В таком случае в тканях обнаруживаются множественные очаги некрозов с большим количеством МБТ в них.**

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (в %)



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

ЧАСТОТА БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ НА ПОЗДНИЙ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (в %)

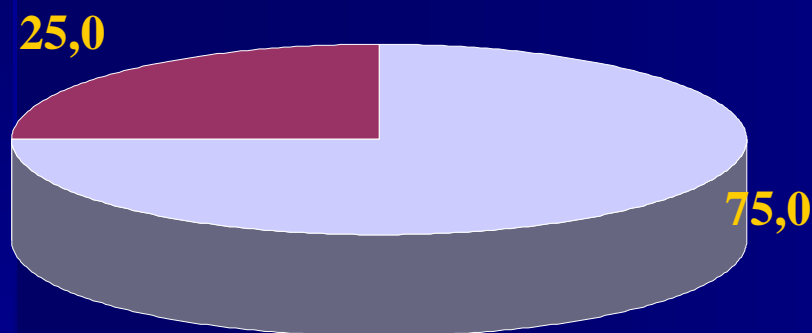


■ число бактериовыделителей

■ бактериовыделение отсутствует

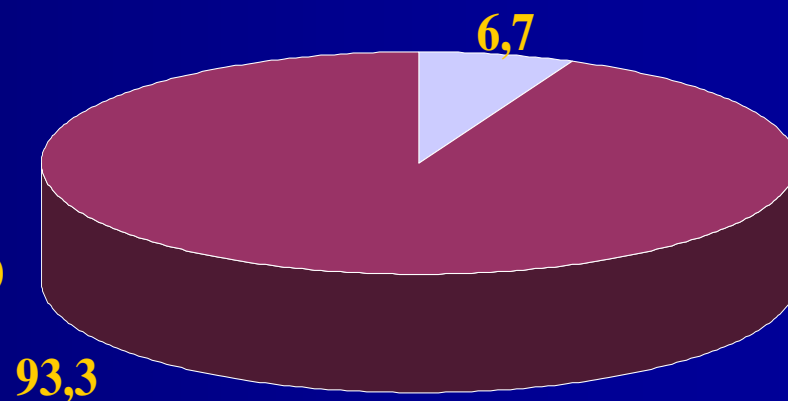
ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ ПРОБ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (В %)

ранние стадии



■ положительная проба
■ отрицательная проба

поздние стадии



■ положительная проба
■ отрицательная проба

Патоморфологические особенности течения внелегочного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ($CD4 \leq 200$ кл/мм³)

- Развивается в рамках генерализованных форм, всегда с вовлечением органов грудной клетки
- Морфологические признаки, не характерные для ТБ: тотальные поля казеоза, имеющего нетипичную структуру, быстрое формирование распада (флегмоны!!).
- МБТ массивно выделяют из пораженного органа при микроскопии и посеве материала или биоптата

Особенности внелегочного туберкулеза по отдельным локализациям

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 казеозного разрушения лимфоузла и формирования свища.
- Выраженный интоксикационный синдром.

Туберкулез периферических лимфоузлов



Туберкулез периферических лимфоузлов



Диагностика ТБ периферических л/у

- Пункционная игловая биопсия л/у !!!
- Полная биопсия увеличенного л/у
 - Мазок - отпечаток л/у (материала) по Цилю-Нильсену
 - Посев биоптата (материала) на МБТ
 - Гистологические (цитологическое для пунктата) исследование
- УЗИ пораженной области

Туберкулез органов брюшной полости

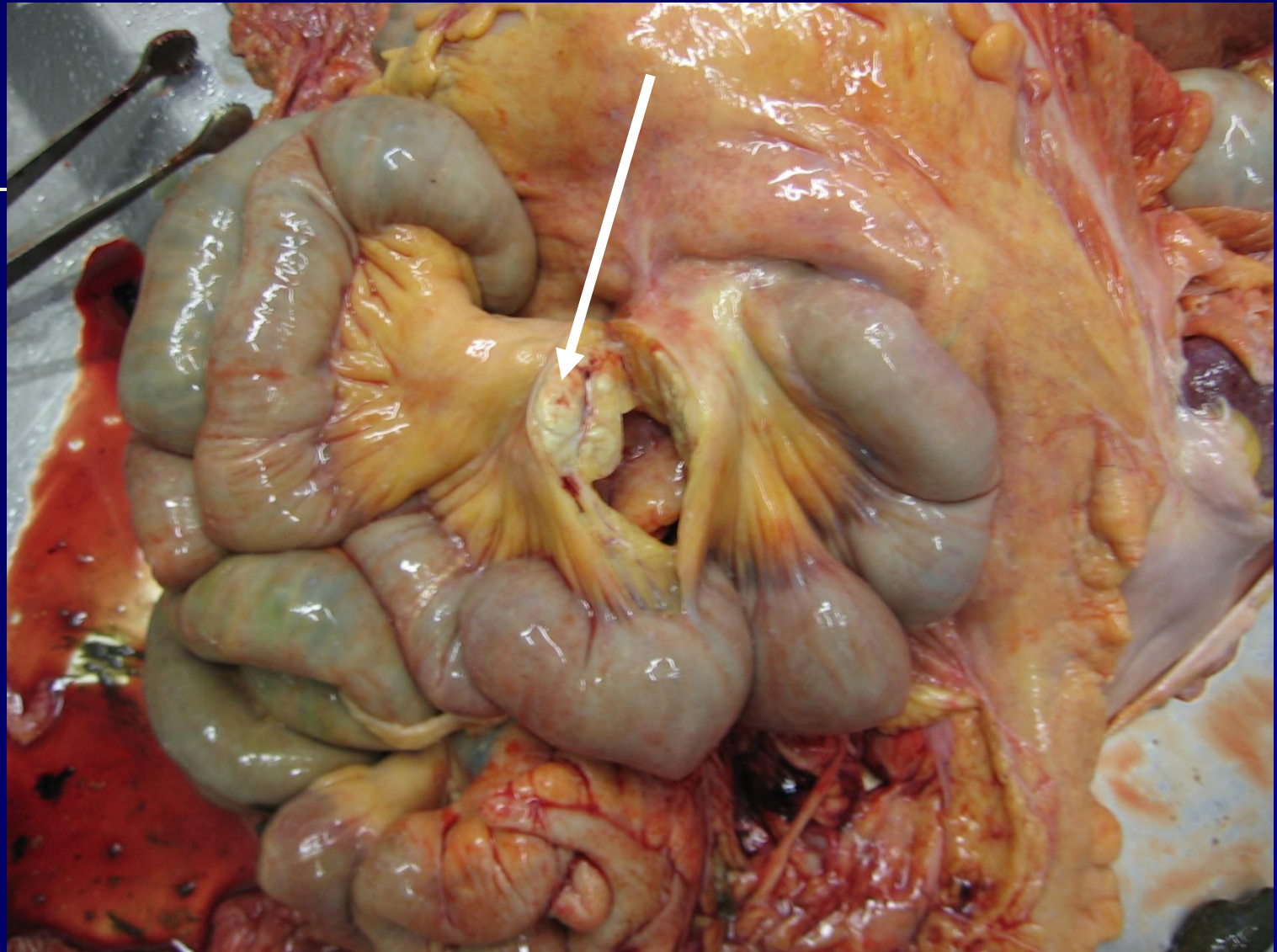
- **Преимущественное поражение лимфоидных органов (селезенка, лимфоузлы)**

- типичные «зоны настороженности»

А. лимфоузлы ворот печени

Б. забрюшинные лимфоузлы

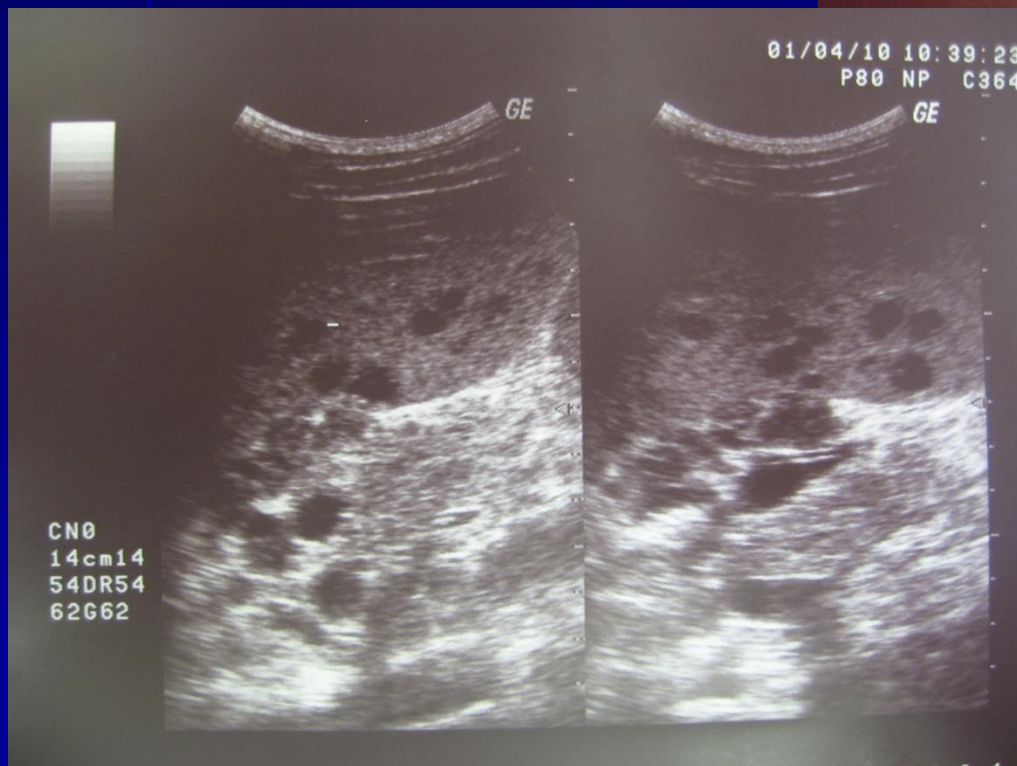
Клинически: боли, вздутие живота, асцит, нарушения стула

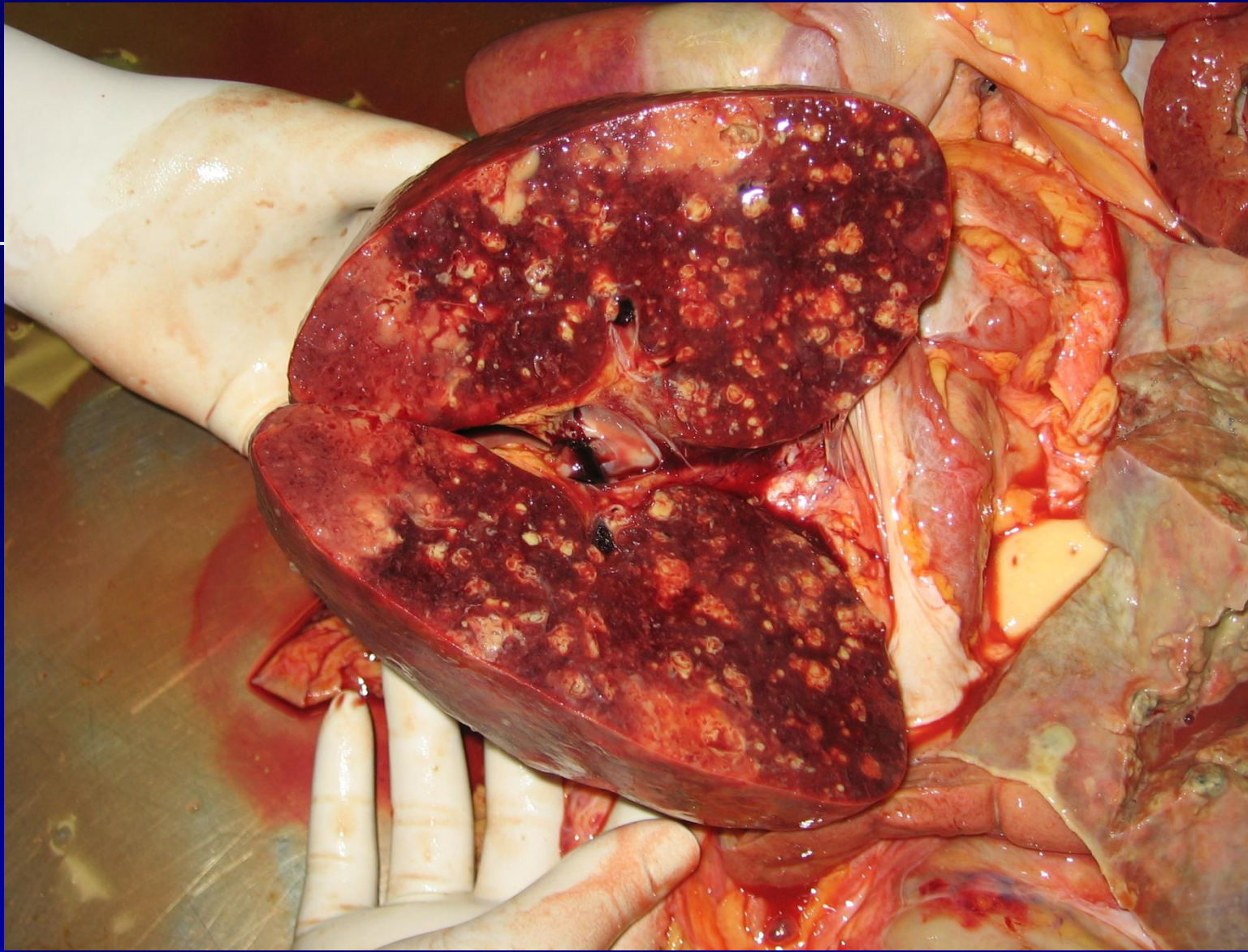


Туберкулезный мезаденит



Туберкулез селезенки





Туберкулез печени

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



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 мочи
- УЗИ, МСКТ, МРТ почек.

Аутопсия. Туберкулез почки



Туберкулез костей и суставов

- Наиболее часто поражается позвоночник. Клиническая картина остеомиелита.
- 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, разряжение/деструкция костной ткани



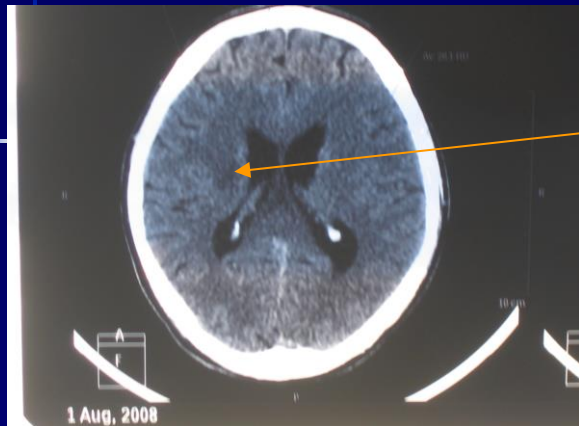
Особенности туберкулеза ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

- Менингиальные симптомы отсутствуют у 1/3 больных
- Поражение черепно-мозговых нервов отсутствует в 2/3 случаях
- У 15% больных отсутствует головная боль, ее эквивалентом выступает неадекватность поведения
- У 13,8% больных на ранних стадиях болезни нарушается сознание до комы

Состав спинномозговой жидкости у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС

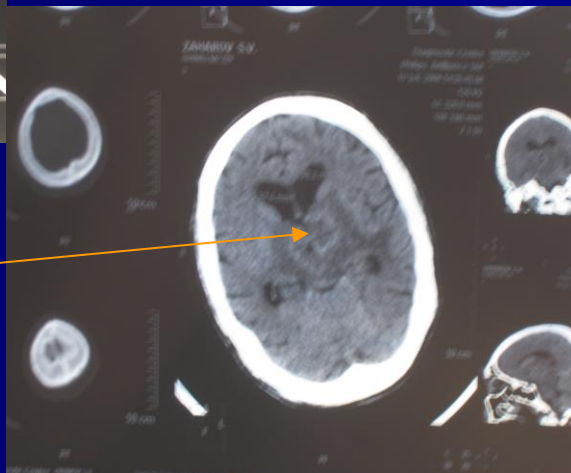
	Классическое течение	ВИЧ+ туберкулез ЦНС
Цитоз, в 1 мкл	50-500, лимфоцитар- ный	у 9,9%- от 1000 до 10423,нейтрофильный, у 4,2% <5
Белок, г\л	1-6	от 0,143 до 13 , в среднем 1,39±1,18
Сахар, ммоль\л	< 2,5	1,8±2,24 , с повышением до 4,6
Хлориды, ммоль\л	< 116	109,4±12,5

Изменения на МСКТ головного мозга при ВИЧ-ассоциированных менингоэнцефалитах

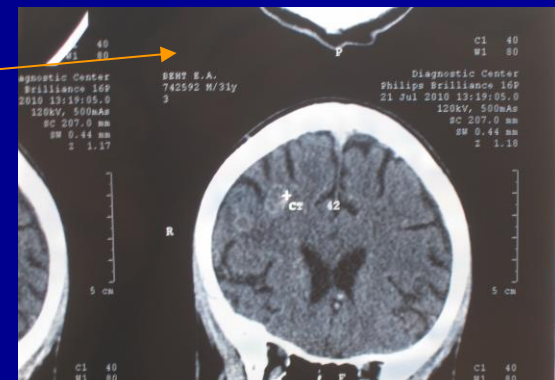


Участки ишемии различной локализации
(у $21,9 \pm 7,3\%$ больных)

Одиночные очаговые
образования, кольцевидно
накапливающие контраст
(у $34,4 \pm 8,4\%$ больных)



Множественные очаговые
образования, кольцевидно
накапливающие контраст
(у $43,7 \pm 8,7\%$ больных)



Диагностика ВИЧ-ТБ без симптомов поражения конкретных органов и систем (лихорадка неясного генеза) 1 этап

- **Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томография средостения**
- **Общий анализ крови и мочи**
- **УЗИ органов брюшной полости**
- **Исследование крови, мочи, мокроты, ликвора, пунктатов на МБТ и ДНК МБТ**

Диагностика ВИЧ-ТБ без симптомов поражения конкретных органов и систем (лихорадка неясного генеза) 2 этап

- **МСКТ грудной клетки**
- **Биопсия пораженного органа**
- **Оценка ответа на лечение антибиотиками широкого спектра действия**

Диагностика ВИЧ-ТБ без симптомов поражения конкретных органов и систем (лихорадка неясного генеза) 3 этап

- **Тест-терапия 4 противотуберкулезными препаратами с оценкой эффекта**

**Инфекционная
больница**

ОЛС

Центр СПИД

1-2 этапы

**Кабинет
референс-диагностики
туберкулезной
больницы**

3 этап

**Стационар
туберкулезной больницы**

**Окончательная
диагностика**

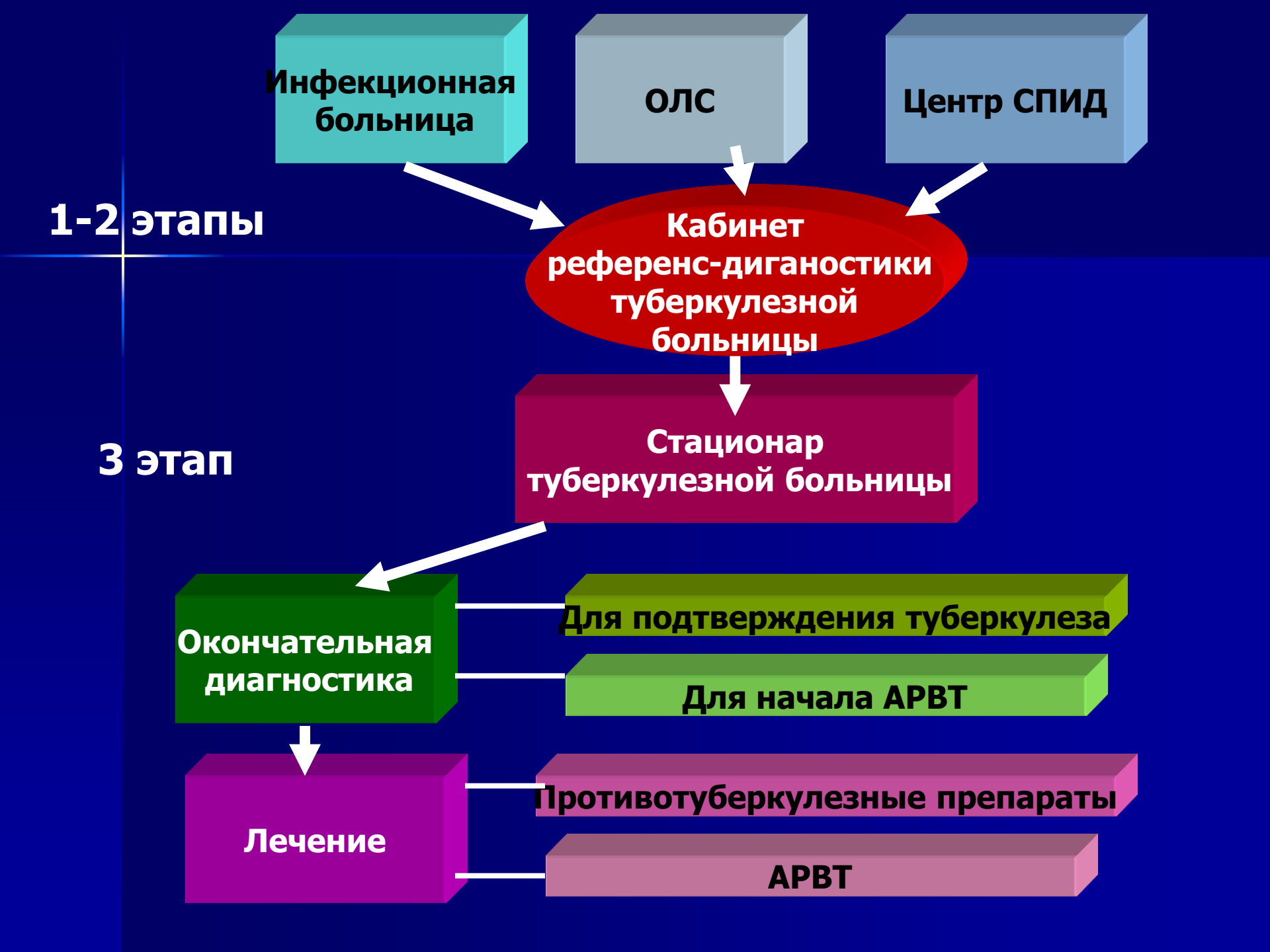
Для подтверждения туберкулеза

Для начала АРВТ

Лечение

Противотуберкулезные препараты

АРВТ



- Был произведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, умерших в стационаре ИОКТБ в 2014г, с впервые выявленным туберкулезом, поступивших в стационар в некурабельном состоянии. Средняя длительность пребывания в стационаре - $5,3 \pm 1,2$ дня

Анамнестические данные.

- Средняя длительность ВИЧ инфекции до развития туберкулеза составила $5,9 \pm 4,7$ лет
- Уровень CD4 лимфоцитов $0,056 \pm 0,01 * 10^9$
- Вирусная нагрузка 313666 ± 252216 к/мл
- Принимал ВААРТ---1 человек
- Регулярное флюорографическое обследование проходило только 20% больных.

- Средняя длительность заболевания до момента поступления в противотуберкулезную больницу составила $4,2 \pm 0,82$ месяца
- У 70% больных болезнь проявлялась яркой клинической симптоматикой в виде высокой лихорадки длительностью в среднем 3 месяца и значительной потерей веса, у 14% отмечалось увеличение периферических лимфоузлов.

- Тем не менее до момента настоящей госпитализации в стационар в крайне тяжелом состоянии по экстренным показаниям, ни один из пациентов не обращался за медицинской помощью.



Спасибо за внимание!